

Curso de Manejo de analgésicos

Bloque avanzado: Rotación de opioides

# Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes

### Introducción

Aunque muchas veces se utiliza de forma indistinta los términos opioide y opiáceo, en realidad tienen significados distintos. **El concepto opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio y entre ellas están, la morfina, la codeína y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivadas de ellas y de la tebaína, otro componente del opio.** Por su parte el término opioide, es más amplio, y se aplica a cualquier sustancia endógena o exógena, agonista y antagonista, que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se unen de manera específica. La palabra narcótico proviene del griego "narkos" y significa "estupor, adormecimiento", en un principio se aplicó a cualquier fármaco que indujera sueño, actualmente es un término que se reserva para un concepto más jurídico policial para designar a las drogas ilegales.

La **Organización Mundial de la Salud (OMS)** considera que el consumo de analgésicos opioides en un país es un indicador eficaz de la forma en que se trata el dolor. En España, durante muchos años, este parámetro ha mostrado valores muy por debajo de la media europea, no obstante, en España el consumo de opioides potentes ha ido creciendo tímidamente en los últimos años, pasando entre 1992 a 2006 de 0,1 Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes a 1,2 DDD/1000 habitantes de, aún estamos lejos de alcanzar las cifras de otros países de nuestro entorno, así mientras en Alemania y Dinamarca existe un consumo de 40 kg anual por millón de habitantes de opioides, en España aún estamos en 15 kg, considerándose como óptimo alcanzar los datos del Reino Unido, 25 kg. Aun así, en el año 2007 España ha pasado del 13<sup>o</sup> puesto en el ranking europeo en el consumo de opioides al 6<sup>o</sup> lugar, sólo detrás de Alemania, Dinamarca, Bélgica, Suiza y Austria.

Las causas de esta infratilización de opioides se encuentran en la opiofobia ancestral, tanto del médico como de los pacientes y familia, la errónea asociación de morfina a muerte inminente y a adicción, desconocimiento del médico de su farmacología, y, lo que es peor, en demasiadas ocasiones, pereza administrativa para formalizar la receta de estupefaciente, actualmente ya desaparecida.

Los tratados internacionales sobre control de opioides especifican que las políticas nacionales deben reconocer que los analgésicos opioides son necesarios para el alivio del dolor, no obstante, muchas leyes no lo consideran así aun desgraciadamente. Ya en 1969 la OMS rompió la peligrosa asociación del uso médico de la morfina a la inevitable aparición de adicción. Esta misma institución sanitaria, afirmó que la tolerancia y dependencia física no constituyen por sí misma una dependencia del fármaco.

En contraposición, en nuestro país se está produciendo un peligroso crecimiento exponencial en el uso de AINEs, pasando entre 1990-2003 de 23,67 DDD a 45,82 DDD por 1000 habitantes, lo que ha supuesto un incremento de costo de 212 millones de euros al año. Pero aparte de este incremento del coste, el exceso de consumo de AINEs nos comporta un serio riesgo para la morbimortalidad de los pacientes, no olvidemos que el 60% de estos pacientes presentan patología concomitante como hipertensión, que se ve agravada por el uso de estos fármacos. Del mismo modo en 2001 se produjo en España 5000 ingresos por hemorragias digestivas de las que 1500 estaban relacionadas con el consumo de AINEs, su uso indiscriminado incrementa el riesgo de insuficiencia renal y 15 de cada 100000 pacientes que lo consumen pueden fallecer por su causa, lo que ocasionó 1000 muertes en 2001.

Este incremento se ha hecho a expensas, fundamentalmente, del uso de ibuprofeno, que viene a representar el 46% del consumo de AINES en España en 2006 (el más consumido ese año). En los últimos años se puede apreciar de forma clara una tendencia hacia un mayor uso de AINE con un perfil de seguridad gastrointestinal más favorable, en detrimento de otros. Así, en 2006, ibuprofeno, diclofenaco y aceclofenaco constituyen casi el 70% del consumo total. Por otra parte, la utilización de piroxicam pasó de constituir el 15,5% del consumo en 1992 a tan solo el 4,0% en 2006.

El dolor crónico supone un elevado coste en los países industrializados, 2,2-2,8% del PIB, lo que en España representa 13000 millones de euros al año. Las causas de este coste son debidas a tratamientos inadecuados, pruebas complementarias innecesarias, abundantes y continuos traslados a los especialistas e ingresos hospitalarios innecesarios y repetidas asistencias a urgencias. Pero aparte de este elevado coste económico y social, el dolor crónico tiene una significativa repercusión personal, afectando a la salud física y psicológica del paciente, a su actividad diaria y a su autonomía individual. Por otra parte, debido a su naturaleza compleja, el éxito a largo plazo de su tratamiento es bastante más difícil que el control del dolor agudo.

Los opioides potentes en la actualidad, se utilizan ampliamente en el tratamiento de todos los tipos de dolor, ya sea agudo, crónico, neuropático o no neuropático, que se origina tanto de procesos oncológicos como no oncológicos, y su aplicación está sustentada por un respaldo experimental extenso y por una gran experiencia clínica, por lo que resulta indispensable conocer ampliamente su farmacología, mecanismo de acción, efectos adversos, precauciones en su uso e indicaciones.

## Farmacología de opioides potentes

### Evolución histórica

**El dolor es síntoma más penoso que acompaña a la humanidad desde su propia existencia. Intentar calmarlo ha sido una de las búsquedas más constantes del ser humano.**

Las preparaciones curativas obtenidas de la planta de la amapola (*Papaver somniferum*), de la que se extrae el opio, han sido utilizadas desde hace cientos de años para aliviar el dolor. Aunque es difícil esclarecer cuándo y dónde se empezaron a cultivar amapolas, su cultivo está documentado ya en Mesopotamia (3400 AC). Los sumerios la referían como la planta de la felicidad (*Hul Gil*). El cultivo de la amapola pasó de los sumerios a los asirios, continuó con los babilonios y finalmente su conocimiento se propagó a las culturas de la Europa Mediterránea y del resto de Asia.



Figura 1: *Papaver Somniferum*

En Egipto se recogen datos de su uso en el papiro Ebers. En Grecia, Hipócrates (460 AC), "padre de la medicina", reconoció su uso como narcótico para enfermos terminales, como analgésico e incluso como sedación para intervenciones quirúrgicas. Homero en *La Odisea* (S VIII a.c.) habla de una droga procedente de Egipto que alivia el dolor y el sufrimiento. Precisamente, es del país heleno de donde proviene el término "Opio". Opos significa jugo, el jugo de la amapola.

Su uso se extendió a la civilización romana, donde al dios del sueño, Somnus, se le representaba con un cuerno lleno de cápsulas de amapolas. Fue muy utilizada por Galeno para aliviar dolores de cabeza, cólicos o diarreas. El consumo de opio se extendió entre la clase alta romana y fueron Augusto y Nerón dos de los máximos consumidores de opio.

En la **medicina árabe**, **Avicena** —en 1.020— consideró el opio como el más poderoso de los estupefacientes. En su obra principal, *Canon*, explicaba cómo prepararlo y sus diversos usos. Fue también empleado por Albucazim, médico del Califa Abderramán, mezclado con cilantro.

En **Europa**, en el **siglo IX**, **Códex de Montecasio** describe por primera vez el uso de la Esponja Somnifera, método analgésico que perfecciona en el siglo XII la Escuela Salernitana de Hugo de Luca y Teodorico de Borgogni. Este sistema consistía en introducir una esponja en una infusión de opio, estramonio, zumo de moras, cáñamo, mandrágora y acónito. Posteriormente, se secaba y, al añadirle agua caliente, desprendía unos vapores que inhalados por el paciente producía una placentera somnolencia.

**Paracelso** en el **S XVI** promovió el uso de una bebida que contenía opio y a la que llamó Láudano (del latín *Ladanum*, goma resinosa) y la calificó como "piedra de la inmortalidad". Pero no fue hasta el S XVII que se popularizó su uso gracias al médico inglés Thomas Sydenham que perfeccionó el láudano dándole su nombre, Láudano de Sydenham, compuesto por una libra de vino de Málaga, una onza de azafrán y un dracma de polvo de canela y opio. Esta es, sin duda, la aportación más importante a la terapia del dolor durante el Barroco. El llamado "Hipócrates inglés" llegó a afirmar: "Entre los remedios que Dios todopoderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio".

En **Francia** en el **siglo XVII**, un **barbero**, **Cristhian Bailly**, consiguió dormir a un paciente para realizarle una extracción suministrándole un jarabe compuesto por distintas hierbas. El profesor de la Facultad de Medicina de París Guy Patin denunció el uso de estas "peligrosas pótimas" y, de este modo, quedó en desuso el empleo de belladona, beleño y mandrágora. Así se convirtió el opio en el único remedio para el dolor.

El **holandés Van Helmont** fue perseguido por la Inquisición por su extremada afición a prescribir el zumo de adormidera, lo que le valió el sobrenombre de doctor Opiatus. Es a este holandés al que se le debe la acuñación del término "gas". Al estudiar los vapores que emanaban de la combustión del carbón vegetal, buscando algún patrón simétrico, comprobó la anarquía con la que se formaba el humo, por lo que le bautizó con la palabra griega "Caos", que deformado por la lengua flamenca degeneró en gas.

## Farmacología de opioides potentes



Figura 2: Papiro de Ebers, Hipócrates, Láudano de Sydenham y Van Helmont

Alrededor del año 1.500, los portugueses introdujeron en Europa el hábito de fumar opio. **Ya para inicios del siglo XVII, barcos de Elizabeth I transportaban opio a Inglaterra** y a mediados del mismo siglo la Compañía Inglesa de las Indias Orientales tomó el control de la producción de opio en la India asumiendo, en 1793, el monopolio del mercado del opio.

**El opio es, junto con los productos de la fermentación alcohólica, una de las primeras sustancias psicoactivas que el hombre ha empleado con efecto recreativo y lúdico. De este modo, junto a su uso terapéutico, fue creciendo paralelamente su abuso.** En Europa las primeras referencias a su adicción aparecen en el S XVIII, mientras que en China los problemas de toxicomanía se vislumbran en el S XIX. En tan solo 28 años aumentó el número de opiómanos en 6.000%. El intento del Gobierno chino de limitar el consumo finalizó con las dos Guerras del Opio (1839-1842 y 1856-1858). La publicación en Inglaterra del ensayo "Confesiones de un inglés consumidor de opio" de Tomas Quincy generalizó el uso hedonístico en Europa.



Figura 3: La guerra del opio, consumo recreativo de opio

**Linneo (1707-1778)** clasificó a la amapola como **Papaver somniferum –inductora de sueño–** en su libro Genera Plantarum (1737).

En 1803, el farmacólogo alemán **W. Sertürner (1783-1841)** purificó a la morfina, que es el principal constituyente alcaloide de los extractos de opio y el responsable de producir su efecto analgésico. Trató el opio con amoníaco y lo purificó con ácido sulfúrico y alcohol, encontrando así su principio activo al que denominó **Principium Somniferum Opii y, posteriormente, por el nombre más eufónico de Morfium en honor a Morfeo –dios del sueño–**. La morfina es la primera sustancia química pura aislada e identificada como el principio activo de un producto natural, representa el 15% del peso total del opio. Con el tiempo se llegaron a aislar otros componentes del opio como la codeína o metilmorfina (0,5% del peso en opio), importante sustancia con efectos antitusígenos, débil analgesia y ligeramente adictiva; la tebaina, dimetilmorfina (1% de peso) con efectos anticonvulsivantes y no analgésicos; la papaverina (1%) con propiedades relajantes musculares; y la noscapina (10%) con propiedades antitusígenas.



Figura 4: F. Serturmer aisló por primera vez el principal componente del opio

En 1827, **E. Merck & Company, de Darmstadt en Alemania**, inició la producción y comercialización de la morfina.

En 1853, la esposa de un médico de Edimburgo llamado Alexander Wood padecía un cáncer incurable e inyectó, por primera vez, morfina a su

## Farmacología de opioides potentes

esposa, mediante una aguja hipodérmica. Tres años después, se abrió la primera fábrica de agujas hipodérmica en Estados Unidos y la morfina desplaza definitivamente al opio en el mundo occidental. De este modo, se convierte en el analgésico por excelencia. Un número elevado de personajes ilustres abusaron de esta "droga mágica": Bismark, Halstead, el Emperador Maximiliano, y Byron, entre ellos. En la Guerra civil norteamericana y en la guerra franco prusiana, la morfina era empleada masivamente para aliviar el sufrimiento de los heridos. Nació de esta manera la *Army disease*, es decir, la drogodependencia de más de un millón y medio de soldados.

En 1874, el químico londinense **Alder Wright descubrió la heroína**. En 1898, **Strube publicó los resultados de la heroína en el tratamiento de la tuberculosis**. En ese mismo año fue comercializada como antitusígeno por la compañía **Bayer**. En 1924, la producción o posesión de heroína fue declarada ilegal en los Estados Unidos. Aun así, años después, en 1971, entre el 10 y 15% de los soldados norteamericanos que participaron en la Guerra de Vietnam eran adictos a la heroína.

En los albores del S XX merece resaltar el uso de la llamada Solución Brompton, cuyo nombre procede del hospital Brompton Chest de Londres, donde se empleaba para el tratamiento de dolores neoplásicos en pacientes terminales y se obtenían mezclando las sales de morfina con otros estupefacientes a dosis fijas. La formulación de las soluciones Brompton incluye las citadas sales de morfina y, además, suele contener en su composición alcohol (etanol 96° o en forma de ginebra, como bactericida y saborizante) y jarabe simple (saborizante). No fue sino hasta 1925 cuando Gulland y Robinson demostraron la estructura química de la morfina. Durante la Segunda Guerra Mundial, el laboratorio alemán Axis sintetizó la metadona, denominada originalmente Dolofina en honor a Adolf Hitler.

Desde entonces, se han producido distintas sustancias químicas derivadas de la morfina y se inició el descubrimiento de los opioides endógenos, así como de distintos compuestos capaces de antagonizar su actividad, abriendo uno de los campos de mayor interés en la neurociencia contemporánea.

## Farmacología de opioides potentes

### Sistema opioide endógeno: Péptidos y Receptores opioides

El sistema opioide está compuesto por péptidos opioides endógenos y receptores opioides. Este sistema tiene varias funciones. La más conocida de ellas es la modulación inhibitoria de la sensación nociceptiva. El sistema opioide también se ha identificado en otros tejidos como en el sistema inmune, en las células cromafines y en el tejido reproductivo, pero allí sus funciones aún no son bien conocidas. (Figura 5)

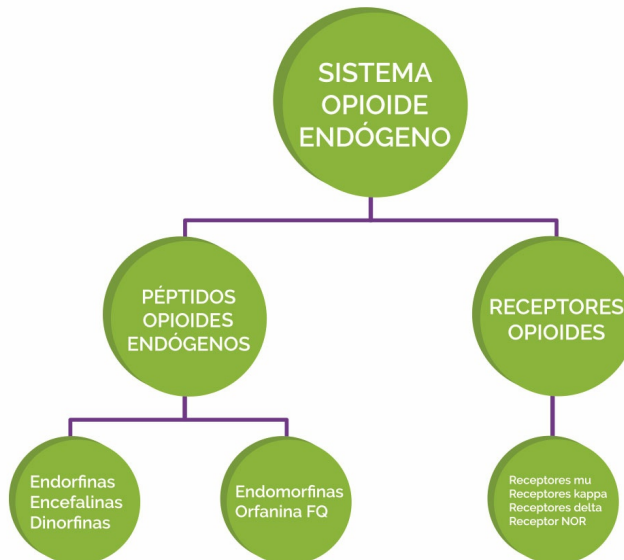


Figura 5: Sistema opioide endógeno, péptidos y receptores opioides

#### Péptidos opioides

La idea de que en los animales superiores existen receptores a opioides deriva del descubrimiento de que la naloxona desplaza a la morfina de sus sitios de unión. Estos resultados fueron corroborados cuando se demostró la presencia de receptores opioides en el íleon de la cobaya y en el conducto deferente del ratón.

Estudios posteriores demostraron que la estimulación de la sustancia gris periacueductal producía analgesia, resultados que llevaron a pensar que existía en él una sustancia endógena "similar a la morfina" y que el efecto de la morfina era revertido por la administración de naloxona.

Con el fin de buscar ese ligando endógeno del receptor opioide, en **1975**, se aisló a partir del cerebro de cerdo una sustancia que en el íleon de la cobaya producía efectos similares a los de la morfina. Se trataba de oligopéptidos que difieren sólo en el aminoácido **C-terminal que, por encontrarse en el cerebro, fueron denominadas encefalinas: metionina-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) y leucina-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu).**

Posteriormente se identificó una sustancia de tipo polipeptídico (31 aminoácidos) en la hipófisis del bovino a la que denominaron Beta-Endorfina con potente efecto analgésico. Finalmente, **se descubrió una tercera clase de péptidos opioides, las dinorfinas (17 aminoácidos)**

Por tanto, se han identificado tres familias distintas de opioides endógenos: **encefalinas, endorfinas y dinorfinas**. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica.

Como se ha explicado anteriormente, los péptidos neuroactivos son sintetizados a partir de moléculas precursoras. Se han identificado cuatro proteínas precursoras de los péptidos opioides: la proopiomelanocortina (POMC) precursora de las endorfinas, la proencefalina A (PENK) precursora de las encefalinas y la prodinorfina o proencefalina B (PDYN) precursora de las dinorfinas y, recientemente, se encontró a la pronociceptina/orfanina FQ (PNOC).

De la proopiomelanocortina también se genera la hormona adenocorticotrópica (**ACTH**), la hormona estimulante de los melanocitos ( **$\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH**) y la beta lipotropina ( **$\beta$ -LPH**), las cuales no tienen actividad opioide.

Los péptidos opioides no se confinan solamente al sistema nervioso central (SNC). La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC. Se han detectado concentraciones altas en el núcleo arqueado que continúan con amplitud hacia las áreas límbicas y del tallo encefálico y hacia la médula espinal. La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor. Los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares del páncreas.

Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC y, en muchos casos, se les detecta juntos. Aunque cada familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones, se expresa más de una familia dentro de la misma neurona. Tiene una implicación muy especial que los péptidos de la proencefalina se encuentren en las áreas del SNC que están relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y sustancia gris periacueductal). Participan también en la modulación de la conducta afectiva, distribuyéndose en las siguientes estructuras: amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral; y en la regulación del control motor (núcleo caudado y globus pálido). Se distribuyen y participan también en la regulación del sistema nervioso autónomo

## Farmacología de opioides potentes

(en bulbo raquídeo) y en la eminencia media modulan funciones neuroendocrinas.

Los péptidos de naturaleza opioide producidos por la proencefalina (**Leu-encefalina** y **Met-encefalina**) se encuentran ampliamente distribuidos en el sistema nervioso, desde la corteza hasta la médula espinal. Se localizan ante todo en las interneuronas con axones cortos. También se hallan en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y en las glándulas exocrinas de estómago e intestinos.

También se han identificado otros péptidos opioides endógenos como la nociceptina, también llamada orfanina FQ, cuyo receptor específico es el ORL-1 (opioid receptor like 1). Tienen una distribución amplia en el SNC, principalmente en núcleos olfatorios, bulbo, pedúnculos cerebrales, médula espinal y retina, lo que evidencia su participación en diversas funciones cerebrales. La administración de orfanina puede producir hiperalgesia, alodinia o analgesia, dependiendo de la dosis y vía de administración, así como ansiedad, alteración de la memoria y modulación neuroendocrina. Su precursor es la prepronociceptina (PPNOC).

Finalmente, a través de investigaciones en bovinos, se han identificado efectos farmacológicos, respuestas fisiológicas y conductuales de dos nuevas sustancias peptídicas de naturaleza opioide denominadas endomorfinas. Las endomorfinas son dos péptidos opioides, clasificados como endomorfin **a-1 (EM1, Tyr-Pro-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>)** y **endomorfin-2 (EM2, Tyr-Pro-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>)**, cuyas secuencias peptídicas fueron identificadas en 1997. Estudios farmacocinéticos demostraron que estos péptidos se unen con alta afinidad de unión al receptor opioide  $\mu$  en relación con su capacidad de unión a otros subtipos de receptores opioides (**kappa [k]**, **delta [d]**), previamente identificados en el SNC de mamíferos. Ambos péptidos están compuestos por cuatro aminoácidos y son estructuralmente distintos de las demás sustancias opioides endógenas conocidas y que estos tienen actividad antinociceptiva a nivel central en las vías descendentes y a nivel local en todas las áreas del cuerpo de los pacientes donde se encuentren receptores opiáceo. (Tabla I)

### Precusores de los opioides endógenos

<b>s POMC</b>
Met-Encefalina
$\beta$ -endorfinas
ACTH
$\beta$ -lipoproteínas
<b>s Proencefalinas</b>
Met-encefalina
Leu-encefalina
<b>s Pro-dinorfinas</b>
Leu-encefalina
Dinorfina

Tabla I: Precusores opioides endógenos

### Receptores opioides

La existencia de una gran diversidad de ligando opioides endógenos y de compuestos sintéticos con actividad opioide sugería la posibilidad de que pudieran existir más de un receptor opioide.

Existen diversos tipos de receptores a opioides. Inicialmente se propusieron **tres tipos de receptores:  $\mu$ , para los receptores a los que se unen compuestos similares a la morfina;  $\kappa$ , para los receptores a los que se unen compuestos como la ketazocina, y  $\gamma$ , para los receptores a los que se unen drogas como la N-alilnormetazocina.**

Además de estos receptores, **posteriormente, se aportaron evidencias de un cuarto receptor al que denominaron  $\delta$** . Estudios posteriores corroboraron que los receptores  $\mu$  (**MOR**),  $\delta$  (**DOR**) y  $\kappa$  (**KOR**) (**Mu, Delta y Kappa**) eran sitios de unión específicos y que se encontraban ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central de diferentes especies animales. Para los receptores  $\gamma$  no existen evidencias tan claras de su existencia y han quedado desechados de la clasificación principal.

Se han definido dos subclases de receptores  $\mu$  (se ha clonado un tercer subtipo) y tres subclases del receptor  $\kappa$ . Como se ha comentado, el Receptor Péptido nociceptina/orfanina FQ (ORL 1) ha sido descrito como el cuarto miembro de la familia de receptores opioides. Aunque a nivel molecular y funcional comparte semejanzas con los receptores opioides clásicos, desde una perspectiva farmacológica del receptor ORL 1, es considerado una rama no opioide de la familia de los receptores opioides.

Aunque todos ellos presentan una gran similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteína G, poseen distintos ligando exógenos y producen algunas acciones similares y otras distintas. Su acoplamiento con los péptidos endógenos hace que modulen conductancias de canales iónicos en la membrana celular modificando así la excitabilidad celular. Sus acciones a nivel celular son mediadas por segundos mensajeros cuya activación produce muy diversas modificaciones tanto de la excitabilidad celular como del metabolismo y la expresión genética.

Los opioides pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o en varios de los receptores opioides. Los opioides exógenos presentan el llamado dualismo farmacológico. Este fenómeno consiste en que dos fármacos opioides actuando sobre receptores distintos ( $\mu$ ,  $\kappa$ ) ejercen el mismo efecto farmacológico, por ejemplo, analgesia. Pero estos mismos fármacos pueden actuar como agonista en un receptor y agonista parcial o antagonista sobre el otro, siendo el resultado de su interacción distinto.

El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas. Entre ellas, se incluyen la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al

## Farmacología de opioides potentes

estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, de la endocrina, de la autonómica, del aprendizaje y de la memoria. Tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y adicción.

Los receptores opioides representan el sustrato neurobiológico común que intervienen en las propiedades reforzadoras de la mayoría de las drogas de abuso, así como la dependencia física.

- El receptor  $\mu$  se define como el sitio de alta afinidad en el que los opioides producen analgesia, aumento del tono muscular, constipación, oliguria, fuerte depresión respiratoria e intensa dependencia física. La morfina y la mayor parte de los opioides utilizados en la clínica se unen principalmente al receptor  $\mu$  y sus efectos son antagonizados por la naloxona. Existen dos tipos de receptores  $\mu$ : el  $\mu_1$ , de alta afinidad a la morfina y que se encuentra principalmente en el SNS, y el  $\mu_2$ , de baja afinidad a la morfina y descrito en el sistema nervioso periférico, que es el responsable de la depresión respiratoria y del estreñimiento por inhibición del tránsito intestinal. Presenta alta afinidad por las endomorfinas y, en menor grado, por las encefalinas. La Beta-Endorfina se une de forma potente. Se ha clonado un tercer subtipo de receptor  $\mu$ , el receptor  $\mu_3$ , que parece específico para la unión de morfina endógena. La activación de receptores  $\mu$  produce una modulación inhibitoria de las corrientes de calcio dependientes de voltaje, modulando así la liberación de otros neurotransmisores.
- El receptor  $\delta$  presenta alta afinidad por las encefalinas y baja por la dinorfina, lo que sugiere que la encefalina es el ligando endógeno de este receptor. La Beta-Endorfina se une de forma potente y, en menor grado, en el receptor  $\kappa$ . No están claras las consecuencias de la estimulación de los receptores delta de los opioides con la morfina y agonistas de los opioides del tipo de ésta en el ser humano. Sin embargo, la estimulación de los receptores delta produce analgesia espinal y efectos de refuerzo positivo (potenciación) a nivel de los sitios suprarraquídeos y antinocicepción para los estímulos térmicos a nivel de los sitios raquídeos.
- El receptor  $\kappa$  participa en funciones como la diuresis, la nocicepción, alimentación y secreciones endocrinas. Los péptidos derivados de la prodinorfina exhiben una actividad potente sobre este receptor, mientras que la encefalina tiene escasa actividad, por lo que sugiere que los péptidos derivados de la prodinorfina (dinorfina) pueden ser los neurotransmisores endógenos afines al receptor  $\kappa$ . Los fármacos que interactúan de manera selectiva con los receptores kappa producen una analgesia espinal que no disminuye en los animales que se han vuelto tolerantes a los agonistas  $\mu$ . Actúan principalmente a nivel de la médula espinal y producen miosis y depresión respiratoria similar a los agonistas  $\mu$ . En vez de euforia, los agonistas kappa tienen efectos psicomiméticos disfóricos (sensaciones de desorientación, miedo, ansiedad y despersonalización). Algunas drogas agonistas de estos receptores tienen un notable potencial alucinógeno (Tablas II y III).

### Receptores opioides clásicos

Subtipo de Receptor	Funciones	Afinidad por Péptidos Opioides Endógenos
$\mu$ (mu)	Analgesia espinal y supraespinal, sedación, inhibición e la respiración, tránsito GI lento, modulación de liberación y neurotransmisión neuronal.	Endorfinas > Encefalinas > Dinorfinas
$\delta$ (delta)	Analgesia espinal y supraespinal, modulación de liberación y neurotransmisión hormonal.	Endorfinas > Encefalinas > Dinorfinas
$\kappa$ (kappa)	Analgesia espinal efectos psicomiméticos, tránsito GI lento.	Dinorfinas >> Endorfinas y Encefalinas

Tabla II: Receptores opioides clásicos

### Resumen del sistema endógeno opioide

Familia	Transmisores	Receptores	Analgesia
Encefalinas	Met, Leu-encefalinas	$\delta > \mu$	Espinal Supraespinal Periférica
Endorfinas	$\beta$ endorfina	$\mu, \delta >> \kappa$	Supraespinal periférica ¿?
Dinorfinas	Dinorfina A, B	$\kappa >> \mu$	Espinal Supraespinal
Endomorfinas	Endomorfina 1,2	$\mu >> \kappa$	Espinal Supraespinal
Orfanina FQ	Nociceptina	ORL 1	Espinal Supraespinal Hiperanalgesia

Tabla III: Resumen del sistema opioide endógeno



## Farmacología de opioides potentes

### Mecanismo de acción, clasificación, farmacología y efectos indeseables de los opioides potentes

- [Clasificación](#)
- [Farmacología](#)
- [Efectos farmacológicos indeseables](#)

## Farmacología de opioides potentes

### Mecanismo de acción

La percepción de los estímulos dolorosos implica la participación de varias estructuras neurales, desde los terminales periféricos hasta las zonas somatosensoriales de la corteza cerebral, cada una de las cuales intervienen en mecanismos modulatorios muy diversos y es objeto también de otros sistemas reguladores.

Los analgésicos opioides producen analgesia fisiológica pues simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, se unen a sitios específicos denominados receptores opioides localizados dentro y fuera del SNC. **En el SNC se encuentran en el nivel pre y postsináptico, en la región medular (espinal) y supramedular (supraespinal).** Esta activación de los receptores opioides, por tanto, se produce a nivel espinal, supraespinal y periférico. La administración de opioides exógenos ha demostrado la existencia de receptores periféricos activos funcionalmente. Están localizados en la raíz dorsal de los ganglios espinales, en los terminales centrales de las neuronas aferentes primarias y en las fibras periféricas y sus terminales. La administración intraarticular de morfina produce analgesia durante 48 horas reversible con naloxona. El principal efecto de los opioides es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor.

#### Un resumen breve del mecanismo de acción de los opioides sugiere que estos fármacos logran la analgesia gracias a su interacción en cuatro localizaciones principales:

- Activando los receptores opioides en el mesencéfalo y poniendo en marcha los sistemas inhibidores descendentes. Con la activación de los receptores del sistema límbico y córtex adyacente, los opioides disminuyen la capacidad para integrar el componente emocional subjetivo que acompaña al dolor.
- Activando los receptores opioides en las células de transmisión del dolor de segundo orden para prevenir la transmisión ascendente de la señal del dolor.
- Activando los receptores opioides en las terminales centrales de las fibras C en la médula espinal.
- Activando los receptores opioides en la periferia para inhibir la activación de los nociceptores e inhibir las células que podrían liberar mediadores de la inflamación

Bases bioquímicas y electrofisiológicas: En la membrana celular los receptores opioides se acoplan con una proteína específica (**Proteína G**). Ésta tiene una porción exterior proyectada a la parte externa de la membrana que facilita el acceso a la célula de opioides endógenos y exógenos, y una porción proyectada al interior. Al unirse el opioide al receptor, se produce un cambio estructural que facilita el acoplamiento entre proteína G y el receptor.

En condiciones de reposo, el adenilato de ciclasa convierte el trifosfato de adenosina en monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El AMPc **actúa como segundo mensajero en el interior de la célula, iniciando varios acontecimientos, como la activación de las cinasas proteicas y de las proteínas de transcripción génicas.** La inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa induce un descenso en el AMPc.

Por tanto, tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilil ciclasa, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA (*Protein cinasa A*). Esto induce una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor (sustancia P, glutamato y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina). También se produce la apertura de canales de potasio de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y, como consecuencia de ello, una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias. (Figuras 6,7)

## Farmacología de opioides potentes

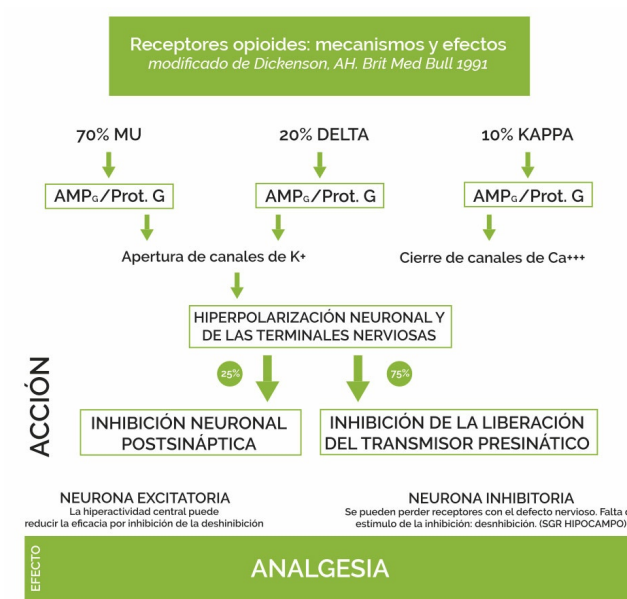


Figura 6: Resumen de mecanismo de acción y efectos de los receptores opioides

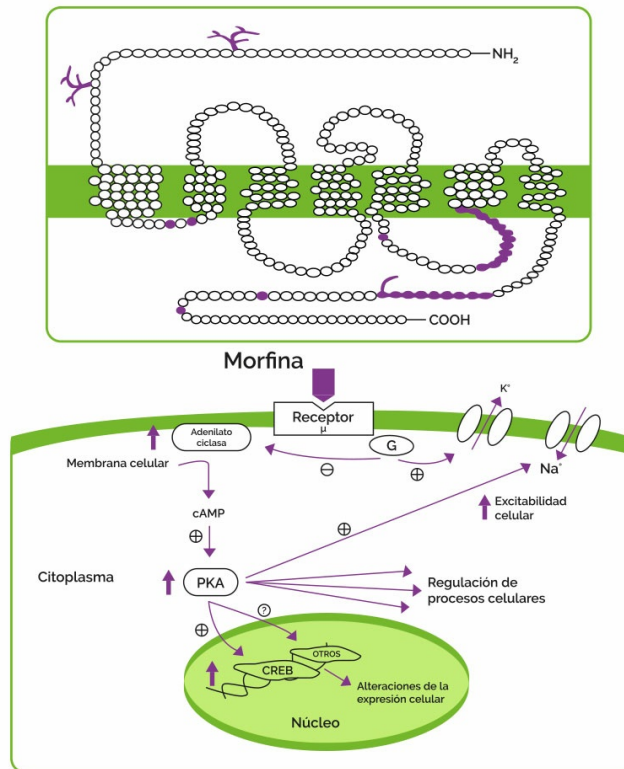


Figura 7: Mecanismo de acción sistema opioide endógeno

La administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de la expresión génica que son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia.

## Farmacología de opioides potentes

### Clasificación

Los opioides se pueden clasificar según su potencia analgésica, según su origen químico y según su acción y efectos sobre el tipo de receptor en donde se fija e interactúa.

#### Clasificación opioides según potencia analgésica

OPIOIDES MAYORES	OPIOIDES MENORES
Morfina	Codeína
Fentanilo	Tramadol
Oxicodona	
Buprenorfina	
Meperidina	
Hidromorfona	
Tapentadol	

Tabla IV: Clasificación de los opioides según potencia analgésica

#### Origen químico

- Alcaloides naturales del opio Derivados del fenantreno:
  - Morfina
  - Codeína
- Derivados de la benzilisoquinolina:
  - Papaverina
  - Tebaína
- Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio
  - Derivados de la Morfina
    - Hidromorfona, Oximorfona
    - Heroína (diacetilmorfina)
  - Derivados de la Tebaína
    - Buprenorfina
    - Oxicodona
  - Derivados de la Codeína
    - Tramadol
- Opioides sintéticos
  - Morfinanos:
    - Levorfanol
    - Nalbufina
    - Naloxona
    - Naltrexona
  - Fenilheptilaminas:
    - Metadona
    - Propoxifeno
  - Fenilpiperidinas
    - Meperidina
    - Fentanil
    - Sufentanil
    - Alfentanil, Remifentanil

#### Dependiendo de la acción y efectos sobre el tipo de receptor opioide

**Agonistas puros:** acción agonista fundamentalmente sobre receptores  $\mu$ . Producen analgesia, euforia, depresión respiratoria, estreñimiento, náuseas, vómitos y retención urinaria. El hecho de que la activación de estos receptores origine tal variedad de efectos, se traduce en la clínica en un inconveniente, pues el efecto analgésico se suele acompañar de efectos adversos no deseados

## Farmacología de opioides potentes

- Morfina
- Heroína
- Meperidina
- Fentanilo
- Metadona
- Tramadol
  
- Levorfanol
- Codeína
- Dextropropoxifeno
- Oxidona
- Hidromorfona, Oximorfona
- Tapentadol

**Agonistas-antagonistas:** agonistas sobre receptores kapa pero ejercen un efecto agonista parcial e incluso antagonista sobre el receptor mu. El efecto final que este tipo de fármacos produzca dependerá del grado de afinidad sobre cada uno de los tipos de receptores. La analgesia resultante siempre será menor que la inducida por los agonistas puros. Entre los efectos adversos que se pueden presentar no se incluyen ni la depresión respiratoria, ni la hipertensión a nivel del aparato digestivo, aunque sí pueden dar lugar a vómitos, náuseas, mareo, vértigos, ansiedad y pseudoalucinaciones.

- Pentazocina
- Butorfanol
- Dezocina

**Agonistas parciales:** poseen una actividad intrínseca menor que los agonistas puros, pudiendo comportarse como antagonistas en presencia de ellos. La buprenorfina también se une a los receptores kapa. Su fuerte fijación a los receptores hace que los antagonistas, como la naloxona, actúen con dificultad en su reversión.

- Buprenorfina
- Antagonistas: gran afinidad por los receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca. Presentan gran afinidad especialmente por los receptores mu pero también sobre los receptores kapa y delta
- Naloxona
- Naltrexona (Tablas IV,V, VI) (Figura 8)

### Clasificación opioides según afinidad receptor

AGONISTAS PUROS	AGONISTAS ANTAGONISTAS	AGONISTAS PARCIALES	ANTAGONISTAS
Morfina	Pentazocina	Buprenorfina	Naloxona
Codeína			
Fentanilo			
Meperidina			
Oxidona			
Tramadol			
Tapentadol			
Hidromorfona			

Tabla V: Clasificación de los opioides según afinidad con el receptor

### Vías de administración

ORAL	IM/SC/IV	TTS	TRANS/SUBL/NASA
Morfina	Morfina	Buprenorfina	Fentanilo
Codeína	Tramadol	Fentanilo	
Tramadol	Buprenorfina		
Tapentadol	Meperidina		
Buprenorfina	Fentanilo		
Oxidona			
Hidromorfona			

Tabla VI: Distintas vías de administración de los opioides más frecuentes

## Farmacología de opioides potentes

### Clasificación y acción de algunos opioides

CLASIFICACIÓN Y MEDICAMENTOS DEL GRUPO	ACCIÓN SOBRE EL OPIACEO					
	Mu		kappa		sigma	
	AFINIDAD	ACTIVIDAD	AFINIDAD	ACTIVIDAD	AFINIDAD	ACTIVIDAD
<b>AGONISTAS PURO TIPO MORFINA</b> Morfina Metadona Levacetilmedatol Petidina	+++	++++	++	+++	+	+
	Acción analgésica y euforizante. Alta capacidad de producir adicción					
<b>AGONISTAS PARCIALES TIPO MORFINA</b> Buprenorfina	++++	++	++++	+	+	+
	Acción euforizante y depresora respiratoria considerablemente menor que la de la morfina. La buprenorfina es capaz de desplazar a la morfina de los receptores, actuando como antagonista en casos de dependencia elevada. Riesgo de adicción escaso.					
<b>AGONISTAS PARCIALES TIPO NALORFINA</b> Pentazocina	++++	0	+++	+++	+++	+++
	Actúan como la morfina a dosis bajas, pero a medida que aumenta dosis se manifiestan efectos tipo nalorfina. La dosis máxima es del orden de 70 mg. de pentazocina. Capacidad de adicción limitada.					
<b>ANTAGONISTAS PUROS</b> Naloxona Naltrexona	++++	0	++++	0	+	+
	Sin actividad farmacológica propia pero capaz de antagonizar los efectos de los demás.					
<b>GRADO DE ACCIÓN: +++++ (Muy alta); +++ (Alta); ++ (Baja); + (Mínima); + (Nula)</b>						

Tabla VII: Clasificación y acción de algunos opioides

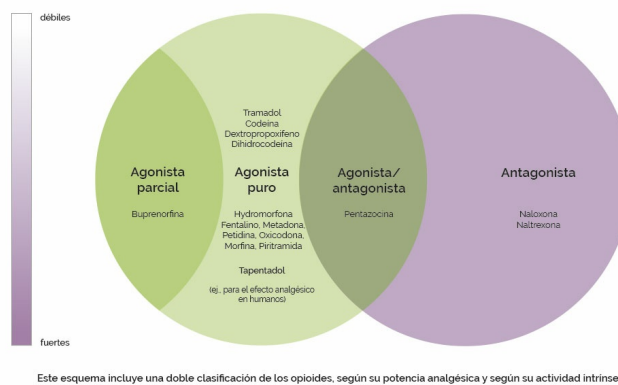


Figura 8: Resumen clasificación de opioides en función de su acción sobre el receptor opioide

## Farmacología de opioides potentes

### Farmacocinética y Farmacodinamia

**Farmacocinética se refiere a cómo el cuerpo afecta al medicamento y está influenciada por su absorción, distribución, metabolismo y eliminación**, procesos que afectan a la biodisponibilidad del fármaco. Farmacodinamia se refiere al efecto de los fármacos sobre el cuerpo.

**Administración sistémica:**

**Absorción y transporte:**

- **En general se absorben bien por vía oral**, aunque algunos presentan un primer paso hepático que sustrae de la circulación sistémica una porción variable, influyendo en su ulterior biodisponibilidad. Este metabolismo de primer paso reduce el total de fármaco de tal forma que con los preparados orales de morfina, la biodisponibilidad es sólo del 25%, con un rango del 10 al 50%.
- **Para las vías subcutáneas e intramusculares el grado de absorción depende de la circulación local**. Si la circulación local está alterada por vasoconstricción periférica, hipovolemia o hipotensión, la absorción es pobre y se necesita una mayor cantidad de opioide para obtener un efecto dado.
- **Vías transmucosa (nasal y bucal) y transdérmica**: sólo son posibles en los opioides con elevada liposolubilidad, elevada potencia y bajo peso molecular como el fentanilo.
- **Vía intravenosa**: Es la que ofrece una mayor disponibilidad y es la más adecuada para el tratamiento con opioides del dolor agudo. Una vez que han pasado a plasma los opioides son transportados por la albúmina en el caso de los opiáceos ácidos (morfina) y por la  $\alpha$ -1-glicoproteína en el caso de los opioides básicos (fentanil, meperidina, y metadona).

**Distribución, acceso a los receptores y redistribución:**

- **Desde el plasma los opioides se distribuyen inicialmente por los tejidos altamente perfundidos (pulmón, corazón, cerebro, hígado y riñón)**. El acceso a los receptores opioides tiene lugar durante la distribución inicial y depende de la cantidad de fármaco disponible para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y de su capacidad para atravesarla, lo que depende, en gran parte, de sus propiedades fisicoquímicas. Existe una serie de factores que influye en el acceso a los receptores como son: el pH, el pKa y la liposolubilidad, así la alcalosis aumenta la cantidad de morfina que se une a las proteínas plasmáticas.

**Todos los analgésicos agonistas son aminas básicas y, por lo tanto, altamente lipofílicos (con excepción de la morfina)**. La biodisponibilidad de un fármaco depende la concentración plasmática libre (no ligada a las proteínas séricas), llamada también fracción libre, y de su ionización, siendo tanto más biodisponible cuanto mayor sea el porcentaje de la fracción libre en estado de no ionización. El aumento de la albúmina incrementa proporcionalmente el porcentaje de fijación. De este modo, la fijación proteica de la morfina es directamente proporcional a la concentración de albúmina. La temperatura también influye en la disponibilidad de los analgésicos opioides, de tal forma que si aumenta la temperatura aumenta el pKa y, por tanto, la disponibilidad del opioide.

Estas dos propiedades definen la llamada fracción difusible, que es la cantidad de fármaco disponible para atravesar las barreras orgánicas. Una vez en el plasma la parte que ha quedado libre del metabolismo de primer paso o la que se ha administrado por vía intravenosa se distribuye mediante el volumen plasmático hacia los tejidos siguiendo la ruta según la perfusión del órgano: tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón y pulmón), tejidos con perfusión intermedia (intestinos y músculos) y tejidos pobremente perfundidos (grasa y tejido conectivo). Los niveles plasmáticos caen rápidamente hasta que se alcanza un estado de equilibrio entre concentración tisular y plasmática (modelo bicompartmental).

La difusión a través de las barreras orgánicas de la fracción biodisponible define la rapidez del efecto farmacológico y depende de la liposolubilidad y ésta es más rápida cuanto más alta sea. El periodo de tiempo que tarda en caer la concentración plasmática al 50% se define por la llamada vida media de distribución que tiene dos fracciones la  $\pi$  o vida media de distribución rápida, que muestra la distribución inicial en el volumen plasmático (se alarga en las pérdidas de volemia por deshidratación o hemorragia) y la fracción  $\alpha$  o vida media de distribución lenta, que traduce la incorporación a los tejidos ( $T_{1/2} \alpha$ ) (Figuras 9,10)

## Farmacología de opioides potentes

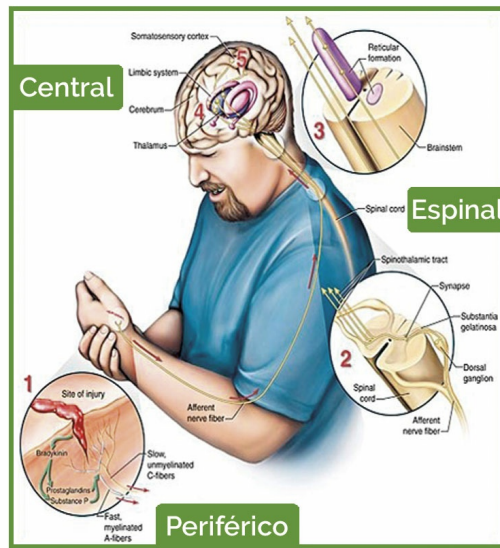


Figura 9: Los se unen a los receptores, tanto a nivel central como periférico, y induciendo la analgesia y algunos efectos adversos.

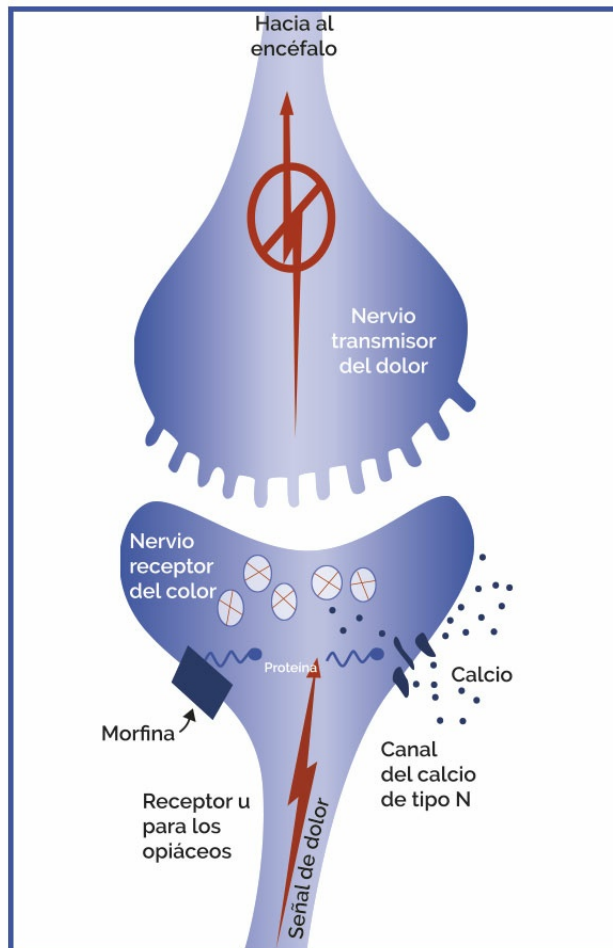


Figura 10: Mecanismo de acción de los opioides a nivel pre y postsináptico

### Biotransformación y eliminación

A partir del estado de equilibrio las concentraciones séricas y tisulares disminuyen en paralelo debido a los procesos de biotransformación y eliminación, definiéndose esta segunda etapa por la llamada vida media de eliminación o  $T_{1/2\beta}$ . Esta variable depende del volumen de distribución (Vd) y del aclaramiento (Cl).



## Farmacología de opioides potentes

**Los opioides se metabolizan a través de una serie de procesos químicos que mejoran la eliminación. Las reacciones se clasifican en dos fases:**

- **Reacciones de Fase I:** Incluye reacciones como la hidrólisis y oxidación. La mayoría de los opioides son metabolizados por oxidación y este metabolismo oxidativo es catalizado por el citocromo (CY) P450 en el hígado y en los enterocitos, que son importantes en el metabolismo de primer paso de la familia de la enzima CYP3A, y participan en la reducción de la cantidad de fármaco que alcanza la circulación y se encuentra biodisponible.
- **Reacciones de Fase II:** La glucuronidación es la más importante y es catalizada por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), que es la enzima responsable de metabolizar morfina, fentanilo, oximorfona, tapentadol, y la hidromorfona.

La tasa de biotransformación de la morfina, fentanilo y pentazocina depende más de la concentración plasmática y del aclaramiento hepático flujo dependiente que de la actividad intrínseca microsomal. De este modo, en principio la disfunción hepática limita poco la depuración a no ser que sea intensa.

Además de catalizar la síntesis y degradación de los esteroides endógenos, lípidos y vitaminas, el sistema enzimático CYP450 es esencial para el metabolismo del 40%-50% de todos los medicamentos, incluyendo los opioides.

Por vía oral, la mayoría presenta una baja biodisponibilidad (<50%) debido al metabolismo de primer paso hepático. Tras su absorción, se distribuyen rápidamente en el organismo, variando su volumen de distribución entre 1.5 y 4.7 L/kg. La morfina se transforma en dos glucuronidos, uno mayoritario, que es la morfina 3-glucurónido (M3G), y un 10% en morfina 6-glucurónido (M6G). La M6G tiene una semivida de eliminación más prolongada que la morfina (4 horas frente a 2 horas) y posee una acción analgésica mayor que la de la morfina. Por ello, contribuye de manera sustancial al efecto farmacológico y su toxicidad. Se ha sugerido que la M3G podría antagonizar los efectos analgésicos

Las Enzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D pueden afectar el metabolismo de un individuo y llegar a conducir a la sobredosificación por opioide.

El uso de fármacos diferentes a los opioides, pero que también utilizan la vía CYP450, puede conducir a interacciones medicamentosas. Entre estos sustratos, inhibidores o inductores de CYP450 se pueden incluir a varios antidepresivos, (Por ejemplo, fluoxetina, fluvoxamina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina) inhibidores de la ciclooxigenasa-2, a los antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, meloxicam, y celecoxib) y antiepilépticos (por ejemplo, diazepam y fenitoína). También el fenobarbital y la rifampicina, eritromicina, antifúngicos (ketoconazol), benzodiazepinas (diazepam, midazolam), ciprofloxacino o zumo de pomelo estimulan el metabolismo hepático (sistema del citocromo P450) y aceleran la biotransformación de los opioides, aumentando sus concentraciones plasmáticas. Otro grupo de fármacos que se metaboliza a través del citocromo P450 son los inhibidores de la bomba de protones. Pueden, por tanto, potenciar o inhibir el efecto de los opioides potentes. El rabeprazol y pantoprazol son los fármacos del grupo con menor riesgo teórico de interacción por su distinta vía de metabolización.

Por otra parte, las acciones sedantes de los opioides se potencian con la administración de otros sedantes centrales (benzodiazepinas, IMAO, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o alcohol) y los opioides, a su vez, pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos por sus acciones digestivas. Su efecto analgésico se puede potenciar con la administración de anfetamina, antidepresivos tricíclicos y algunos antagonistas del calcio. Los IMAO incrementan la toxicidad de la meperidina (hipotensión, rigidez, hipertermia)

Los medicamentos que utilizan o inhiben las vías de enzimas CYP450 tienen el potencial de prolongar o intensificar los efectos de los opioides como la hidrocodona y oxycodona. Cuando el metabolismo por CYP2D6 y CYP3A4 es bloqueado o reducido, las concentraciones sistémicas de los opioides pueden incrementarse, lo que conduce a toxicidad y efectos adversos (somnia y depresión respiratoria). Los Inhibidores de CYP2D6 tienen el potencial para obstruir los efectos del profármaco. Un ejemplo es la codeína que requiere la biotransformación a su metabolito activo (oxidación de codeína a morfina) para producir analgesia. La alteración en su metabolismo puede presentarse como una falta de respuesta o inadecuada respuesta al fármaco (analgesia incompleta) y causar que se etiquete a un paciente como un buscador de drogas o pseudoadicto.

Los inductores de la actividad del CYP2D6 pueden causar una rápida eliminación de ciertos opioides (por ejemplo, hidrocodona), minimizando de este modo la analgesia. Por otra parte, se puede fomentar la rápida conversión de la codeína como profármaco a morfina, lo que puede causar una sobredosis.

Debido a que el hígado es el sitio principal para el metabolismo de los opioides, la insuficiencia hepática puede reducir significativamente o alterar la biodisponibilidad de un opioide y sus metabolitos. Los opioides metabolizados por el sistema CYP450 y a través de la glucuronidación pueden ser afectados por enfermedades hepáticas requiriendo un ajuste de dosis.

Las diferencias farmacocinéticas y/o farmacodinámicas entre los opioides también pueden influir en la respuesta del paciente al tratamiento con opioides. Un importante factor que afecta la farmacocinética del medicamento es su metabolismo, que se altera bajo varias circunstancias que afectan la respuesta de un paciente a los opioides.

La base genética implicada en su metabolismo, las comorbilidades, la edad avanzada y la presencia de otros fármacos, son los factores que pueden causar variación en la respuesta esperada a la terapia con opioides a una dosis estándar. Estas consecuencias pueden ir desde la toxicidad al fármaco hasta las reacciones adversas, pasando por los efectos farmacológicos prolongados o la falta de respuesta, así como la disminución de la dosis efectiva requiriendo dosis más altas para ser eficaz.

Se debe tomar en consideración la etnia del paciente, ya que puede aumentar o disminuir el índice de sospecha de interacciones metabólicas. Por ejemplo, aproximadamente entre el 3% y el 5% de los blancos suelen tener duplicaciones del gen CYP2D6, dando lugar a una expresión más alta de lo normal de la enzima y actividad ultrarrápida. También otros factores tienen un efecto en la capacidad metabólica como la edad y el sexo. En las mujeres, los niveles sistémicos de oxycodona tienden a ser un 25% mayores que en los hombres, aun a la misma dosis estándar, por lo que iniciar con una dosis baja de oxycodona es particularmente importante cuando se prescribe en mujeres. (Figura 11)

De entre los opioides, la oximorfona, el tapentadol y la hidromorfona se metabolizan principalmente a través de uridina difosfato glucuronosiltransferasa y son menos propensos a la interacción con otros medicamentos.

## Farmacología de opioides potentes

### Metabolismo de fármacos: Papel del citocromo P450

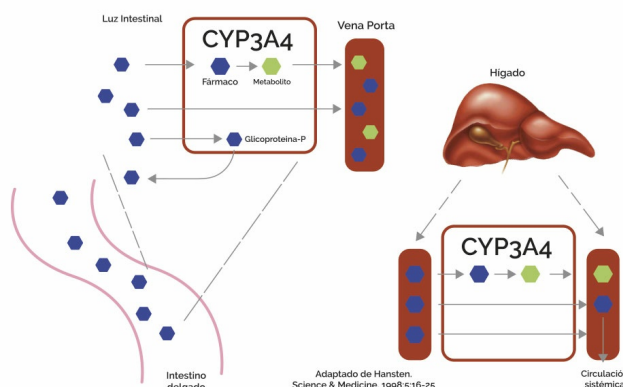


Figura 11: Citocromo 450 en el metabolismo de los opioides

- El riñón elimina los metabolitos procedentes de la biotransformación hepática, pero un 10% es excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa sin ser previamente metabolizado. En la insuficiencia renal puede haber una acumulación excesiva de metabolitos activos como la morfina-6-glucoronido, potente agonista  $\mu$  o tóxicos como la normeperidina, metabolito tóxico de la meperidina, que induce efectos disfóricos y convulsivantes. Los metabolitos procedentes de otros opioides tienen una actividad escasa o nula como el fentanilo.

#### Administración intrarraquídea:

- A diferencia de los anestésicos locales, los opioides producen analgesia sin inducir bloqueo motor, sensorial o autonómico (simpático). Implica una penetración directa que incrementa la fracción difusible (que sólo dependerá de la ionización) a expensas de la fracción libre al no existir fijación proteica. Cuando se administra a través de la vía epidural, dependiendo de su liposolubilidad, parte del opioide pasa a la grasa epidural y otra es absorbida por el plexo venoso epidural. Los muy liposolubles (fentanilo) atraviesan la duramadre rápidamente, llegando al líquido cefalorraquídeo (LCR) y a los receptores espinales a los pocos minutos. La distribución del efecto es, por tanto, fundamentalmente segmentaria, llegando escasamente a los centros respiratorios. El inicio del efecto es rápido (en 5-10 minutos para el fentanilo y la meperidina, siendo máximo a los 15-30 minutos) y la duración más corta que los hidrosolubles (3-4 horas). Posteriormente, se reabsorbe por los vasos medulares y pasa a la circulación general, pudiendo ejercer efectos supraespinales a través de la circulación sistémica. Los hidrosolubles (morfina), pasan más lentamente al LCR y, al no llegar fácilmente a las estructuras espinales, tienden a ascender rostralmente ejerciendo sus efectos a nivel supraespinal. Son eliminados a la circulación sistémica por las vellosidades coroideas. Atraviesan muy despacio la duramadre por lo que el inicio de la acción es más lento que cuando se administran por vía sistémica (20 minutos para la morfina con un efecto máximo a los 45-90 minutos). Debido a su gran solubilidad en el LCR, se crea un efecto de depósito que implica una duración entre 8 y 12 horas.

#### Farmacodinamia

- Los opioides disminuyen la percepción del estímulo doloroso determinando un estado con ausencia de dolor o un dolor muy leve. Además, modulan la sensación emocional subjetiva al dolor y disminuyen su impacto en el individuo, creando una especie de indiferencia ("el dolor no ha desaparecido, pero me molesta menos"), y cierto grado de euforia. La valoración del efecto analgésico debe hacerse periódicamente, empleando los métodos más apropiados a la edad y estado del paciente según se ha descrito en el primer capítulo de esta serie. A dosis analgésica los opioides producen también miosis, sedación consciente y a menudo náuseas y vómitos, disminuyendo la respuesta autonómica (sudoración, taquicardia e hipertensión arterial) al dolor.
- Concentración analgésica mínima efectiva (MEAC): es el mínimo nivel plasmático de opioide necesario a partir del cual se puede atenuar el dolor en un paciente dado, de modo que, para obtener una buena analgesia se necesita de ordinario una concentración plasmática de opioide 2-3 superior a la MEAC media. Cuando se alcanza, pequeñas variaciones en la concentración reducen significativamente la intensidad del dolor, delimitando la denominada "ventana analgésica" que marca en su porción superior la aparición de efectos adversos y en la inferior la reaparición del dolor. Estas dos franjas de la ventana analgésica marcan la concentración plasmática de opioide a mantener. La MEAC no es un valor fijo para cada opioide, sino que varía en cada individuo por lo que la analgesia no se relaciona siempre de manera directa con la concentración plasmática de opioide, ni con su farmacocinética. La respuesta biológica del paciente es la que marca la pauta de dosificación. Esto se debe a que el umbral nociceptivo y la dosis analgésica dependen de factores individuales (configuración genética, personalidad, edad, tipo e intensidad del dolor, tolerancia, patología y situación anímica) que obligan a no ajustarse a dosis estandarizadas, ajustando dosis cuidadosamente en cada paciente hasta conseguir el efecto clínico y/o limitarla según los efectos adversos, tratando de encontrar un equilibrio entre ambos.

## Farmacología de opioides potentes

### Efectos farmacológicos indeseables

Los efectos adversos son secundarios a la activación de receptores opioides centrales o periféricos y en relación con la dosis y el nivel sérico del opioide. Afortunadamente el nivel sérico que se requiere para la aparición de efectos adversos es mucho más elevado que el necesario para la obtención de analgesia y aun así estos efectos pueden ser fácilmente detectados y tratados. Son menos frecuentes en la administración sistémica que en la intrarraquídea, y en la vía oral que en la intravenosa. Para alguno de ellos, especialmente los sedantes, se desarrolla tolerancia tras la administración repetida (depresión respiratoria, euforia, sedación, hipotensión, analgesia).

No parece existir tolerancia para la miosis y la constipación. Las reacciones adversas más frecuente tras el uso agudo de un agonista mu son náuseas y vómitos (20-60%), somnolencia, sensación de mareo e inestabilidad y confusión. Tras su uso repetido el efecto indeseable más frecuente es el estreñimiento. Además, pueden causar depresión respiratoria, retención urinaria, sequedad de boca, diaforesis, prurito, hipertonia muscular, mioclonias y euforia. La depresión respiratoria es el efecto más preocupante, también el más infrecuente por vía oral con pauta adecuada de ajuste de dosis, especialmente en ancianos y pacientes con problemas respiratorios crónicos.

También, puede darse hipotensión postural. El abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia deben considerarse como efectos indeseables.

- **Efectos cardiovasculares:** Aparecen con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides que producen liberación de histamina (morfina y meperidina). Causan bradicardia sinusal por estimulación parasimpática central y esta bradicardia se suprime con la atropina. No existe depresión del inotropismo cardíaco en humanos, excepto con dosis altas de meperidina. La estabilidad hemodinámica es una característica muy importante de los analgésicos opioides. Sin embargo, en asociación con otros depresores cardiovasculares pueden acentuar la bradicardia y causar hipotensión. La morfina a dosis de 1 mg/kg/IV durante 5 a 10 min no suele provocar cambios circulatorios significativos en pacientes en decúbito supino con o sin cardiopatías.

La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo a dosis elevadas. Estas dosis hipotensoras y su acción no están contrarrestadas por liberación de catecolaminas o por un anticolinérgico como la atropina. Los pacientes dependientes de un tono simpático elevado o de la administración exógena de catecolaminas para mantener la función cardiovascular están más predispuestos a sufrir hipotensión tras la administración de opioides. La administración de opioides en anestesia puede no evitar un aumento de la presión arterial especialmente durante la intubación endotraqueal o la estimulación quirúrgica profunda. Esta hipertensión está relacionada con la actividad simpática y los reflejos cardiogénicos, ya que puede aumentar la actividad simpática. La morfina y algunos opioides como la meperidina, producen descarga de histamina que en ocasiones desempeña una función de primera importancia en la hipotensión. Sin embargo, la vasodilatación suele bloquearse sólo en parte con antagonistas H1, pero se corrige de manera eficaz con naloxona. La morfina enmascara también la vasoconstricción refleja causada por el incremento de la PaCO<sub>2</sub>. Los analgésicos opioides potentes como fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo deben emplearse con precaución en los pacientes que tienen una disminución del volumen sanguíneo, puesto que estos agentes tienden a agravar el choque hipovolémico. Todos los analgésicos opioides agonistas que interactúan con el receptor mu producen una disminución de la frecuencia cardíaca. Esta disminución es dependiente de la velocidad de administración más que dependiente de dosis, y no siempre es atenuada por la atropina.

- **Acciones sobre la ventilación:** Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte, por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico. La depresión respiratoria es notable incluso con dosis pequeñas y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. La morfina a dosis terapéutica en el ser humano deprime todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar) y puede producir también respiración irregular. El mecanismo primario de la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO<sub>2</sub>. Los analgésicos opioides deprimen también los centros bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio. Reducen el estímulo respiratorio hipóxico. Eliminan o atenúan el funcionamiento de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. No afectan la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Disminuyen el estímulo respiratorio asociado a aumentos de carga y a aumento de las resistencias de las vías aéreas. Sobre las vías respiratorias tienen efectos diferentes. Disminuyen el movimiento broncociliar, producen una disminución de la frecuencia respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumentan las resistencias de las vías aéreas.
- **Sistema nervioso central:** En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que ésta se produce sin que se pierda el conocimiento. En ausencia de hipoventilación disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. A nivel del EEG se producen cambios con aparición de ondas delta. No alteran la respuesta a los bloqueadores neuromusculares.
- **Fenómenos neuroexcitatorios:** Los analgésicos opioides pueden originar fenómenos neuroexcitadores como nistagmo, movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad y actividad tónico-clónica de una o varias extremidades pero sólo en dosis elevadas. Al parecer estos fenómenos estarían producidos por cambios en la concentración de catecolaminas en las vías dopaminérgicas. Contraen el iris y actúan sobre la inhibición cortical del núcleo de **Eddinger-Westphal** lo que produce contracción pupilar. Las dosis terapéuticas de la mayoría de los analgésicos opioides agonistas y en la intoxicación por sobredosis es patognomónica la presencia de pupilas puntiformes (punta de alfiler).
- **Termorregulación:** Los analgésicos opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco. Sin embargo, una dosificación crónicamente alta puede incrementar la temperatura corporal. La meperidina a dosis de 25-50 mg/70kg/IV es capaz de disminuir los temblores en el 70-80% de los pacientes en el postoperatorio. La meperidina resulta ser el fármaco más eficaz para el control de los temblores en postanestesia.
- **Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares:** Los opioides del tipo de la morfina alteran la actividad del esfínter esofágico inferior. Retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos (receptores opioides del plexo mioentérico y las terminaciones colinérgicas). Asimismo disminuyen la percepción de los estímulos sensoriales en el recto e inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal. La morfina produce una acción antiurética por liberación de ADH. Los agonistas k producen diuresis de agua libre porque inhiben la secreción de ADH. Aumentan la presión del esfínter de Oddi de manera dosis-dependiente por mecanismos opioides con excepción de la meperidina que tiene efecto espasmolítico. Todos los analgésicos opioides agonistas y los agonistas-antagonistas aumentan la incidencia de náuseas y vómitos ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares. Estos efectos son más intensos en el paciente ambulatorio (esta acción se controla con antieméticos). También aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo del vaciado gástrico. No hay evidencias directas de que los opioides produzcan alteración de la función hepática, pero la morfina produce síntomas de cólico biliar con cambios en la presión del esfínter.

## Farmacología de opioides potentes

- **Sistema endocrino:** Los analgésicos opioides actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonadotropinas y del factor liberador de corticotropina con lo que disminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), corticotropina (ACTH) y Beta-endorfina. Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisarias, disminuyen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma. Los analgésicos opioides modifican las respuestas neuroendocrinas y metabólicas al estrés. Esto ocurre principalmente con los analgésicos opioides potentes como el sufentanil y el fentanilo más que con la morfina.
- **Efectos sobre el aparato reproductor:** Las dosis terapéuticas de morfina pueden prolongar el trabajo de parto. Si el útero se ha vuelto hiperactivo por acción de agentes oxióticos, la morfina tenderá a restaurar el tono, la frecuencia y la amplitud de las contracciones hacia valores normales. Además, los efectos centrales de la morfina pueden afectar el grado en que la parturienta es capaz de colaborar con el parto. Puede incrementarse la mortalidad neonatal cuando se administran de manera imprudente opioides del tipo de la morfina durante el trabajo de parto a consecuencia de estos factores y de la gran sensibilidad del neonato al efecto depresor respiratorio de estos fármacos. En general, los analgésicos opioides del tipo de la morfina se consideran seguros y no teratogénicos en la mujer embarazada. Atraviesan la barrera placentaria y la madre adicta puede causar adicción en el neonato. Se han empleado como analgésicos en el parto, sobre todo, la meperidina. Todos los analgésicos opioides pueden producir depresión respiratoria fetal, la cual puede ser antagonizada con la administración de naloxona.
- **Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular:** En dosis clínicas no afectan para nada la musculatura pero a altas dosis el fentanilo por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, tanto en el período perioperatorio como en el postoperatorio y lo mismo podría ocurrir para el sufentanil. El mecanismo por el que se produce rigidez no está totalmente clarificado y se han invocado determinadas teorías. Lo que si se ha reportado es una glotis rígida cerrada y una obstrucción de las vías aéreas supraglóticas. La rigidez torácica (tórax leñoso), que se observa en los humanos tras la administración rápida o en dosis elevadas de potentes agonistas de opioides (como la familia de los fentanilos), puede ser mediada por el mismo mecanismo que en las ratas y otras especies animales desencadena un estado catatónico.
- **Efectos sobre la piel:** Las dosis terapéuticas de morfina producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos. A menudo se enrojece la piel de la cara, el cuello y la parte alta del tórax. Estos cambios pueden deberse en parte a la descarga de histamina y quizá sean la causa de la sudoración y de parte del prurito, que ocurre en ocasiones después de la administración de morfina por vía general. Es probable que la descarga de histamina explique la urticaria que suele observarse en el sitio de inyección. Este fenómeno no es mediado por los receptores de opioides, ni bloqueado por la naloxona. Se observa con morfina y meperidina, pero no con oximorfona, metadona, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo. El prurito, particularmente a nivel nasal, que se observa principalmente con el fentanilo, puede deberse en parte a efectos de los opioides en el SNC, puesto que lo provocan los opioides que no descargan histamina y se antagoniza rápidamente con dosis pequeñas de naloxona.
- **Tolerancia farmacológica:** Se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta o por el acortamiento en la duración de la acción, lo que obliga a aumentar la dosis o a su administración a intervalos menores.

En general, se desarrolla con relativa rapidez para las acciones depresoras, como analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión y mucho menos, para la miosis y la acción gastrointestinal. Existe tolerancia cruzada entre los opioides que activan un mismo receptor, lo que facilita sus intercambios, especialmente en el tratamiento de la dependencia. La base molecular de la tolerancia es de tipo farmacodinámico. Una de las teorías más reconocidas es la de la regulación por incremento del AMPc (up-regulation). Como se ha comentado, de forma aguda, los opioides disminuyen la concentración del AMPc y la actividad de la PKA. Tras la administración repetida, la actividad de la adenilciclase y de la PKA se incrementa progresivamente (up-regulation) y van aumentando poco a poco las concentraciones de AMPc. De este modo, se necesitan cada vez dosis mayores de opioides para mantener la disminución de AMPc (tolerancia).

Cuando deja de darse el opioide o se administra un antagonista como la naloxona, se produce un aumento de rebote del AMPc. Este gran incremento del AMPc aumenta la excitabilidad de las neuronas y es la base molecular de los signos y síntomas de la abstinencia. Otra teoría de la tolerancia postula que la administración repetida de opioides produce una desensibilización de los receptores debido a su fosforilación por quinasas (quinasa del receptor de proteína G) y su unión a la  $\beta$ -arrestina, que pueden internalizarlo, con lo que disminuye la densidad de receptores en la membrana. La mayoría de agonistas provocan estas acciones rápidamente, mientras que, la morfina produce una internalización menor y más lenta. Por ello, no se conoce de forma exacta cuál es la base molecular de la tolerancia a la morfina. Desde el punto de vista clínico, hemos de señalar que la tolerancia al efecto analgésico de los opioides no aparece por igual en todos los pacientes. De hecho, muchos pacientes con dolor no oncológico, mantienen alivio del dolor con dosis estables del opioide durante tiempo prolongado, incluso, a veces, en pacientes oncológicos. Por otra parte, hemos de considerar que siempre que se necesita un incremento de la dosis analgésica no estamos ante un fenómeno de tolerancia, ya que ese incremento puede ser secundario a una dosificación insuficiente o con un intervalo demasiado largo o se deba a una progresión natural de la enfermedad, como suele suceder en el caso de pacientes oncológicos.

En cualquier caso, si se produce una tolerancia a los opioides no suele ser un problema clínico con los agonistas puros, ya que en los tipos de dolor en los que estos agentes son eficaces sólo deberemos incrementar la dosis hasta conseguir el alivio deseado del dolor. Sin embargo, no sucede lo mismo con los agonistas-antagonistas o con los agonistas parciales que, como se ha comentado, si tienen un techo analgésico que no se supera cuando se aumenta la dosis.

- **Síndrome de abstinencia. Dependencia física y psicológica.** La dependencia física, al igual que la tolerancia, es un estado de adaptación a un fármaco tras su uso prolongado, que es causada por una alteración en la función homeostática de las células sensibles a los opioides, en especial, aunque no exclusivamente, a nivel cerebral. Cuando se suspende la administración del fármaco, se disminuye bruscamente la dosis o se administra un antagonista se produce un cuadro característico denominado síndrome de abstinencia. Este síndrome, que es la divisa de la dependencia, suele ser displacentero e incluye elementos psicológicos, conductuales y fisiológicos, que generalmente suelen ser los opuestos a la acción de la droga de abuso.

La abstinencia se parece a un estado gripal, con bostezos, midriasis, rinorrea, dolor muscular, sudación, piloerección, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, insomnio. Se sufre inquietud y ansiedad. La sintomatología parece relacionada con una hiperactividad noradrenérgica de rebote en el locus coeruleus. La adicción o dependencia psicológica es una enfermedad primaria, crónica, con alteraciones neurobiológicas y con una base genética, que hace al sujeto más o menos vulnerable a las drogas. La influencia de factores psicosociales y ambientales influyen en el desarrollo y manifestaciones de la dependencia.

La adicción o dependencia psicológica se caracteriza por uno o más de los siguientes signos: pérdida del control sobre el consumo de la droga; instauración de una conducta de uso compulsivo; implicación excesiva y repetitiva en la búsqueda y administración (craving o avidez) de la sustancia de abuso; uso continuado, pese a ser consciente el sujeto del daño sanitario, laboral, social, familiar y abandono de sus obligaciones

## Farmacología de opioides potentes

que le provoca la droga. Además, esta conducta se produce también en ausencia de un síndrome de abstinencia. El craving presenta múltiples componentes que difieren entre las distintas drogas y también entre los distintos individuos. Las diferencias conductuales descritas con las manifestadas cuando realizamos un empleo clínico de opioides son evidentes. Obviamente, este tipo de conductas son características del uso recreativo de la droga. El uso de opioides como analgésicos de forma cuidadosa, razonada y supervisada, causa muy pocos casos de adicción. Existen más riesgos en aquellos pacientes que tenían un hábito previo de abuso de drogas.

- **Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO):** Es un conjunto de efectos neuropsiquiátricos secundarios a la terapia con opioides. Se trata de un estado de hiperexcitabilidad del Sistema Nervioso en el que se incluyen alteraciones cognitivas, delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia. Existen ciertas condiciones o factores de riesgo para desencadenar este cuadro que son importantes de tener en consideración al indicar opioides:
  - Dosis altas de opioides.
  - Rápida escalada de dosis.
  - Pacientes en terapia prolongada con opioides.
  - Edad avanzada.
  - Deterioro orgánico cerebral.
  - Deshidratación.
  - Insuficiencia renal.
  - Uso concomitante de otros fármacos de acción central como antidepresivos, benzodiazepinas y anticolinérgicos.

### La neurotoxicidad inducida por opioides tiene dos mecanismos de patogénesis:

- Inhibición de la actividad colinérgica central a nivel cortical y subcortical asociado a un desbalance de los sistemas colinérgico y dopaminérgico en sistema nervioso central.
- Acumulación de metabolitos tóxicos. Como sabemos, la morfina produce dos de sus metabolitos más conocidos y estudiados: morfina 3 glucurónido (M3G) y morfina 6 glucurónido (M6G). El M6G tiene gran afinidad por receptores  $\mu$  y es responsable de los efectos secundarios clásicos de los opioides (náuseas, vómitos, constipación, depresión respiratoria). El M3G tiene menos afinidad por receptores opioides, pero sí por receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), receptores activados por glutamato, aminoácido excitatorio que actúa en los centros de control del dolor. Este metabolito produciría hiperexcitabilidad neuronal y, por tanto, parece ser el responsable de los efectos de neurotoxicidad. Aunque es más frecuente en pacientes en tratamiento con opioides con metabolitos activos (morfina, meperidina, hidromorfona), se han reportado casos de NIO con opioides no productores de metabolitos activos como la metadona y el fentanilo, aunque en mucha menor proporción, lo cual confirma que su mecanismo de acción aún no está muy claro.

## Farmacología de opioides potentes

### Analgésicos opioides potentes más frecuentes

- [Morfina](#)
- [Fentanilo](#)
- [Metadona](#)
- [Meperidina](#)
  
- [Buprenorfina](#)
- [Hidromorfona](#)
- [Oxicodona](#)
- [Tapentadol](#)

## Farmacología de opioides potentes

### Morfina:

Es un agonista puro de los receptores  $\mu$ . Es el prototipo de opioide con el que se comparan todos los demás. Produce las acciones mencionadas anteriormente: **analgesia, euforia, sedación y disminución de la capacidad de concentración**. Se puede administrar por vía oral, intramuscular, subcutánea, intravenosa, epidural e intrarraquídea. Se absorbe bien pero tiene una biodisponibilidad baja debido al metabolismo de primer paso a nivel hepático. Cuando se administra por vía intramuscular tiene una duración de 4 horas.

Se conjuga en el hígado con ácido glucurónico, y entre otros, produce dos de sus metabolitos más conocidos y estudiados: morfina 3 glucuronido (M3G) y morfina 6 glucuronido (M6G). El **M6G tiene gran afinidad por receptores  $\mu$  y es responsable de los efectos secundarios clásicos de los opioides (náuseas, vómitos, constipación, depresión respiratoria)**. El **M3G tiene menos afinidad por receptores opioides, pero sí por receptores N-metil-D-Aspartato (NMDA), receptores activados por glutamato, aminoácido excitatorio que actúa en los centros de control del dolor. Este metabolito produciría hiperexcitabilidad neuronal y por tanto parece ser el responsable de los efectos de neurotoxicidad.**

Tras su administración intravenosa las concentraciones plasmáticas no se correlacionan con su actividad farmacológica, probablemente por la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica debido a su escasa liposolubilidad, alto grado de ionización, pH, fijación proteica y rápida conjugación con el ácido glucurónico. Puede producir hipotensión por liberación de histamina. Puede ejercer una acción directa sobre el nodo sinoauricular y originar bradicardia. (Figura 11)

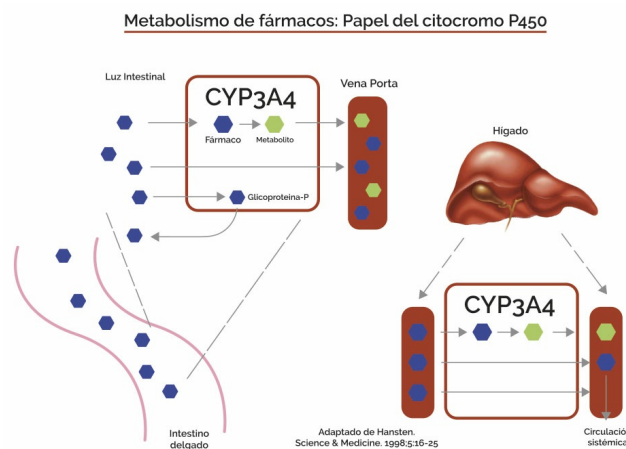


Figura 11: Citocromo 450 en el metabolismo de los opioides

## Farmacología de opioides potentes

### Fentanilo:

Agonista puro de los receptores  $\mu$ . Es más potente que la morfina. Destaca por su escasa biodisponibilidad tras su administración gastrointestinal y sobre todo su por gran liposolubilidad, lo que le permite atravesar las membranas biológicas con suma facilidad. Por la misma razón atraviesa velozmente la barrera hematoencefálica distribuyéndose en cerebro, corazón, pulmón, riñón y bazo y más lentamente en músculos y tejido adiposo.

La unión a proteínas es del 80-85% (alfa1 glicoproteína ácida). El 90% se metaboliza en hígado e intestino en metabolito inactivo (norfentanilo). Se metaboliza por la isoenzima **CYP3A4**. Son inhibidores de esta isoenzima, es decir, aumentan su biodisponibilidad: antibióticos macrólidos (eritromicina), zumo de pomelo y Ketoconazol. Menos del 7% se elimina inalterado por orina, y sólo el 1% por heces. La mayoría se elimina como metabolitos por orina. Tiene una vida de eliminación media de siete horas. Se puede detectar en sangre a las 24 horas de su administración. Tiene una semivida de eliminación muy corta y una duración de su efecto analgésico tras una dosis única intravenosa de unos 30 minutos. Por esta razón, durante décadas su uso ha estado confinado al quirófano para la analgesia intraoperatoria por vía intravenosa. Sin embargo, el desarrollo de nuevas vías de administración ha ampliado su utilización a dolor crónico y dolor irruptor.

Aunque la vía transdérmica es de uso común en otro tipo de fármacos como los cardiovasculares y hormonales, el fentanilo fue el primer opioide disponible por esta vía. Por esta vía la concentración plasmática aumenta durante las primeras horas de la aplicación, se estabiliza a las 12 horas y decae lentamente en las 48 horas siguientes.

Aunque es segura esta vía de administración, su lento pico plasmático la hace inviable para el tratamiento del dolor agudo. Su forma de administración no invasiva fue aprobada por primera vez en Estados Unidos por la FDA en 1993 como premedicación anestésica en niños y, posteriormente, en 1998 para el tratamiento del dolor episódico en los pacientes oncológicos. Para este mismo uso se aprobó en Reino Unido en 2001 y en otros 16 países europeos, incluido España, como citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT) unido a una matriz edulcorada con un vástago para su aplicación. Su vida media es similar a la morfina oral rápida, lo que ocurre es que entra antes en el sistema nervioso y lo abandona antes, mientras que ésta entra más lentamente y lo abandona de forma retardada.

Los efectos analgésicos del fentanilo están relacionados con el nivel de sustancia activa en sangre: A dosis de 15 microgramo/ kg se obtiene una concentración máxima de 0,39-2,51 ng/ cc entre los 20-40 minutos de iniciada la administración, mientras que la morfina oral alcanza niveles máximos de 1,58 ng/cc y su efecto máximo es a los 90 minutos. Aunque el inicio de la analgesia puede resultar tan precoz como con la morfina IV, en el 80% de los casos el inicio del alivio del dolor comienza a los 5 minutos. **Según Lichtor, en el tratamiento del dolor postoperatorio, el inicio del alivio del dolor fue de 5 minutos, tan rápido como la morfina IV. Alcanza su acción máxima a los 30 minutos y la duración del efecto puede alcanzar entre 3 y 3 horas y media.**

En personas que nunca han recibido opioides anteriormente, la analgesia se produce con niveles en sangre de 1-2 ng/cc; mientras que los niveles de 10-20ng/cc producirían depresión respiratoria profunda, por lo que presenta un amplio margen de seguridad entre la dosis eficaz y los posibles efectos adversos. Se considera diez veces más potente que la morfina IV (200 microgr de fentanilo = 2 mg de morfina IV).

Otra reciente forma de administración del fentanilo, aprobada en España, es la vía sublingual. Es una formulación de comprimido sublingual de disolución rápida. La absorción rápida de fentanilo tiene lugar a los 30 minutos tras su administración. Su biodisponibilidad se estima alrededor del 70%, superior a la del CFOT debido a un menor paso hepático. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de fentanilo oscilan entre 0,2 y 1,3 ng/ml (tras la administración de 100 a 800  $\mu$ g) y se alcanzan entre 22,5 a 240 minutos. Su distribución y metabolización es similar en todos sus aspectos al CFOT pero, debido a su rápida absorción sublingual, su efecto analgésico es más rápido que éste aunque de menor duración en el tiempo. Su indicación exclusiva en España es la del tratamiento del dolor irruptor en pacientes oncológicos.

Otra nueva fórmula galénica de administración del fentanilo es la buco-dispersable que aumenta su velocidad y el grado de absorción a través de la mucosa bucal. El lugar donde mejor es su absorción es en la mucosa yugal. Alcanza niveles plasmáticos de forma más rápida que el CFOT y similar, aunque algo inferior, al fentanilo sublingual.

La última fórmula galénica comercializada en España para la administración del fentanilo, es la nasal. La vía intranasal es una forma más de administración transmucosa que aporta como ventajas la facilidad de administración. Es una vía incruenta, bien aceptada por el paciente, que carece del efecto de primer paso hepático, con un inicio de acción rápido y una biodisponibilidad para algunos fármacos cercana a la de la vía intravenosa. La absorción nasal de fentanilo, debido a la gran superficie de la mucosa y a la abundante vascularización del epitelio, alcanza unos picos plasmáticos de forma rápida, gracias a lo que consigue una analgesia de forma más precoz que si usáramos la vía transmucosa oral o la mucosa bucal. Por tanto, ésta es la vía más rápida para alcanzar analgesia de los denominados Rapid Onset Opioids (ROO) y que abarcaría a las otras modalidades de absorción ultracorta del fentanilo. No obstante, la vía nasal presenta el inconveniente que su uso reiterado puede ocasionar congestión nasal, rinitis, epistaxis, faringitis y congestión del tracto respiratorio superior. (Figura 12)

---

Figura 12: Metabolismo de la morfina



## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes



## Farmacología de opioides potentes

## Farmacología de opioides potentes