

Curso de Manejo de analgésicos

Bloque I. Mecanismo de acción de los analgésicos

# Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

68. Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. The Management of Pain. 2a ed. Malvern: Lea & Febiger; 1990.

70. López JM. La medicina en la historia. Madrid. 1a ed. Madrid: La Esfera de los Libros; 2002:717.

### Analgésicos opioides clásicos

#### Introducción

Aunque a menudo se utilizan de forma indistinta los términos opioide y opiáceo, en realidad tienen significados distintos. El concepto opiáceo se refiere a las sustancias derivadas del opio, y entre ellas están la morfina, la codeína, la tebaina, y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivados de estos dos últimos. Por su parte, el término opioide es más amplio y se aplica a cualquier sustancia endógena o exógena, agonista o antagonista, que presenta afinidad por los receptores opioides; es decir, que se unen de manera específica a estos. La palabra narcótico proviene del griego *narkos* y significa estupor o adormecimiento. En un principio se aplicó a cualquier fármaco que provocaba sueño, pero en la actualidad es un término que se reserva como un concepto más jurídico y policial para designar a las drogas ilegales.

Las preparaciones obtenidas de la planta de la amapola, de la que se extrae el opio, han sido utilizadas desde hace miles de años para aliviar el dolor. Su cultivo incluso fue documentado en Mesopotamia (3400 a. C.). Los sumerios se referían a ella como la planta de la felicidad (Hul Gil). En Egipto se recogen datos de su uso en el Papiro Ebers. En Grecia, Hipócrates (460 a. C.) recomendó su uso como analgésico e incluso como sedante 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. Es del país heleno de donde procede el término opio. «*Opos*» significando jugo, en este caso el de la amapola.

Su uso pronto se extendió a la civilización romana. 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 o diarrea. El consumo de opio se extendió además entre la clase alta romana, siendo Augusto y Nerón dos consumidores compulsivos de este.

En la medicina árabe, Avicena, en 1020, lo consideró como el más poderoso de los estupefacientes, explicando en su obra principal, *Canon*, cómo prepararlo y sus diversos usos. También fue empleado por Albucaim, médico del Califa Abderramán, mezclado con cilantro.

En Europa, en el siglo IX, el Códex de Montecasino describe por primera vez el uso de la «esponja somnifera». Este método analgésico es perfeccionado más tarde en el siglo XII por la Escuela Salemitana de Hugo de Luca y Teodorico de Borgogni, quienes la introducían en una infusión de opio, estramonio, zumo de moras, cáñamo, mandrágora y aconito.

Paracelso (s. XVI) promovió el uso de una bebida que contenía opio y a la que llamó laudano, pero no fue hasta el s. XVII que se popularizó su uso gracias al médico inglés Thomas Sydenham. Este perfeccionó el laudano como un compuesto de vino de Málaga, azafrán, polvo de canela y opio, al que le dio su nombre: laudano de Sydenham. El llamado «Hipócrates inglés», llegó a afirmar: «Entre los remedios que Dios todopoderoso se ha dignado a dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio».



Figura 15: Riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales

Alrededor del año 1500, los portugueses introdujeron en Europa la tradición de fumar opio. Por tanto, el opio es, junto con los productos de la fermentación alcohólica, una de las primeras sustancias psicoactivas empleadas por el hombre con efecto recreativo y lúdico, de tal forma que, junto con su uso terapéutico, también aumentó de manera paralela su abuso.

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. Sertürmer (1783-1841) purificó la morfina, el principal constituyente alcaloide de los extractos de opio y el responsable de producir su efecto analgésico. De este modo encontró su principio activo, al que denominó «*principium somniferum opii*», reemplazando el término posteriormente por su nombre más eufónico, «*morfium*», en honor a Morfeo, dios del sueño. En 1827, E. Merck & Company, de Alemania, inició la producción y comercialización de la morfina. En 1853, Alexander Wood inyectó por primera vez morfina mediante una aguja hipodérmica. Tres años más tarde se abrió la primera fábrica de agujas hipodérmicas en Estados Unidos y la morfina desplazaba definitivamente al opio en el mundo occidental. Se convierte entonces en el analgésico por excelencia, existiendo un número elevado de personajes ilustres que abusaron de ella: Bismarck, Halstead y Byron, entre ellos. Durante la Guerra civil norteamericana y la guerra franco-prusiana, la morfina fue 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

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

como antitusivo por la compañía Bayer. En 1924, la producción o posesión de heroína fue declarada ilegal en los Estados Unidos. Aun así, años más tarde, en 1971, entre el 10 % y el 15 % de los soldados norteamericanos que lucharon en la Guerra de Vietnam eran adictos a la heroína.

En los albores del s. XX, resulta digna de mención la llamada «Solución Brompton», cuyo nombre procede del hospital Brompton Chest, de Londres, donde se empleó para el tratamiento de dolores neoplásicos en pacientes terminales. No fue sino hasta 1925 cuando Gulland y Robinson descubrieron 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 creado distintas sustancias químicas sintéticas o semisintéticas con efecto morfínico, y se han descubierto los opioides endógenos y sus receptores, abriendo uno de los campos de mayor interés en la neurociencia contemporánea. En la actualidad, los opioides se utilizan ampliamente en el tratamiento de todos los tipos de dolor, ya sea agudo, crónico, neuropático o no neuropático, y originado tanto por procesos oncológicos como no oncológicos. Su aplicación está sustentada por un respaldo experimental extenso y por una gran experiencia clínica, por lo que resulta indispensable conocer ampliamente su farmacología, su mecanismo de acción, sus efectos adversos, sus precauciones de uso y sus indicaciones<sup>68-70</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### **Sistema opioide endógeno**

El sistema opioide está compuesto por péptidos opioides endógenos y receptores opioides. Este sistema tiene varias funciones, siendo la más conocida la modulación inhibitoria de la sensación nociceptiva.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

71. [Cox BM, Opheim KE, Teschemacher H, Goldstein A. A peptide-like substance from the pituitary that acts like morphine: Purification and properties. Life Sci. 1975; 16\(12\):1777-1782.](#)
72. Villarejo M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educación e Investigación Clínica*. 2000; 1(2):106-137.
73. Mucio S, Miller C, Sánchez E, León M. El receptor ORL-1 y su péptido endógeno, la nociceptina/orfanina FQ: Nuevos miembros de la familia de los opioides. *Salud Mental*. 2001; 24(6):43-54.

### Péptidos opioides

Hasta el momento 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.

La distribución de las endorfinas está relativamente limitada dentro del SNC, detectándose concentraciones altas en el núcleo arqueado, que se continúan ampliamente hacia las áreas límbicas, el tallo encefálico y la médula espinal. La dinorfina y la encefalina se encuentran distribuidas por todo el SNC, y en muchos casos se las encuentra juntas. Se hallan en aquellas zonas del SNC relacionadas con la percepción del dolor y la modulación de la conducta afectiva, distribuyéndose en las siguientes estructuras: amígdala, hipocampo, locus cerúleo y corteza cerebral; así como en las estructuras implicadas en la regulación del control motor (núcleo caudado y globo pálido). Se distribuyen y participan también en la regulación del sistema nervioso autónomo (en el bulbo raquídeo) y en la eminencia media, modulando funciones neuroendocrinas<sup>71,72</sup>. También se ha identificado otro péptido opioide endógeno, la nociceptina, también llamada orfanina FQ, cuyo receptor específico es el ORL-1 (*opioid receptor-like 1*). Este péptido se distribuye ampliamente por el SNC, principalmente en los núcleos olfativos, el bulbo raquídeo, los pedúnculos cerebrales, la médula espinal y la 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 la vía de administración. También puede causar ansiedad, alteraciones de la memoria y modulación neuroendocrina<sup>73</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

72. Villarejo M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educación e Investigación Clínica*. 2000; 1(2):106-137.
74. Salvador E, Aliaga L. Combinación de opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2016; 23(3): 159-163.
75. [Snyder S. Opiate Receptors and Internal Opiates. \*Sci Am\*. 1977; 236\(3\):44-57.](#)

### Receptores opioides

Aunque actualmente los receptores opioides se clasifican como  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , además de un cuarto receptor, el ORL-1, existen trabajos que sugieren la existencia de múltiples subpoblaciones de receptores opioides  $\mu$ . A pesar de que todos ellos presentan una gran similitud estructural y son receptores de membrana acoplados a la proteína G, poseen distintos ligandos exógenos y generan diversas acciones, algunas similares y otras distintas. Su acoplamiento a los péptidos endógenos provoca que modulen conductancias de canales iónicos, aumentando con ello las corrientes de potasio e inhibiendo la actividad de los canales de calcio en la membrana celular. Estas acciones culminan en la atenuación de la actividad neuronal mediante la inhibición de la liberación de neurotransmisores y la modificación de la excitabilidad neuronal<sup>72,74,75</sup>.

RECEPTOR	FUNCIONES	AFINIDAD PÉPTIDO, ENDÓGENO
<b>MU</b>	Analgésia espinal y supraespinal Inhibición de la respiración Enlentecimiento tránsito intestinal Modulación y liberación de neurotransmisión hormonal	Endorfinas, encefalinas y dinorfinas
<b>DELTA</b>	Analgésia espinal y supraespinal Modulación y liberación de neurotransmisión hormonal	Endorfinas, encefalinas y dinorfinas
<b>KAPA</b>	Analgésia espinal y supraespinal Efectos psicomiméticos Enlentecimiento tránsito intestinal	Endorfinas, encefalinas y dinorfinas
<b>ORL-1</b>	Analgésia espinal y supraespinal	Nociceptina

Tabla: Péptidos opioides

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

76. Valdivielso A. Farmacocinética y farmacodinamia de los opiáceos. Dolor. 1997; 12(Supl. 3):13-16.

78. Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, eds. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002:85-109.

### Mecanismo de acción

Los analgésicos opioides producen analgesia fisiológica, pues simulan la acción de las endorfinas del cuerpo, uniéndose a sitios específicos denominados receptores opioides, que se encuentran tanto dentro como fuera del SNC. En el SNC, se encuentran a nivel pre y postsináptico, tanto en la región medular (espinal) como en la supramedular (supraespinal). Esta activación de los receptores opioides, por tanto, se produce tanto a nivel espinal, supraespinal como periférico.

La administración de opioides exógenos ha demostrado la existencia de receptores periféricos funcionalmente activos situados 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 una analgesia reversible con naloxona que dura 48 horas. El principal efecto de los opioides es la disminución del componente sensorial y de la respuesta afectiva al dolor.

**Los opioides generan la analgesia debido a su acción en cuatro puntos clave:**

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

**Tanto a nivel periférico como en las neuronas de segundo orden, los opioides presentan un doble efecto:**

- Disminuyen la entrada de calcio en la membrana presináptica, lo que comporta una menor salida de neurotransmisores a la hendidura sináptica, y
- Hiperpolarizan la neurona postsináptica, aumentando la entrada de potasio. Esto provoca una desensibilización de la membrana postsináptica a la acción de las sustancias nociceptivas.

Por lo tanto, estas dos acciones se traducen en una disminución de la transmisión neuronal, con la consiguiente generación de la analgesia.

El efecto desencadenado por la unión de un agonista con su receptor se denomina actividad intrínseca. Afinidad es la capacidad de un fármaco de unirse a su receptor. Definimos a un fármaco agonista como una molécula que tiene afinidad por el receptor (unión) y actividad intrínseca (esta unión produce una respuesta). Mientras que un fármaco antagonista se define como aquel que tiene afinidad por el receptor, pero no muestra actividad intrínseca<sup>76,78</sup>.

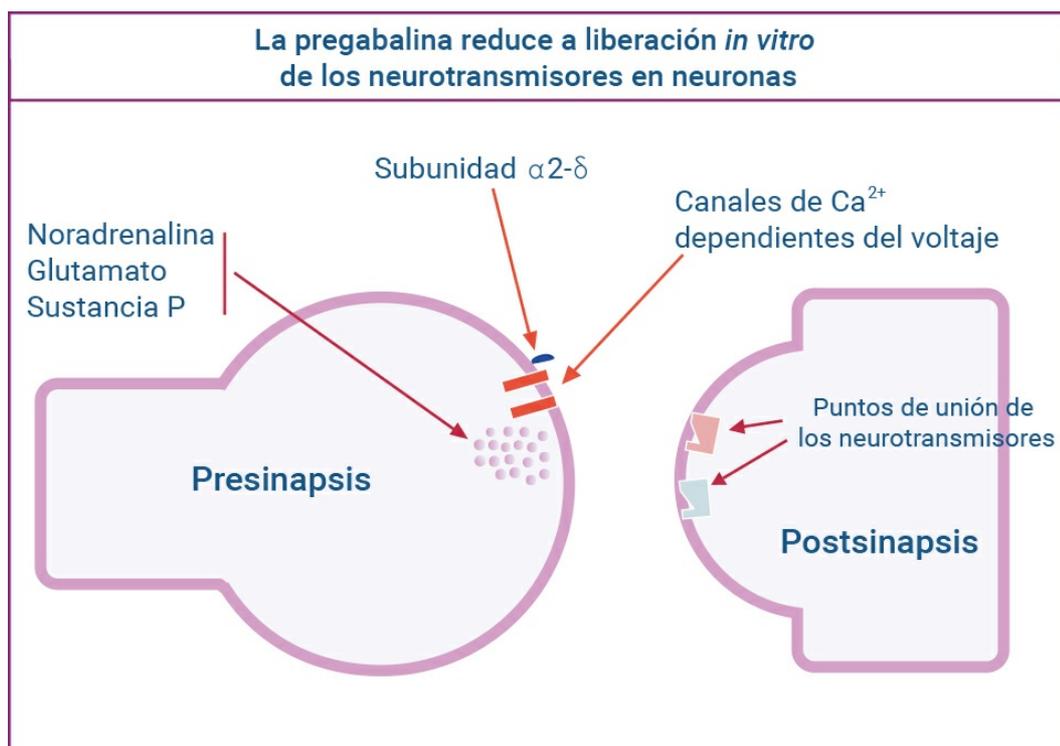


Figura 17: Mecanismo de acción de los opioides (I)



## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

- Inhibición de la actividad de la adenilciclasa, disminuyendo la síntesis y concentración intracelular de AMPc (segundo mensajero).
- Apertura de los canales de K<sup>+</sup> sensibles al voltaje de las neuronas postsinápticas.
- Cierre de los canales de Ca<sup>++</sup> dependientes del voltaje de las neuronas presinápticas.
- Estos cambios producen una hiperpolarización de la membrana neuronal, en consecuencia se inhibe la actividad bioeléctrica de la neurona y una reducción de la capacidad de liberar el NT.

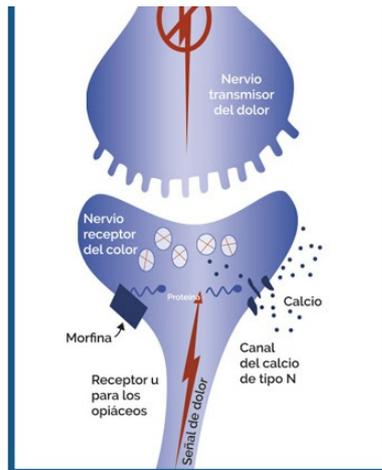


Figura 18: Mecanismo de acción de los opioides (II)

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

76. Valdivielso A. Farmacocinética y farmacodinamia de los opiáceos. *Dolor*. 1997; 12(Supl. 3):13-16.

78. Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, eds. *Tratamiento del dolor*. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002:85-109.

### Clasificación

Se pueden clasificar según su potencia analgésica, su origen químico, y su acción y sus efectos sobre el tipo de receptor a los que se unen y con los que interactúan<sup>76,78</sup>.

### Clasificación de los opioides según su potencia analgésica

#### OPIOIDES MAYORES OPIOIDES MENORES

Morfina Codeína  
Fentanilo Tramadol  
Oxicodona  
Buprenorfina  
Meperidina  
Hidromorfona  
Tapentadol

### Clasificación de los opioides según su afinidad con el receptor

#### AGONISTAS PUROS AGONISTAS ANTAGONISTAS PARCIALES AGONISTAS ANTAGONISTAS

Morfina Pentazocina Buprenorfina Naloxona  
Codeína  
Fentanilo  
Meperidina  
Oxicodona  
Tramadol  
Tapentadol  
Hidromorfona

#### Según su potencia analgésica:

- **Opioides potentes o fuertes:**
  - Morfina
  - Meperidina
  - Hidromorfona
  - Buprenorfina
  - Fentanilo
  - Oxicodona
  - Tapentadol
- **Opioides débiles o menores:**
  - Codeína
  - Tramadol

#### Según su origen químico:

- **Alcaloides naturales del opio derivados del fenantreno:**
  - Morfina
  - Codeína
- **Derivados de la benzilisoquinolina:**
  - Papaverina
  - Tabaina
- **Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio:**
  - Derivados de la morfina
    - Hidromorfona y oximorfona
    - Heroína (diacilmorfina)
- **Derivados de la tebaina:**
  - Buprenorfina
  - Oxicodona
- **Opioides sintéticos:**
  - Morfinanos:
    - Levorfanol
    - Nalbufina
    - Naloxona
    - Naltrexona
- **Derivados de la codeína:**
  - Tramadol
- **Fenilpiperidinas:**
  - Meperidina

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

- Fentanil
- Sufentanil
- Alfentanil
- Remifentanil

- **Fenilheptilaminas:**

- Metadona
- Propoxifeno

Según su acción y sus efectos sobre el tipo de receptor opioide:

**Agonistas puros:** Tienen 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 indeseados.

- **Incluyen:**

- Morfina
  - Heroína
  - Meperidina
  - Fentanilo
  - Metadona
  - Tramadol
  - Levorfanol
- ◦ Codeína
  - Dextropropoxifeno
  - Oxycodona
  - Hidromorfona, oximorfona
  - Tapentadol

**Agonistas-antagonistas:** Aquellos que son agonistas sobre receptores kappa, pero que ejercen un efecto agonista parcial e incluso antagonista sobre el receptor  $\mu$ . El efecto final producido por este tipo de fármacos dependerá del grado de afinidad que presenten con cada uno de los tipos de receptores. La analgesia resultante siempre será menor que la inducida por los agonistas puros. Entre sus posibles efectos adversos 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 pseudo-alucinaciones.

- **Incluyen:**

- 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 kappa. Su fuerte fijación a los receptores hace que ciertos antagonistas, como la naloxona, actúen con dificultad en su reversión.

- **Incluyen:**

- Buprenorfina

**Antagonistas:** Tienen gran afinidad por los receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca. Presentan una afinidad especialmente intensa por los receptores  $\mu$ , pero también sobre los receptores kappa y delta.

- **Incluyen:**

- Naloxona
- Naltrexona

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

79. Smith H. The Metabolism of Opioid Agents and the Clinical Impact of Their Active Metabolites. Clin J Pain. 2011; 27(9):824-838.

81. Smith H. Opioid Metabolism. Mayo Clin Proc. 2009; 84(7):613-624.

### Farmacocinética

En general, estos fármacos se absorben bien por vía oral, aunque algunos atraviesan un primer paso hepático mediante el cual se sustrae una porción variable de la circulación sistémica, lo que influye en su ulterior biodisponibilidad. Este metabolismo de primer paso reduce el total de fármaco de tal forma que en los preparados orales de morfina la biodisponibilidad es de solo un 25 %, con un rango del 10 % al 50 %.

En las vías de administración subcutáneas e intramusculares, este grado de absorción depende de la circulación local. Si está alterada debido a vasoconstricción periférica, hipovolemia o hipotensión, la absorción es pobre, en cuya situación se necesitará una dosis mayor de opioide para obtener el efecto buscado. Las vías transmucosa (nasal y oral) y transdérmica solo se pueden utilizar en el caso de opioides con elevada liposolubilidad, elevada potencia y bajo peso molecular, como el fentanilo. La vía intravenosa es la que ofrece una mayor disponibilidad, y es la más adecuada para el tratamiento del dolor agudo con opioides.

### Vías de administración

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

Tabla: Vías de administración

Una vez que alcanzan el plasma, los opioides son transportados por la albúmina, en el caso de los opioides ácidos (morfina), o por la  $\alpha$ -1-glicoproteína, en el caso de los opioides básicos (fentanilo, meperidina y metadona). Ya 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 por el volumen plasmático hacia los tejidos y a través de los órganos en función del grado de perfusión de estos: tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón y pulmón), tejidos con perfusión intermedia (intestinos y músculos) y tejidos pobremente perfundidos (grasa y tejido conectivo), reduciéndose rápidamente los niveles plasmáticos hasta alcanzar un estado de equilibrio entre la concentración tisular y plasmática (modelo bicompartimental).

La difusión a través de las barreras orgánicas de la fracción biodisponible define la rapidez del efecto farmacológico y depende de la liposolubilidad, siendo tanto más rápida cuanto más alta sea esta. 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.

Los opioides se metabolizan a través de una serie de procesos químicos que mejoran su eliminación. Estas reacciones se pueden clasificar en dos fases:

- **Reacciones de Fase I:** Incluye reacciones como la hidrólisis y la oxidación. La mayoría de los opioides son metabolizados por oxidación. 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, siendo catalizada por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), que es la enzima responsable de metabolizar la morfina, el fentanilo, la oximorfona, el tapentadol y la hidromorfona<sup>79-81</sup>.

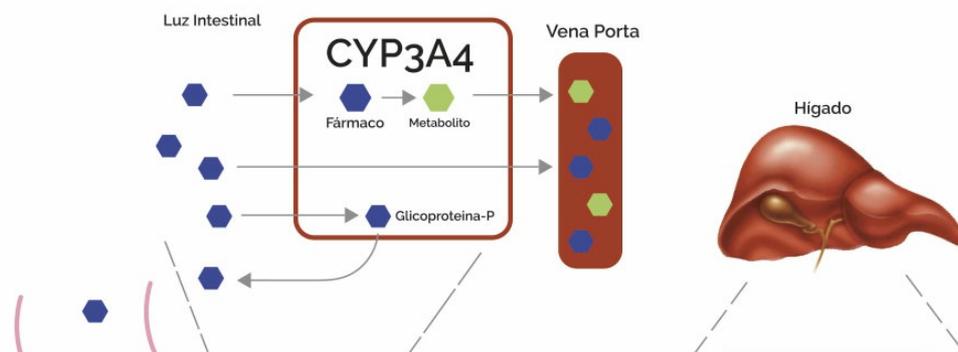
Las enzimas del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D pueden afectar el metabolismo de un individuo y llegar a conducir a la sobredosisificación por un opioide.

El uso de fármacos no opioides pero que también utilizan la vía CYP450 puede provocar interacciones medicamentosas. Entre estos sustratos inhibidores o inductores de la enzima CYP450 se pueden incluir varios antidepresivos (ej. fluoxetina, fluvoxamina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina) inhibidores de la COX-2, los AINE (ej. ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno, meloxicam y celecoxib) y antiepilépticos (ej. diazepam y fenitoína). El fenobarbital, la rifampicina, la eritromicina, ciertos antifúngicos (ketoconazol), benzodiazepinas (diazepam y midazolam), el ciprofloxacino o el zumo de pomelo también 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, pudiendo, por tanto, potenciar o inhibir el efecto de los opioides potentes. El rabeprazol y el pantoprazol son los fármacos de este grupo con menor riesgo teórico de interacción por su distinta vía de metabolización.

Por otra parte, las acciones sedantes de los opioides se ven potenciadas por la administración de otros sedantes centrales (benzodiazepinas, inhibidores de la monooxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o alcohol). Los opioides, a su vez, pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos debido a su acción digestiva. Su efecto analgésico se puede potenciar también por la administración de anfetamina, antidepresivos tricíclicos y algunos antagonistas del calcio.

El riñón elimina los metabolitos procedentes de la biotransformación hepática; no obstante, un 10 % es excretado por filtración glomerular y secreción tubular activa sin ser previamente metabolizado. En la insuficiencia renal puede darse una acumulación excesiva de metabolitos activos como la morfina-6-glucurónido, un potente agonista  $\mu$ , o de tóxicos como la normeperidina. Esta es un metabolito tóxico de la meperidina que induce efectos disfóricos y convulsivos. Los metabolitos procedentes de otros opioides tienen una actividad escasa o nula.

### Metabolismo de fármacos: Papel del citocromo P450



## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos



Figura 24: Citocromo 450 en el metabolismo de los opioides

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

81. Smith H. Opioid Metabolism. Mayo Clin Proc. 2009; 84(7):613-624.

83. [Gudin J. Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions. J Pain Symptom Manage. 2012; 44\(Supl. 6\):S4-S14](#)

### Farmacodinámica

Los opioides disminuyen la percepción del estímulo doloroso, lo que genera un estado sin dolor o con 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. Este efecto analgésico debe valorarse periódicamente, empleando los métodos mejor ajustados a la edad y el estado del paciente, de acuerdo con lo descrito en el primer capítulo de esta serie. A una dosis analgésica, los opioides producen también miosis, que consiste en una sedación consciente, y a menudo náuseas y vómitos, a la vez que disminuyen la respuesta autonómica (sudoración, taquicardia e hipertensión arterial) al dolor.

La concentración analgésica mínima efectiva (CAME) consiste en la concentración plasmática mínima de opioide necesaria para comenzar a atenuar el dolor de un paciente. Para obtener una buena analgesia, se requiere habitualmente una concentración plasmática de opioide de 2 a 3 veces superior a la CAME media. La «ventana analgésica» marca en su porción superior la aparición de efectos adversos y en su porción inferior el límite para la reaparición del dolor<sup>81-83</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

76. Valdivielso A. Farmacocinética y farmacodinamia de los opiáceos. *Dolor*. 1997; 12(Supl. 3):13-16.

78. Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, eds. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002:85-109.

### Efectos farmacológicos indeseables

Los efectos adversos de este tipo de fármacos son consecuencia de la activación de los receptores opioides centrales o periféricos, y están relacionados con la dosis y concentración sérica del opioide. Afortunadamente, la concentración sérica necesaria para que aparezcan efectos adversos es mucho más elevada que la necesaria para conseguir la analgesia. Aun así, estos efectos pueden detectarse y tratarse con facilidad. Son menos frecuentes en la administración sistémica que en la intrarraquídea, y en la vía oral que en la intravenosa. En algunos casos, especialmente los sedantes, se desarrolla tolerancia tras la administración repetida (depresión respiratoria, euforia, sedación, hipotensión y analgesia).

No parece existir tolerancia para la miosis o el estreñimiento. Las reacciones adversas más habituales que ocurren tras el uso agudo de un agonista mu incluyen 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 bucal, diaforesis, prurito, hipertonia muscular, mioclonías y euforia. La depresión respiratoria constituye el efecto secundario más preocupante, aunque también es el más inusual tras el consumo del fármaco por vía oral. El abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia deben ser considerados también efectos indeseables<sup>76-78</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Efectos cardiovasculares

Aparecen tras el consumo de dosis elevadas, y fundamentalmente con opioides que provocan la liberación de histamina. Causan bradicardia sinusal secundaria a la estimulación parasimpática central, que se suprime con la toma de atropina. La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo y a dosis elevadas. Estas dosis hipotensoras y su acción no se revierten con la liberación de catecolaminas o la administración de un anticolinérgico como la atropina. La morfina y algunos opioides producen una descarga de histamina, que en ocasiones desempeña una función de vital importancia en la hipotensión.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Efectos sobre la ventilación

Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por ejercer un efecto directo sobre los centros respiratorios del tallo encefálico. La depresión respiratoria es notable incluso a dosis pequeñas, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. El mecanismo primario de la depresión respiratoria consiste en una reducción de la capacidad de reacción al CO<sub>2</sub> de los centros respiratorios del tallo encefálico. Los analgésicos opioides deprimen también los centros bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio, reducen el estímulo respiratorio hipóxico, y eliminan o atenúan el funcionamiento de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Efectos sobre el SNC

En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina producen analgesia, somnolencia, cambios en el estado de ánimo y torpeza mental.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Fenómenos neuroexcitadores

Los analgésicos opioides pueden provocar fenómenos neuroexcitadores como nistagmo, movimientos oculares inespecíficos, flexión de una extremidad y actividad tónico-clónica de una o varias extremidades, pero solo a dosis elevadas. Al parecer, estos fenómenos estarían producidos por cambios en la concentración de las catecolaminas en las vías dopaminérgicas. Estas provocan la contracción del iris y actúan sobre la inhibición cortical del núcleo de Eddinger-Westphal, lo que produce contracción pupilar.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### **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 tras su consumo. Sin embargo, una dosificación crónica elevada puede incrementar la temperatura corporal.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Efectos sobre el sistema gastrointestinal, el sistema renal, y las 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), como los neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal. La morfina produce una acción antidiurética mediada por la liberación de ADH. Los agonistas  $\kappa$  causan diuresis de agua libre debido a la inhibición de la secreción de ADH. También aumentan la presión del esfínter de Oddi de manera dosis-dependiente por mecanismos opioides, a 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.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Efectos sobre el sistema endocrino

Los analgésicos opioides actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de la hormona liberadora de gonadotropinas y del factor liberador de corticotropina. De este modo disminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del foliculo (FSH, por sus siglas en inglés), corticotropina (ACTH, por sus siglas en inglés) y beta-endorfina. Como consecuencia de las concentraciones reducidas de hormonas tróficas hipofisarias, disminuyen también las concentraciones plasmáticas de testosterona y cortisol.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Efectos sobre el aparato reproductor

Las dosis terapéuticas de morfina pueden prolongar la duración del parto. Si el útero se ha vuelto hiperactivo debido a la acción de agentes oxitócicos, la morfina tenderá a restaurar el tono, la frecuencia, y la amplitud de las contracciones hacia valores normales. En general, los analgésicos opioides del tipo de la morfina se consideran seguros y no teratogénicos en la mujer embarazada; no obstante, atraviesan la barrera placentaria, por lo que su consumo por parte de una madre adicta puede conllevar una adicción en el neonato.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### **Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular**

A dosis clínicas, los opioides no afectan en absoluto a la musculatura. Sin embargo, a dosis elevadas, el fentanilo administrado por vía intravenosa puede producir cierto grado de rigidez, tanto durante el periodo perioperatorio como el postoperatorio. Lo mismo puede ocurrir en el caso del sufentanilo.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Efectos cutáneos

Las dosis terapéuticas de morfina provocan una dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos, lo que a menudo se traduce como un enrojecimiento de la piel de la cara, el cuello y la parte superior del tórax. Estos cambios pueden deberse en parte a la descarga de histamina, y podrían ser la causa de la sudoración, y de parte del prurito, que se da en ocasiones tras la administración de morfina a través de las vías habituales.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### **Tolerancia farmacológica**

Se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta o por el acortamiento en la duración de la acción. Esto obliga bien a aumentar la dosis del fármaco, o a administrarlo a intervalos más cortos. En general, se desarrolla con relativa rapidez para las acciones depresoras, tales como la analgesia, la depresión respiratoria, la euforia, la sedación y la hipotensión, y con mucho menos frecuencia en el caso de la miosis y la acción gastrointestinal.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### Síndrome de abstinencia

Se trata de una dependencia física y psicológica por el fármaco. La dependencia física, al igual que la tolerancia, consiste en un estado de adaptación a un fármaco tras su uso prolongado. Está 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 de un fármaco, se disminuye bruscamente su dosis, o se administra un antagonista, esto genera un cuadro característico denominado síndrome de abstinencia. Este síndrome, que constituye la divisa de la dependencia, suele resultar desagradable e integra elementos psicológicos, conductuales y fisiológicos que generalmente suelen ser los opuestos a la acción de la droga abusada.

La abstinencia se asemeja a un estado gripal, provocando bostezos, midriasis, rinorrea, dolor muscular, sudoración, piloerección, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre e insomnio. También puede causar inquietud y ansiedad. Dicha sintomatología parece estar relacionada con una hiperactividad noradrenérgica de rebote en el locus cerúleo. La adicción o dependencia psicológica es una enfermedad primaria y crónica asociada con alteraciones neurobiológicas y una base genética que hace al sujeto más o menos vulnerable a las drogas. El efecto de los factores psicosociales y ambientales influye en el desarrollo y las 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 abusada, y uso continuado pese a ser consciente el sujeto del daño que le provoca el consumo de la droga en cuestión de salud, trabajo, vida social, vida familiar y abandono de sus obligaciones.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

78. Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, eds. *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002:85-109.
85. [Rosow C, Moss J, Philbin D, Savarese J. Histamine Release during Morphine and Fentanyl Anesthesia. \*Anesthesiology\*. 1982; 56\(2\):93-96](#)

### Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO)

Se trata de un conjunto de efectos neuropsiquiátricos secundarios a la terapia con opioides. Comprende un estado de hiperexcitabilidad del SN en el que se incluyen alteraciones cognitivas, delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia. Existen ciertas condiciones o factores de riesgo que desencadenan este cuadro y que se deben tener en cuenta a la hora de indicar el uso de opioides: dosis elevadas de opioides, rápida escalada de la dosis, terapia prolongada con opioides, insuficiencia renal, y uso concomitante de otros fármacos de acción central como antidepresivos, benzodiazepinas y anticolinérgicos<sup>78-85</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

### **Analgésicos opioides más frecuentes**

- Codeína
- Morfina
- Fentanilo
- Meperidina
  
- Buprenorfina
- Hidromorfona
- Oxycodona

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

86. Vega R. Opioides: Neurobiología, usos médicos y adicción. *Elementos*. 2005; 60(12):11-23.

87. Collado F, Torres LM. Farmacología de los opioides. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 1999; 6(Supl. 4):3-16.

### Codeína

Se trata de un opioide débil agonista, cuyos efectos son, al menos en parte, secundarios a su desmetilación a morfina. Se absorbe bien por vía oral, tiene una semivida de aproximadamente 3 horas, y la duración de su acción es de unas 4 horas. Se caracteriza por tener una potencia analgésica de 10 a 12 veces menor a la de la morfina. Genera, por tanto, una acción depresora menor del sistema central y no tiene prácticamente ninguna capacidad de inducir farmacodependencia debido a su baja afinidad por los receptores opioides. Su principal efecto secundario es el estreñimiento, que será proporcional a su dosificación. Está indicada en el tratamiento del dolor moderado; no obstante, hoy en día se encuentra prácticamente en desuso<sup>86,87</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

87. Collado F, Torres LM. Farmacología de los opioides. Rev. Soc. Esp. Dolor. 1999; 6(Supl. 4):3-16.

89. Isla A, Cortázar JF, Arizmendi L, et al. Avances en el tratamiento farmacológico del dolor crónico: opioides. Gac Med Bilbao. 2007; 104:141-147.

### Morfina

Se trata de un agonista puro de los receptores  $\mu$ . Es el prototipo de opioide con el que se comparan todos los demás. Produce las acciones descritas previamente, véase 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 a su metabolismo de primer paso a nivel hepático. Cuando se administra por vía intramuscular, tiene una duración de aproximadamente 4 horas. Se conjuga en el hígado con ácido glucurónico y, entre otros, genera dos de sus metabolitos más conocidos y estudiados: la morfina-3-glucurónido (M3G) y la morfina-6-glucurónido (M6G).

La M6G tiene gran afinidad por los receptores  $\mu$ , y es responsable de los efectos secundarios clásicos de los opioides (náuseas, vómitos, estreñimiento, depresión respiratoria). El M3G tiene menos afinidad por los receptores opioides y mejor afinidad por los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), los activados por glutamato, y el aminoácido excitatorio que actúa sobre los centros de control del dolor. Este metabolito produce hiperexcitabilidad neuronal y, por tanto, parece ser el responsable de los efectos neurotóxicos del fármaco.

Tras su administración intravenosa, las concentraciones plasmáticas no se correlacionan con su actividad farmacológica, probablemente por la dificultad que presenta para atravesar la barrera hematoencefálica debido a su escasa liposolubilidad y su alto grado de ionización. Asimismo, puede provocar hipotensión debido a la liberación de histamina o bradicardia por ejercer una acción directa sobre el nodo sinoauricular.<sup>87-89</sup>

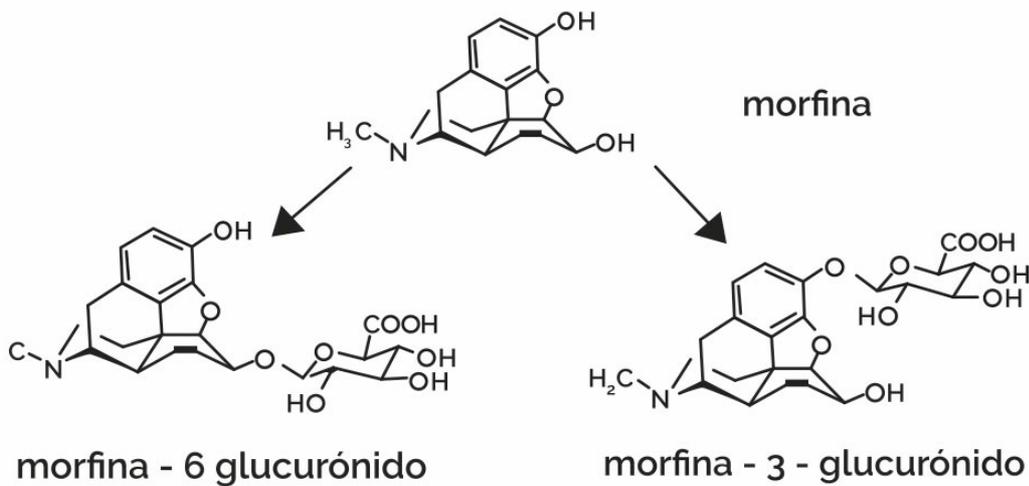


Figura 25: Metabolismo de la morfina

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

89. Isla A, Cortázar JF, Arizmendi L, et al. Avances en el tratamiento farmacológico del dolor crónico: opioides. *Gac Med Bilbao*. 2007; 104:141-147.  
 96. Porta-Sales J, Garzón C, Juliá J, Casals M. Dolor irruptivo en cáncer. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135(6):280-285.

### Fentanilo

Es un agonista puro de los receptores  $\mu$  más potente que la morfina. Destaca por su escasa biodisponibilidad tras su administración gastrointestinal, y sobre todo por su gran liposolubilidad. Este último le permite atravesar las membranas biológicas con suma facilidad. Por la misma razón, también atraviesa velozmente la barrera hematoencefálica, distribuyéndose por el cerebro, el corazón, los pulmones, los riñones y el bazo, así como más lentamente por los músculos y el tejido adiposo.

Su tasa de unión a proteínas es del 80 % al 85 % (alfa-1-glicoproteína ácida). El 90 % es metabolizado por la isoenzima CY3A4 en el hígado y el intestino a un metabolito inactivo (norfentanilo). Menos del 7 % se elimina inalterado a través de la orina, y solo el 1 % a través de las heces. La mayoría se elimina en forma de metabolitos a través de la orina. Tiene una vida de eliminación media de siete horas.

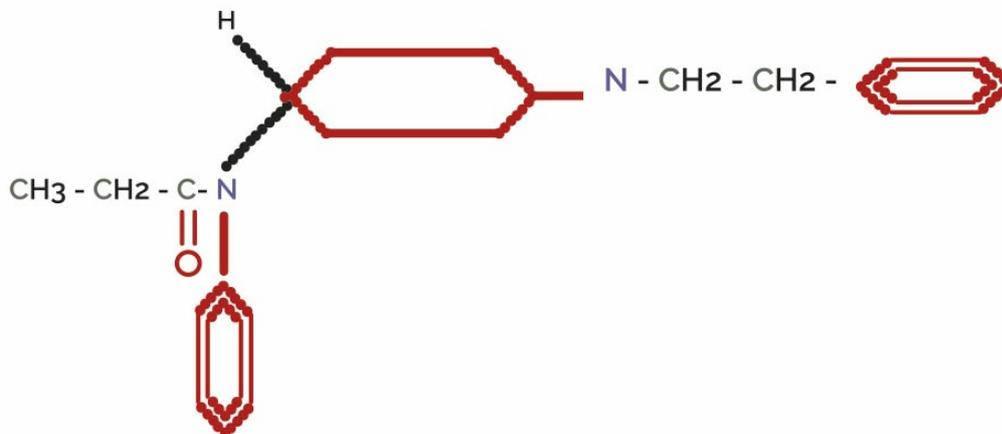
Aunque la vía de administración transdérmica es de uso común en otros tipos de fármacos, como los cardiovasculares y hormonales, el fentanilo fue el primer opioide disponible para ser administrado a través de esta vía. Fue aprobado por la FDA en 1991 para el tratamiento del dolor crónico, y en España se comenzó a comercializar a partir de mayo de 1998. A través de esta vía, su concentración plasmática aumenta durante las primeras horas posteriores a su administración, estabilizándose a las 12 horas y disminuyendo lentamente durante las 48 horas siguientes. Su método de administración no invasivo fue comercializado por primera vez en los Estados Unidos por la FDA en 1993 como premedicación anestésica para niños y, posteriormente, en 1998, para el tratamiento del dolor episódico en pacientes oncológicos. También se aprobó en 2001 para dicha indicación en Gran Bretaña y otros 16 países europeos, incluida España, como citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) unido a una matriz edulcorada y un vástago para su aplicación. Su vida media es similar a la de la morfina oral de absorción rápida; lo que ocurre es que entra antes en el sistema nervioso y lo abandona antes, mientras que la morfina oral rápida entra más lentamente y lo abandona de forma retardada. Alcanza su acción máxima a los 30 minutos, y su efecto puede durar entre 3 y 3 horas y media. Tiene una biodisponibilidad del 50 %.

Otro método de administración del fentanilo aprobado en España es la vía sublingual. Esta formulación se presenta en forma de un comprimido sublingual de disolución rápida. La absorción rápida de fentanilo tiene lugar a los 30 minutos de su administración. Se calcula que su biodisponibilidad es de alrededor del 70 %, siendo esta superior a la del CFOT debido a un menor paso hepático. Su distribución y metabolización es similar en todos sus aspectos al del CFOT, pero debido a su rápida absorción sublingual, su efecto analgésico es más rápido que el de este, a pesar de su menor duración. Su indicación exclusiva en España es la del tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos.

Otra nueva fórmula galénica de administración del fentanilo es la buco-dispersable, que aumenta la velocidad y el grado de absorción del fentanilo a través de la mucosa oral, presentando un grado de absorción mayor en la zona de la mucosa yugal (mandibular).

La última fórmula galénica comercializada en España para la administración del fentanilo es la nasal. La vía intranasal consiste en un método más de administración transmucosa que aporta como ventaja su facilidad de administración. Se trata una vía incruenta, bien aceptada por el paciente, y que carece del efecto de primer paso hepático. Esta vía se caracteriza por un inicio de acción rápido y una biodisponibilidad para algunos fármacos cercana a la de la vía intravenosa. Debido a la gran superficie de la mucosa nasal y a la abundante vascularización de su epitelio, la absorción del fentanilo por vía nasal alcanza rápidamente picos plasmáticos, consiguiendo un efecto analgésico de forma más precoz que en la vía transmucosa o mucosa oral. Por tanto, es la vía más rápida para alcanzar la analgesia de los denominados *rapid onset opioids* (ROO)<sup>89-96</sup>.

## FENTANYL



## ING. QUÍMICO ROBERTO SEGOVIANO RANÍREZ

Figura 26: Estructura química del Fentanilo

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

97. Vara FJ, García EJ, Garzón N, Centeno C. El uso de metadona en el tratamiento del dolor del enfermo terminal. Libro de Abstract del V Congreso de la Sociedad Española de Dolor. Arán Ediciones; 2002:118-9.
98. [Davis M, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer. 2001; 9\(2\):73-83.](#)

### Metadona

La metadona es un opioide empleado para aliviar el dolor grave agudo y crónico, así como para la deshabituación de pacientes adictos a narcóticos como la heroína y drogas similares a la morfina. Es un opioide sintético con propiedades farmacológicas cualitativamente similares a las de la morfina. Los efectos de la metadona se relacionan fundamentalmente con su acción sobre el sistema nervioso central y periférico, concretamente sobre los mismos receptores cerebrales de la heroína y otros opioides. Por ello, bloquea los efectos euforizantes y sedantes de los opioides, alivia la ansiedad asociada al consumo de opioides (la cual constituye un factor muy importante en las recaídas de los pacientes en proceso de deshabituación de estas sustancias), alivia la sintomatología asociada a la retirada de los opioides, y no suele causar euforia ni intoxicación a dosis estables. Aunque la mayoría de sus efectos farmacológicos se deben a su acción sobre el receptor  $\mu$ , se trata de un agonista opioide puro de los receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$ . Presenta una buena absorción oral, ya que aparece en plasma a los 30 minutos de su ingesta, y alcanza una concentración máxima a las 4 horas de la administración. Presenta una buena biodisponibilidad (80 % - 95 %), y aproximadamente el 90 % de la metadona se encuentra unida a proteínas plasmáticas. Sufre una intensa metabolización hepática mediada por isoenzimas del citocromo P450 (CYP), y sigue varias rutas metabólicas, incluyendo la N-desmetilación. Se elimina a través de la bilis y la orina.

Sus efectos secundarios suelen ser mínimos y relativamente tolerables. Los más frecuentes son delirio, vértigo, sedación, mareo, náuseas, vómitos e incremento de la sudoración. Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y de «torsade de pointes», también conocida como taquicardia ventricular, especialmente a dosis altas (> 200 mg/día). Se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT y enfermedad cardíaca avanzada, o en pacientes que reciban un tratamiento con medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT o incrementen su concentración plasmática<sup>97,98</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

99. [La Rosa C, Mather L, Morgan D. Pethidine binding in plasma: effects of methodological variables. Br J Clin Pharmacol. 1984; 17\(4\):411-415.](#)
100. [Paech M, Anaes C, Moore J, Evans S. Meperidine for Patient-controlled Analgesia after Cesarean Section Intravenous Versus Epidural Administration. Anesthesiology. 1994; 80\(6\):1268-1276.](#)

### Meperidina

Es una droga analgésica sintética que presenta una composición química diferente a la de la morfina. Se liga a los receptores  $\mu$  y ejerce sus principales acciones sobre el SNC y los receptores intestinales. A dosis tóxicas, puede provocar una excitación del SNC caracterizada por temblores, fasciculaciones musculares, e incluso convulsiones. La normeperidina, su metabolito tóxico, es el responsable de este cuadro, pudiendo causar. Se absorbe a través de todas las vías de administración, pero su velocidad de absorción puede ser errática. Por vía intravenosa, alcanza concentraciones analgésicas a la hora de su administración. Se metaboliza principalmente en el hígado, y su eliminación renal es muy lenta. Puede bloquear los canales iónicos y provocar un efecto anestésico local si se administra por vía raquídea; una propiedad única entre los opioides.

Se administra mediante inyección y se emplea para tratar espasmos de la musculatura lisa en el aparato genitourinario, las vías biliares, el canal gastrointestinal y los espasmos vasculares. También se utiliza como adyuvante de la anestesia en la sedación, y para la prevención y el tratamiento de los temblores postoperatorios<sup>99,100</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

101. Torres LM. Uso, indicaciones y experiencia con Buprenorfina en parche transdérmico. *Dolor*. 2003; 18(2):109-114.  
102. Aizpurua I, Ayerdi M, Fernández J, et al. Buprenorfina transdérmica. Comité de evaluación de nuevos medicamentos. *Osakidetza*. 2003; 76.

### **Buprenorfina**

Es un opioide semisintético derivado de la tebaína. Se trata de un agonista parcial de los receptores  $\mu$  y un antagonista de los receptores kappa en el SNC y los tejidos periféricos. Tiene menor actividad intrínseca que los agonistas puros, pero alta afinidad para los receptores. Su efecto analgésico se debe a la actividad agonista  $\mu$ , siendo la unión y la disociación de dicho receptor muy lenta. Esto explica su inicio lento y la duración prolongada de su efecto en función de la vía de administración utilizada. Presenta una intensa unión al receptor opioide, lo que dificulta su desplazamiento por la naloxona. Puede ser administrada por vía sublingual, intramuscular, intravenosa o transdérmica. Su elevada lipofilia (que le permite atravesar la barrera cutánea) su bajo peso molecular y su elevada potencia analgésica a dosis bajas, hacen que sea un fármaco idóneo para la administración por vía transdérmica.

Se metaboliza en el hígado mediante glucuroconjugación, una reacción mediada por el citocromo P450 (CYP3A4). Se elimina mayoritariamente a través las heces (2/3) y los riñones (1/3). Debido a su potencia analgésica y sus características farmacocinéticas, la buprenorfina transdérmica está indicada en el tratamiento del dolor crónico oncológico y no oncológico de intensidad moderada a grave. Tiene efecto techo o en campana. La incidencia e intensidad de sus efectos secundarios son comparables a las de los opioides potentes. Por vía transdérmica, y durante su administración crónica, el riesgo de depresión respiratoria es mínimo; no obstante, su uso está contraindicado en pacientes con una patología respiratoria grave. Sus efectos adversos más frecuentes son las náuseas y los vómitos, que dependen en gran medida de la dosis<sup>101,102</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

103. Gupta S, Sathyan G. Advances in the long-term Management of Chronic Pain: Recent Evidence with OROS Hydromorphone, a Novel, Once-Daily, Long-Acting Opioid Analgesic. Providing Constant Analgesia with OROS Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage.* 2007; 33(Supl. 2):S19-S24.
104. Sathyan G, Xu E, Thippahawung HS, et al. Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. *BMC Clin Pharmacol.* 2007; 7:3.

### Hidromorfona

Es un derivado semisintético de la morfina considerado como un opioide potente y agonista puro de los receptores  $\mu$ . Se utiliza desde hace años en otros países, y su formulación de liberación sostenida ha comenzado a comercializarse recientemente en España para el tratamiento del dolor crónico intenso. Este sistema utiliza la tecnología osmótica de liberación *push-pull* para administración por vía oral, que permite liberar el principio activo de forma continua durante 24 horas consecutivas con una única toma diaria. Alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 12-16 horas, aunque el 50 % de los niveles máximos aparecen a las 6-8 horas de su administración. Este original sistema de administración *push-pull* permite que la hidromorfona (HM) se libere y absorba mayoritariamente en el colon y el recto, proporcionando una mayor disponibilidad sistémica del fármaco debido a su liberación en las áreas distales del intestino, y reduciendo con ello el metabolismo de primer paso hepático.

Su sistema de liberación y absorción no se ve alterado por factores ambientales, tales como las variaciones de pH, la motilidad intestinal, o la ingesta de alimentos y alcohol. En España no se encuentra disponible la HM de liberación rápida. Su vía principal de metabolización es la glucuronidación, y solo una mínima parte es metabolizada por el citocromo p450, por lo que no interacciona con otros fármacos, tales como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol o pantoprazol), la warfarina, el diazepam, la fenitoína o la teofilina. Diversos estudios han avalado que pacientes tratados con HM presentaron una mejora en la calidad de su sueño, reduciéndose los trastornos de este y aumentando notablemente su cantidad<sup>103,104</sup>.

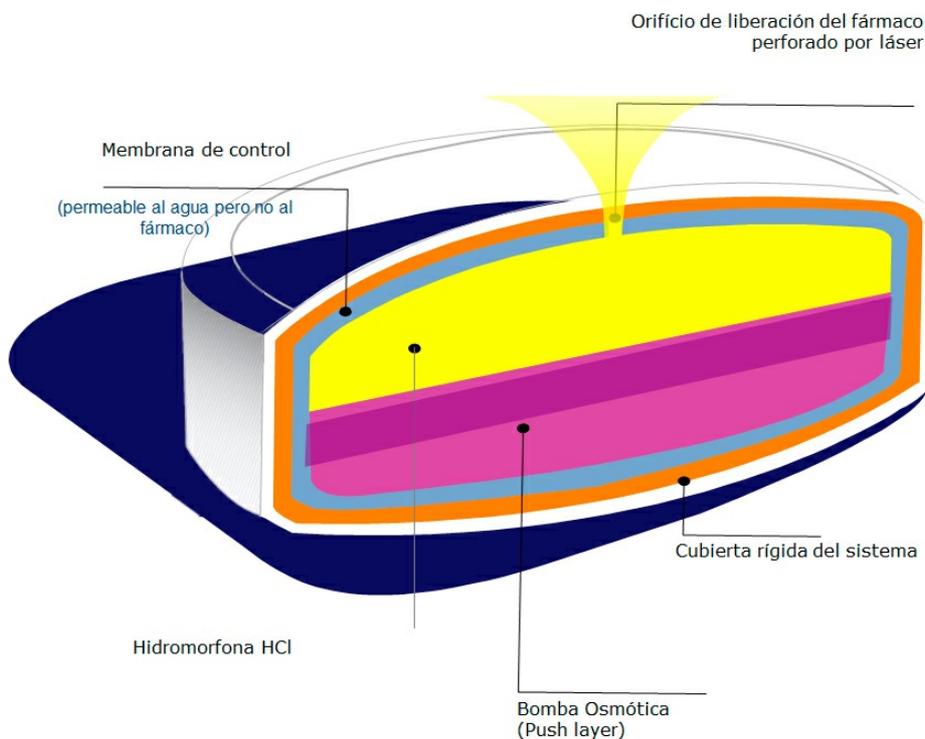


Figura 27: Estructura química del Fentanilo

## Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos

105. [Hale M, Tudor I, Khanna S, Thippahawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS® hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: Results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. Clin Ther. 2007; 29\(5\):874-888.](#)
106. [Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. Journal Pain. 2008; 9\(12\):1144-1154.](#)

### Oxicodona

Es un analgésico con acción agonista pura sobre los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ , y sin techo terapéutico. Es más lipofílica que la morfina. Por vía oral, presenta un menor metabolismo hepático de «primer paso» y una biodisponibilidad del 60 % al 87 %. Esta biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos o la edad del paciente, por lo que sus concentraciones plasmáticas presentan menor variabilidad que las de la morfina. Se elimina por vía renal, principalmente en forma de oxicodona (8 % - 14 %), pero también como otros metabolitos. Su vida media plasmática es el doble que la de la morfina (3 - 5 h), y alcanza niveles estables a las 24 - 36 horas. Su tasa de fijación a proteínas es del 38 % - 45 %. Se presenta en comprimidos de liberación rápida, en solución (short acting opioid; SAO) de liberación controlada, y en formulación para administración parenteral. Este analgésico está indicado en el tratamiento del dolor intenso. La vía de administración más frecuente de la oxicodona es la oral. A través de esta vía, su biodisponibilidad es del 60 %, con una gran variabilidad interindividual de un 50 % - 87 %, frente al 20 % de la morfina. Esto es debido a que la oxicodona es más lipofílica que la morfina y a su menor metabolismo hepático de «primer paso». Esta es la principal diferencia farmacocinética entre la oxicodona y la morfina. Su biodisponibilidad no se ve afectada por la ingesta de alimentos o por la edad.

Los preparados de liberación controlada se basan en un sistema especial que permite la liberación bifásica de la oxicodona. Primero tiene lugar una primera fase de absorción rápida tras la disolución del fármaco (vida media de absorción de 37 minutos) en la que se absorbe un 38 % de la dosis, y a continuación ocurre una segunda fase de absorción más lenta caracterizada por su difusión (vida media de absorción de 6,2 horas), en la que se absorbe el resto de la dosis. Este sistema permite la administración de los preparados de liberación controlada cada 12 horas o, como máximo, cada 8 horas. De esta forma se consigue un efecto analgésico tras aproximadamente 1 hora en el 90 % de los pacientes, que persiste durante 10 - 12 horas. La oxicodona sufre un metabolismo de primer paso hepático cuando se administra por vía oral, y es metabolizada en el hígado por el sistema del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Su metabolito activo es la oximorfona. En casos de insuficiencia hepática se produce una alteración del sistema enzimático del citocromo P450, lo que obliga a disminuir la dosis del fármaco.

Se encuentra actualmente en el mercado asociada a la naloxona, un derivado semisintético de la morfina cuya estructura se diferencia de la de la oximorfona en que el grupo metilo del nitrógeno está reemplazado por un grupo alilo. Es un antagonista puro competitivo de los receptores opioides del SNC y periférico, y carece de actividad agonista intrínseca. La naloxona presenta una gran afinidad por los receptores opioides y, al ser un antagonista competitivo, es capaz de desplazar a los agonistas de su lugar de unión. También se une a los receptores  $\mu$  con mayor afinidad que la mayoría de los agonistas opioides utilizados como analgésicos en la práctica clínica. Cuando se administra por vía oral, la naloxona actúa localmente en el intestino y bloquea los receptores opioides intestinales.

Posteriormente pasa a la circulación general, a través de la cual es transportada hasta el hígado donde sufre un elevado metabolismo de primer paso hepático, principalmente mediada por su glucuronidación, lo que se traduce en una biodisponibilidad sistémica insignificante (2 %). Como ya se comentó previamente, la naloxona es un antagonista opioide sin actividad analgésica que desplaza a los agonistas opioides de los receptores. El efecto beneficioso de este antagonista sobre la oxicodona LP/naloxona LP se basa en su efecto local sobre los receptores del tracto gastrointestinal y su degradación casi completa antes de alcanzar la circulación sistémica. En el caso de un abuso de oxicodona LP/naloxona LP administrada a través de una vía que evite el metabolismo de primer paso hepático de la naloxona, su actividad antagonista sobre los receptores opioides del SNC contrarrestaría el efecto deseado<sup>105,106</sup>.



Figura 28: Combinación de oxicodona naloxona. Ésta presenta más afinidad por los receptores  $\mu$  intestinales que la oxicodona, desplazándola y disminuyendo la disfunción intestinal