

Clínica Quirúrgica

Tema 1.10. Opiáceos



Fernando Luis Hernández de la Fuente
José Manuel Rabanal Llevot

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Este tema se publica bajo Licencia:

[Creative Commons BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



OPIÁCEOS

Analgésicos Opioides:

1. Mecanismo de acción.
2. Clasificación.
3. Acciones Farmacológicas.
4. Propiedades farmacológicas.
5. Antagonistas opioides.

El término opioide se utiliza para referirse a todos los compuestos relacionados con el opio. Deriva de opos, que en griego significa jugo, y es el fármaco que se encuentra en el jugo de la adormidera o planta del opio, Papaver somniferum. Los opiáceos derivan del opio, y entre ellos hay productos naturales como la morfina, la codeína y la tebaína y muchos congéneres sintéticos y semi-sintéticos.

La primera referencia al opio la encontramos en los escritos de Teofrasto, en el siglo III a. c. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. En 1806, Sertürner describió el aislamiento de una sustancia pura en el opio y la denominó morfina, en honor a Morfeo. Hacia la mitad del siglo XIX, en el ámbito de la medicina se comenzó a extender el uso de alcaloides puros en lugar del opio sin modificar. Se ha intentado encontrar un analgésico sintético opioide que carezca de efectos secundarios, pero la mayoría de los opioides sintéticos comparten los efectos secundarios de los opioides naturales. La búsqueda de nuevos agonistas opioides condujo a la síntesis de antagonistas de los opioides y compuestos con propiedades mixtas agonistas-antagonistas. También existen, péptidos opioides endógenos: la encefalina, la β -endorfina y la dinorfina. En 1995 se aisló un nuevo péptido opioide endógeno con una secuencia homóloga a la dinorfina. Este péptido se denominó orfanina FQ, o nociceptina, debido a que en determinadas circunstancias disminuye el umbral del dolor, al contrario que los otros péptidos opioides endógenos (tiene propiedades de modulación del comportamiento y del dolor). La búsqueda de ligandos endógenos que se unan al receptor μ con gran afinidad y alta selectividad llevó al descubrimiento de una nueva clase de péptidos opioides endógenos, denominados endomorfina 1 y endomorfina 2.

1. Mecanismo de acción

El sistema opioide endógeno es un sistema eminentemente inhibitor. Los analgésicos opioides ejercen su acción a través de receptores acoplados a proteínas G (sensibles a la toxina pertussis, Gi y/o G0). En 1973, se describieron zonas de unión de los opioides en el sistema nervioso y se postuló la existencia de tres tipos de receptores opioides, a los que se denominó:

- μ , el receptor del tipo morfina; se ha propuesto una clasificación farmacológica adicional del receptor μ en subtipos μ_1 , μ_2 y μ_3 , pero la identidad molecular de estos subtipos de receptor aún debe clarificarse.
- K , el receptor del tipo ceto-ciclazocina.
- σ , el receptor del tipo SKF10047 (N-alilnormetazocina).

Además, se encontraron, en los vasos del conducto deferente de la rata, receptores de gran afinidad por las encefalinas, a los que se denominó receptores δ y se propuso también la existencia del receptor ϵ como el sitio de unión de la β -endorfina. Todos los opioides con utilidad clínica son mayoritariamente agonistas μ .

En el mecanismo de transducción de la señal intracelular que se activan por los receptores opioides tras su activación, se produce una inhibición de la adenilato ciclasa y se reduce el contenido celular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Electrofisiológicamente, se ha demostrado que, mediante el receptor de los opioides, se inhiben los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y se activan los canales de potasio (K^+) de rectificación interna. Como resultado, la activación de dichos receptores produce una reducción de la excitabilidad neuronal. Se produce una apertura de canales de K^+ (hiperpolarización) y un cierre de los canales de Ca^{++} (inhibición de liberación de neurotransmisor), lo que evita la transmisión de la señal nerviosa.

La exposición a largo plazo de los receptores opioides a los agonistas induce unos mecanismos de adaptación celular que podrían estar implicados en la tolerancia, la dependencia y los síntomas de privación. Varios investigadores demostraron que la desensibilización a corto plazo está probablemente relacionada con la fosforilación del receptor opioide por la proteína cinasa C.

Al igual que otros receptores acoplados a la proteína G, el receptor opioide puede sufrir una internalización rápida mediada por el agonista a través de la vía intracelular clásica. Este proceso es inducido de distinta forma por diferentes tipos de ligando. Por ejemplo, hay ciertos agonistas, como la etorfina y las encefalinas, que producen una internalización rápida del receptor μ , mientras que la morfina, aunque también disminuye la actividad de la adenilato ciclasa, no causa internalización del receptor. Este hallazgo sugiere que distintos ligandos pueden inducir diversos cambios en la forma del receptor, con lo que producen diferentes acontecimientos intracelulares. Es más, se podría encontrar explicación a las diferencias que hay en la eficacia y el riesgo de abuso de los distintos opioides. La tolerancia a largo plazo a los opioides se debe a un aumento de la actividad de la adenilato ciclasa como contrarregulación al descenso de los niveles de AMPc que se observa tras la administración a corto plazo de opioides. Este efecto se puede prevenir con el pretratamiento de las células con toxina pertussis, lo que demuestra la implicación de las proteínas G (G_i y/o G_o).

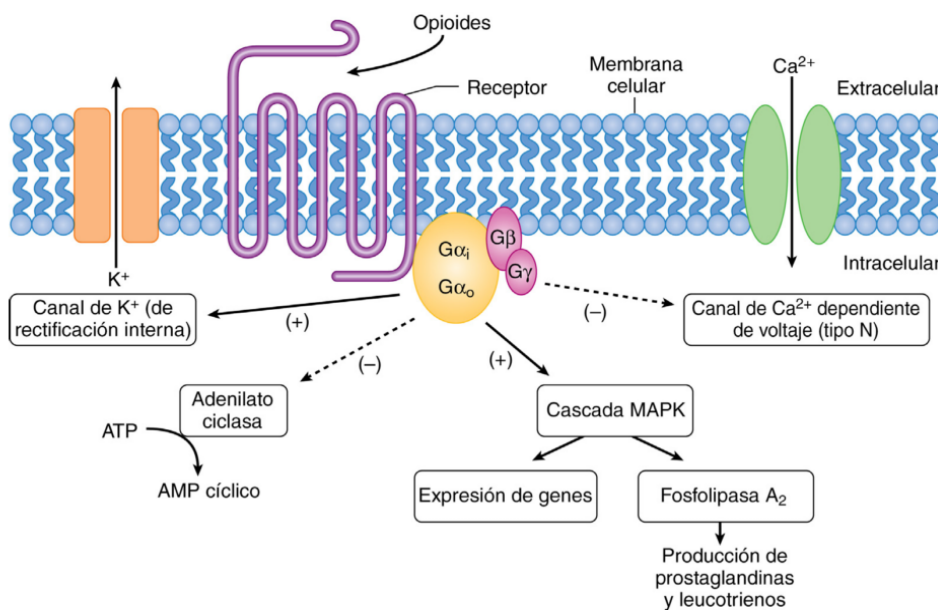


Figura 31-4. Mecanismos de transducción de la señal intracelular relacionados con los receptores opioides. El agonista opioide se une al receptor opioide y produce la activación de la proteína G. Se inhiben la actividad de la adenilato ciclasa y la de los canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de voltaje. Por otro lado, se activan los canales de potasio (K^+) de rectificación interna y la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK). AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina.

Mecanismo de la analgesia:

Los opioides suprimen el dolor por medio de sus acciones en el cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico.

Se ha establecido que su efecto analgésico deriva de su capacidad de inhibir directamente la transmisión ascendente de la información nociceptiva desde el asta dorsal de la médula espinal y de activar los circuitos de control del dolor que descienden desde el mesencéfalo a través de la médula ventromedial rostral (MVR) hasta el asta dorsal de la médula espinal.

La distribución de los receptores opioides en los circuitos descendentes del control del dolor indica que hay una gran superposición entre los receptores μ y K. El efecto de los agonistas de los receptores μ es invariablemente analgésico, mientras que los agonistas del receptor K pueden ser analgésicos o antianalgésicos. El efecto analgésico de los opioides se debe a los mecanismos locales en la médula espinal, además de a la inhibición de los circuitos descendentes. En la médula espinal, los opioides actúan en las sinapsis, tanto en la zona presináptica como en la postsináptica. Los receptores opioides se expresan de forma abundante en la sustancia gelatinosa, donde los opioides inhiben la liberación de sustancia P por las neuronas sensitivas primarias. En el asta dorsal de la médula espinal existe una gran unión del opioide con el receptor, y se detecta poca expresión de ARNm del receptor, aunque en los ganglios de la raíz dorsal existen niveles elevados de ARNm del receptor opioide. Esta distribución sugiere que el efecto de los agonistas de los receptores opioides que interviene en la analgesia en la médula espinal podría ser sobre todo presináptico.

Los opioides pueden también producir analgesia a través de mecanismos periféricos. Las células inmunitarias que infiltran los lugares infamados pueden liberar sustancias parecidas a los opioides endógenos, que actúan sobre los receptores opioides que se localizan en la neurona sensitiva primaria. Sin embargo, ningún estudio ha confirmado esta conclusión.

Mecanismo de las alteraciones del estado del ánimo y propiedades gratificantes:

No se conocen bien los mecanismos a través de los cuales los opioides producen euforia, tranquilidad y otras alteraciones del ánimo (como los mecanismos de recompensa).

El efecto de recompensa y los efectos motivacionales positivos están mediados por la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (NAcc). Mediante estudios con imágenes de resonancia magnética funcional, se ha demostrado que una pequeña dosis intravenosa de morfina (4 mg) induce cambios de señal positivos en las estructuras de recompensa, tales como el NAcc, la extensión sublenticular de la amígdala, la corteza orbitofrontal y el hipocampo, y produce una disminución de la señal en zonas corticales similar a la que produce la acción de sedantes hipnóticos, como el propofol y el midazolam.

El locus caeruleus contiene neuronas noradrenérgicas y una elevada concentración de receptores opioides, y se cree que desempeña un papel fundamental en los sentimientos de alarma, pánico, miedo y ansiedad.

Recientemente se han creado ratones defectivos, en los que se inactiva un determinado gen con métodos de biología molecular. Mediante el estudio de los ratones defectivos podemos aprender el significado fisiológico de los receptores opioides y de los precursores de los péptidos opioides endógenos. Por ejemplo, los ratones defectivos para el receptor μ se pierde el efecto analgésico de la morfina, con los defectivos para K se ha visto que este receptor está implicado en la percepción del dolor visceral químico, etc..

Esta distribución explica su participación en la:

- Regulación del dolor: ganglio de la raíz dorsal, asta posterior, SGPA, núcleo arcuato...
- Conducta afectiva: amígdala, hipocampo, locus coeruleus, corteza...

Acciones de los opioides en objetivos distintos a los receptores opioides:

Los opioides pueden interaccionar con otras moléculas además de con los receptores opioides. Por ejemplo, la morfina en los canales de Na⁺ de los miocitos, en el receptor 5-HT_{3a} ligado a la motilidad gastrointestinal, dolor visceral y náuseas y vómitos; la buprenorfina con canales de Na⁺ dependientes de voltaje a través de la zona de unión de los anestésicos locales, etc.

2. Clasificación de los compuestos opioides

Se pueden clasificar en función de su origen (naturales, sintéticos o semi-sintéticos), de su estructura química (derivados de la difenilpropilamina, de la diamina o de las fenilpiperidinas) o de su potencia -que no eficacia- (menores y mayores). Los menores son: buprenorfina, codeína, dextrometorfano y el tramadol. Los mayores: morfina, oxycodona, hidromorfona, fentanilo y tapentadol. Además, los opioides pueden clasificarse como agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas mixtos y antagonistas, según el tipo de su interacción con los receptores opioides. La mayoría son agonista, pero hay algunos como la buprenorfina que es agonista parcial.

Los naturales se pueden dividir en dos clases químicas: los fenantrenos (morfina y codeína) y las bencilisoquinolinas (papaverina). Los opioides semisintéticos son derivados de la morfina, de la que se han realizado numerosas modificaciones. Los opioides sintéticos se clasifican en cuatro grupos: los derivados de la morfina (levorfanol), los derivados difenílicos o de la metadona (metadona y d-propoxifeno), los benzomorfanos (fenazocina y pentazocina) y los derivados de la fenil-piperidina (meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo).

CUADRO 31-1 *Clasificación de los compuestos opioides*

NATURALES

Morfina
Codeína
Papaverina
Tebaína

SEMISINTÉTICOS

Heroína
Dihidromorfona, morfinona
Derivados de la tebaína (p. ej., etorfina y buprenorfina)

SINTÉTICOS

Serie de morfina (p. ej., levorfanol y butorfanol)
Serie de difenilpropilaminas (p. ej., metadona)
Serie de benzomorfanos (p. ej., pentazocina)
Serie de fenilpiperidinas (p. ej., meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo)

3. Acciones farmacológicas

Sistema Nervioso central:

- *Analgesia*: es el efecto más importante de los opioides. Es un potente efecto, dosis dependiente y sin efecto techo (más allá de la aparición de efectos secundarios). Se acompaña de cambios afectivos. Se produce a nivel espinal y supraespinal, disminuyendo la transmisión de estímulos a nivel espinal y además, activando vías inhibitorias descendentes a nivel supraespinal (además de del efecto ya comentado en zonas corticales y límbicas).
- *Consciencia*: aunque altas dosis de opioides aislados pueden producir pérdida de consciencia en el ser humano, la anestesia con opioides puede ser impredecible e inconstante. Por ello, los opioides no pueden inducir la anestesia por sí mismos. No son anestésicos completos. Los opioides deben combinarse con otros anestésicos para producir una «anestesia completa» Pueden producir también efectos excitadores como la *euforia* al inhibir sistemas inhibitorios, o depresores provocando *somnolencia* y *sedación*.
- También de origen central es la *depresión respiratoria* por disminución de la respuesta del centro respiratorio bulbar a la hipercapnia y a la hipoxemia. Esta depresión respiratoria es sensible a la estimulación por el aumento de los niveles de CO₂ y se revierte rápidamente con antagonistas como la naloxona.
- Receptores opioides localizados en centros bulbares que controlan el reflejo de la tos provocan su *efecto antitusígeno* (no ligado con depresión respiratoria).
- Debido a la estimulación del área postrema pueden producir *nauseas* y *vómitos*.
- En general, los opioides provocan un pequeño descenso en el índice metabólico cerebral y en la presión intracraneal (PIC), aunque los cambios pueden estar modificados por la administración concomitante de otros fármacos y anestésicos, así como por la enfermedad del paciente. Generalmente se piensa que los opioides influyen mínimamente en la PIC.
- *Rigidez muscular*: los opioides pueden incrementar el tono muscular y producir rigidez muscular. La incidencia de la rigidez que se aprecia con las técnicas de anestesia con opioides varía mucho debido a los siguientes factores: las diferencias en las dosis y en la velocidad de administración del opioide, el uso concomitante de N₂O, la presencia o ausencia de relajantes musculares y la edad del paciente. La rigidez retardada o postoperatoria se debe probablemente a que se producen segundos picos en la concentración de opioides en la sangre, al igual que ocurre cuando se produce recurrencia de la depresión respiratoria. No está claro el mecanismo exacto por el cual los opioides producen rigidez muscular. Se cree que no se debe a un efecto directo sobre las fibras musculares, ya que la rigidez se puede reducir o evitar mediante el pretratamiento con relajantes musculares. Se piensa que los mecanismos por los que los opioides causan rigidez muscular se encuentran en el SNC. El pretratamiento a base de, o con uso concomitante de, relajantes musculares no despolarizantes reduce significativamente la incidencia y la gravedad de la rigidez. Dosis de inducción de tiopental sódico y dosis inferiores a las anestésicas de diazepam y midazolam evitan, atenúan o tratan con eficacia la rigidez.
- Se ha visto fenómenos neuroexcitadores en el EEG inducidos por opioides.
- La morfina y la mayoría de los agonistas de los receptores μ y κ producen *constricción de las pupilas* a través de un efecto excitador del nervio parasimpático que inerva la pupila. Los opioides liberan la inhibición cortical del núcleo de EdingerWestphal y causan constricción pupilar.
- La liberación de histamina no es la causante del *prurito* inducido por opioides, porque los opioides que no liberan histamina también causan prurito. La naloxona revierte el prurito inducido por opioides pero también revierte la analgesia por lo que no es una buena op-

ción terapéutica. Un meta análisis demostró que el uso profiláctico de antagonistas de los receptores de serotonina de tipo 3 (5-HT₃) reducía significativamente la intensidad del prurito y su necesidad de tratamiento.

Efectos Respiratorios:

La acción depresora respiratoria de los opioides representa su efecto adverso más grave. La analgesia y la *depresión respiratoria* están mediadas por diferentes mecanismos de transducción de señal activados por el receptor opioide μ . La frecuencia respiratoria disminuye de forma drástica cuando se produce una sobredosis de opioides, aunque el estímulo de la hipoxia en el SNC puede contrarrestar este efecto. Los opioides incrementan la duración de la respiración durante el ciclo respiratorio, lo que causa una reducción mayor de la frecuencia respiratoria que en el volumen corriente. Los opioides que estimulan el receptor μ pueden provocar una depresión respiratoria dependiente de la dosis, sobre todo a través de una acción directa en los centros respiratorios del tronco del encéfalo. Los opioides reducen significativamente el efecto estimulador que ejerce el CO₂ en la ventilación. Las dosis elevadas de opioides suelen suprimir la respiración espontánea sin producir necesariamente la pérdida de conocimiento. Los enfermos que reciben dosis altas de opioides pueden responder a las órdenes verbales y, con frecuencia, respiran si se les pide que lo hagan. Los opioides reducen el dolor y el impulso ventilatorio, de ahí que sean eficaces para prevenir la hiperventilación que causan el dolor y la ansiedad. Los opioides son también excelentes fármacos para inhibir los reflejos de la vía respiratoria alta, la tráquea y la vía respiratoria baja, si bien su mecanismo no está claro. Los opioides atenúan o eliminan las respuestas somáticas y autónomas a la intubación endotraqueal, y permiten al paciente tolerar los tubos endotraqueales sin toser ni luchar contra ellos. También ayudan a evitar un exceso del tono bronquial en el asma.

La naloxona se ha aceptado como tratamiento estándar de la depresión respiratoria inducida por opioides. Sin embargo, hay comunicaciones que han apreciado depresión respiratoria resistente a la naloxona tras la administración de morfina intratecal.

Son muchos los factores que afectan a la magnitud y a la duración de la depresión respiratoria inducida por opioides como vemos en la siguiente tabla.

CUADRO 31-2 *Factores que aumentan la magnitud y/o la duración de la depresión respiratoria inducida por opioides*

- Dosis alta
- Sueño
- Edad avanzada
- Depresores del sistema nervioso central
 - Anestésicos inhalatorios, alcohol, barbitúricos, benzodiazepinas
- Insuficiencia renal
- Hiperventilación, hipocapnia
- Acidosis respiratoria
- Disminución del aclaramiento
 - Reducción del flujo sanguíneo hepático
- Picos secundarios de la concentración plasmática de opioides
 - Recaptación de los opioides del músculo, del pulmón, de la grasa y del intestino
- Dolor

Efectos Cardiovasculares:

Ejercen su efecto sobre el sistema cardiovascular a través de mecanismos neurológicos y a través de efectos directos, aunque estos últimos son menos significativos que los producidos por muchos otros anestésicos. Pueden provocar vasodilatación periférica y disminución de las respuestas vasomotoras reflejas, lo que puede originar una discreta hipotensión ortostática. Esto puede suponer una situación delicada en pacientes con shock hipovolémico. No afectan directamente de forma significativa al funcionamiento cardíaco, aun cuando pueden provocar una ligera bradicardia, probablemente secundaria a la estimulación central del núcleo vagal.

La morfina y la meperidina (no el alfentanilo, fentanilo ni remifentanilo) producen liberación de histamina lo que provoca una dilatación de las arteriolas terminales y efectos cardíacos directos cronotropos e inotropos positivos.

Efectos Gastrointestinales:

Los efectos adversos digestivos del tratamiento con opioides exógenos son náuseas, vómitos, alteración de la dinámica de líquidos, inhibición del vaciamiento gástrico, inhibición de la actividad propulsora coordinada del intestino y aumento del tiempo de tránsito, todos los cuales pueden contribuir a un íleo postoperatorio.

CUADRO 31-4 *Efectos de los opioides sobre el tubo digestivo*

Acción farmacológica	Efecto clínico
Disminución de la motilidad y del vaciamiento gástrico	Disminución del apetito; aumento del reflujo gastroesofágico
Disminución del tono pilórico	Náuseas y vómitos
Disminución de la secreción enzimática	Retraso de la digestión; heces duras y secas
Inhibición de la propulsión del intestino delgado y grueso	Retraso de absorción de medicamentos; distensión abdominal; evacuación incompleta; hinchazón; distensión abdominal; estreñimiento
Aumento de la absorción de líquidos y electrolitos	Heces duras y secas
Aumento de las contracciones segmentarias no propulsivas	Espasmos; calambres abdominales; dolor
Aumento del tono del esfínter anal	Evacuación incompleta

Todos los agonistas de los opioides aumentan la presión del conducto biliar y del esfínter de Oddi (esfínter colédoco-duodenal) de un modo que depende de la dosis y del fármaco empleado, y a través de un mecanismo mediado por receptor. Sin embargo, las consecuencias clínicas de los efectos que ejercen los opioides en el tracto biliar suelen ser mínimas. Aunque las enseñanzas tradicionales afirman que la morfina produce un «espasmo» en el esfínter de Oddi y que no se debería utilizar en pacientes con pancreatitis aguda, no existe ningún estudio ni evidencia que indiquen que la morfina está contraindicada en la pancreatitis aguda. El incremento en la presión biliar que provocan los opioides es reversible con naloxona, excepto el que produce la meperidina.

Los opioides tienen efectos mínimos sobre la función hepática durante la anestesia y la cirugía. El pretratamiento con remifentanilo puede aminorar la lesión hepática inducida por isquemia y reperfusión.

El uso intraoperatorio de opioides es un factor de riesgo bien conocido para las náuseas y los vómitos postoperatorios. Los opioides estimulan la zona gatillo quimiorreceptora en el área postrema de la médula, posiblemente a través de receptores μ , por lo que aparecen náuseas y vómitos. El alfentanilo, comparado con dosis equipotentes de fentanilo y sufentanilo, se asocia a una menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios. El uso de propofol en la anestesia balanceada o anestesia intravenosa total reduce de forma significativa la incidencia de náuseas y vómitos inducidos por opioides. Cuando se administran opioides, es necesario valorar la necesidad de profilaxis antiemética, que se puede obtener con fármacos que tienen actividad anticolinérgica, butirofenonas, antagonistas de la dopamina, antagonistas de la serotonina y acu-presión. El ondansetrón, un antagonista del receptor de 5-HT₃, ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por opioides. Las náuseas y los vómitos que se producen tras la administración epidural de morfina (3 mg) para analgesia tras una cesárea se pueden prevenir administrando dexametasona (8 mg i.v.), con la misma eficacia que cuando se utiliza droperidol (1,25 mg i.v.).

Efectos Renales y Urodinámicos:

Es probable que en el caso de los seres humanos no afecten, o afecten poco, a la función renal. Si se producen cambios en la función renal durante la anestesia con opioides y la cirugía, pueden ser secundarios a cambios en los parámetros hemodinámicos sistémicos y renales.

Entre los efectos que ejercen estos fármacos en el tracto urinario inferior está la retención urinaria, sobre todo después de la administración intradural de opioides. La administración intratecal de morfina y de sufentanilo produce una inhibición dependiente de dosis de la contractilidad del detrusor y una disminución de la sensación de deseo de micción. La retención urinaria producida por la infusión intravenosa de 0,15 mg/kg/min de remifentanilo se puede revertir con una única dosis intravenosa de metilnaltrexona o de naloxona. La reversión de la retención urinaria con metilnaltrexona indica que los mecanismos periféricos pueden estar implicados en la disfunción vesical inducida por opioides.

Efectos Endocrinos:

Los principales componentes de la respuesta neuroendocrina al estrés son los centros de secreción de la hormona corticotropina en el cerebro (p. ej., núcleo paraventricular del hipotálamo) y las áreas secretoras de noradrenalina del locus caeruleus del sistema nervioso autónomo. Los opioides son capaces de reducir la respuesta al estrés al modular la nocicepción en distintos puntos del neuroeje e influir en las respuestas neuroendocrinas centrales. Los opioides son potentes inhibidores del eje hipofisario-suprarrenal. La morfina modifica la respuesta hormonal al traumatismo quirúrgico de un modo que depende de la dosis. Puede evitar la liberación de ACTH, suprimir los aumentos en el cortisol plasmático que produce la cirugía y atenuar la respuesta hipofisaria suprarrenal al estrés quirúrgico. El fentanilo y sus derivados son más eficaces que la morfina a la hora de modificar la respuesta hormonal a la cirugía.

Tolerancia, dependencia e hiperalgesia:

En los mecanismos de dependencia y tolerancia se hallan implicados factores genéticos, moleculares, celulares, fisiológicos y funcionales. Aunque se solían considerar fenómenos dependientes, la tolerancia y la dependencia no están directamente ligados entre sí. La administración a corto plazo de opioides causa analgesia y efectos secundarios, mientras que se cree que la tolerancia y la dependencia solo aparecen después de su administración a largo plazo. Sin embargo también se puede desarrollar tolerancia de forma rápida después de la exposición aguda a los opioides, ej: remifentanilo.

La administración continua de un opioide conlleva tolerancia (disminución del efecto con el tiempo o necesidad de aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto). No a todos los efectos se desarrolla tolerancia, ej: estreñimiento. Para enfrentarse a la tolerancia en la práctica clínica se emplea la estrategia de la rotación de opioides.

La dependencia parece depender del tipo de receptor (más en agonistas puros μ , menos en K y menos en agonistas antagonistas). En el uso agudo es muy improbable. Para evitar la manifestación de la dependencia -Sd. de abstinencia- se debe realizar una retirada progresiva del fármaco.

Los opioides pueden causar hiperalgesia en modelos experimentales después de su administración repetida o continuada. Este fenómeno parece estar relacionado con la tolerancia a los opioides. La hiperalgesia inducida por opioides se debe a la sensibilización espinal al glutamato y a la sustancia P234. Además, en el desarrollo de tolerancia aguda a los opioides se encuentran implicados la colecistocinina y el sistema NMDA, óxido nítrico, y también parece estar involucrada la actividad serotoninérgica espinal. Se ha dicho que la hiperalgesia inducida por opioides y la tolerancia a los mismos pueden prevenirse con ketamina, lo que sugiere que hay implicación del receptor NMDA. La aparición de hiperalgesia inducida por opioides posiblemente esté influenciada por los anestésicos generales administrados junto con ellos.

En el manejo anestésico de pacientes con dependencia de opioides se ha de tener en cuenta una serie de problemas. Los pacientes que son adictos a los opioides presentan complicaciones como problemas cardiopulmonares, renales y anemia. La administración prolongada de morfina produce hipertrofia suprarrenal y alteración de la secreción de los corticoides. En los enfermos adictos también pueden aparecer hepatitis vírica y no vírica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, osteomielitis, debilidad muscular y complicaciones neurológicas. Puesto que en los pacientes dependientes de opioides es frecuente subestimar el dolor e infratratarlo, en estos casos es importante identificar los objetivos del tratamiento del dolor a corto plazo los enfermos dependientes o adictos a los opiáceos ha de incluir una premedicación adecuada con opioides, la administración de suplementos intra- y postoperatorios de opioides, la administración de analgésicos no opioides y la realización de bloqueos neurales.

CUADRO 31-3 *Objetivos del tratamiento del dolor agudo en pacientes dependientes de opioides*

1. Identificación de la población de pacientes de riesgo que reciben tratamiento a largo plazo con opioides para diversos estados de dolor crónico (enfermedad musculoesquelética, trastornos neuropáticos, enfermedad drepanocítica, enfermedad relacionada con el VIH, cuidados paliativos), drogadictos, adictos en recuperación en programas de mantenimiento con opioides
2. Prevención de los síntomas de privación y de las complicaciones
3. Tratamiento sintomático de trastornos afectivos psicológicos, como ansiedad
4. Tratamiento analgésico eficaz en la fase aguda
5. Rehabilitación para un tratamiento de mantenimiento con opioides aceptable y apropiado

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Otros efectos de los opioides:

- **Obstétricos:** el efecto teratógeno de los opioides, al menos en modelos animales, parece ser mínimo. La administración de opioides a la madre se manifiesta en el feto como una disminución de la variabilidad del ritmo cardíaco. La acidosis fetal aumenta el paso de los opioides de la madre al feto. El remifentanilo atraviesa la placenta y puede causar depresión neonatal leve. El feto tiene capacidad de percepción del dolor a partir de la semana 26 de gestación, por lo que es esencial proporcionar un adecuado control del dolor postoperatorio tras la cirugía fetal. En la leche de madre que recibían analgesia iv se ha encontrado morfina y la meperidina y aunque el fentanilo y la morfina aparecen concentrados en la leche materna, con una relación entre la concentración en la leche y en el plasma de 2:1-3:1, el efecto narcótico en el recién nacido parece insignificante. Los recién nacidos de madres adictas pueden mostrar síntomas de privación a opioides y necesitar observación y tratamiento adecuado.
- **Reacciones anafilactoides:** es raro que se produzcan verdaderas reacciones alérgicas y reacciones anafilactoides sistémicas con los opioides. Lo más frecuente son las reacciones locales causadas por los conservantes o por la histamina.
- **Efectos oculares:** el uso de fentanilo, sufentanilo y alfentanilo durante la inducción de la anestesia puede ayudar a evitar los aumentos en la presión intraocular.
- **Efectos inmunológicos:** posible mecanismo inmunodepresor.
- **Progresión del cáncer:** los pacientes que reciben anestesia general con opioides tienen una mayor frecuencia de recurrencia del cáncer que los pacientes que reciben fármacos anestésicos locales o regionales.
- **Curación de las heridas:** la aplicación tópica de opioides se ha estudiado como estrategia para la reducción del dolor asociado a heridas cutáneas. Pero la aplicación tópica de morfina reducía significativamente el número de miofibroblastos y macrófagos en la herida durante su cierre. Estos hallazgos limitan la aplicación tópica de opioides como estrategia terapéutica analgésica en el tratamiento de las heridas cutáneas dolorosas.

4. Propiedades farmacológicas

Los **parámetros farmacocinéticos** rigen la relación entre la dosis de opioide y la concentración de este en la sangre (u otro líquido corporal). Los **parámetros farmacodinámicos** describen la relación entre la concentración de opioide en la sangre (u otro líquido) y el efecto farmacológico del opioide.

Los opioides son bases débiles. Cuando se disuelven en una solución, se disocian en las fracciones ionizadas y la base libre. La fracción de base libre es más liposoluble que la ionizada. La liposolubilidad facilita el transporte del opioide a la biofase o sitio de acción. Por tanto, los opioides muy liposolubles tienen un inicio de acción más rápido. Sin embargo, como el receptor opioide «reconoce» la molécula del opioide en la forma ionizada, la intensidad del efecto se relaciona de forma estrecha con la concentración ionizada del fármaco en la biofase. Todos los opioides se encuentran, en cierta medida, unidos a proteínas plasmáticas, como la albúmina y la glucoproteína ácida $\alpha 1$. Solo la fracción no ionizada, no unida a proteína, constituye la fracción que puede difundir y genera un gradiente de concentración que produce la difusión de los opioides desde la sangre al tejido. Así, la velocidad de inicio del efecto del opioide está influida tanto por la liposolubilidad como por la unión a proteínas.

Morfina: la farmacocinética de la morfina es muy distinta de la de los congéneres del fentanilo. Las diferencias se deben, en gran parte, a que la morfina es, en comparación, menos liposoluble. El pKa de la morfina (8) es mayor que el pH fisiológico, y, por tanto, después de una inyección intravenosa, solo una pequeña fracción (10-20%) se encuentra no ionizada. Tras la administración endovenosa, alcanza su efecto máximo a los 15-30 min. Presenta una cinética tricompartmental. Alrededor del 20-40% de la morfina se halla unida a proteínas plasmáticas, en especial a la albúmina. La morfina se metaboliza sobre todo mediante conjugación en el hígado, aunque el riñón desempeña una función primordial en el metabolismo extrahepático de dicho fármaco. En el hígado se producen dos metabolitos activos, morfina 3 y 6 glucurónico que se eliminan posteriormente por la orina. La morfina 6 glucurónico tiene actividad intrínseca lo que prolonga el efecto analgésico de la morfina en los pacientes con IR. La proporción de extracción hepática de la morfina es alta, por lo que la biodisponibilidad de morfina que se administra por vía oral es mucho menor (20-30%) que tras la administración intramuscular o subcutánea.

Induce liberación de histamina, lo que puede desembocar en vasodilatación e hipotensión.

Fentanilo: 80-100 veces más potente que la morfina. Para describir la evolución de la concentración plasmática del fentanilo suele emplearse un modelo tricompartmental. El inicio del efecto aparece a los 10 seg, a los 5 min comienza a disminuir y desaparece a los 60 min. Los pulmones ejercen un efecto de primer paso significativo, y captan de forma transitoria alrededor del 75% de la dosis de fentanilo que se ha inyectado. Aproximadamente el 80% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas, y una cantidad considerable (40%) es captada por los eritrocitos. El fentanilo tiene un tiempo de acción relativamente largo, en gran medida debido a su amplia distribución en los tejidos corporales. El fentanilo se metaboliza sobre todo en el hígado mediante N-desalquilación e hidroxilación. Los metabolitos comienzan a aparecer en el plasma 1,5 min tras la inyección. Por su elevada liposolubilidad, el fentanilo alcanza rápidamente el SNC y puede acumularse en la grasa y redistribuirse. Por ello aun teniendo una duración más corta que la morfina, su semivida de eliminación es más larga.

No libera histamina, pero produce prurito, incluso con mayor intensidad que la morfina.

Alfentanilo: la concentración plasmática del alfentanilo, después de la inyección intravenosa, se puede describir como un modelo bi- o tricompartmental. El alfentanilo se une a proteínas plasmáticas (sobre todo a glucoproteínas) en mayor porcentaje (90%) que el fentanilo. A pH fisiológico se encuentra principalmente (90%) en la forma no ionizada, ya que tiene un pKa bastante bajo (6,5). Por tanto, a pesar de que se une más a proteínas, la fracción de alfentanilo que se puede difundir supera la de fentanilo. Esto explica, en parte, que tenga una menor latencia para alcanzar la concentración máxima tras la inyección intravenosa. El metabolismo en los seres humanos lo realiza sobre todo el citocromo P450 3A3/4 (CYP3A3/4)310. La actividad de esta enzima en humanos tiene una gran variabilidad, que puede ser de hasta ocho veces. El alfentanilo se metaboliza también por las enzimas microsómicas hepáticas humanas CYP3A5, que presentan una variabilidad de expresión farmacogenética de más de 20 veces, lo que explica las diferencias significativas en el metabolismo hepático humano del alfentanilo.

Sufentanilo: las propiedades farmacocinéticas del sufentanilo se ajustan a un modelo tri-compartmental. Es 10 veces más potente que el fentanilo y de farmacocinética similar., es decir rápido efecto y corta duración. Después de una inyección intravenosa de sufentanilo, la extracción pulmonar de primer paso, la retención y la liberación son similares a las del fentanilo. El pKa del sufentanilo a pH fisiológico es idéntico al de la morfina (8), por lo que solo hay una pequeña parte en forma no ionizada (20%). El sufentanilo es dos veces más liposoluble que el fentanilo y se une mucho a proteínas plasmáticas (93%), como la α 1-glucoproteína ácida. Las principales vías metabólicas del sufentanilo son la N-desalquilación, la O-desmetilación oxidativa y la hidroxilación aromática. El principal metabolito lo constituye la N-fenilpropanamida.

- **Remifentanilo:** aunque el remifentanilo está químicamente relacionado con los congéneres del fentanilo, su estructura es única debido a sus uniones éster. La estructura éster del remifentanilo lo hace sensible a la hidrólisis a través de esterasas sanguíneas y tisulares no específicas, lo que propicia que su metabolismo sea rápido junto con una rápida reducción de las concentraciones sanguíneas cuando cesa la infusión. Por tanto, el remifentanilo es el primer opioide de acción «ultracorta» para uso como adyuvante en la anestesia general. Su inicio de acción aparece a los 30 seg, con un efecto pico a los 3-5 min y una duración del efecto de 5-10 min. Las propiedades farmacocinéticas del remifentanilo se ajustan al modelo tricompartmental. El remifentanilo es una base débil con una pKa de 7,07, muy liposoluble. Se une mucho a proteínas plasmáticas (70%). La principal vía metabólica del remifentanilo es la desesterificación para formar un metabolito que tiene una potencia que es 0,001-0,003 veces la del remifentanilo. En sangre, el remifentanilo se metaboliza sobre todo por las enzimas que se encuentran en los eritrocitos, y no sirve de sustrato a la pseudocolinesterasa, de ahí que su metabolismo no se vea alterado por la deficiencia de pseudocolinesterasa. No se acumula.
- **Metadona:** su potencia analgésica es similar a la morfina o ligeramente superior. Su inicio de acción 10-20 min. Su cinética se ajusta a un modelo biexponencial. Se alcanza la concentración pico a las 4 h y su semivida es prolongada por su liposubilidad y acumulo en los tejidos (aunque su efecto analgésico haya desaparecido pueden existir niveles suficientemente elevados como para producir toxicidad por acumulación). Se metaboliza vía hepática por desmetilación y se elimina por la orina y otras secreciones.
- **Meperidina:** además de su acción como opioide tiene cierto efecto anestésico local, produciendo bloqueo motor, sensitivo y simpático cuando se administra cerca de la fibra nerviosa. Por su elevada biodisponibilidad se usa con frecuencia vía im. La semivida plasmática es de 10-15 min y la de eliminación 4-5 h. Se metaboliza en el hígado dando lugar a metabolitos activos que prolongan la duración del efecto pero también aumenta el riesgo de toxicidad (normeperidina que puede provocar excitación del SNC, que se caracteriza por temblores, sacudidas musculares y convulsiones). Provoca liberación de histamina en mayor grado que la morfina por lo que no se usa intraoperatoriamente.

Tabla resumen

	Vida media	Precauciones	Farmacocinética	Indicaciones
Morfina	Corta	Rigidez muscular Liberación de histamina	Atraviesa mal la barrera hematoencefálica Metabolitos activos	En todo el ámbito perioperatorio
Fentanilo	Muy corta	Prurito (frecuente) Efecto tusígeno	Efecto muy rápido Puede acumularse en grasa	Anestesia general y anestesia regional
Remifenanilo	Muy corta	Nunca por vía espinal (riesgo de disfunción motora)	Inicio de acción muy rápido Metabolismo muy rápido (esterasas)	Anestesia general y anestesia regional
Sufentanilo	Muy corta	Narcosis prolongada si existe insuficiencia renal	Inicio de acción muy rápido Muy liposoluble	Anestesia general y anestesia regional
Metadona	Larga	Se acumula en tejidos, riesgo de sobredosificación	Tiempo de inicio similar a morfina	Analgesia postoperatoria
Meperidina	Corta	Efecto anestésico local (riesgo de insuficiencia cardíaca)	Normeperidina, metabolito neurotóxico	Analgesia postoperatoria

5. Antagonistas opioides

- **Naloxona:** antagonista competitivo del receptor μ . En la práctica clínica se utilizan los antagonistas de los opioides para recuperar la ventilación espontánea en pacientes que tienen una respiración inadecuada después de una sobredosis de opioides o de la anestesia con opioides. Además, los antagonistas de los opioides pueden reducir o revertir las náuseas y los vómitos, el prurito, la retención urinaria, la rigidez y el espasmo biliar que están asociados con múltiples tratamientos que utilizan opioides, como las técnicas de analgesia neuroaxial. La dosis inicial recomendada de naloxona oscilaba entre 0,4 y 0,8 mg. El inicio de acción de la naloxona intravenosa es rápido (1-2 min) y su $t_{1/2}$ y duración del efecto son cortos, en torno a 30 y 60 min. Esto puede provocar un rebrote de la intoxicación si el opioide que causó la intoxicación tiene una semivida más larga.

Algunos mecanismos producen un aumento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y otras alteraciones hemodinámicas relevantes después de revertir el efecto de los opioides con naloxona. Estos mecanismos incluyen dolor, despertar rápido y activación simpática, que no se deben necesariamente al dolor. Algunos trabajos han descrito la presencia de efectos secundarios (aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial) y de complicaciones más graves (p. ej., edema pulmonar).

- **Naltrexona:** la naltrexona es un antagonista de los receptores opioides μ , δ y κ . Tiene una duración de acción más larga que la naloxona ($t_{1/2}$ plasmática de 8-12 h frente a 0,5-1,5 h), y es activa por vía oral.