

Farmacología I

Introducción al Dolor

Opioides

E. Aranda, N. Vivas

2003

Índice

Tema	Pág.
Introducción al Dolor	2
Medición del Dolor	2
Tipos de Dolor	3
Vías de Conducción	4
Fisiología del Dolor	6
Receptores Opioides	7
Manejo Farmacológico del Dolor	10
Dolor Agudo	11
Dolor Crónico	12
Opioides	13
Morfina	13
Vías de Administración	18
Farmacocinética	19
Codeína	20
Meperidina	20
Fentanilo	21
Alfentanilo	21
Sufentanilo	21
Remifentanilo	22
Dextropropoxifeno	22
Tramadol	22
Metadona	22
Buprenorfina	23
Pentazocina	23
Nalbufina	24
Butorfanol	24
Antagonistas de los Opioides	24
Conceptos en el uso de Opioides	25
Tolerancia, dependencia, síndrome de abstinencia y adicción	26
Precauciones en la administración de Opioides	28

Dolor

El dolor es fácil de identificar, pero difícil de definir. Debido a experiencias previas, nivel de atención, sugestión, factores culturales, etc. diferentes individuos pueden expresar lesiones similares de maneras muy distintas. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) lo define como: *Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño real o potencial de los tejidos, o descrita en términos de tal.* Podemos deducir entonces, que no sólo el dolor presenta componentes físicos (lesión de los tejidos), sino también psíquicos.

Otra definición dice que: *Es una experiencia personal, subjetiva, influida por las enseñanzas culturales, el significado de la situación, la atención y otras variables psicológicas.* Por estas razones, cualquiera de nosotros puede fácilmente identificar y localizar el dolor, sin embargo va a tener mayor dificultad al momento de definirlo.

Medición del Dolor

Debido a las dificultades que encontraban los médicos al interrogar al paciente, y a las mismas dificultades que se le presentaban a los pacientes al momento de relatar ese dolor, se fueron desarrollando métodos para simplificar el interrogatorio y examen físico.

Los métodos más simples y utilizados en la actualidad miden principalmente la intensidad del dolor, donde se utilizan escalas de calificación verbal (leve, moderado o severo), escalas de calificación numérica (1 – 10 ó 1 – 100) y la escala del análogo visual. Esta última consiste en una línea de 10 cm en cuyos extremos está marcado “sin dolor” y “el dolor más intenso experimentado”. Estas son las escalas que utilizan la mayoría de los médicos durante el interrogatorio y examen físico del paciente.

Mucho más completo es el cuestionario de McGill, que se desarrolló sobre la base de 102 palabras obtenidas de la literatura clínica. Aquí se le pidió a médicos y estudiantes que las clasificaran, así se obtuvieron 3 clases principales y 16 subclases. Las clases describen Cualidades Sensitivas, Cualidades Afectivas y Palabras Evaluadoras (estas últimas describen la intensidad). Las subclases agrupan las palabras que fueron consideradas similares. Para clasificar la intensidad del dolor se utiliza una escala numérica (1: leve, 2: incómodo, 3: molesto, 4: horrible y 5: muy intenso). Muchos pacientes vieron que faltaban algunas palabras, por lo que se agregó una cuarta clase, Palabras Diversas, y a esta, cuatro subclases. Luego que el paciente completa el cuestionario, se suman los puntos individuales de cada clase, y luego el total. Este cuestionario tiene mucha utilidad en ensayos clínicos de nuevas drogas.

Contenidos del Cuestionario de McGill

Fecha: _____ Hora: _____
 Nombre: _____

Sensitivo (1-10) :
 Afectivo (11-15) :
 Evaluador (16) :
 Diversos (17-20) :

0: Sin dolor
 1: Leve
 2: Incómodo
 3: Molesto
 4: Horrible
 5: Muy intenso.

Total :

1. Centellante Palpitante Pulsante Pulsátil Galopante Latente	6. Sensibilidad dolorosa por distensión irritante Por dehiscencia	11. Fatigante Agotante	16. Cegador Particular Problemático Atroz Intenso
2. Saltante Intermitente Punzante	7. Caliente Quemante Escaldante Calcinante	12. Repugnante Sofocante	17. Expansión Irradiado Penetrante Perforante
3. Penetrante Perforante Taladrante Transflectivo Lacinante	8. Hormigueo Comezón Escozor Picor	13. Medroso Temeroso Atemorizante	18. Apretado Entumecido Tirante Estrujante Desgarrante
4. Agudo Cortante Lacerante	9. Distensivo De arran- camiento De tortura	14. Punitivo Agotador Cruel Nocivo Mortal	19. Fresco Frío Helado
5. Atenazante Compresivo Mordicante Cólico Triturante	10. Sordo Adolorimiento Lastimadura Asudoramiento Constante Intensivo	15. Lastimero Infeliz	20. Fastidioso Nauseoso Muy intenso Terrible Torturante

Breve Momentáneo Transitorio	Rítmico Periódico Intermitente	Continuo Regular Constante
------------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------

Tabla 1 Contenidos del Cuestionario de McGill

Tipos de Dolor

La *localización y distribución* del dolor van a ayudar a comprender la fisiopatología de éste. El Dolor Localizado se ubica en el lugar de origen, sin irradiación ni migración, en cambio el Dolor Referido parte de estructuras viscerales y se irradia. El Dolor Somático emerge de tejidos donde abundan los nociceptores (piel, mucosas, dientes), el Dolor Visceral nace de la viscera, es difuso, mal localizado y tiene un importante componente autonómico.

Según su mecanismo fisiopatológico, podemos ubicar al dolor como:

Nociceptivo: Se produce por la activación de nociceptores, que están en todos los tejidos salvo el SNC. Se origina por daño tisular, con cambios inflamatorios. Por esta razón puede responder a AINE.

Neuropático: Se produce por lesión de las vías dolorosas, tanto centrales como periféricas y aunque la enfermedad mejore, la lesión persiste (neuropatía diabética). Las drogas antiinflamatorias no producen analgesia por lo que se usan fármacos más potentes como los opioides.

Psicógeno: No se produce por estímulos dolorosos y no hay anormalidades en las vías de conducción. La Depresión Mayor, la Somatización y la Histeria de Conversión pueden causarlo. Es necesario diferenciarlo de la simulación, donde fingir el dolor tiene objetivos claros (evadir a la policía, compensación económica, faltar a clases, etc.)

Vías de Conducción

El SNC recibe información desde la periferia por medio de las *vías ascendentes o aferentes*. Cada una de las vías, por medio de sinapsis y decusaciones va a terminar en las diferentes regiones del SNC y así cumplir una función determinada.

La *vía de conducción del dolor*, a través de fibras mielínicas y amielínicas (A δ y C), es el Haz Espinotalámico Lateral. Los axones de las neuronas periféricas entran en la médula espinal por las raíces posteriores y en la punta del asta gris posterior dan unas ramas ascendentes y descendentes que forman el Haz Posterolateral de Lissauer. Estas *neuronas de primer orden* terminan haciendo sinapsis en el asta gris posterior. Los axones de las *neuronas de segundo orden* se decusan y ascienden por el cordón contralateral como el Haz Espinotalámico Lateral. En el Bulbo Raquídeo se une al Haz Espinotalámico Anterior y al Haz Espinotectal y forman el Lemnisco Espinal. Estas fibras terminan en el Tálamo, en el Núcleo Ventral Posterolateral, haciendo sinapsis con las *neuronas de tercer orden*. Estas últimas, a través de la cápsula interna y luego la corona radiada, llegan a la Corteza Sensitiva, en la circunvolución poscentral.

En la cara, el Nervio Trigémino (V) es el encargado de conducir el dolor, también intervienen el Facial, Glossofaríngeo y Vago (VII, IX y X respectivamente).

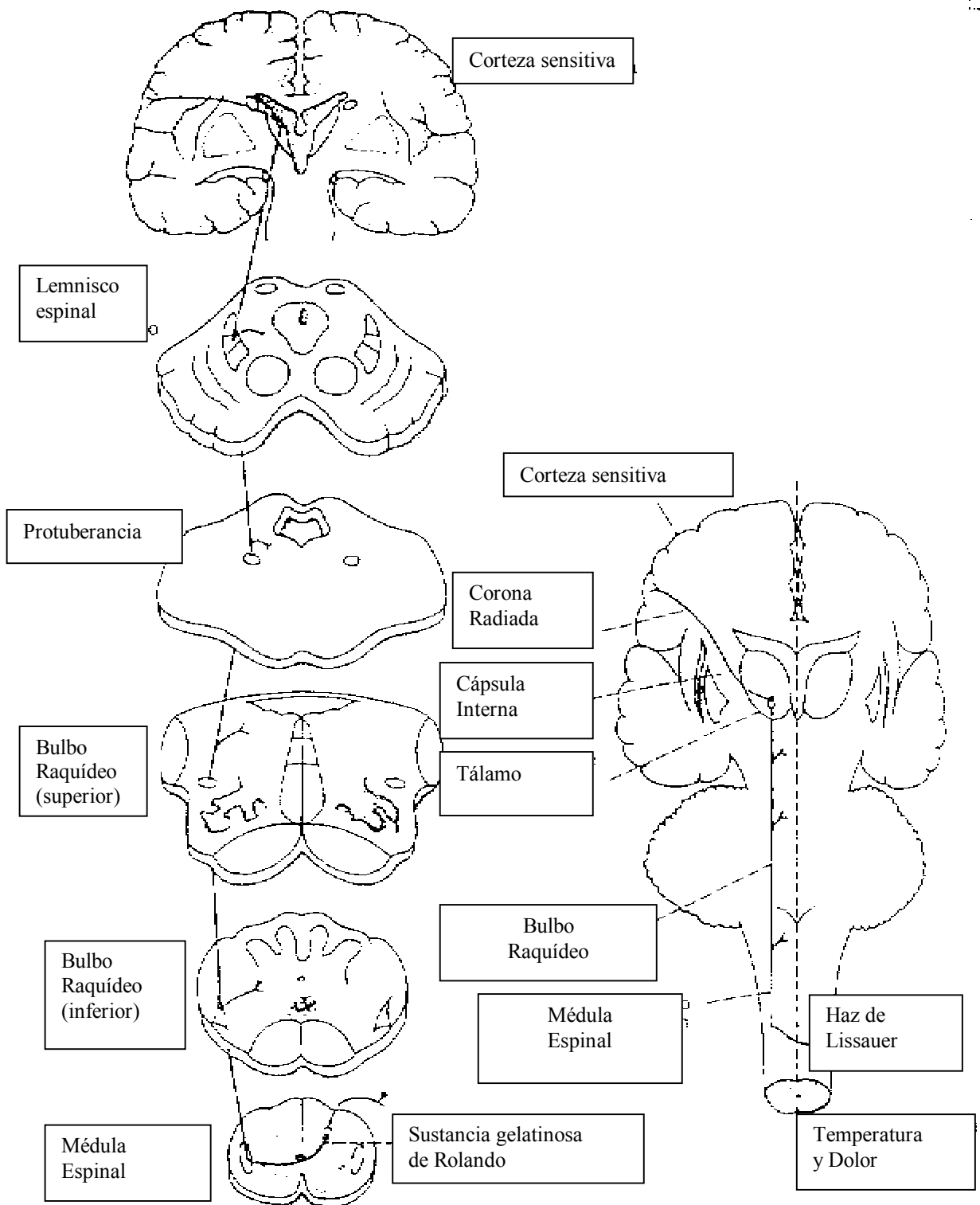


Fig. 1 Haz Espinotalámico Lateral – Vía Termoalgésica

Fisiología del Dolor

Como respuesta al estímulo doloroso, se va a producir la liberación tanto de *neurotransmisores* como de *neuromoduladores*. Los primeros, a diferencia de los segundos, se caracterizan por tener una duración de acción corta y un comienzo más rápido.

Es importante destacar que estos mediadores pueden tener acciones tanto *excitatorias* (dolor) como *inhibitorias* (analgésia) y su acción se va a ejercer a nivel espinal y a nivel supraespinal por medio de centros neuromoduladores.

Nivel Espinal: Los centros se ubican en el Asta Posterior y en la Sustancia Gelatinosa de Rolando. Se encontraron receptores para opioides endógenos, catecolaminas, serotonina, GABA y glicina.

Nivel Supraespinal: La modulación del dolor se produce en la Corteza Cerebral, Tálamo, Hipotálamo, Sistema Límbico y Corteza Singular.

Excitatorios	Inhibitorios
Glutamato Aspartato Sustancia P Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) Colecistoquinina (CCK)	Opioides Endógenos Norepinefrina Serotonina Somatostatina GABA Glicina

Tabla 2 Neuromoduladores del dolor

Se puede decir, entonces, que ante el estímulo doloroso se van a liberar mediadores excitatorios produciendo dolor y como mecanismo de defensa ante éste, el organismo cuenta con un sistema endógeno de modulación del dolor.

El estímulo nocivo sobre un tejido va a producir Hiperalgésia. Este es el fenómeno por el cual luego del daño tisular hay un umbral disminuido al estímulo doloroso. El daño tisular produce *hiperalgesia primaria* en la zona de la lesión e *hiperalgesia secundaria* en la piel circundante. Las lesiones por calor producen hiperalgésia primaria. Los estímulos mecánicos hiperalgésia primaria y secundaria.

Así, debemos destacar:

Sistema opioide: Los opioides endógenos pertenecen a tres familias diferentes de neuropéptidos: la β -endorfina, las encefalinas y las dinorfinas. Estos ligandos endógenos se descubren a partir de la caracterización de los receptores opioides. Cada familia deriva de un precursor polipeptídico diferente y posee distribuciones características en el SNC, en el sistema nervioso periférico, en el tejido cromafín y en las glándulas endocrinas, particularmente en hipófisis. Los péptidos opioides endógenos son liberados por despolarización con K^+ o por estímulo eléctrico, mediante un proceso Ca^{++} dependiente.

Endomorfina: Se conocen dos tipos: endomorfin 1 y 2. Constituyen un tipo de ligando endógeno que presentan una alta afinidad y selectividad por los receptores μ . Queda aún dilucidar su distribución anatómica, modo de interacción y función in vivo, pero su presencia abre la puerta de la existencia de otros péptidos endógenos con alta selectividad por cada receptor opioide.

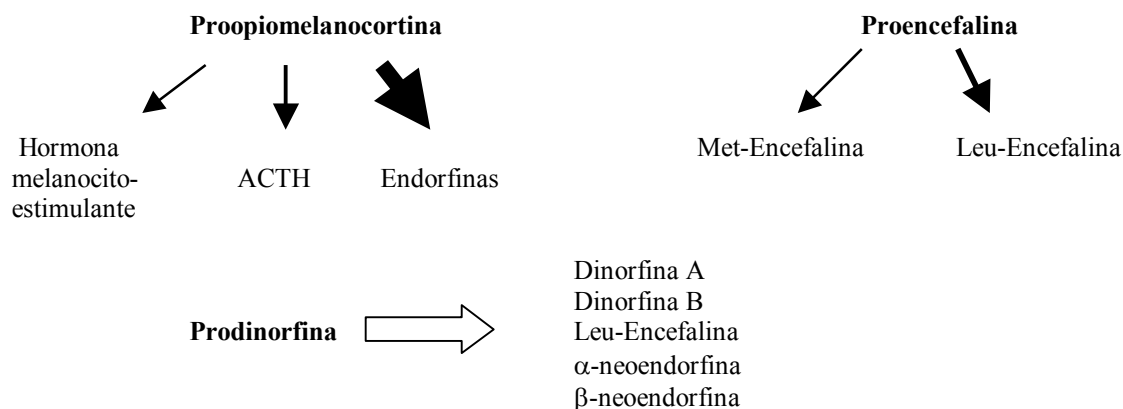


Fig. 2 Origen de péptidos endógenos

Sistema serotoninérgico: El estímulo de la sustancia gris periacueductal va a determinar la activación de neuronas serotoninérgicas, que proyectándose por la raíz posterior de la médula espinal van a ejercer un mecanismo de control descendente, interrumpiendo la conducción a nivel de las neuronas de segundo orden.

Sistema noradrenérgico: También por medio de neuronas descendentes produce la regulación de la intensidad del estímulo doloroso. Este sistema involucra los receptores α_2 presinápticos, que si bien su activación lleva a la inhibición de la liberación de catecolaminas, el mecanismo de regulación del dolor se produce por la inhibición de la liberación de Sustancia P.

Receptores opioides

Los efectos farmacológicos de la Morfina y restantes drogas opioides dependen de su interacción específica con receptores (receptores opioides) ubicados a nivel de las membranas axonales de diferentes neuronas y de otros tejidos.

En el año 1976 se obtuvo evidencia de la existencia de receptores opioides y de su rol en los procesos nociceptivos, así se los caracterizó con las letras griegas: μ (mu), κ (kappa) y σ (sigma). Posteriormente, se consideró que el receptor sigma no pertenecía a la familia de los receptores para opioides.

Avanzando en la búsqueda, se descubrió un tercer receptor llamado δ (delta).

En 1996, el Comité de Nomenclatura de Receptores y Clasificación de Drogas de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR) modificó la nomenclatura basándose en observaciones conductuales y neurofisiológicas: OP_1 (δ), OP_2 (κ) y OP_3 (μ).

En el año 2000, la IUPHAR adoptó los términos MOP, DOP y KOP para los mu, delta y kappa respectivamente.

Se agregó a la clasificación un nuevo receptor activado por el ligando endógeno Nociceptina (orphan opioid receptor), llamado N/OFQ o NOP según la nomenclatura del año 2000.

Las características particulares de cada receptor se detallan a continuación:

MOP, Mu o μ . Por medio de la Proteína Gi, determina inhibición de la Adenilato Ciclasa con apertura de canales de K^+ voltaje sensibles y la consecuente hiperpolarización de la célula. Esto produce un aumento en el umbral de despolarización neuronal y la necesidad de un estímulo más importante para que se produzca el potencial de acción.

KOP, Kappa o κ . Por medio de la Proteína Gi, determina inhibición de la Adenilato Ciclasa con cierre de canales de Ca^{++} . Esto hace que disminuya la capacidad de contracción de la célula y la liberación de neurotransmisores excitatorios.

En la actualidad, se reconocen tres subtipos de receptores Kappa: κ_1 , κ_2 y κ_3 . El estímulo de los κ_1 induce analgesia espinal, el estímulo de los κ_3 provoca analgesia supraespinal. Sobre los κ_2 no hay evidencias sobre su función.

DOP, Delta o δ . Por medio de la Proteína Gi, determina inhibición de la Adenilato Ciclasa con apertura de canales de K^+ voltaje sensibles, ejerciendo así un mecanismo similar al de los receptores Mu.

Es importante destacar que los tres tipos de receptores ejercen su acción tanto por apertura de canales de K^+ como por cierre de canales de Ca^{++} . Sin embargo, el descripto es el principal.

Actualmente se han descrito dos subtipos de receptores δ :

- δ_1 (no asociados a los receptores μ)
- δ_2 (asociados a los receptores μ). Este subtipo, cuando es estimulado, induce analgesia espinal.

Además, existen evidencias experimentales que involucran a ambos subtipos en promover analgesia supraespinal.

En diversas neuronas del Sistema Nervioso Central coexisten los receptores opioides μ y δ , habiéndose observado una interacción de tipo sinérgico para el efecto analgésico. Este fenómeno permite suponer que en el futuro pueden evaluarse clínicamente como analgésicos agonistas δ asociados con agonistas μ .

En las siguientes tablas se describen ligando endógeno, distribución y principales funciones de los receptores mu, delta y kappa.

Receptor	Ligando Endógeno	Distribución	Funciones
μ (mu) MOP OP3	Endomorfina 1 y 2	Corteza cerebral Médula espinal	Nocicepción Aprendizaje Memoria Cardiorrespiratoria Regulación del alimento Secreción neuroendocrina

Tabla 3 Receptores y ligandos endógenos

Receptor	Ligando Endógeno	Distribución	Funciones
κ (kappa) KOP OP2	Dinorfina	Corteza cerebral Médula espinal	Nocicepción Diuresis Regulación del alimento Secreción neuroendocrina
δ (delta) DOP OP1	Encefalina	Corteza cerebral Tálamo Hipotálamo Médula espinal	Nocicepción Cognitivas Estados de ánimo Motilidad gastrointestinal

Tabla 3 (Cont.) Receptores y ligandos endógenos

NOP o *N/OFQ*: Es el último receptor opioide descubierto, y el menos conocido. Es activado por el péptido Nociceptina u Orfanina FQ, por lo que también se llama N/OFQ. Su mecanismo de transducción es similar a los otros receptores opioides y todavía no se conoce ningún uso farmacológico. A pesar que se encuentra en muchos sitios junto con otros receptores opioides, su acción no es del todo idéntica a estos, sino que es similar. Por eso se lo considera como dentro de la rama no opioide de los receptores opioides, NOP.

Es importante recordar que el receptor Sigma NO pertenece a la familia de receptores para opioides. No se ha comprobado que sea un receptor específico y se comprobó que los antagonistas de los opioides NO tienen acción sobre él. Se vio que es activado por una gran cantidad de sustancias, la mayoría de abuso, por eso se habla del efecto sigma que producen los opioides.

Drogas	Mu	Delta	Kappa	Sigma
Morfina	+++		+	
Codeína	+++			
Meperidina	+++			
Fentanilo	+++			
Propoxifeno	+++			
Tramadol	+++			
Metadona	+++			
Buprenorfina	P		--	
Pentazocina	P		++	Agonista
Nalbufina	--		++	Agonista
Butorfanol	P		+++	Agonista
Naloxona	---	-	--	Antagonista
Naltrexona	---	-	---	Antagonista
Naltrindol	-	---	-	
Sufentanilo	+++	+	+	
Etorfina	+++	+++	+++	

Tabla 4 Receptores Opioides

Manejo Farmacológico del Dolor

Antes de describir las características y aplicaciones de los fármacos al tratamiento del dolor, es necesario conocer la terminología que se va a utilizar. Cada una de estas palabras tiene no sólo un significado farmacológico, sino que también una aplicación específica y un uso legal.

Opio: Deriva del griego y significa Jugo. Se obtiene de la Amapola o *Papaver somniferum*. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. El más importante es la morfina, cuyo nombre deriva de Morfeo, dios griego del sueño. También son de importancia la codeína, papaverina y tebaína.

Opiáceo: Se denomina así a todos los compuestos tanto naturales como semisintéticos derivados del opio (morfina, codeína, papaverina y sus derivados semisintéticos, tebaína).

Opioide: Es un término más amplio, ya que se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad similar a la morfina, sean naturales, sintéticos o semisintéticos.

Endorfina: Término genérico que se refiere a las tres familias de opioides endógenos (encefalinas, dinorfinas y β -endorfinas).

Narcótico: Significa “estupor”. Primero se utilizó para cualquier droga que indujera sueño, luego se asoció a los opioides más potentes y a la producción del “embotamiento mental”. En la actualidad tiene un significado legal y se aplica a las drogas de abuso. Carece de utilidad en el contexto farmacológico actual.

Alcaloide: Sustancias orgánicas de origen vegetal, básicas, y que forman con los ácidos sales cristalizables.

Al momento de comenzar a aplicar un tratamiento farmacológico, es necesario tener en cuenta el tipo de dolor, su intensidad, la vía de administración y los efectos adversos que puedan surgir. Lo principal es definir si es un Dolor Agudo o un Dolor Crónico. Frente a esto, el médico va a contar con una gran cantidad de fármacos capaces de producir analgesia al paciente, pero debe conocer las bases de cómo se encara el tratamiento.

Para ello se van a diferenciar tres grupos:

Grupo 1: Analgésicos de acción periférica: Representado por los AINE.

Grupo 2: Analgésicos centrales débiles: Se encuentran los opioides débiles (codeína, d-propoxifeno, tramadol).

Grupo 3: Analgésicos centrales fuertes: Donde se encuentran los opioides fuertes (morfina, metadona, fentanilo, etc.)

Un concepto importante al momento de recetar estos fármacos es que muchas veces antes de pasar de una droga del grupo 2 a una del grupo 3, se puede agregar un AINE. De esta manera, se obtiene un efecto de *Potenciación*, que en general tiene muy buenos resultados. También se puede asociar AINE a las drogas del grupo 3, con el mismo efecto.

Tanto para el dolor agudo como para el crónico, la OMS ha propuesto las escaleras terapéuticas, que según el tiempo del dolor y su intensidad, van a comenzar el tratamiento con drogas más eficaces o más débiles.

Dolor Agudo

El dolor agudo es aquel de reciente comienzo y probablemente limitado en el tiempo. Por su duración puede ser intermitente o continuo, y según su origen, somático, visceral o neuropático. Sin importar su causa, el dolor agudo debe ser tratado de inmediato y para ello se utilizarán las drogas más fuertes (grupo 3 o grupo 2) desde el comienzo, para, a medida que el dolor va cediendo, ir disminuyendo la dosis o la eficacia del analgésico.

Es necesario aclarar dentro del dolor agudo, que es fundamental determinar la causa o el origen de este. La escala descendente para el manejo farmacológico tiene su mayor expresión cuando hablamos de pacientes politraumatizados (accidentes de tránsito, caídas desde la altura, heridas de bala) y posquirúrgicos. Si bien hay muchas otras causas de dolor agudo, es importante identificar su origen y mecanismo fisiopatológico, así, lo que se puede hacer por ejemplo es utilizar las drogas más eficaces de los grupos más débiles. Hay que considerar también que muchas patologías ceden con su tratamiento específico.

Ejemplo 1:

Un paciente que sufre un accidente de tránsito con múltiples fracturas costales, fractura de antebrazo y varios hematomas. Si solamente nos concentramos en las fracturas y dejamos de lado la posibilidad de hematomas cerebrales, abdominales y rotura de vísceras huecas o sólidas, las fracturas costales van a producir dolor tanto en la inspiración como en la espiración. Esto va a hacer que el paciente tenga mayor liberación de catecolaminas, con taquicardia y taquipnea, lo que va a aumentar el dolor, además de producir la consecuente dificultad respiratoria. Lo ideal en este paciente, sería utilizar drogas del grupo 3 para mejorar todo el cuadro y producir una analgesia importante.

Ejemplo 2:

Un paciente se presenta refiriendo un dolor de muela que no lo dejó dormir la noche anterior. Aquí, si bien el dolor es agudo y de intensidad suficiente como para impedir que el paciente duerma, se presenta un componente inflamatorio importante, por lo que lo más probable es que no comencemos con drogas del grupo 3. Se puede empezar con una droga fuerte del grupo 1, como el Ketorolac. También está la posibilidad de utilizar un opioide débil del grupo 2.

Ejemplo 3:

Paciente que se presenta a la guardia con dolor abdominal quemante de tres días de evolución. Tras los estudios necesarios de interpreta como una úlcera duodenal. Aunque la úlcera produce dolor agudo, la forma de tratar a este paciente no incluye a los grupos 2 y 3, y esta más que contraindicado utilizar un AINE en pacientes con úlcera y gastritis. La conducta a seguir en este caso sería el uso de drogas gastroprotectoras y una modificación de la dieta del paciente.

Como conclusión, debe quedar en claro que para tratar los dolores agudos es necesario tener en cuenta todas las características de éste, como intensidad, duración, si el dolor cede, etc. y, dentro de este contexto, establecer el tratamiento adecuado.

Dolor Crónico

Hay quienes lo definen como “el dolor que persiste por seis meses o más”, otros definen así a “cualquier dolor que sobrepase el periodo de duración de la enfermedad o lesión que lo produjo”. Sin embargo, es necesario diferenciar dentro del dolor crónico al de origen *oncológico* y al de origen *no oncológico o deafferentatorio*.

Dolor Crónico de origen oncológico: Puede deberse tanto a la propagación del tumor a los tejidos, como secundario al tratamiento o como un trastorno concurrente no relacionado con la neoplasia o con el tratamiento.

Dolor Crónico Deafferentatorio: Se origina por la pérdida de los receptores o de la conducción, que hacen que el sistema integrador del SNC funcione patológicamente. Neuralgias post herpéticas, neuralgias por sección o avulsión de nervios o plexos, por lesiones centrales.

Acorde a la escalera del dolor, el comienzo del tratamiento en los dolores crónicos se realiza con drogas del grupo 1, para posteriormente y acorde a la respuesta del paciente comenzar con medicamentos más eficaces (grupos 2 y 3). Sin embargo, es necesario destacar que en los dolores deafferentatorios, muchas veces es necesario el uso de drogas adyuvantes que aumentan la eficacia analgésica de los opioides, pero otras tratan los síntomas que exacerbaban el dolor o pueden producir analgesia independientemente del tipo de dolor (antidepresivos, anticonvulsivantes, glucocorticoides).

En el caso de los paciente oncológicos, el objetivo del tratamiento para el dolor es principalmente el de brindar la mayor comodidad posible muchas veces dejando de lado la posibilidad de aparición de ciertos efectos adversos. Como se describirá con mayor precisión en el capítulo de opioides, si bien estas drogas tienen potencial adictivo, no es tan importante que un paciente terminal sea adicto, lo importante es que al no tener dolor va a estar más cómodo, y hay que agregar que los opioides tienen cierta potencia euforizante al producir analgesia. Por estas razones entre otras, el individuo al no tener dolor va a tener mayor motilidad y va a estar de mejor humor. Además, en los pacientes oncológicos el uso de opioides induce adicción en un porcentaje muy bajo de pacientes.

Opioides

El uso del jugo de la amapola, el opio, se remonta al siglo III a.c. donde era usado para tratar las disenterías. En el año 1680, se dice que “...*De todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso otorgar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio*”. El opio contiene más de 20 alcaloides, y el primero en aislarse en forma pura fue la morfina, en referencia a Morfeo, dios griego del sueño. Hacia principios del siglo XX, la disponibilidad irrestricta de los opioides intensificó su abuso. En los años previos a la Segunda Guerra Mundial se desarrollaron compuestos sintéticos, de los cuales se vió que uno antagonizaba los efectos de la morfina. Estudios de compuestos sintéticos en años posteriores demostraban que algunos compuestos actuaban de maneras diversas, por lo que se comenzó a investigar a los receptores y se propuso la existencia de *múltiples receptores para opioides* (Martín y Sloan 1977).

Para comenzar a comprender la farmacología de los opioides es necesario poder distinguir dentro de sus *efectos farmacológicos*, cuales son *acciones terapéuticas* y cuales son *efectos adversos*, así como también *cuando* algunos efectos son terapéuticos y cuando esos mismos son adversos. En la actualidad, se utilizan una gran variedad de opioides, cada uno con características que lo hacen específico para un efecto buscado.

Es necesario conocer que además de los *agonistas puros* (morfina, codeína, meperidina, fentanilo, propoxifeno, tramadol y metadona), existen drogas con acción *agonista parcial* (buprenorfina) y aun drogas con capacidad *tanto agonista como antagonista* (pentazocina, nalbufina y butorfanol), esto sin dejar de lado a los *antagonistas puros* (naloxona y naltrexona).

Morfina

Es el principal alcaloide derivado del opio y la droga patrón del grupo de los opioides. Su nombre deriva de Morfeo, dios griego del sueño, y a pesar de haber sido descubierta hace miles de años, sigue siendo uno de los opioides más utilizados en la actualidad.

Como en general todos los opioides tienen acciones similares por el número limitado de receptores sobre los que actúan (μ , κ y δ), se utilizará a la morfina para describir todos los efectos que estos producen y luego, en cada uno de los demás, se remarcarán sus principales usos, efectos terapéuticos y efectos adversos.

A dosis bajas, la morfina actúa selectivamente sobre los receptores μ , sin embargo a dosis mayores puede activar otros receptores. Sus acciones son:

Sistema Nervioso Central

La morfina desencadena distintas respuestas farmacológicas, según la especie animal a la que se administre. En los seres humanos, los efectos farmacológicos típicos sobre el sistema nervioso central son analgesia, somnolencia, euforia o disforia y obnubilación mental.

El antagonismo sobre la sensación dolorosa producida por la morfina y demás derivados se caracteriza porque se conserva el resto de la sensibilidad (presión, tacto, visión, audición, etc). Las dosis analgésicas más bajas (5 mg) no producen una marcada obnubilación mental. El dolor continuo y sordo es mejorado más eficazmente que el fuerte e intermitente, pero con dosis más altas es posible bloquear aún el dolor cólico.

El dolor nociceptivo responde bien a los analgésicos opioides, pero el dolor neuropático responde pobremente, siendo necesario agregar adyuvantes.

La administración sistemática de opioides bloquea la respuesta a los estímulos dolorosos en numerosos lugares del SNC, y no sólo se altera la sensación del dolor, sino también la respuesta afectiva al mismo. Si se consigue disminuir el cortejo sintomatológico asociado a la nocicepción (ansiedad, miedo, pánico, sufrimiento), la capacidad de la persona para tolerar el dolor se incrementa, aún cuando la percepción de la sensación se encuentre relativamente no afectada. Esto explica por qué, en muchos casos, los pacientes refieren que el dolor aún se encuentra presente, pero se sienten más confortables.

La alteración de la reacción emocional no es el único mecanismo de acción, ya que la administración intratecal de opioides produce *analgesia segmentaria profunda* y no altera las funciones motoras, las sensoriales ni los efectos subjetivos.

Así, la morfina actúa sobre el fenómeno doloroso de dos maneras diferentes:

- Aumentando el umbral doloroso (efecto antinociceptivo).
- Modificando el componente reactivo a la sensación dolorosa.

Mecanismo de acción antinociceptiva: Incluyen acciones en varios niveles del SNC, tanto espinales como supraespinales y, además, un efecto periférico. Intervienen, por lo menos, cuatro mecanismos (fig. 1).

Inhibición presináptica a nivel espinal: Las fibras aferentes primarias (fibra C) descargan varios neurotransmisores sobre las neuronas de proyección:

- Sustancia P (que actúa sobre los receptores NK1).
- Neuroquinina A (que actúa sobre los receptores NK2).
- Neuroquinina B (que actúa sobre los receptores NK3).
- Péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC).

Todos ellos son transmisores excitatorios que inducen fenómenos de despolarización lenta de las neuronas de proyección. La estimulación de los receptores opioides en dichas terminales inhibe la descarga de los neurotransmisores sobre las neuronas de proyección.

Inhibición postsináptica a nivel espinal: Por efecto sobre receptores ubicados en los somas de las neuronas de proyección, los opioides ejercen acciones inhibitorias postsinápticas, bloqueando las descargas de dichas neuronas (tracto espinotalámico), que transportan la información nociceptiva a los centros de procesamiento cerebral. También, ejercen efectos inhibitorios postsinápticos sobre las interneuronas espinales, en su mayoría peptidérgicas.

Efectos supraespinales: Una analgesia profunda puede ser obtenida por instilación de morfina en varios sectores del tronco cerebral y del bulbo, en el tercer ventrículo y en los núcleos rafe magnus y sustancia gris periacueductal. También, la estimulación eléctrica o química de estos sitios induce analgesia, que es bloqueada por naloxona, lo que sugiere que la misma es mediada por la descarga de péptidos opioides endógenos.

Todo ello indica que los agonistas opioides, a través de circuitos no claramente definidos (probablemente, por inhibición de neuronas inhibitoras), aumentan la actividad de vías descendentes aminérgicas bulboespinales, las que ejercen efectos inhibitorios sobre el procesamiento de la información nociceptiva en la médula espinal. En este control descendente intervienen, al menos tres vías:

-Noradrenérgicas, inhibitorias de la liberación de los neurotransmisores por las terminales de las fibras aferentes (fibras C), mediante la estimulación de receptores α_2 . Este hecho explica, al menos en parte, el efecto analgésico de la clonidina.

-Serotonérgicas (con la hormonas liberadora de tirotrófina y la sustancia P como cotransmisores).

-Gabaérgicas, que interactúan tanto con los terminales de las fibras C como sobre las interneuronas.

Los efectos supraespinales analgésicos son mediados por receptores μ y δ y no por agonistas κ . La cantidad total de morfina necesaria para producir efectos equianalgésicos, se reduce a una décima parte por la administración simultánea del fármaco a niveles espinales y supraespinales, lo que indica que existen mecanismos sinérgicos.

Efecto periférico: En casos de inflamación se han obtenido evidencias de una acción analgésica periférica de la morfina, que se suma a sus efectos centrales.

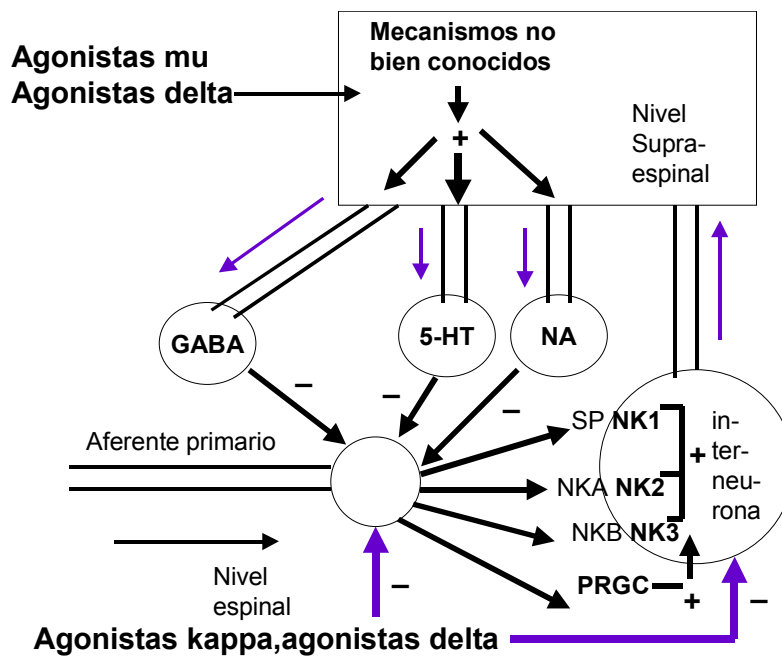


Fig. 1 Mecanismo de acción antinociceptivo.

Depresión Respiratoria: Produce depresión respiratoria por varios mecanismos, por un lado disminuye la capacidad de reacción del centro respiratorio, en bulbo, al aumento de CO_2 (menor capacidad de respuesta ante la depresión respiratoria, con la consecuente acidosis respiratoria). Deprime también los centros reguladores del ritmo respiratorio (disminución de la Frecuencia Respiratoria y del Volumen Corriente, con la disminución

del Volumen Minuto). La frecuencia respiratoria puede ser de hasta dos o tres ventilaciones por minuto. También actúa a nivel periférico, produciendo broncoconstricción, disminución de las secreciones y a nivel de la pared torácica, un aumento del tono de los músculos de la respiración con disminución de la capacidad ventilatoria. La depresión respiratoria producida por opioides es uno de los mecanismos que no producen *tolerancia*, o que la producen en forma tardía (más de seis meses). Mientras mayor sea la eficacia analgésica de los opioides, mayor va a ser la depresión respiratoria que produzcan.

Convulsiones: Este efecto se produce con más frecuencia en las intoxicaciones. En general no revierten con anticonvulsivantes, para ello son efectivos los antagonistas de los opioides.

Euforia-Disforia: En los pacientes se ve un cambio en el estado de ánimo, tanto una mejoría (euforia) producida por los receptores mu y delta, como una sensación de temor o ansiedad (disforia) característica del receptor kappa, también característica del efecto sigma.

Náuseas y vómitos: Se producen por un estímulo directo sobre la zona quimiorreceptora gatillo (ZQG) del bulbo raquídeo. Dentro de la estructura química de la morfina se encuentra la estructura de la dopamina, por eso los bloqueantes dopaminérgicos tienen la capacidad de inhibir en forma selectiva esta acción. También hay un componente vestibular, ya que los vómitos son más frecuentes en pacientes ambulatorios. Hay que tener en cuenta, que, como depresor del SNC, la morfina en dosis tóxicas puede inhibir el centro del vómito. Siempre que se usan opioides fuertes, es necesario agregar un antiemético (metoclopramida).

Embotamiento mental: Por este efecto se llamó *narcóticos* a los opioides. Se caracteriza por apatía, disminución de la capacidad de concentración, somnolencia, disminución de la motilidad, letargo y enlentecimiento de los procesos mentales.

Somnolencia: Este efecto es dosis dependiente. Mientras mayor sea la dosis, mayor la somnolencia, hasta llegar al sueño profundo y el coma.

Efecto en electroencefalograma: Una dosis de 10 mg, produce una disminución de la frecuencia con aumento de la amplitud de las ondas, similar al observado en el registro normal del sueño.

Efecto sobre el centro de la tos: La morfina deprime en forma específica el centro de la tos en el bulbo raquídeo. La depresión respiratoria y la depresión de la tos son efectos diferentes, no relacionados entre sí, por eso algunas drogas deprimen la tos sin afectar la respiración.

Miosis: Por activación de receptores mu y kappa, se estimula el núcleo de Edinger-Westphal (núcleo del tercer par), con la consecuente miosis. En las intoxicaciones se ve una miosis puntiforme. En un estadio terminal del cuadro de intoxicación se puede presentar midriasis secundaria a hipoxia. La miosis es otro efecto que no desarrolla *tolerancia*.

Efectos sobre la temperatura: Produce un ligero descenso de la temperatura, que fisiológicamente se compensa con ligeros temblores. A dosis más altas, puede producir incremento en la temperatura que se puede ver, por ejemplo, en las intoxicaciones.

Aparato Cardiovascular

Por producir a **nivel celular liberación de histamina**, una *disminución del tono simpático* a nivel central, *bradicardia vagal* y *vasodilatación* arterial y venosa tanto directa como indirecta, la morfina va a producir **fisiológicamente** una *disminución de la resistencia periférica* y una *disminución de los reflejos barorreceptores*. También se ha demostrado que la morfina estimula la liberación de Oxido Nítrico. Esto va a producir **clínicamente** hipotensión, que se manifiesta cuando el paciente pasa de la posición acostada a la posición de pie, es decir, *hipotensión ortostática* y a veces *desmayo*.

A nivel vascular cerebral, la depresión respiratoria y el aumento de CO₂ pueden ocasionar vasodilatación cerebral y el *aumento de la presión de Líquido Cefalorraquídeo (LCR)*.

Aparato Digestivo

Las acciones de la morfina son similares en todas las porciones del tubo digestivo, pero como las mismas tienen funciones diferentes, sus acciones se van a manifestar de forma diferente. Básicamente, produce *aumento del tono muscular de las paredes* y *disminución de la peristalsis*, *aumento del tono de los esfínteres* y *disminución de las secreciones*. Todo eso se va a manifestar con retardo del vaciado gástrico, que puede producir reflujo gastro-esofágico; retraso en la digestión de los alimentos en el intestino delgado y en el colon una disminución de la motilidad, con desecación de las heces y *constipación*, que es el efecto típico a nivel digestivo. La constipación puede ser tanto un efecto terapéutico como adverso.

El o los mecanismos íntimos de los efectos gastrointestinales de la morfina todavía no están totalmente dilucidados. Se considera que pueden intervenir:

- *La disminución de la liberación de acetilcolina de las fibras parasimpáticas postganglionares.*
- *La inhibición de acetilcolinesterasa.*
- *La liberación de serotonina a nivel de la pared gastrointestinal.*

Hay que considerar que a nivel del esfínter de Oddi la morfina produce un aumento del tono. En los dolores cólicos, por su potente efecto analgésico, puede disminuir el dolor, sin embargo, el aumento del tono del esfínter produce aumento de la presión de la vía biliar pudiendo producir un cólico biliar y dolor. De mayor importancia, es la posibilidad de producir o agravar una pancreatitis. La atropina puede prevenir este dolor, sin embargo los antagonistas opioides lo eliminan o previenen totalmente.

Sistema Genitourinario

A nivel de los uréteres produce un incremento del tono y de las contracciones que puede paralizarlo totalmente.

A nivel vesical, inhibe el reflejo de micción por aumento del tono del trigono. Puede ser necesario tener que sondar al paciente al momento de administrar opioides.

En el útero produce disminución de las contracciones, prolongando el trabajo de parto. Al ser depresor del SNC, puede hacer que la parturienta colabore menos.

Hay que tener en cuenta que en las mujeres que consumieron opioides durante el embarazo, al momento del parto el recién nacido puede presentar *síndrome de abstinencia*.

Piel

Dosis terapéuticas producen vasodilatación cutánea, con enrojecimiento en cara cuello y tórax, en parte debido a la liberación de histamina.

Sistema endocrino

A este nivel, la morfina tiene varias acciones:

- Incrementa la liberación de Hormona Antidiurética (ADH) con la consecuente disminución del volumen urinario.
- Inhibe la liberación de ACTH, disminuyendo la respuesta al stress que producen los corticoides.
- Inhibe la liberación de GnRH y aumenta los niveles de prolactina. Este efecto desarrolla tolerancia, y con el tiempo los ejes se normalizan.

Vías de Administración

Existe una gran cantidad de vías por las cuales se puede administrar tanto la morfina, como los demás opioides, cada una de estas tiene en general indicaciones y opioides específicos a utilizar.

Oral: La absorción de los opioides es variable y depende del primer paso hepático. Esta vía de administración debe adecuarse a cada paciente. Su duración de acción es más prolongada que para las vías parenterales.

Parenteral: Puede ser tanto intravenosa como intramuscular o subcutánea. Es la forma más frecuente de administración. Para la vía intravenosa, la administración en forma de goteo es mejor que la administración en bolo intravenoso, ya que en general los opioides que se utilizan tienen vida media corta y los intervalos de administración son prolongados (Ej. cada 8 hs, con $t_{1/2}$ de 2 o 3 h). Se pueden utilizar bombas de infusión que producen una administración exacta de dosis en intervalos de tiempo específicos. La vía intramuscular es errática, porque depende de muchos factores, como la masa del músculo, su vascularización, la actividad, que va a aumentar la circulación y el sitio exacto de inyección de la droga. La vía subcutánea si bien no es tan exacta como un goteo intravenoso, produce la liberación lenta de droga, simulando una infusión lenta. Esta vía es bastante cómoda para el paciente. En la actualidad se utilizan bombas de

infusión, en las cuales el paciente se autoadministra la dosis según los requerimientos, sin embargo, la dosis máxima y el intervalo, los maneja el médico, así se evita el abuso.

Rectal: Es como la vía intramuscular, una vía errática. Se evita en parte el primer paso hepático, sin embargo no se puede saber con certeza que cantidad llega al compartimiento sistémico. Además de ser molesto para el paciente, puede verse afectado por la necesidad de defecar y por la irritación de la mucosa.

Epidural, Intratecal e Intraventricular: Estas vías tienen indicaciones específicas, como aliviar el dolor perioperatorio o para dolor crónico oncológico. Como ventajas, necesita menores dosis, tiene mayor duración de acción y menores efectos adversos sistémicos. Sin embargo, la colocación de catéteres necesita de personal especializado (anestesiólogos y neurocirujanos) y de cuidados especiales.

Transmucosa: Es una forma de administración que se utiliza en forma bucal o intranasal debido a la rica vascularización y a la eliminación del primer paso hepático. Se necesitan compuestos muy liposolubles.

Transdérmica: Se comenzó a experimentar esta vía con el fentanilo, por su potencia, su solubilidad y su poca capacidad de irritar la piel. Se utiliza un reservorio (parche) que va difundiendo el opioide hacia la sangre según los niveles circulantes. La membrana de difusión es el estrato córneo de la piel. Se alcanzan niveles séricos entre las 12 y 15 horas, el parche tiene una duración de 2 a 3 días y luego de retirado el parche se sigue absorbiendo la droga hasta 12 horas después. Se vieron intoxicaciones por medio de esta vía, por lo cual no queda libre de complicaciones.

Una nueva técnica de administración de morfina, es la ionoelectroforesis, que determina el pasaje a través de la piel por medio de electricidad.

Farmacocinética

La *biodisponibilidad* por vía oral de la morfina es muy variable, entre 15 % y 75 %, sin embargo, los estudios más importantes hablan de una disponibilidad baja (alrededor del 25 %). Por esta vía sufre una mayor metabolización hepática. También se puede usar la vía intravenosa, la intramuscular y la subcutánea. Por la vía intravenosa su comienzo de acción es inmediato, salvo en SNC, donde tarda unos minutos en actuar.

La *metabolización* hepática es por conjugación, formando Morfina-6-glucurónido (M6G) y Morfina-3-glucurónido (M3G). Los dos metabolitos se caracterizan por ser muy poco liposolubles y atraviesan con dificultad la barrera hematoencefálica. La morfina-6-glucurónido es hasta 10 veces más potente que la morfina cuando se administra periféricamente. En cambio, cuando se inyecta directamente en el SNC, es de 10 a más de 100 veces más potente que la morfina y en dosis equianalgésicas tiene una duración de acción más prolongada. La morfina-3-glucurónido es el principal metabolito, pero inactivo. Estudios en animales de experimentación demuestran que su administración intraventricular produce excitación y antagoniza la analgesia y la depresión respiratoria producida por morfina y M6G. No se sabe todavía si su acción antimorfina tiene efectos significativos en la práctica clínica.

La morfina tiene una vida media de 2-3 h, y prácticamente el 90 % se excreta en el primer día, la gran mayoría lo hace por riñón, mientras que una pequeña cantidad

cumple circuito entero-hepático y se encuentra en heces hasta varios días después de la última dosis.

Codeína

Al igual que la Morfina, la Codeína es un alcaloide derivado del Opio. Su *acción analgésica* se produce por su baja afinidad a los receptores Mu, y también por sufrir una pequeña metabolización a Morfina. Su *principal uso* es como *antitusivo*. A dosis bajas (15-20 mg) suprime la tos patológica, en dosis mas altas (60 mg) suprime la tos en forma total. También se lo puede utilizar como agente *constipante*. Como *efectos adversos*, puede producir sedación y náuseas.

Farmacocinética: Se puede administrar por vía intramuscular u oral. Es uno de los opioides con mejor coeficiente de absorción oral/parenteral, con un 60 % de absorción por vía oral. Esto se debe a su baja metabolización hepática. Cerca del 10 % se metaboliza a Morfina. Su vida media es de 2 a 4 h, y su eliminación por vía renal.

Meperidina

Es un opioide sintético, con acción específica sobre los receptores Mu para opioides. Ejerce sus acciones principalmente sobre SNC y sobre tubo digestivo. 75 a 100 mg de Meperidina equivalen a 10 mg de Morfina (por vía parenteral), sin embargo, a dosis equianalgésicas, la sedación, depresión respiratoria y euforia son similares a las de esta. La depresión respiratoria máxima se expresa cerca de la hora, disminuyendo entre las 2 y 4 h. Produce náuseas y vómitos, y en las intoxicaciones produce fasciculaciones, temblores y convulsiones, debido a su metabolito, la *Normeperidina*. A dosis equianalgésicas, la constipación es menor que la observada con Morfina. Su principal indicación es como analgésico.

Farmacocinética: Después de la administración oral, cerca del 50 % de la droga se absorbe, produciendo el pico a las dos horas. Por vía intramuscular, produce el pico a los 45 min. La metabolización es principalmente en hígado, con una vida media de cerca de 3 h y la producción de diferentes metabolitos, entre ellos, y de alta toxicidad, la Normeperidina. En pacientes con insuficiencia hepática, la vida media se prolonga. Sólo una muy pequeña cantidad se excreta por orina sin metabolizar.

Fentanilo

Es un opioide sintético, agonista μ selectivo y unas 80 veces más potente que la morfina. La depresión respiratoria también es más importante, pudiendo producir el llamado tórax leñoso, que se caracteriza por el aumento del tono de los músculos del tórax haciendo muy dificultosa la ventilación, incluso en forma artificial. Dada su alta potencia y eficacia analgésica, el Fentanilo es uno de los opioides de elección en anestesia. Las dosis que se utilizan para producir analgesia durante las cirugías convencionales son de 1-2,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Su uso en esta especialidad hizo que se desarrollaran otros compuestos sintéticos derivados de este (Alfentanilo, Sufentanilo, Remifentanilo). Estos derivados sintéticos, si bien son efectivos, tienen una mayor incidencia de alteraciones cardiovasculares, como la hipotensión y la bradicardia.

Los estímulos producidos durante la cirugía torácica (esternotomía y manipulación manual de la Aorta), hacen que se produzca un incremento de la presión arterial. Se comprobó que el Fentanilo es el opioide de elección en estas cirugías, ya que es el que menos modificaciones produce a nivel cardiovascular, con alteraciones mínimas sobre la presión arterial media y la función miocárdica, incluso en pacientes con la función ventricular deteriorada. Las dosis anestésicas utilizadas son de 10 a 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso, incluso hasta los 120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, dosis mayores producen una depresión respiratoria muy prolongada durante el posquirúrgico.

Farmacocinética: Al ser usado en anestesia, sus vías de administración son la intravenosa, la intratecal, epidural e intraventricular o la vía intramuscular, con un comienzo de acción más tardío. Se cuenta también con parches transdérmicos, bastante efectivos, pero que en contadas ocasiones causaron intoxicaciones por un incremento inesperado de la absorción. Su duración de acción después de una administración intravenosa es de 30 a 60 min. y para la vía intramuscular de 1 a 2 horas. Tiene una vida media de 2 a 4 horas, metabolizándose en hígado, y eliminándose el 90 % por riñón.

Alfentanilo

Es un análogo del fentanilo, con una potencia un poco menor, 1/3 o 1/5. Es menos liposoluble y tiene una alta unión a proteínas. El aumento de la presión de la vía biliar es de menor duración que con el fentanilo.

Sufentanilo

Es el opioide más potente que se conoce, entre 5 y 10 veces más que el Fentanilo, y posee más afinidad por los receptores opioides. Se une con gran afinidad a proteínas plasmáticas, especialmente a la α -1-glicoproteína ácida. Proporciona una analgesia prolongada, con una inducción y una extubación rápidas. Al igual que el Fentanilo y el Alfentanilo, provee una excelente analgesia con una alta estabilidad hemodinámica.

Remifentanilo

Esta droga es farmacocinéticamente diferente a los demás opioides. Es un derivado anilino-piperidínico, *metabolizado por esterasas tisulares*. Se puede utilizar en bolo o en goteo, y es ideal para anestias de corta duración. Se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática y renal sin prolongarse su vida media de 30 min. Desde que se corta el goteo, solo tarda unos pocos minutos en finalizar sus efectos.

Dextropropoxifeno

También denominado d-propoxifeno, es el derivado dextrógiro del propoxifeno, y el que tiene acción analgésica, el l-propoxifeno tiene cierta acción antitusiva. Esta droga se une principalmente a receptores μ . Sus acciones son similares a las de la Morfina, pero es mucho menos potente y a dosis equianalgésicas, sus efectos adversos (náuseas, vómitos, constipación y somnolencia) son menores a los de esta. Su principal uso es la analgesia, que se encuentra dentro del grupo de los opioides débiles. 90 a 120 mg de dextropropoxifeno equivalen a 600 mg de Ácido Acetilsalicílico. Sus efectos adversos más importantes y frecuentes son la depresión del SNC incluyendo la respiratoria. Dosis mayores pueden producir cuadros de psicosis, con delirios, alucinaciones y confusión.

Farmacocinética: Tiene una absorción variable por vía oral, alcanzándose los picos plasmáticos a las 2 horas. Puede darse por vía intramuscular. Su vida media es de entre 6 y 12 horas. Su principal metabolito es el *Norpropoxifeno*, con una vida media de 30 horas, y cuya acumulación produce cardiotoxicidad y los efectos adversos ya nombrados. La eliminación es principalmente por vía renal.

Tramadol

Es agonista puro μ y un opioide débil, útil para dolores de moderada intensidad. En la medula espinal inhibe la recaptación de noradrenalina, y produce además la liberación de serotonina.

Farmacocinética: Con una muy alta absorción luego de la administración oral, tiene una biodisponibilidad del 70%. Se metaboliza en hígado y se elimina por riñón, con una vida media de 5-6 horas. Debe modificarse la administración en caso de falla hepática y renal.

Metadona

Es un agonista μ con acciones similares a la Morfina. Esta droga se caracteriza por una muy buena acción analgésica, su alta eficacia por vía oral y su vida media prolongada. Su dosis como analgésico es de 2.5 a 15 mg por vía oral. Su vida media prolongada (15 a 40 horas) hace que sea la droga de elección para el tratamiento de adictos, ya que sus efectos permanecen por un largo tiempo, sin la necesidad de consumir nuevamente por el cuadro de abstinencia. Esta larga duración de acción también hace

que se acumule con mayor facilidad aumentando los efectos adversos, similares a una intoxicación. Estos son similares a los de la morfina.

Farmacocinética: Tiene una muy buena absorción oral, comenzando a aparecer en plasma tan sólo a la media hora de la ingesta, y produciendo el pico a las 4 horas. Se puede administrar por vía subcutánea, intramuscular e incluso por la mucosa bucal. Su vida media es de 15 a 40 horas. Tiene una amplia metabolización hepática, excretándose los metabolitos junto con pequeñas cantidades de fármaco intacto, tanto por orina como por bilis.

Opioides Agonistas Parciales

Buprenorfina

Es un agonista parcial de los receptores Mu, con una potencia 25 a 50 veces mayor que la morfina. La depresión respiratoria y la miosis son de aparición más lenta, pero a la vez se prolongan por más tiempo. Es capaz de antagonizar la depresión respiratoria del fentanilo en dosis anestésicas sin suprimir la potencia analgésica. Sus efectos adversos se pueden prevenir con la administración de naloxona, pero esta no los revierte fácilmente una vez aparecidos, lo que marca su gran lentitud para separarse de los receptores. Su principal uso es como analgésico, y se está probando como tratamiento de sostén en adictos.

Farmacocinética: Tiene buena absorción por todas las vías. A pesar de su vida media de 3 horas, sus efectos se prolongan por su fuerte unión a los receptores. Sufre metabolización hepática, pero la mayor parte de la dosis se excreta por orina sin modificarse.

Opioides de acciones Mixtas (Agonistas – Antagonistas)

Todas estas drogas se caracterizan por poseer actividad *antagonista sobre receptores Mu* y actividad *agonista sobre receptores Kappa*; sin embargo, a pesar de antagonizar a los receptores Mu pero considerando que los receptores Kappa tienen potencia analgésica, cuando se compare la potencia de estos opioides de acción mixta, se lo hará con la morfina.

Pentazocina

Esta droga se sintetizó buscando un opioide analgésico, con bajo potencial adictivo. Tiene entre 3 y 6 veces *menos potencia* que la morfina. En SNC, sus acciones son de analgesia, depresión respiratoria y sedación, similares a los producidos por los agonistas Mu, pero actuando sobre los receptores Kappa. A nivel digestivo produce un menor aumento en la presión de la vía biliar. Sus principales diferencias se ven a nivel cardiovascular, donde produce hipertensión y taquicardia. Se utiliza principalmente como analgésico y en pacientes con historia de abuso de opioides para desintoxicar. La

dosis de 30 a 60 mg equivalen a 10 mg de morfina. Sus efectos adversos se caracterizan por la activación de los receptores Kappa, con sedación, disforia, y dosis de 60 mg pueden producir alucinaciones, pesadillas y ansiedad.

Farmacocinética: La pentazocina se puede dar tanto por vía oral como parenteral, y en plasma tiene una vida media de 4 a 5 horas. Por el primer paso hepático, sólo el 20 % llega a la circulación general. Los metabolitos se eliminan por vía renal.

Nalbufina

La potencia de esta droga es similar a la de la morfina, pero a diferencia de la pentazocina, tiene más potencia antagonista Mu, y menor incidencia de efectos adversos disfóricos. Tanto la analgesia, como la duración de acción y la depresión respiratoria son similares a las de la morfina, pero dosis mayores de 30 mg de nalbufina no producen un incremento en la depresión respiratoria. A nivel cardiovascular, es más estable que los otros opioides de acción mixta. Su principal uso es como analgésico, con dosis de entre 10 y 20 mg cada 3 a 6 horas. Sus efectos adversos a estas dosis son leves, con sedación y diaforesis; dosis mayores a 70 mg pueden producir disforia, torbellino de ideas y deformaciones de la imagen corporal.

Farmacocinética: Se puede utilizar tanto la vía oral como la parenteral. Por la primera, llega a sangre cerca del 25 % de la dosis inicial. Tiene una vida media de 2 a 3 horas, con metabolización hepática y excreción renal.

Butorfanol

El Butorfanol es un opioide de acción mixta más potente que los demás, donde 2 a 3 mg equivalen a 10 mg de morfina. Las dosis equianalgésicas producen tanto analgesia como depresión respiratoria similares a la observada con morfina, pero al igual que con los otros opioides de acción mixta, el incremento de las dosis no produce un aumento tan pronunciado de la depresión respiratoria. A dosis analgésicas, produce aumento de la presión pulmonar y del trabajo cardíaco, y disminuye la presión arterial. Su principal uso es como analgésico. A pesar que los efectos adversos con dosis equianalgésicas de pentazocina son menores, siguen siendo cualitativamente importantes. Estos son somnolencia, debilidad, sudoración, sensación de flotar y náuseas.

Farmacocinética: Se puede administrar tanto por vía parenteral como por vía intranasal. El comienzo y duración de acción (3 a 4 horas) son cortos por vía parenteral, la vía intranasal se utiliza para tratar pacientes con cefaleas intensas que no responden a otras drogas, y tiene una duración de 4 a 5 horas. La vida media es de 3 horas. Sufre metabolización hepática y excreción renal.

Antagonistas de los Opioides

Dentro de este grupo se destacan dos drogas, la *naloxona* y la *naltrexona*. Su principal diferencia radica en su forma de administración, intravenosa para la primera y oral para

la segunda. Esto hace que sus usos sean diferentes, la naloxona se utiliza en condiciones agudas para revertir los efectos causados por las intoxicaciones, siendo el más importante la depresión respiratoria, que puede llevar a la muerte. La naltrexona se utiliza principalmente para el tratamiento de desintoxicación de adictos y se utiliza por periodos más prolongados.

Farmacológicamente, es necesario destacar que al ser antagonistas selectivos, su administración en ausencia de agonistas va a ser prácticamente carente de efectos, sus acciones se van a manifestar, precisamente, revirtiendo la acción de los opioides. Las dosis de 12 mg de naloxona no manifiestan efectos, 24 mg pueden producir somnolencia leve y dosis aun mayores pueden causar un leve aumento en la presión arterial.

En pacientes intoxicados con opioides, dosis de 0.4 a 0.8 mg de naloxona por vía parenteral van a producir aumento de la frecuencia respiratoria en 1 a 2 minutos, revierten la sedación y aumentan la presión arterial. 1 mg de naloxona, bloquea completamente la acción de 25 mg de heroína.

La absorción de la naloxona es muy buena por vía oral pero, al sufrir una metabolización casi completa a nivel del primer paso hepático, esta vía es inefectiva. Tiene una duración de acción de 1 a 4 horas. La naltrexona tiene una duración de acción más prolongada, cerca de 24 horas luego de la administración oral, sufre metabolización a 6-Naltrexol, que es un antagonista más débil, pero de acción mucho más prolongada.

Opioides		
Opiáceos		
Naturales	Semisintéticos	Sintéticos
Morfina ¹ Codeína ¹ Tebaina ¹ Oxicodona, Oximorfona Papaverina ² Noscapina ²	Heroína Dihidromorfona / Morfinona Derivados de la Tebaina Buprenorfina Etorfina	Morfinicos Levorfanol, Butorfanol Difenilpropilamínicos Metadona Propoxifeno Benzomorfinicos Pentazocina Fenilpiperidinas Meperidina Fentanilo Alfentanilo Sufentanilo Remifentanilo Difenoxilato Loperamida Naloxona Naltrexona

1-Fenantrenos

2-Bencilisoquinolinas

Tabla 1 Opioides Naturales, Semisintéticos y Sintéticos

Conceptos en el uso de Opioides

Luego de describir las acciones farmacológicas, los efectos adversos predominantes y la farmacocinética de los opioides, quedan conceptos que deben ser descritos para una mejor comprensión de estos.

Primero de todo, es necesario diferenciar a los receptores, produciendo la estimulación de los Mu la analgesia supraespinal, que se da en diferentes zonas del cerebro,

mesencéfalo, protuberancia y bulbo. Su estímulo va a producir analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia, constipación y miosis. El estímulo de los receptores Kappa produce analgesia espinal, que si bien la modulación del dolor es producida a ese nivel, los receptores se encuentran diseminados por todo el SNC y por vías descendentes similares a las descritas anteriormente para la serotonina. Su estímulo va a producir analgesia espinal, disforia, y tanto la depresión respiratoria como la miosis van a ser menos pronunciadas. Existe también un tipo de receptor, el Epsilon o ϵ , que es un receptor para opioides endógenos, y no se lo incluye dentro de los receptores para opioides, porque es selectivo para las β -endorfinas. Por último, cuando se habla de efecto Sigma, se está refiriendo al efecto que se ve cuando algunos opioides estimulan a este receptor, y se caracteriza por delirio, alucinaciones, ilusiones, disforia, taquipnea, taquicardia y midriasis. En general los agonistas Kappa están más relacionados con estos efectos.

Otro punto clave en cuanto a los efectos adversos que aparecen, es diferenciar la *Frecuencia* con la que se producen de la *Importancia* que puede tener esa aparición. Por ejemplo, la depresión respiratoria, es la reacción adversa más importante que el médico debe tener en cuenta, sin embargo la constipación y la miosis son mucho más frecuentes, y aparecen prácticamente siempre. Los efectos adversos más importantes son la depresión respiratoria, las intoxicaciones por metabolitos tóxicos y las convulsiones; las más frecuentes son la constipación, la miosis y la hipotensión ortostática.

Por último, es necesario saber qué opioides se pueden o deben utilizar, y cuando se deben usar. La indicación de medicar con opioides es exclusivamente por el criterio que el médico sea capaz de utilizar acorde a la situación. En cuanto a que opioides debe utilizar, hay que tener en cuenta la peligrosidad de los efectos adversos y la complejidad del medio en que uno se encuentra. Por ejemplo, el quirófano o la sala de terapia intensiva, son los dos lugares de mayor complejidad dentro de cualquier institución, por lo que los efectos adversos más graves y que pueden llevar a la muerte pueden ser resueltos en forma casi inmediata (depresión respiratoria, convulsiones, reacciones alérgicas, etc.), por eso se pueden utilizar las drogas más potentes como la morfina, el fentanilo y sus derivados, etc. En el otro extremo, en una sala de primeros auxilios en un lugar incomunicado y con difícil acceso, prácticamente contraindica la administración de estos fármacos, pero si se pueden utilizar algunos menos potentes, con menor incidencia de efectos adversos.

Tolerancia, Dependencia, Síndrome de Abstinencia y Adicción

En la descripción de algunos opioides se nombran algunos de estos términos, que son de gran importancia conocer y manejar, ya que muchas veces el temor de los médicos por la aparición de estos efectos adversos hace que los tratamientos no sean satisfactorios.

Tolerancia

Si bien no hay una definición exacta, se habla de tolerancia cuando disminuye el efecto de la droga manteniendo dosis idénticas a intervalos regulares. De la misma manera se puede decir que para mantener el mismo efecto, es necesario ir aumentando la dosis de la droga administrada. El concepto de tolerancia habla de un proceso crónico, sin embargo

se puede desarrollar un mecanismo similar en condiciones agudas, denominado taquifilaxia. El principal mecanismo de desarrollo de tolerancia se produce por cambios a nivel de los órganos blanco. Es necesario saber que en muchos casos no es un mecanismo de tolerancia el que se produce, sino que es el avance de la enfermedad el que aumenta el dolor y la necesidad de aumentar las dosis.

Dependencia

Aquí, hay dos conceptos a tener en cuenta, la dependencia física y la dependencia psíquica. La *Dependencia Física* se refiere a la necesidad de continuar la administración de la droga para que no aparezca un síndrome de supresión. En los pacientes que recibieron la droga por pocos días, en general no aparece el cuadro de supresión y en los pacientes tratados crónicamente, sólo aparece ante la suspensión brusca de la droga. La *Dependencia Psíquica* se define como la necesidad compulsiva de consumir la droga.

Síndrome de Abstinencia

También llamado *Síndrome de Supresión*, se relaciona con la dependencia física, donde la falta de administración de droga o la administración de antagonistas va a producir efectos contrarios a los que produce el opioide. Se observa entre las 6 y las 84 horas posteriores a la última ingesta, dependiendo de la vida media de la droga. Se puede ver deseo de consumir, inquietud, irritabilidad, aumento de la sensibilidad al dolor, náuseas, vómitos, insomnio, midriasis, sudoración, taquicardia, diarrea. Básicamente, todos los efectos opuestos a los producidos por opioides, salvo los vómitos y las náuseas, que se producen por un mecanismo diferente.

Adicción

Se puede definir como la conducta que se ve por el uso de una droga, que se caracteriza por la compulsión, la garantía de conseguirla y la alta tendencia a recaer luego de un período de abstinencia. Es el grado máximo dentro de la drogadependencia. El paciente se asegura conseguir la droga a pesar de conocer el daño ocasionado. En general, se necesita una personalidad previa susceptible y un ambiente familiar o socio-cultural predisponente. Los signos de adicción incluyen irritabilidad, desórdenes en la vida cotidiana, trastornos de la conducta, problemas legales y/o personales.

El tratamiento de los adictos es bastante complejo, pero básicamente puede utilizar tanto agonistas como antagonistas, los primeros para evitar la aparición de cuadros de abstinencia, dependencia psíquica y conductas peligrosas, ya que al paciente se le da la droga. Por otro lado, los segundos ayudan a que los efectos producidos sean menores, donde el paciente a pesar de consumir, no llega a ese estado buscado.

Precauciones en la Administración de Opioides

En general, todos los opioides son relativamente seguros de administrar, pero la aparición de ciertos efectos adversos o el hecho que el paciente tenga cierta enfermedad puede contraindicar su uso.

Enfermedades Renales: Principalmente van a producir la aparición de metabolitos tóxicos por su menor nivel de eliminación. Los más importantes son la morfina-6-glucurónido, la normeperidina y el norpropoxifeno.

Enfermedades Respiratorias: La liberación de histamina que producen los opioides pueden desencadenar reacciones alérgicas o crisis asmáticas, por lo que esta es una contraindicación relativa. También hay que tener cuidado en pacientes con la función respiratoria disminuida.

Alteraciones Cerebrales: El aumento de la $p\text{CO}_2$ puede producir un incremento en la presión intracraneana con la aparición de náuseas, vómitos, miosis y estupor; signos y síntomas de enfermedades del SNC como las meningitis, el traumatismo encéfalo-craneano (TEC), etc.

Reacciones Alérgicas: Si bien los opioides producen la liberación de histamina, en general las reacciones alérgicas que aparecen son las menores, como el prurito o los habones en el sitio de inyección. El shock anafiláctico prácticamente no se conoce por la administración de opioides.