
Farmacología de los opioides

YOLANDA ÁLVAREZ⁽¹⁾, MAGÍ FARRÉ⁽²⁾

(1) Médica residente de Farmacología Clínica. Alumna Doctorado de Farmacología, Unidad de Farmacología, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

(2) Investigador, profesor titular de Universidad. Unidad de Farmacología, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

Enviar correspondencia a: Magí Farré. Unidad Farmacología, IMIM. Calle del Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona. Tel 93-2211009; Fax: 93-2213237; correo-e: mfarre@imim.es

RESUMEN

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la farmacología de los opioides. Los opioides endógenos y exógenos se unen a receptores específicos. Existen cuatro tipos de receptores opioides; mu, kappa, delta y nociceptina. Todos ellos pertenecen a la familia de receptores de membrana acoplados a proteína G. Los opioides se clasifican según su afinidad y eficacia en agonistas puros, agonistas-antagonistas, agonistas parciales y antagonistas. Los principales efectos farmacológicos tras la administración de un agonista son sedación, euforia, analgesia, náusea y vómito, miosis, supresión de la tos, depresión respiratoria, rigidez, estreñimiento, enrojecimiento facial y prurito, retención urinaria y la posibilidad de dependencia (tolerancia y abstinencia). La tolerancia y dependencia física parecen deberse a una regulación por incremento de la adenilciclasa y aumento del AMPc. Los opioides además producen efectos duraderos que parecen relacionados con un aumento de la concentración de factores de transcripción como el CREB y Δ FosB y que son relevantes para las recaídas. Se revisan la farmacocinética de los principales opioides, las interacciones farmacológicas y su utilización en terapéutica.

Palabras clave: *opioides endógenos, opioides exógenos, receptores opioides, farmacología.*

INTRODUCCIÓN

El opio es el jugo extraído de las cápsulas de la adormidera (*Papaver somniferum*). Se obtiene por una incisión poco profunda en la cápsula tras lo que aparece el mencionado jugo también llamado

ABSTRACT

Endogenous and exogenous opioid bind to specific receptors. There are four different types of opioid receptors: mu, kappa, delta and nociceptin. All of them are membrane receptors coupled to protein G. Opioid drugs are classified, taking into account its affinity and efficacy for receptors, in four classes: pure agonists, agonist-antagonists, partial agonists and antagonists. The main pharmacological effects induced by agonists are sedation, euphoria, analgesia, nausea and vomiting, miosis, cough suppression, respiratory depression, truncal rigidity, constipation, face flushing and pruritus, urinary retention, and dependence (tolerance, withdrawal). The up-regulation of the AMPc pathway seem responsible for tolerance and withdrawal symptoms. Opioid agonist induce long-lasting neural adaptations that are related to the synthesis of some transcription factors as CREB and Δ FosB, that seem relevant in relapse. Pharmacokinetic, drug interactions and therapeutic indications are reviewed.

Key words: *endogenous opioid, exogenous opioid, opioid receptors, pharmacology.*

látex. De cada cápsula de adormidera pueden recogerse entre 10 a 100 mg de opio. El opio contiene más de 20 alcaloides activos entre los que destacan la morfina (9-17% del total), la codeína (0,5-4%), y la noscapina (2-9%), encontrándose en menores proporciones la papaverina y la tebaína ^{1,2}.

Para que el opio pueda fumarse, que es la forma de administración clásica en los fumadores de opio del siglo pasado, debe cocerse. Generalmente se coloca en agua hirviendo, se pasa por un tamiz para separar las impurezas y se obtiene el opio líquido. Se calienta de nuevo hasta que el agua se evapora y así se obtiene el opio cocido, que es de color marrón, y que ya está listo para fumar. Para extraer la morfina se disuelve el opio seco en agua hirviendo y se añade óxido cálcico, hidróxido cálcico o carbonato cálcico para que precipiten los alcaloides no morfínicos. Se filtra el líquido mediante una tela y el preparado, que es una solución de morfina, se coloca de nuevo en agua caliente a la que se añade cloruro amónico para que precipite la morfina. Se enfría y después se filtra y se deja secar. La morfina base contiene un 50-70% de morfina y además codeína. Después se transforma en clorhidrato de morfina colocando la morfina base en agua caliente, a la que se añade ácido clorhídrico y después se filtra. Entonces se amasa en paquetes similares a ladrillos que pesan 1.6 kilos. Se necesitan 13 kilos de opio y un día de trabajo para obtener cada pieza de clorhidrato de morfina ².

La heroína puede sintetizarse desde la morfina clorhidrato o desde la morfina base. En el caso de utilizar la primera, se le añade anhídrido acético y se calienta. Tras diferentes pasos y filtrados se obtiene la heroína base. Después, puede transformarse en diferentes preparados según su futura utilización. Entre ellos la heroína para fumar (heroína número 3, heroína marrón) y para inyectar (heroína número 4, heroína clorhidrato, heroína blanca). La heroína marrón es menos soluble que la blanca, razón por la que se fuma y, la blanca es más idónea para su administración por vía parenteral ². En España, la aparición del SIDA y la presencia en el mercado de los diferentes tipos de heroína ha modificado las pautas de consumo, así se ha pasado de un uso mayoritario por vía intravenosa, en el pasado, a su uso mayoritario por vía fumada. Geográficamente hay una mayor presencia de heroína blanca en el norte y costa este, mientras que la heroína marrón se encuentra

en mayor medida en las zonas sur y centro de España ^{3,4}.

La pureza de la heroína es variable, entre un 5-35% (27% en las últimas estadísticas del Plan Nacional sobre Drogas). Se vende mezclada (cortada) con lactosa, glucosa o almidón. Muchas veces se adultera con fármacos como la cafeína, paracetamol, estricnina, quinina, procaína o piracetam. La vía de administración más frecuente de la heroína es la fumada (en pipa, cigarrillo) y la inhalada intrapulmonar (*chasing the dragon* o chino), después es la intranasal y menos, la intravenosa. Para su uso intravenoso se disuelve el polvo en un poco de agua y se añaden unas gotas de limón o vinagre para incrementar la solubilidad, se calienta en una cucharilla y, se carga en la jeringa a través de un filtro de un cigarrillo o algodón. La combinación de heroína y cocaína o anfetamina administradas por vía intravenosa se denomina *speedball* ².

Algunos opioides sintéticos se han clasificado como drogas de diseño, ya que fueron sintetizados en laboratorios clandestinos *de novo* para que no estuvieran incluidos en las listas de estupefacientes. Así se pueden eludir las condenas por tráfico de drogas. Entre estos, destacan algunos derivados muy potentes del fentanilo (alfa metilfentanilo o *china white*, 3-metilfentanilo) que se hicieron célebres por provocar sobredosis mortales. La síntesis de un derivado de la petidina, la 1-metil-4-fenilpropionoxipiperidina o MPP, produjo en uno de los pasos el producto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o MPTP. En los heroinómanos que se inyectaron el opioide apareció un cuadro de parkinsonismo irreversible que afectó a centenares de personas. Poco tiempo después, se descubrió que el MPTP se metaboliza por la MAO a 1-metil-4-fenilpiperidinio o MPP+, una sustancia que destruye de forma selectiva la zona compacta de la sustancia negra ⁵.

ASPECTOS HISTÓRICOS DE LOS OPIOIDES

Las propiedades analgésicas y antidiarreas del opio se conocen desde antiguo, estan-

co citadas en papiros egipcios y en escritos sumerios. Fueron los griegos y los romanos los que describieron de forma más detallada como preparar y usar el opio. Durante muchos años se utilizó como medicamento la tintura de opio o láudano. Su empleo con fines hedonísticos se inicia en Europa en el siglo XIX, siendo Thomas de Quincey el gran promotor del uso del opio con su ensayo "Confesiones de un inglés consumidor de opio" publicado en 1821. En 1805 el estudiante de farmacia alemán Friedrich Sertürner aisló la morfina del opio y la denominó *morphium* en recuerdo de Morfeo, el dios griego de los sueños. La importación de opio a la China por los ingleses y portugueses llevó a la aparición de fumaderos de opio. El intento de control por las autoridades imperiales chinas y la prohibición de la importación fueron la causa de la llamada "guerra del opio," que finalizó con el tratado de Nanking en 1842, por el que se limitó el comercio de opio a algunos puertos. Posteriormente, se admitió de forma legal y se crearon una plaga de fumaderos de opio. La invención por Alexander Wood de la jeringa hipodérmica en 1855 hizo posible el inicio de la terapia parenteral. La morfina se utilizó de forma generalizada en la guerra civil norteamericana (1861-1865) y la franco-prusiana (1869-1971). Como consecuencia, se produjo la adicción en muchos soldados, incluso a la dependencia de morfina se la denominó "enfermedad del soldado." En 1874, el químico inglés C.R. Wright hirvió morfina con ácido acético lo que produjo, entre otros derivados, la heroína (diacetilmorfina, diamorfina, acetomorfina). En 1898, Strübe publicó los resultados del uso de heroína en pacientes tuberculosos. En ese mismo año, la compañía alemana Bayer inició la producción y comercialización de la heroína como antitusígeno. En 1920, se prohibió en los USA la importación, producción y venta de heroína, tras demostrarse su elevada capacidad adictiva y poco después lo adoptó la Sociedad de Naciones, con lo que fue prohibida en la mayoría de países. En el Reino Unido esta prohibición no se hizo efectiva y hasta la fecha, puede utilizarse la heroína de forma controlada como analgésico

y como tratamiento de sustitución en la dependencia de opioides ¹. Recientemente se han realizado ensayos clínicos y programas controlados de la utilización de la heroína en el tratamiento de la dependencia de heroína (Suiza, Holanda, España).

La llamada "epidemia moderna de la heroína" apareció en los Estados Unidos de América durante la intervención norteamericana en la guerra de Vietnam (1963-1973). Por un lado, muchos soldados consumieron esta sustancia en el frente de batalla y, por el otro, se organizaron los grandes canales internacionales de distribución desde el triángulo del oro. Transcurridos unos años llegó a Europa y después a España. Las consecuencias del consumo de heroína fueron ya evidentes en España a finales de los setenta, llegando al máximo en los ochenta. La infección por el virus del SIDA provocó la muerte de un porcentaje muy importante de los heroínómanos iniciales. Se calcula que pueden haber en el mundo unos 9 millones de personas dependientes de heroína. En el 2003, los principales productores de opio ilegal (casi un 90%) fueron Afganistán, Myanmar (Birmania) y Laos. Otros países productores con menor volumen fueron Méjico, Colombia, Tailandia y Pakistán ^{2,6}.

Terminología

Aunque muchas veces se utilizan de forma intercambiable, los términos opioide y opiáceo tienen significados distintos. Así, en el término opioide se incluye a cualquier sustancia endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica. El término opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio. La palabra narcótico proviene del griego *narkos* y significa adormecimiento o torpeza. Aunque se utilizó para denominar a los opiáceos, está más extendido su empleo en el ámbito policial y jurídico para denominar a las drogas de abuso, por lo que no parece adecuado utilizarla ⁷.

RECEPTORES OPIOIDES

En 1973, los grupos de investigación liderados por Snyder (Baltimore), Terenius (Uppsala) y Simon (Nueva York) descubrieron casi simultáneamente la existencia de receptores opioides. Rápidamente se describieron los diferentes tipos. En 1975, Hughes y Kosterlitz (Aberdeen) descubrieron la existencia de los péptidos opioides endógenos⁸. Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que, se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y, en la periferia,

por ejemplo, en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones¹.

Se han aislado cuatro subtipos distintos de receptores opioides en humanos: mu (μ , OP3, MOR), delta (δ , OP1, DOR), kappa (κ , OP2, KOR) y nociceptina (nociceptina/orfanina FQ, OP4, NOR). Debe destacarse que se han definido al menos dos subclases de receptores mu y delta y, tres subclases de receptores kappa. En la actualidad, no se considera al receptor sigma como opioide. Aunque todos ellos presentan una gran similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteína G, poseen distintos ligandos endógenos y producen algunas acciones similares y otras distintas (ver Tabla 1)^{1,79}.

Tabla 1. Características de los receptores opioides (+/+ = magnitud de la acción; - = no posee acción)^{1,7}.

Nomenclatura	Mu (μ , OP3, MOR)	Delta (δ , OP1, DOR)	Kappa (κ , OP2, KOR)	Nociceptina (N/OFQ, OP4, NOR)
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	β -endorfina, endomorfina	Enkefalinas (met y leu-enkefalina)	Dinorfina A	Nociceptina/orfanina FQ
Precursor	POMC (ACTH, MSH, β -lipotropina)	Proencefalina	Prodinorfina/	Pronociceptina/orfanina FQ
Analgesia:				
Supraespinal	+++	—	-/hiperalgesia	hiperalgesia
Espinal	++	++	+	+
Periférica	++	—	++	
Depr. respiratoria	+++	++	—	
Miosis	++	—	+	
Reduc. motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	—	++	
Euforia	+++	—	—	
Disforia	—	—	+++	
Dependencia	+++	—	+	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro 64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	
POMC = proopiomelanocortina; ACTH = corticotropina; MSH = melanotropina				

Los opioides pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o varios de los receptores opioides. Los opioides exógenos presentan el llamado *dualismo farmacológico*. Este fenómeno consiste en que dos fármacos opioides actuando sobre receptores distintos (mu, kappa) ejercen el

mismo efecto farmacológico, por ejemplo, analgesia. Pero estos mismos fármacos pueden actuar como agonista en un receptor y agonista parcial o antagonista sobre el otro, siendo el resultado de su interacción distinto (ver Tabla 2) ¹⁰⁻¹².

Tabla 2. Acción de distintos fármacos opioides sobre los receptores opioides (Ag = agonista; An = antagonista; AP = agonista parcial; +/-+++ = magnitud de la acción; - = acción débil o nula) ^{1,7,11}.

Fármaco/ Receptor	Mu	Delta	Kappa
Morfina	Ag +++	Ag +	Ag +
Petidina	Ag ++	Ag +	Ag +
Metadona	Ag +++	Ag+	-
Fentanilo	Ag +++	Ag +	-
Pentazocina	An+	Ag +	Ag ++
Butorfanol	An+	Ag+	Ag ++
Buprenorfina	AP+++	-	Ag ++
Naloxona	An+++	An+	An++
Naltrexona	An+++	An+	An+++

El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, el aprendizaje y la memoria. Tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción. Los receptores opioides representan el sustrato neurobiológico común que media las propiedades reforzadoras de la mayoría de las drogas de abuso, así como la dependencia física. Los opioides liberan dopamina en el núcleo accumbens, un fenómeno común de todas las drogas de abuso, principalmente mediante la inhibición de las interneuronas GABA del área tegmental ventral ^{1,7,10}.

El papel de los distintos receptores en los efectos de los opioides se estudió clásicamente mediante fármacos con distinta eficacia sobre los mismos. Más recientemente, la creación de ratones transgénicos (*knockout*) que no expresan uno o varios de los recepto-

res opioides, ha permitido una aproximación más certera. Cabe decir que estos estudios tienen limitaciones, pues se sabe que la supresión de un receptor relevante se acompaña de mecanismos de compensación para mantener las funciones fisiológicas y la vida. Los resultados de estos estudios son, por tanto, valiosos pero no definitivos ^{13,14}.

Investigaciones sobre los efectos de la administración de morfina en ratones *knockout* para el receptor opioide mu muestran que no aparece preferencia de lugar (refuerzo) ni dependencia física. La administración de un antagonista de estos receptores (naltrexona) tampoco es capaz de inducir síndrome de abstinencia en estos animales. En test de dolor experimental, se revela la ausencia del efecto analgésico de la morfina en estos ratones ¹⁵. En ratones *knockout* para el receptor opioide kappa, tanto la analgesia inducida por morfina como la respuesta al test de preferencia de lugar, son similares a los ratones no transgénicos (*wild type*). Sin embargo, el síndrome

de abstinencia es menor en los ratones transgénicos ¹⁶. En el caso de la deficiencia de receptores delta, la morfina produce analgesia y dependencia física. En la Tabla 3 se resumen

el posible papel de los diferentes receptores en la analgesia y las conductas relacionadas con la adicción (síndrome de abstinencia, autoadministración, preferencia de lugar) ¹³.

Tabla 3. Resultado de la administración de morfina en ratones *knockout* para los diferentes receptores opioides en distintos test de analgesia y de fenómenos implicados en la adicción (autoadministración, preferencia de lugar, síndrome de abstinencia) ¹³.

Receptor opioide <i>knockout</i>	Analgesia	Autoadministración	Preferencia de lugar	Síndrome de abstinencia
Receptor mu	No	No	No	No
Receptor delta	Sí	?	?	Sí
Receptor kappa	Sí	?	Sí	Sí (reducción de síntomas)

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

Como se ha comentado anteriormente, los receptores opioides están acoplados a proteínas G ($G_{\text{oi/ao}}$). Tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclasa, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas (Figura 1). Se produce además una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como, la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias^{1,7}.

La administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de la expresión génica que son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia. Estos fenómenos se explican más adelante ¹⁹⁻²².

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS OPIOIDES

Los opioides exógenos pueden clasificarse según su origen (naturales, semisintéticos y sintéticos), su estructura química y/o su afinidad/eficacia sobre los receptores opioides. Esta última es la más utilizada, por la que los fármacos opioides exógenos se dividen en ^{1,7,11}:

- Agonistas puros: opioides agonistas, fundamentalmente del receptor mu, con elevada eficacia (actividad intrínseca). Pertenecen a este grupo la morfina, la heroína, la petidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados.
- Agonistas-antagonistas mixtos: actúan como agonistas en un receptor (kappa) y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro (mu). Cuando se administran junto a un agonista mu puro pueden antagonizar sus efectos y pueden reducir o suprimir su efecto analgésico. En sujetos dependientes de opioides agonistas (heroína) provocan síndrome de abstinencia. Son la pentazocina, el butorfanol o la nalorfina.

–Agonistas parciales: actúan sobre receptores mu con eficacia inferior a la de los agonistas puros. Son analgésicos cuando se administran solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro. El fármaco más característico es la buprenorfina.

–Antagonistas puros: poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos. Son la naloxona y naltrexona.

En la Tabla 2 se resumen las características de la acción receptorial de algunos de los opioides más utilizados en clínica ^{1,7,11}. La salvinorina A, uno de los principios activos de la planta alucinógena *Salvia Divinorum* es un agonista de los receptores kappa.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AGONISTAS PUROS

El fármaco prototipo es la morfina. Los efectos pueden dividirse en centrales y periféricos. Algunos de ellos disminuyen tras la administración repetida (tolerancia). La administración continuada puede producir adicción (dependencia de opioides) que, cursa con dependencia física y síndrome de abstinencia, tolerancia, deseo irrefrenable de consumo a pesar del daño, así como el abandono de actividades personales, familiares y sociales diferentes de las relacionadas con la obtención y consumo de la sustancia ²².

Efectos centrales

Sedación. En general, los agonistas puros producen sedación, que se expresará más o menos dependiendo del estado del paciente (grado de dolor e insomnio). A dosis mayores, producen estupor, sueño profundo y coma. Empeoran, por tanto, el rendimiento psicomotor. Si se administran dosis muy elevadas puede aparecer convulsiones. En otras especies (gatos, caballos, vacas y cerdos) provocan paradójicamente excitación ^{1,7,11}.

Euforia. Producen euforia, placer y sensación de bienestar, con reducción de la ansiedad. Este efecto es muy intenso por vía intravenosa (*rush*) y, menos por vía fumada o inhalada. Es la base de su abuso, aunque muchas veces no se observa en las primeras administraciones ya que aparecen náuseas y vómitos. En la abstinencia, sin embargo, aparece disforia, inquietud y malestar general. Los agonistas-antagonistas producen disforia a dosis altas ^{1,7,10,11}.

Analgesia. El dolor posee componentes sensoriales y afectivos (emocionales). Los opioides reducen ambos componentes. La analgesia es la propiedad terapéutica más importante de los opioides, siendo dosis dependiente. Alivian o suprimen dolores de gran intensidad (agudos o crónicos) y de cualquier localización. Sin embargo, no son útiles en los dolores por desafrentización (ciertas neuralgias). La analgesia se debe a la acción sobre receptores mu que controlan los sistemas aferente y eferente nociceptivos. Sobre el sistema aferente, que vehiculiza la información nociceptiva, reducen la actividad ascendente espinal. Sobre el sistema eferente o descendente, que controla o regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal desde centros corticales, mesencéfalo y bulbo, activan el sistema neuronal inhibitor (sistema *off* del bulbo) e inhiben un sistema excitador (sistema *on* del bulbo), ambos de proyección descendente. Ello se expresa como una acción inhibitora descendente en las astas posteriores de la médula. También poseen acciones sobre el sistema límbico y cortical, atenuando la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor. Más recientemente, se ha descrito la acción sobre terminaciones nerviosas periféricas (nociceptores), tras su administración local en lugares en los que existe un componente inflamatorio, como por ejemplo, en articulaciones ^{1,7,12}.

Depresión respiratoria. Deprimen la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial. Reducen la sensibilidad al CO₂ y a la hipoxia. Disminuyen el volumen minuto respiratorio, afectando sobre todo la frecuencia más que la amplitud. Se observa, por tanto,

una reducción del número de respiraciones por minuto, que puede llegar a la apnea. Como consecuencia, puede aparecer acidosis respiratoria. Este efecto es dosis dependiente y parece relacionado con la acción sobre el receptor μ . Puede ser clínicamente relevante en sujetos con patología respiratoria crónica ^{1,7,11}.

Supresión de la tos. Suprimen el reflejo de la tos, posiblemente al afectar al conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos. No se conoce con exactitud el mecanismo, pero las acciones antitusivas no se correlacionan con las analgésicas o con la depresión respiratoria. De hecho, uno de los antitusivos más utilizados, el dextrometorfano, está casi exento de acciones opioides. La codeína reduce la tos a dosis menores que las analgésicas. La supresión de la tos puede producir un acúmulo de las secreciones bronquiales ^{1,7,11}.

Miosis. La contricción pupilar es un efecto típico de casi todos los opioides. Esta miosis se debe a su acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal del oculomotor. Se puede bloquear por antagonistas opioides y por antimuscarínicos como la atropina. La miosis no presenta tolerancia y por ello, es útil para predecir el uso reciente de opioides y la intoxicación aguda. En casos de hipoxia grave, la miosis se convierte en midriasis parálitica. La petidina por su acción antimuscarínica no produce miosis ^{1,7,11}.

Náuseas y vómitos. Por activación de la zona quimiorreceptora del área postrema. Se observan más frecuentemente tras las primeras administraciones. En los heroínómanos, los vómitos no son interpretados como un efecto negativo ^{1,7,11}.

Acciones neuroendocrinas. Por su acción sobre el hipotálamo y la hipófisis, estimulan la secreción de ACTH, la hormona del crecimiento, la β -MSH y la hormona antidiurética, e inhiben la secreción de la TSH y las gonadotropinas (LH y FSH) ^{1,7,11}.

Otros efectos centrales. Pueden provocar hipotermia de origen hipotalámico e hipertonia muscular y rigidez ^{1,7}.

Efectos periféricos

Gastrointestinales. Los agonistas opioides provocan un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres y, una inhibición de la actividad neurógena con reducción de la motilidad. Como consecuencia, se retrasa el vaciamiento gástrico, disminuye el peristaltismo intestinal y se contraen los esfínteres. Clínicamente se manifiesta con la aparición de constipación y, un aumento de la presión en las vías biliares con hipertonia del esfínter de Oddi, disminuyendo la secreción biliar y pancreática. Estas acciones tienen un componente central y otro periférico e implican fundamentalmente a los receptores μ ^{1,7,11}.

Cardiovasculares. Pueden provocar hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, con reducción de la postcarga y precarga. Puede contribuir a este efecto la liberación de histamina. También puede aparecer bradicardia de origen vagal. Debido al aumento de la pCO_2 , se produce vasodilatación cerebral con elevación de la tensión intracraneal. La petidina, por su acción antimuscarínica, puede provocar taquicardia ^{1,7,11}.

Liberación de histamina. Se produce en zonas de la cara y parte superior del tronco. Como consecuencia, aparece sensación de calor, enrojecimiento facial y prurito. La liberación de histamina puede producir cierto grado de broncoconstricción ^{1,7,11}.

Renales y urinarios. Incrementan el tono del músculo detrusor de la vejiga con sensación de urgencia miccional y, aumentan el tono del esfínter, por lo que dificultan la micción (retención urinaria). Reducen el flujo renal y poseen un efecto antidiurético ^{1,7,11}.

Otros. Reducen el tono uterino y por ello, alargan el trabajo del parto. Los opioides administrados de forma crónica son inmunosupresores.

Tolerancia farmacológica

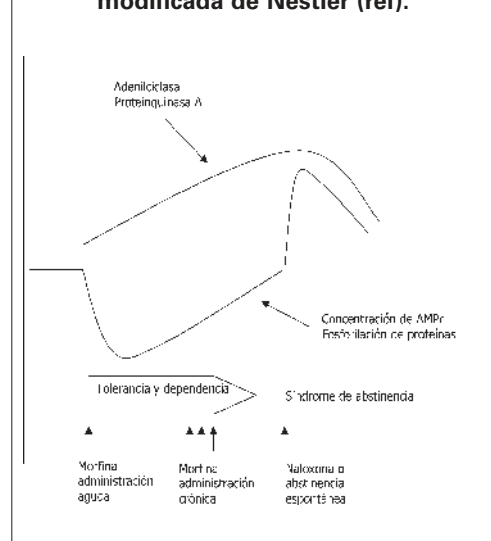
Se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta o por el acortamiento

to en la duración de la acción, lo que obliga a aumentar la dosis o a su administración a intervalos menores. En general, se desarrolla con relativa rapidez para las acciones depresoras, como analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión y mucho menos, para la miosis y la acción gastrointestinal. Existe tolerancia cruzada entre los opioides que activan un mismo receptor, lo que facilita sus intercambios, especialmente en el tratamiento de la dependencia ⁷. La tolerancia que presentan los pacientes heroínómanos a los opioides es muy importante. Como ejemplo, en los ensayos clínicos en que se ha utilizado heroína intravenosa para el tratamiento de mantenimiento de la dependencia, los pacientes se inyectaron alrededor de 500 mg al día, repartidos en dos o tres ocasiones. En comparación, para el tratamiento del dolor en personas no adictas, la dosis recomendada de heroína sería de 4-5 mg cada 6 horas.

La base molecular de la tolerancia es de tipo farmacodinámico. Una de las teorías más reconocidas es la de la regulación por incremento del AMPc (*up-regulation*) ^{13,17}. Como se ha comentado, de forma aguda, los opioides disminuyen la concentración del AMPc y la actividad de la PKA. Tras la administración repetida, la actividad de la adenilciclase y de la PKA se incrementan progresivamente (*up-regulation*) y, como consecuencia, van aumentando poco a poco las concentraciones de AMPc. Así, se necesitan cada vez dosis mayores de opioides para mantener la disminución de AMPc (tolerancia). Cuando deja de darse el opioide o se administra un antagonista como la naloxona, se produce un aumento de rebote del AMPc. Este gran incremento del AMPc aumenta la excitabilidad de las neuronas y es la base molecular de los signos y síntomas de la abstinencia (ver Figura 1). Este fenómeno se ha demostrado en el locus coeruleus, el núcleo accumbens, el área tegmental ventral y la sustancia gris periacueductal. Parece ser que, el causante de la regulación por incremento del sistema del AMPc es el aumento de la producción de un factor de transcripción llamado CREB (proteína que se une a elementos de respuesta a AMPc). Además, el CREB

aumenta la síntesis de dinorfina, sustancia que activa los receptores kappa en las neuronas del área tegmental ventral, que produce una disminución de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Esta reducción contribuye al estado emocional negativo (disforia y anhedonia) característico de la abstinencia ^{13,18}. La ventaja de esta teoría es que relaciona los fenómenos de tolerancia y abstinencia.

Figura 1. Regulación de las vías del AMPc tras la administración aguda y crónica de opioides. Tras las dosis repetidas se produce una regulación por incremento (*up-regulation*). Figura modificada de Nestler (ref).



Otra teoría de la tolerancia postula que, la administración repetida de opioides produce una desensibilización de los receptores debido a su fosforilación por quinasas (quinasa del receptor de proteína G o GRK) y su unión a la β -arrestina, que pueden internalizarlo, con lo que disminuye la densidad de receptores en la membrana. La mayoría de agonistas provocan estas acciones rápidamente, mientras que, la morfina produce una internalización menor y más lenta. Por ello, no se conoce de forma exacta cuál es la base molecular de la tolerancia a la morfina ¹⁹.

Síndrome de abstinencia. Dependencia

La administración repetida de opioides puede producir dependencia, que consiste en una falta de control frente a la sustancia, su uso compulsivo, una conducta de búsqueda de la droga y la presencia de problemas médicos y sociales. La suspensión brusca del

opioide desencadena un síndrome de abstinencia (dependencia física, ver Tabla 4). La abstinencia se parece a un estado gripal, con bostezos, midriasis, rinorrea, dolor muscular, sudación, piloerección, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, insomnio. Se sufre inquietud y ansiedad. Además, se presenta un deseo muy intenso de consumir la droga (dependencia psíquica o *craving*).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la abstinencia de opiáceos del DSM-IV-TR (F11.3).

- A. Alguna de las siguientes posibilidades:
 - (1) interrupción (o disminución) de un consumo abundante y prolongado (varias semanas o más) de opiáceos
 - (2) administración de un antagonista opiáceo después de un período de consumo de opiáceos
- B. Tres o más de los siguientes signos y síntomas, que aparecen de pocos minutos a varios días después del Criterio A.
 - (1) humor disfórico
 - (2) náuseas o vómitos
 - (3) dolores musculares
 - (4) lagrimeo o rinorrea
 - (5) dilatación pupilar, piloerección o sudación
 - (6) diarrea
 - (7) bostezos
 - (8) fiebre
 - (9) insomnio
- C. Los síntomas del Criterio B provocan malestar clínicamente significativo o deterioro de la actividad social, laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

La sintomatología parece relacionada con una hiperactividad noradrenérgica de rebote en el locus coeruleus. Puede atenuarse o desaparecer con la administración a corto plazo de agonistas de los receptores α_2 , como la clonidina o con la administración de agonistas opioides (p.ej., metadona) ^{1,722}. Para los agonistas de semivida de eliminación corta aparece rápidamente con un máximo a las 24–72 horas y se resuelve espontáneamente en algo más de una semana (Tabla 5). Con los agonistas más duraderos, como por la metadona o buprenorfina, la abstinencia es menos intensa y aparece más retrasada. La administración de un antagonista a sujetos depen-

dientes produce la aparición de un síndrome de abstinencia agudo muy intenso.

A nivel terapéutico, la dependencia es muy rara en pacientes no adictos (cuatro casos en 11882 pacientes tratados con opioides). Es más frecuente en exadictos, por lo que deben controlarse de cerca para que no recaigan. En los pacientes con cáncer, tratados con morfina a dosis elevadas, aparece una tolerancia limitada y un síndrome de abstinencia al cesar el consumo, pero no se observa una dependencia definitiva ya que no aparecen los componentes psicológicos y conductuales que definen la adicción ^{1,712}.

Tabla 5. Curso temporal de los síntomas de la abstinencia a la heroína. Muchos de los síntomas persisten y se agravan hasta la fase de máxima expresión (24-36h).

Grado I Aparecen 4-8 h.	Grado II Aparecen 8-12 h.	Grado III Aparecen 12-24 h.	Grado IV Aparecen 24-36 h.
Deseo intenso de droga (<i>craving</i>) Ansiedad Inquietud Irritabilidad Bostezos Sudación Lagrimo Rinorrea Insomnio	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: Midriasis Piloerección Temblores Sensación de frío/calor Mialgias Artralgias Anorexia	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: Hipertensión Taquicardia Hipertermia Inquietud Náuseas Insomnio	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: Facies febril Vómitos Diarrea Pérdida de peso Eyaculación espontánea Orgasmo espontáneo

El mecanismo molecular de la abstinencia se ha explicado en parte en el apartado de tolerancia. La regulación por incremento del sistema del AMPc y del CREB hace que al faltar el opioide se dispare la síntesis de AMPc y se aumente la excitabilidad neuronal, especialmente en las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, lo que ocasiona la clínica del síndrome de abstinencia (Figura 1). Del mismo modo, se incrementa la síntesis de hormona liberadora de la corticotropina (CRF), que parece también implicado en el estrés asociado a la abstinencia y los síntomas negativos^{13,17}.

Los opioides y otras drogas parece que producen cambios neuronales duraderos que facilitan la recaída en la adicción, incluso transcurridos muchos años, durante los cuales el paciente no ha consumido drogas, y por tanto, podría considerarse curado de su trastorno por dependencia de sustancias. Se ha sugerido, que durante el consumo repetido de opiodes se produce un aumento de la síntesis de otro factor de transcripción llamado deltaFosB (Δ FosB), que a diferencia de otros factores permanece activado durante periodos prolongados. Tras el uso crónico, se acumularían cantidades muy importantes de Δ FosB, que incluso podrían permanecer durante años^{20,21}. El Δ FosB incrementa, entre otros, la producción de receptores NMDA

del glutamato, implicados en los fenómenos de potenciación a largo plazo, la memoria y el aprendizaje. Estos cambios producirían un estado de vulnerabilidad adquirida, y parecen los responsables del *craving* (deseo irresistible de consumir la droga), que aparece tras la desintoxicación y también en las recaídas. En el último caso, un nuevo consumo de la sustancia facilitaría la recaída en la adicción (*priming*)^{13,17,20}.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AGONISTAS-ANTAGONISTAS

El prototipo es la pentazocina. Son opioides que tienen una elevada eficacia sobre los receptores kappa, pero escasa o nula sobre los mu, en los que actúan como agonistas parciales o antagonistas. Por ello, ejercen menor depresión respiratoria y menos efectos sobre la motilidad gastrointestinal, pero presentan un techo analgésico que limita su eficacia terapéutica. La activación kappa produce disforia con sensación de cansancio, somnolencia, desorientación, embriaguez, mareo y vértigo, nerviosismo y ansiedad. Cuando se administran a dosis algo mayores pueden aparecer pseudoalucinaciones (efectos psicotomiméticos). Son capaces de inducir un síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónica-

mente agonistas mu puros, al actuar como antagonistas. Aunque la posibilidad de crear dependencia es menor, también existen casos de adicción ^{1,711}.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AGONISTAS PARCIALES

El fármaco más característico es la buprenorfina, que es 25 veces más potente que la morfina. Sus acciones son predominantemente de carácter mu, aunque también muestra afinidad por receptores kappa. Se une de forma intensa y duradera a los receptores mu, por este motivo su acción es más prolongada. La naloxona no antagoniza totalmente sus efectos. Provoca menos depresión respiratoria. Puede crear dependencia, aunque su abstinencia es menos intensa y aparece de forma más retrasada ^{1,711}.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTAGONISTAS PUROS

Los fármacos más conocidos son la naloxona y la naltrexona. Son antagonistas de los tres tipos de receptores. Bloquean tanto la acción de los opiodes endógenos como los exógenos. Revierten los efectos de los agonistas y de los agonistas-antagonistas.

La naloxona se usa en caso de intoxicación o sobredosis. En pacientes tratados con dosis altas de opioides, la reversión aguda de las acciones depresoras puede ocasionar una crisis hipertensiva, con taquicardia e incluso fibrilación ventricular y edema agudo de pulmón. Se recomienda, por tanto, administrar al inicio dosis bajas y vigilar la respuesta cardiovascular. En individuos sanos, dosis elevadas producen efectos farmacológicos, que incluyen alteraciones endocrinas (hipercortisolemia), sudoración, bostezos, ansiedad y confusión. La naltrexona se utiliza para bloquear los efectos de los opioides tras la desintoxicación y en el tratamiento del alcoholismo ^{1,711}.

FARMACOCINÉTICA

En la tabla 6, se resumen las propiedades farmacocinéticas de los principales analgésicos opioides ^{1,7}. Existen preparados para uso parenteral (intravenoso, subcutáneo, intramuscular) de muchos de ellos. La mayoría de opioides se absorben bien en la mucosa bucal (buprenorfina, fentanilo) y la piel (buprenorfina, fentanilo). También existen preparados transnasales de butorfanol. La heroína se administra por vía parenteral (fundamentalmente intravenosa, pero también subcutánea e intramuscular), intrapulmonar fumada o inhalada ("chino") e intranasal (esnifada).

Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en clínica ^{1,711}.

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	t _{1/2} (horas)	UPP (%)	Duración (horas)	Dosis equianalgésicas a 10 mg morfina i.m.	
					im	po
Morfina	25	2-3	35	3-6	10	30-60
Heroína	25	0.1	35	3-6	5	20
Codeína	50	2-4	7	4	130	75
Metadona	90	15-40	80	4-6	10	20
Dextropropoxifeno	60	6-12	78	4-6	—	130
Petidina	50	3-5	70	2-4	100	300
Fentanilo	90 (td)	2-7	83	1	0.2	—
Tramadol	68	6	4	4-6	100	100
Buprenorfina	50 (sl)/90 (td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8 (sl)
Pentazocina	40	4-5	65	3-4	60	150

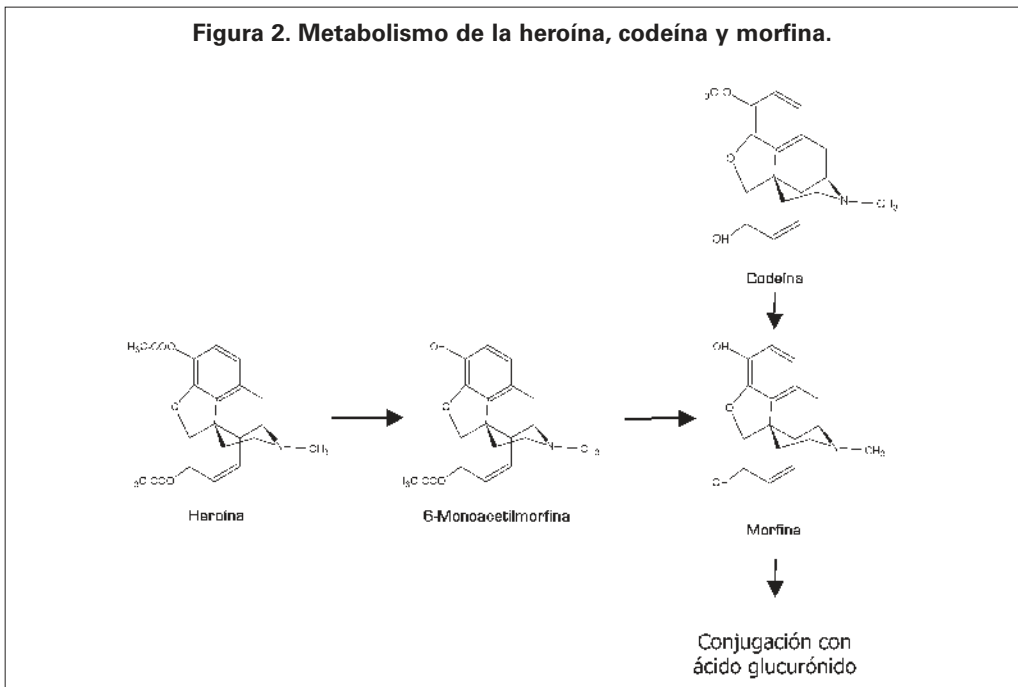
t_{1/2} = tiempo de semivida de eliminación; UPP = unión a proteínas plasmáticas; po = vía oral; im = vía intramuscular; sl = vía sublingual; td = vía transdérmica

Por vía oral, la mayoría presenta una baja biodisponibilidad (<50%) debido a metabolismo de primer paso hepático. Tras su absorción, se distribuyen rápidamente en el organismo, variando su volumen de distribución entre 1.5 y 4.7 L/kg. El mecanismo principal de inactivación es el metabolismo hepático que, suele consistir en una oxidación microsomal y la conjugación con ácido glucurónico. La desmetilación mediante el sistema enzimático del citocromo P450 2D6, el citocromo (CYP2D6) es relevante en el metabolismo de la codeína, el tramadol y el dextrometorfano. Se excretan fundamentalmente por la orina (por lo que las dosis deben ser menores en los pacientes con insuficiencia renal porque se acumula) y también por la bilis, experimentando circulación enterohepática. La presencia de morfina en orina a concentraciones superiores a 300 ng/ml se considera positiva e indicativa del consumo reciente de heroína o morfina. Tras la administración de un opioide, la orina puede presentar concentraciones por encima del umbral de positividad durante unos 3-4 días ^{1,7}.

Su semivida de eliminación es generalmente corta, excepto para la buprenorfina y metadona. En el caso de la morfina, se prolongan sus efectos con la administración de preparados de liberación sostenida o retardada. Lo mismo ocurre en el caso de parches de liberación retardada de fentanilo ^{1,7}.

La morfina se transforma en dos glucuronidos, uno mayoritario que es la morfina 3-glucuronido (M3G) y un 10% en morfina 6-glucuronido (M6G) (Figura 1). La M6G tiene una semivida de eliminación más prolongada que la morfina (4 horas frente a 2 horas) y posee una acción analgésica mayor que la de la morfina. Por ello, contribuye de manera sustancial al efecto farmacológico y su toxicidad. Se ha sugerido que la M3G podría antagonizar los efectos analgésicos. En los estudios de dosis únicas, se ha establecido un índice de potencia entre la morfina parenteral y oral de 1:6 (10 mg: 60 mg), mientras que tras dosis múltiples de morfina oral, el índice de potencia se reduce a 1:2 o 1:3 (10 mg: 30 mg). Posiblemente, esto se debe a la mayor producción de M6G tras dosis repetidas (Tabla 4) ^{1,7,23}.

Figura 2. Metabolismo de la heroína, codeína y morfina.



La heroína (diacetylmorfina, diamorfina) se transforma mediante desacetilación por esterazas plasmáticas y la carboxilesterasa hepática en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y después en morfina (Figura 2)²⁴. Parece ser que los efectos de la heroína se deben a la 6-MAM y la morfina. La heroína y la 6-MAM tienen una mayor liposolubilidad que la morfina, por lo que si se administra la heroína por vía parenteral puede llegar antes al cerebro y alcanzar allí mayores concentraciones de morfina^{1,7}. Las semividas de eliminación de la heroína y de la 6-MAM son de 3-5 min. y 3-12 min., respectivamente. Cuando la heroína se administra por vía intravenosa las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan a los 1 min., 1 min. y 1-5 min., respectivamente²⁵⁻²⁸. Si la heroína se administra por vía fumada las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan a los 1-2 min., 2 min. y 1-7 min., respectivamente^{29,30}. Cuando la heroína se administra por vía intranasal, las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan a los 5 min., 5 min. y 12 min., respectivamente. En caso de administrar la heroína por vía oral, no se detectan concentraciones plasmáticas de heroína ni de 6-MAM, y sólo se observan niveles de morfina y sus metabolitos^{27,28}. La biodisponibilidad de la heroína, medida por las concentraciones de morfina, es del 80% por vía intranasal, cuando es fumada del 89%, en caso de inhalación de un chino (*chasing the dragon*) del 45%³¹, y por vía oral del 20-50%. La heroína ilegal contiene residuos de otros opioides, entre ellos la acetilcodeína, que no se encuentran en el caso de la heroína de calidad farmacéutica (la que se emplea en terapéutica). La presencia de acetilcodeína en orina permite diferenciar el consumo de heroína legal de la ilegal³².

La codeína (3-metoximorfina) se transforma a morfina después de ser desmetilada por el citocromo CYP2D6, lo que justifica la mayor parte de su actividad farmacológica (Figura 2). Es preciso mencionar que hasta un 10% de la población caucásica presenta una deficiencia de esta enzima (polimorfismo genético), por

lo que estos sujetos (metabolizadores lentos) tendrán menos efectos farmacológicos y menor eficacia terapéutica^{1,33}.

La petidina (meperidina) se metaboliza a norpetidina que también es activa. Presenta efectos tóxicos neurológicos y cardíacos tras administración repetida por acumulación del metabolito. También tiene propiedades anti-muscarínicas^{1,7}.

El fentanilo y derivados (sufentanilo, remifentanilo) se caracterizan por su gran potencia (de 50-150 veces más que la morfina) y baja cardiotoxicidad, al ser muy liposolubles y penetrar rápidamente en el SNC. Son fármacos de elección para anestesia y en las unidades de vigilancia intensiva. Entre sus derivados puede destacarse el remifentanilo que se hidroliza en el plasma con una semivida de eliminación muy rápida (5 minutos)^{1,7,34}.

La metadona es ligeramente más potente que la morfina. Además de activar receptores opioides, antagoniza el receptor NMDA del glutamato. En tratamiento crónico, se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma. La metadona se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 a su metabolito más importante, la 2-etileno-1,5-dimetil-3-3-difenilpirrolidina o EDDP y, minoritariamente, por los citocromos CYP2D6 y CYP1A2. La metadona se presenta como mezcla racémica (R-metadona, S-metadona), pero la actividad farmacológica parece residir en el R-enantiómero, I-metadona. Su prolongada semivida de eliminación permite su administración una vez al día^{1,7,34,35}.

La buprenorfina se metaboliza por el citocromo CYP3A4 hepático en norbuprenorfina. Dada su baja biodisponibilidad oral, se administra por vía parenteral, sublingual y en forma de parches transdérmicos. Su elevada unión al receptor y semivida de eliminación prolongada permiten, en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opioides, su uso sublingual cada dos días (tres veces por semana)^{1,7}.

El dextropropoxifeno es un enantiómero óptico de la metadona con menor actividad

que ésta y menor potencia que la codeína. Se metaboliza a norpropoxifeno, que tiene una semivida de eliminación más larga y puede acumularse provocando toxicidad neurológica (temblor, convulsiones)^{1,7}.

El tramadol (análogo de la codeína) es un opioide débil que posiblemente actúa por mecanismos no opioides (inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina a nivel espinal). Se transforma por el citocromo CYP2D6 en un metabolito activo (O-desmetiltramadol o M1) que posee acción opioide. De nuevo, los polimorfismos de esta enzima modificarán las concentraciones del metabolito activo y los efectos farmacológicos y terapéuticos. El tramadol se presenta como racémico, el enantiómero (+) se une al receptor opioide y e inhibe la recaptación de serotonina, mientras que el enantiómero (-) inhibe la recaptación de noradrenalina y estimula los receptores α 2-adrenérgicos^{1,7,36}.

El dextrometorfanó no parece tener acción opioide. Por sí mismo, es inactivo, pero se metaboliza por el citocromo CYP2D6 a dextrometorfanó que es un antagonista de los receptores NMDA del glutamato. Los polimorfismos de este isoenzima, ya explicados para la codeína, serán aplicables a esta sustancia. Así, los metabolizadores lentos no presentarán respuesta antitusiva^{1,7}.

La tilidina se transforma por metabolismo hepático en un metabolito activo, la nortilidina, por lo que presenta mayor acción opioide por vía oral que parenteral. La loperamida atraviesa poco la barrera hematoencefálica y, por ello, no ejerce acciones centrales a las dosis habituales. Se emplea como antidiarreico^{1,7}.

EFFECTOS INDESEABLES E INTOXICACIÓN

Los principales efectos indeseables están relacionados con sus efectos farmacológicos y son, por tanto, dependientes de la dosis. Para alguno de ellos, especialmente los sedantes, se desarrolla tolerancia tras la administración repetida (depresión respiratoria,

euforia, sedación, hipotensión, analgesia). No parece existir tolerancia para la miosis y la constipación^{1,7}.

Las reacciones adversas más frecuentes tras el uso agudo de un agonista mu son náuseas y vómitos (20-60%), somnolencia, sensación de mareo e inestabilidad y confusión. Tras su uso repetido efecto indeseable más frecuente es el estreñimiento. Además, pueden causar depresión respiratoria, retención urinaria, sequedad de boca, diaforesis, prurito, hipertonia muscular, mioclonias y euforia. La depresión respiratoria es el efecto más preocupante, especialmente en ancianos y pacientes con problemas respiratorios crónicos. También, puede darse hipotensión postural. El abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia deben considerarse como efectos indeseables^{1,7}. La administración de agonistas parciales e incluso de agonistas-antagonistas puede provocar dependencia.

La petidina, además de lo anterior, provoca reacciones neurológicas (como desorientación, temblor, delirio, alucinaciones y crisis convulsivas) y cardíacas (arritmias ventriculares). También puede producir efectos anticolinérgicos (sequedad de boca y visión borrosa).

La metadona a dosis elevadas y el l-alfa-acetilmadol (LAMM) pueden incrementar el intervalo QTc y producir arritmias ventriculares (*Torsades de pointes*)^{1,7}.

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, confusión, mareo, sequedad de boca, irritabilidad, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. También puede causar dependencia, aunque con menos frecuencia que un agonista puro^{1,7,36}.

Como se ha comentado anteriormente, los agonistas-antagonistas producen reacciones disfóricas, somnolencia, desorientación, sensación de embriaguez, mareo e inestabilidad, nerviosismo y ansiedad. A dosis mayores o en sujetos susceptibles, provocan cuadros pseudoalucinatorios. Inducen menor depresión respiratoria y espasmo del esfínter de Oddi^{1,7}.

La naloxona y la naltrexona, cuando se administran en pacientes que reciben opioides agonistas, pueden producir un síndrome de abstinencia agudo e intenso. La naloxona puede producir hipertensión arterial, taquicardia y edema agudo de pulmón. La naltrexona incrementa las transaminasas sin una lesión hepática definida ^{1,7}.

La intoxicación o sobredosificación por opioides produce un cuadro típico de estupor o coma acompañado de depresión respiratoria y miosis intensa o puntiforme (tríada clásica). En la Tabla 7 se muestran los criterios diagnósticos de intoxicación por opiáceos del

DSM-IV-TR. El tratamiento de la intoxicación aguda se realiza con naloxona por vía parenteral que, es el antídoto y fármaco de elección. La intoxicación puede deberse a una sobredosis real o a la alteración de los fenómenos de tolerancia conductual (administración fuera del ambiente habitual o de forma distinta). Debe recordarse que, la mayoría de heroínómanos son policonsumidores, siendo lo más frecuente encontrar varias sustancias en la sangre y orina de los intoxicados. Además, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan efectos provocados por los adyuvantes ^{1,7}.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de intoxicación por opiáceos del DSM-IV-TR (F11.0).

- A. Consumo reciente de un opiáceo.
- B. Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p. ej., euforia inicial seguida de apatía, disforia, agitación o inhibición psicomotoras, alteración de la capacidad de juicio, o deterioro social o laboral) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos.
- C. Miosis (o midriasis por anoxia en la intoxicación grave) y uno (o más) de los siguientes signos, que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos:
 - (1) somnolencia o coma
 - (2) lenguaje farfullante
 - (3) deterioro de la atención o de la memoria
- D. Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

La administración por vía intravenosa de heroína se realiza generalmente en condiciones poco higiénicas y, por ello, es un vehículo de transmisión de enfermedades infecciosas graves como la hepatitis C y B o el SIDA. Durante los últimos veinte años, la principal causa de mortalidad de los heroínómanos ha sido el SIDA. También, pueden aparecer endocarditis, sepsis y abscesos ^{1,7}.

Los opioides agonistas deben administrarse con precaución en ancianos, en caso de insuficiencia renal y hepática (disminuye la eliminación, aumentan las concentraciones) o patología pulmonar crónica asociada, así como si traumatismo craneal o embarazo (riesgo de producir dependencia en el recién nacido) ^{1,7,10}.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las acciones sedantes de los opioides se potencian con la administración de otros sedantes centrales (benzodiazepinas, hipnóticos, antipsicóticos, IMAO, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o alcohol, entre otros). Su efecto analgésico puede potenciarse con la administración de anfetamina, antidepresivos tricíclicos y algunos antagonistas del calcio.

Los opioides pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos por sus acciones digestivas. Los IMAO incrementan la toxicidad de la petidina (hipotensión, rigidez, hipertermia, coma) y del tramadol, por lo que debe evitarse su uso conjunto. Los fármacos

que inhiben o inducen el metabolismo del citocromo CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética y los efectos de la metadona. Así, las concentraciones de metadona pueden incrementarse si se administra conjuntamente con inhibidores metabólicos como los macrólidos (eritromicina), antifúngicos (ketoconazol, fluconazol), benzodiazepinas (diazepam, midazolam) ciprofloxacino o zumo de pomelo. Las concentraciones de metadona pueden reducirse (causando síntomas de abstinencia) si se administra conjuntamente con inductores metabólicos como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, antiretrovirales (ritonavir, lopinavir-ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina) o hipérico (hierba de San Juan). Además, fármacos como la amitriptilina, por inhibición o competición por el citocromo CYP2D6, la fluoxetina y fluvoxamina, por inhibición de los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 y, la meclobemida, por inhibición del CYP1A2, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas. Se deberá, por tanto, controlar la respuesta terapéutica del paciente para determinar si se deben disminuir o aumentar las dosis de metadona.

En el caso de la buprenorfina, que también se metaboliza por el citocromo CYP3A4, si se administran sustratos o inhibidores de esta isoenzima, deberán tomarse las precauciones descritas anteriormente. El tramadol puede interactuar con sustratos e inhibidores del CYP2D6, entre los que destacan quinina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina, ya que todos ellos disminuyen la formación del metabolito M1 ^{1,7,36,37}.

En algunos países, existen comercializadas diferentes combinaciones a dosis fijas de opioides con otros fármacos. Destacan la codeína o el dextrometorfano en preparados para el tratamiento sintomático del resfriado y la gripe. Para el tratamiento del dolor leve-moderado, se asocian la codeína, el tramadol o el dextropropoxifeno con paracetamol, ácido acetilsalicílico o ibuprofeno. La buprenorfina y la pentazocina se asocian a la naloxona en formulaciones para uso sublingual u oral para reducir su utilización abusiva. Por estas vías de administración la naloxona no se ab-

sorbe y por ello no interfiere en los efectos opioides, pero si el preparado se utiliza por vía intravenosa, puede producir síndrome de abstinencia. La morfina se encuentra asociada al dextrometorfano ya que parece que se potencia el efecto opioide y se reduce la tolerancia ¹.

FARMACOGENÉTICA Y OPIOIDES

En otro capítulo de esta monografía se trata específicamente la relevancia de la genética molecular en el abuso y dependencia de opioides. Aquí, sólo queremos destacar que los cambios polimórficos de enzimas metabólicas (CYP2D6) tienen gran relevancia en la farmacocinética y los efectos de algunos opioides. Entre las variaciones genéticas que afectan a los receptores opioides, el polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) que afecta al receptor mu en posición 118 (A118G, sustitución de adenina por guanina), parece ser uno de los más relevantes clínicamente. Los portadores de esta mutación precisan dosis más elevadas de opioides para obtener analgesia ^{33,38}.

UTILIZACIÓN CLÍNICA DE LOS OPIOIDES

Las principales indicaciones terapéuticas de los opiodes se encuentran enumeradas en la Tabla 8. Para cada cuadro clínico deberá seleccionarse el fármaco más eficaz y la vía de administración más pertinente ^{1,7,10}.

Las vías parenterales se utilizan en cuadros agudos graves, especialmente en el dolor de intensidad severa. Las vías intramuscular y subcutánea son adecuadas en la mayoría de estos casos. La vía intravenosa se reserva para emergencias o para la instauración de bombas de infusión o de bombas de analgesia controlada por el paciente. En el tratamiento del dolor neoplásico y en unidades de cuidados paliativos, se emplean bombas de infusión subcutánea. La vía oral

es de elección en el caso de dolor agudo leve-moderado (codeína, tramadol) o cuando el tratamiento debe prolongarse (dolor severo neoplásico utilizando morfina oral). La vía bucal, sublingual y transdérmica se emplean

fundamentalmente para el tratamiento del dolor crónico. Además, la vía sublingual se utiliza en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia.^{1,7,39,40}

Tabla 8. Principales indicaciones terapéuticas de los opioides.

Agonistas

- Dolor agudo y crónico
- Tos
- Diarrea
- Edema agudo de pulmón
- Disnea de enfermos terminales
- Analgesia durante anestesia
- Desintoxicación opioides
- Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con agonistas)

Agonistas parciales

- Dolor agudo y crónico
- Desintoxicación opioides
- Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con agonistas parciales)

Antagonistas

- Intoxicación aguda opioides
- Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con antagonistas)
- Tratamiento alcoholismo

La morfina es el fármaco de elección en el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad severa. Además, se utiliza en el edema agudo de pulmón, en el infarto agudo de miocardio y en la disnea grave de los pacientes terminales para aliviar el esfuerzo respiratorio. La petidina es más tóxica y sólo se recomienda administrar unas pocas dosis. La pentazocina está prácticamente en desuso por su efecto techo y sus propiedades psicomiméticas. En algunos países, la heroína se emplea para el tratamiento del dolor y para la prevención de las recaídas (programas de mantenimiento con agonistas). La codeína se utiliza por vía oral como analgésico, antitusígeno y antidiarreico. El fentanilo y derivados se utilizan en anestesia y para el tratamiento del dolor. La metadona se utiliza como analgésico y sobre todo, para la desintoxicación y la prevención de las recaídas (programas

de mantenimiento con agonistas). La buprenorfina, a dosis altas, se utiliza en las desintoxicaciones y la prevención de las recaídas (programas de mantenimiento con agonistas) mientras que, a dosis bajas se utiliza como analgésico. El dextropropoxifeno se emplea para el tratamiento del dolor y la desintoxicación. El tramadol se emplea como analgésico. La loperamida se emplea en las diarreas. El dextrometorfano se utiliza como antitusígeno. La naloxona, en las intoxicaciones por opioides y para comprobar la eficacia de la desintoxicación. La naltrexona se emplea en la prevención de las recaídas (programas de mantenimiento con antagonistas) y también, en el alcoholismo^{1,7,10,39,40}.

El racecadotril (acetorfan) es un inhibidor de las encefalinasa intestinales responsables de la degradación de péptidos opioides endógenos y como consecuencia, aumentan

sus concentraciones. Es un profármaco lipofílico, que se hidroliza rápidamente al metabolito activo, el tiorfan. Se utiliza, en algunos países, en el tratamiento de la diarrea aguda. Produce una reducción de la hipersecreción de agua y metabolitos hacia el lumen intestinal. No afecta la motilidad ni actúa sobre el SNC ⁴¹.

REFERENCIAS

- 1 Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 569-619.
- 2 Drug Enforcement Administration. Opium and heroin cultivation in Southeast Asia [manuscrito electrónico]. Recuperado el 23 de diciembre de 2003 de www.usdoj.gov/dea/pubs/intel/20026/20026.html.
- 3 de la Fuente L, Saavedra P, Barrio G, Royuela L, Vicente J. Temporal and geographic variations in the characteristics of heroin seized in Spain and their relation with the route of administration. Spanish Group for the Study of the Purity of Seized Drugs. Drug Alcohol Depend 1996;40:185-94.
- 4 de la Fuente L, Barrio G, Bravo MJ, Royuela L. Heroin smoking by "chasing the dragon": its evolution in Spain. Addiction 1998;93:444-6.
- 5 Camí J. Drogas de diseño: ¿Un nuevo reto?. En: Laporte JR, ed. Avances en Terapéutica 16. Barcelona: Eds. Científico Técnicas Masson-Salvat; 1992. p. 211-223.
- 6 United Nations. Office of drug and crime. 2004 World Drug Report. Vienna: United Nations Publications; 2004.
- 7 Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 461-478.
- 8 Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. Trends Pharmacol Sci 2003;24:198-205.
- 9 Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. Annu Rev Biochem 2004;73:953-90.
- 10 Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Opioid analgesics and antagonists. En: Katzung BG, editor. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 497-516.
- 11 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK editores. Farmacología. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 562-583.
- 12 Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, editores. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002. p. 85-109.
- 13 Camí J, Farre M. Drug addiction. N Engl J Med 2003;349:975-86.
- 14 Kieffer BL. Opioid receptors: from genes to mice. J Pain 2000;1 Suppl 3:45-50.
- 15 Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. Nature 1996;383:819-23.
- 16 Simonin F, Valverde O, Smadja C, Slowe S, Kitchen I, Dierich A, Le Meur M, Roques BP, Maldonado R, Kieffer BL. Disruption of the kappa-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective kappa-agonist U-50,488H and attenuates morphine withdrawal. EMBO J 1998;17:886-97.
- 17 Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Trends Pharmacol Sci 2004;25:210-8.
- 18 Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. Neuropharmacology 2004;47 Suppl 1:24-32.
- 19 Bailey CP, Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. Curr Opin Pharmacol 2005;5:1-9.
- 20 McClung CA, Ulery PG, Perrotti LI, Zachariou V, Berton O, Nestler EJ. DeltaFosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. Brain Res Mol Brain Res 2004;132:146-54.
- 21 McClung CA, Nestler EJ. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. Nat Neurosci 2003;6:1208-15.

- 22 Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:424-34.
- 23 Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:173-90.
- 24 Bencharit S, Morton CL, Xue Y, Potter PM, Redinbo MR. Structural basis of heroin and cocaine metabolism by a promiscuous human drug-processing enzyme. *Nat Struct Biol* 2003; 10:349-56. Erratum in: *Nat Struct Biol* 2003; 10:577.
- 25 Jenkins AJ, Keenan RM, Henningfield JE, Cone EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of smoked heroin. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 317-30.
- 26 Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Reichel C, Meier PJ, Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:237-46.
- 27 Gyr E, Brenneisen R, Bourquin D, Lehmann T, Vonlanthen D, Hug I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenously, orally and rectally administered diacetylmorphine in opioid dependents, a two-patient pilot study within a heroin-assisted treatment program. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38:486-91.
- 28 Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:341-52.
- 29 Cone EJ, Holicky BA, Grant TM, Darwin WD, Goldberger BA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal "snorted" heroin. *J Anal Toxicol* 1993; 17:327-37.
- 30 Kendall JM, Latter VS. Intranasal diamorphine as an alternative to intramuscular morphine: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:501-13.
- 31 Hendriks VM, van den Brink W, Blanken P, Bosman IJ, van Ree JM. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:241-52.
- 32 Brenneisen R, Hasler F, Wursch D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin. *J Anal Toxicol* 2002; 26:561-6.
- 33 Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics : clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:983-1013.
- 34 Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:59-89.
- 35 Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:1153-93.
- 36 Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
- 37 Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004; 50: 551-9.
- 38 Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, Baar C, Vikan T, Krokan HE, Skorpen F. The 118 A > G polymorphism in the human micro-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1232-9.
- 39 Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs* 2003;63:17-32.
- 40 Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 2004; 64: 2629-38.
- 41 Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000; 59:829-35.