

## ANALGESICOS OPIODES

### CAPÍTULO 8:

### DROGAS DERIVADAS DE LA MORFINA

*Valsecia -Mondaini*

#### ANALGESICOS OPIODES

##### Agonistas y antagonistas

Los opiodes son drogas semejantes al opio o a la morfina en sus propiedades, son potentes analgésicos, pero poseen además muchas otras propiedades farmacológicas, interactúan con varios subtipos de receptores denominados:  $\mu$ (mu);  $\kappa$ (kappa);  $\delta$ (delta); y  $\epsilon$ (épsilon). Comparten muchas propiedades con los péptidos opioides endógenos: **encefalinas, endorfinas, y dinorfinas**, que son analgésicos naturales que están presentes en el SNC de todos los vertebrados.

**Terminología;** Actualmente se tiende a usar el término **opioide** para las sustancias exógenas naturales o sintéticas capaces de unirse a los distintos tipos de receptores para la morfina. El término **opioide** también se utiliza para designar a los péptidos endógenos con propiedades semejantes a la morfina y que se unen a los receptores opiodes (encefalinas, endorfinas y dinorfina).

#### OPIOIDES O HIPNOANALGESICOS

Los efectos psicológicos, hipnóticos, y analgésicos del opio ya eran conocidos por los **sumerios** 400 años antes de Cristo. Los **griegos**, de acuerdo con los escritos de Homero, ya conocían al opio y sus derivados, 900 años antes de Cristo. También los **árabes** lo conocían y fueron los que introdujeron el opio a China y Oriente.

**Paracelsos** (1493-1541) prepara la tintura de láudano o de opio, aún en uso en la medicina moderna. En 1803, **Frederick Serturmer**, un joven farmacéutico alemán, aísla y describe un alcaloide del opio, que llamó **morfina** (por **Morfeo**, Dios griego de los sueños). En 1832,

**Robiquet** aísla la **codeína**, y en 1848, **Merck** aísla la **papaverina**. Desde entonces el uso de los alcaloides puros comienza a reemplazar al extracto de opio.

**FUENTE DEL OPIO:** El opio es obtenido del exudado lechoso que surge al hacer una incisión en las semillas inmaduras encapsuladas, de la planta *Papaver Somniferum* o Adormidera. Es una planta natural del Asia Menor, Egipto, y China. El jugo lechoso es secado al aire para formar una masa gomosa de color marrón. Sometido a un proceso de intensa desecación se forma un polvo que contiene los alcaloides activos(25 %), del peso, que son más de 20 con acciones farmacológicas conocidas.

**QUIMICA Y CLASIFICACION:** Los alcaloides del opio, pueden ser divididos químicamente en dos grupos:

I) Derivados **FENANTRENICOS**

II) Derivados **BENZILISOQUINOLINICOS**

Los **fenantrénicos** derivan todos de esta fórmula básica estructural. Los radicales ubicados en posición 3, 6, y 17, sirven para la obtención de los alcaloides derivados.

Los derivados **benzilisoquinolínicos** derivan del grupo isoquinolina al que se le acopla un grupo bencilo, los más importantes son la **papaverina, noscapina, y narceína**

#### CLASIFICACION DE LOS HIPNOANALGESICOS u OPIOIDES

##### I) HIPNOANALGESICOS NATURALES

###### a) FENANTRENICOS

**Morfina**

Tebaína (Demetilmorfina)

Codeína (Metilmorfina) \*

## b) BENZILISOQUINOLINICOS

Papaverina

Noscapina o narcotina \*

Narceína

a) Poseen acción estimulante del músculo liso, e hipnoanalgésica.

b) Poseen acción relajante del músculo liso, no poseen acción analgésica.

## II) HIPNOANALGESICOS SEMISINTETICOS

**Dionina (Etilmorfina)\***  
**Heroína o Diacetilmorfina**  
**Hidromorfona o dihidromorfinona (Dilaudid)**  
**Dehidromorfinona u oximorfona**  
**Metilhidromorfinona (Metopon)**  
**Apomorfina (acción emética)**  
**Dehidroxicodeinona (Dicodid)**  
**Oxicodona #**

\* Agentes con acciones antitusivas.

# En otros países se combinan con aspirina.

## III) HIPNOANALGESICOS SINTETICOS:

Meperidina (Meperol, Petidina)	Prototipo analgésico
Tramadol (Calmador, Nobligan)	
Metadona	Terapia de sustitución en adicción a heroína
Dextro-Propoxifeno	
Pentazocina	(agonista kappa y débil antag. mu)
Nalbufina (Nubaína)	(agonista kappa y débil antag. mu)
Buprenorfina (Temgesic, Magnogen)	(agonista mu)
Fentanilo (Fentanilo, Durogesic)	parenteral y en parches transdérmicos
Fentanilo+Droperidol (Inno-	neurolepto-

van)	analgésia
Alfentanil (Brevafen)	uso en anestesiología
Sufentanil (Sufenta)	idem anterior

## Acciones especiales

Dextrometorfan	Antitusivo
Loperamida (Suprasec, Regulane)	antidiarreico
Difenoxilato	antidiarreico

## IV) ANTAGONISTAS:

<b>Naloxona (Narcanti, Grayxona)</b>	<b>i.v.(2-4 hs.)</b>
Nalmefene	i.v. (72hs.)
Naltrexona	via oral

Los opiodes débiles analgésicos y con poca capacidad adictiva como dextropropoxifeno suelen asociarse a analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides:

dextropropoxifeno + dipirone (Klosidol)  
dextropropoxifeno + paracetamol  
(Supragesic)

## Péptidos opioides endógenos:

Son sustancias endógenas capaces de enlazarse a los receptores opioides. Estas sustancias tales como encefalinas, endorfinas, y dinorfinas poseen diferentes roles fisiológicos y han sido descritos en diversas áreas como la de la nocicepción, del comportamiento y psiquiatría, del apetito, stress y shock. También ha despertado interés el rol de los opiodes en la regulación endocrina del ser humano. La mayoría de las acciones ocurren más a nivel de hipotálamo que de hipófisis.

Los opiodes se distribuyen en tractos neuronales específicos y las neuronas opiodérgicas, y los tres tipos de precursores están generalmente separados, sin embargo se observan altas concentraciones de opiodes y sus receptores en hipotálamo y eminencia media.

**Encefalinas:** El precursor es la encefalina A, el cual contiene una copia de leucina encefalina y 6 copias de metionina encefalina. Las

encefalinas fueron halladas primeramente en cerebro, químicamente son pentapéptidos. Existen dos clases de encefalinas en el hombre: 1) La metionina- encefalina (tir- gli- gli- fen- met) y la leucina - encefalina (tir- gli- gli- fen- leu). Estas leucina y metionina encefalinas, al unirse a receptores opiodes, producen analgesia y otras acciones opiáceas que pueden revertirse con la naloxona, que es un fármaco antagonista de todos los receptores opiodes y se utiliza para detectar la liberación de péptidos opioides endógenos.

Estos pentapéptidos met-encefalina y leu-encefalina coexisten en las mismas células, las cuales están ubicadas a lo largo del encéfalo, médula espinal, SNP, SNA, en sistema límbico, en plexo mientérico del tracto gastrointestinal, en ganglios simpáticos, se almacenan también en vesículas sinápticas de terminales nerviosas donde pueden coexistir con otros neurotransmisores, como por ejemplo acetilcolina o noradrenalina. Las encefalinas también existen en células paracrinas del tracto gastrointestinal, médula adrenal y glándulas salivales. En el SNC, la larga vía que contiene encefalinas es caudo-putamen- globus-palidus.

Las encefalinas son bastante inestables, tanto en sangre como en SNC, siendo rápidamente degradadas por endo y exopeptidasas.

Se postula que las encefalinas desempeñan un rol neurotransmisor inhibitor o neuromodulador en el SNC, y que se liberaría ante estímulos específicos.

Las encefalinas modulan la acción de neuronas dopaminérgicas. Si se administran crónicamente antagonistas dopaminérgicos como el haloperidol, se produce un aumento de encefalinas en núcleo estriado y sustancia gris, que confirman esta acción.

Hasta el presente no se han dilucidado los fenómenos reflejos para la biosíntesis y liberación de encefalinas. Fue demostrado que existe una calcio dependencia para la liberación de encefalinas de depósitos neuronales y que el potasio provoca aumento de la liberación, pero en presencia de calcio. En numerosos estudios, se demostró que son productos de la síntesis proteica ribosomal. También se de-

mostró que no muestran un ritmo circadiano de liberación.

Estos pentapéptidos probablemente sean neurotransmisores moduladores de diferentes acciones como por ejemplo: sensibilidad dolorosa, euforia, depresión respiratoria.

**Endorfinas:** Otro sistema con propiedades semejantes al de encefalinas es el sistema de **endorfinas**, en el cual la  $\beta$ -endorfina es la sustancia que posee propiedades analgésicas y psicofarmacológicas. La  $\beta$ -endorfina fue hallada originalmente en hipófisis: el precursor es la proopiomelanocortina que por clivaje de su molécula produce **ACTH**, **MSH** y  $\beta$ lipotropina que dará origen a la  $\beta$ -endorfina.

La  $\beta$ lipotropina es un polipéptido que contiene entre 61 y 91 a.a. y da lugar a cuatro diferentes endorfinas por separación de su molécula, de las cuales, la  $\beta$ endorfina es la que posee mayor actividad. La  $\beta$ lipotropina se produce por clivaje de la molécula precursora de ACTH, la proopiomelanocortina. Con estudios de microscopia electrónica, hipófisis, fue demostrado que  $\beta$ lipotropina ( $\beta$  LPH), y ACTH, se almacenan en las mismas células y gránulos, pudiendo incluso existir una covariación entre  $\beta$ -LPH, ACTH, y MSH (melanocito estimulante). Fue demostrado además que  $\beta$  LPH y ACTH, comparten en hipófisis un mismo precursor de 31000 daltons, que la proopiomelanocortina. Además como existen  $\beta$ - LPH, y  $\beta$ -endorfinas en cerebro, se realizaron estudios con anticuerpos para hallar ACTH en este lugar, y fue demostrado que existen fibras ACTH positivas en encéfalo y con una distribución semejante a las endorfinas. Por lo tanto ACTH,  $\beta$ - LPH, y  $\beta$  endorfinas comparten el mismo origen celular y un precursor común tanto encefálico como hipofisario.

El sistema de endorfinas se halla centrado alrededor del eje hipotálamo- hipofisario, con influencias hacia vías ascendentes y descendentes involucradas en la modulación de las respuestas subjetivas al dolor.

La  $\beta$ endorfina, es un péptido de 35 a.a. y posee una cadena N- terminal idéntica al pentapéptido met- encefalina, pero a pesar de la semejanza química de estos dos sistemas, posee una distribución regional y un origen de

biosíntesis diferente, fue demostrado la ausencia de encefalinas en las células que contienen ACTH, y  $\beta$ -endorfinas.

En el SNC las  $\beta$ -endorfinas se distribuyen en forma difusa desde hipotálamo a tálamo medial y no se superponen a la vía encefalínica. Fuera del SNC se halla en hipófisis junto con ACTH; los estímulos que liberan ACTH (stress por ejemplo), liberan  $\beta$ -endorfinas, y en cantidades equimolares. Fue demostrado que las endorfinas de la hipófisis anterior, se originan en los corticotrofos.

Las endorfinas son agonistas de todos los receptores opiodes, aunque interactúan con mayor afinidad con los receptores  $\mu$ , delta y  $\epsilon$ . Estas sustancias producen analgesia y otras acciones semejantes a la morfina, las cuales pueden ser revertidas por el antagonista más potente de los opiodes, la naloxona.

La  $\beta$ -endorfina, es más estable en cerebro, donde produce analgesia por varias hs., en cambio en la sangre su vida media es de 10 minutos. La  $\beta$ -endorfina sería una neurohormona moduladora, tanto en SNC, como en SNP.

Es sabido que las drogas opiáceas interfieren con la reacción al dolor y al sufrimiento más que con la respuesta discriminativa sensorial. Se piensa que estos péptidos opioides endógenos se liberan en grandes cantidades en situaciones clínicas de stress y ansiedad, un clásico ejemplo es la aparente insensibilidad al dolor o trauma, en estas situaciones. Lo mismo sucede en el parto, donde se observan niveles aumentados, tanto en la madre como en el niño (pudiendo producirse depresión respiratoria en el recién nacido, capaz de revertirse con naloxona).

La hipotensión provocada en ratas por shock endotóxico, o por trauma de médula espinal, se produce por liberación de endorfinas desde hipófisis y puede ser revertida por naloxona.

La  $\beta$  endorfina al igual que la morfina, produce estimulación de la liberación de prolactina y hormona del crecimiento e inhibe la liberación de hormona folículo estimulante (FHS), luteinizante (LH) y tirotrofina(TSH).

Fue demostrado que la sensibilidad dolorosa muestra una variación diurna y que se acentúa al atardecer, lo cual sugiere un ritmo circadiano de la liberación de endorfinas.

Se postula que el sistema de endorfinas posee un rol neurohumoral y se lo relaciona con la variación diurna de la sensibilidad dolorosa y con una actividad tónica y general. En cambio el sistema de encefalinas tendría un rol neuromodulador o neurotransmisor que actúa ante estímulos específicos, y que posee una localización ampliada.

### Otros péptidos opioides endógenos:

**Dinorfina:** Este péptido se halla en mayor concentración en el lóbulo posterior de la hipófisis. La secuencia de a.a. es la siguiente :Tyr-gli-gli-fen-leu-arg-arg-Ile-arg-pro-lis-trp-asn-gen-. La dinorfina es agonista de los receptores Kappa, principalmente, posee un precursor que es la predinorfina (o proencefalina B), y por clivaje produce la dinorfina y la rinorfina o dinorfina B. La dinorfina se involucra en respuestas a cambios en el balance hidrosalino y en la liberación de ADH y se asocia con el parto y la lactancia, donde se libera en grandes cantidades.

La dinorfina se localiza también en neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico y paraventricular de neurohipófisis pero también en núcleo arcuato y en hipotálamo posterior.

**Péptido adrenal:** Fue demostrado en la glándula suprarrenal que los gránulos de las células cromafines contienen proteínas precursoras de péptidos semejantes a encefalinas y mezclas heterogéneas de met-encefalinas y leu-encefalina y un heptapéptido (Tyr-gli-gli-fen-met-arg-fen), al cual se lo llamó péptido adrenal. Estos péptidos pueden tener una acción intraadrenal en corteza y médula, y una acción hormonal extraadrenal en otros tejidos periféricos, estos péptidos poseen acción hipotensiva y podrían estar involucrados en mecanismos vasodilatadores.

**Beta caso morfina:** Son péptidos opioides derivados de la leche y productos lácteos. Estos péptidos son estables en el jugo gástrico y se absorben a nivel intestinal en forma intacta. Estas sustancias son capaces de

producir aumento de la liberación de insulina y somatostatina postprandial y disminuyen el tránsito gastrointestinal al interactuar con los diferentes subtipos de receptores opiodes. Se vio en el hombre que luego de la ingestión de leche o productos lácteos se produce un aumento de estas sustancias,  $\beta$ -caso morfina, a nivel de intestino delgado y se postula que estos péptidos derivados de alimentos podrían modular las funciones gastrointestinales. La leche materna, también posee  $\beta$ -caso morfina, las cuales tendrían un rol modulador en las funciones gastrointestinales del lactante.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los opiáceos interactúan con receptores estereoespecíficos y saturables del SNC y otros tejidos, donde también actúan péptidos opiodes endógenos. Estos receptores de membrana son denominados  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ .

**Receptores  $\mu$ :** Están involucrados en respuestas de analgesia supraespinal, depresión respiratoria, miosis, dependencia física, y euforia. Estos receptores  $\mu$ , predominan en las áreas asociadas con la percepción del dolor, tales como el área periacueductal, tálamo medio, área gris periventricular.

Son activados principalmente, por el opioide endógeno  $\beta$  endorfina, por la morfina y en forma parcial por la buprenorfina..

Existen dos subtipos de receptores  $\mu$ : los  $\mu$ -1 que son de alta afinidad, y producen principalmente analgesia, los  $\mu$ -2, que son de baja afinidad, y son los responsables de la depresión respiratoria.

**Receptores  $\kappa$ :** Están relacionados con respuestas de analgesia espinal, sedación, miosis, y ligera depresión respiratoria.

Estos receptores se concentran en las capas profundas de la corteza, donde las células que se proyectan al tálamo, modulan el influjo sensorial a la corteza. Estos receptores influyen integraciones sensoriales como la sedación, y analgesia que producen las drogas  $\kappa$  agonistas.

**Receptores  $\delta$ :** Fueron hallados primariamente en conducto deferente de ratón y en el íleon de guinea pig, aunque existen evidencias de una amplia distribución. La activación de los receptores  $\delta$ , produce analgesia supraespinal y ligera depresión respiratoria; producen activación de músculo liso, secreciones endocrinas y exocrinas y actividad neuronal sobre el tracto gastrointestinal. Los receptores  $\delta$ , predominan a nivel gastrointestinal, pero también se hallan en SNC, sobre todo en áreas límbicas pudiendo mediar efectos eufóricos y alteraciones del comportamiento afectivo. Existen diferentes subtipos de receptores  $\delta$  no bien identificados. Los agonistas con mayor afinidad por estos receptores son las encefalinas.

**Receptores  $\epsilon$ :** Fueron hallados primariamente en conducto deferente de rata, y en íleon de guinea pig, este receptor es activado selectivamente por el benzomorfan y la  $\beta$ -endorfina. Aún se desconoce el rol que desempeñan.

**Receptores  $\sigma$ ?:** Estos receptores al ser activados producen disforia, alucinaciones, y estimulación vasomotora y respiratoria. Los efectos psicotomiméticos no son totalmente antagonizados por la naloxona. La N-allylnormetazocina (SKF 10047), y la fenciclidina, son  $\sigma$  agonistas. Existen subtipos de receptores  $\sigma$ , no bien designados. En la actualidad se duda que sean receptores de opiodes.

En 1970 fueron identificados los receptores opiodes en cerebro de mamíferos y desde entonces sus propiedades farmacológicas han sido extensamente caracterizadas, aunque se sabe poco de las propiedades moleculares de los mismos.

Recientes trabajos indican una asociación de los receptores opiodes y otras moléculas de la membrana celular, como estimulación o inhibición de adenilciclase con intervención de la proteína  $G_i$  o  $G_s$  y activación de canales iónicos como los canales de  $K$  voltaje dependientes o inhibición de los canales de  $Ca^{++}$ , aunque ninguna de ellas ha demostrado aún tener un rol en la antinocicepción.

favorece la actividad onírica, y puede originar agitación psicomotora, con alucinaciones.

## ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LOS HIPNOANALGESICOS

### Analgesia

Los opiodes producen analgesia eficaz con respuesta clínica importante en casi todas las situaciones de dolor de cualquier tipo, intensidad y localización. La acción analgésica es “selectiva”, debido a que no afecta otras modalidades sensoriales como térmica, táctil, auditiva, y no afecta la conciencia. Los opiáceos actúan principalmente a nivel del SNC sobre distintas estructuras vinculadas con el dolor, afectando el sistema aferente conductor de la información y el sistema eferente modulador de la transmisión y estructuras comprometidas con el componente afectivo de la sensibilidad dolorosa, modificando así los dos componentes del dolor. La sensación específica y el síndrome de sufrimiento.

En la actualidad se están acumulando evidencias de la participación en la modulación de la nocicepción a nivel periférico, comprobándose la existencia de receptores específicos ( $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ ) en terminales nerviosas periféricas, funcionalmente activos y ligados endógenos ( $\beta$ endorfinas y encefalina) liberados localmente aparentemente por células que participan en procesos inflamatorios (linfocitos T, B, monocitos y macrófagos). Esto permitiría efectos benéficos en el tratamiento del dolor localmente (intraarticular, perineural, intrapleural) de drogas opiáceas, evitando los efectos adversos sistémicos (disforia, depresión respiratoria, sedación, náuseas).

### Acción psicodisléptica

La morfina es un psicotrópico, su efecto analgésico resulta de una modificación del carácter de la sensación dolorosa. En una primera dosis puede causar **disforia** (estado desagradable, de náuseas y angustia), la repetición de las tomas puede causar **euforia** que se caracteriza por sedación, ansiolisis, y sensación de bienestar. La morfina exalta la imaginación,

### Acciones sobre el hipotálamo:

En el hipotálamo existe una alta densidad de receptores opiodes y fibras encefalinérgicas que se relacionan con el control endocrino.

Los opiodes poseen algunas acciones sobre el centro termorregulador, en el hombre se produce una ligera hipotermia con dosis terapéuticas únicas, aunque la temperatura corporal puede aumentar con dosis altas y crónicas. Existen diferencias en este aspecto en las distintas especies animales.

La administración de 5 a 10 mg de morfina producen:

- Desaparición del dolor o gran disminución de la intensidad.

- Desaparición del stress, disconfort o tensión nerviosa que acompaña al dolor (síndrome de sufrimiento).

- Ligera somnolencia, con una sensación de plenitud y calidez corporal, miembros pesados, sensación de calor en la cara con prurito, a veces, y sequedad de boca.

- Algunos pacientes pueden sentir euforia, una sensación de bienestar irreal. Si las condiciones son apropiadas, el enfermo puede dormir, y los sueños son entonces frecuentes. A veces sobre todo en personas normales, puede aparecer **disforia** que se caracteriza por una sensación de malestar, inquietud, temor y ansiedad desagradables, acompañadas en algunos casos de náuseas y vómitos.

- Obnubilación mental: el paciente experimenta una disminución de la capacidad mental, de concentración, apatía, disminución de la capacidad física y psíquica, que se acompaña incluso de disminución de la agudeza visual.

Produce alteraciones gastrointestinales, con disminución de la motilidad, y alteraciones del sistema endocrino y nervioso autónomo.

Con dosis más altas de morfina, 15-20 mg., el paciente puede experimentar:

- Incremento de la somnolencia y sueño profundo.

- Acentuada euforia (los que tienen la capacidad de sentir dicha sensación).

-Desaparición total del dolor que podía persistir parcialmente con menor dosis.  
-Frecuentemente, náuseas y vómitos.  
-Depresión respiratoria, síntoma que se acentúa marcadamente en casos de intoxicación.

En los efectos sobre la regulación de la temperatura intervienen varios tipos de receptores de hipotálamo, médula espinal y rafe bulbar.

Los opiodes actúan en el hipotálamo inhibiendo la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas y de factor liberador de corticotrofina (CRF), con lo cual disminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH), corticotrofina, y  $\beta$ -endorfina, éstas dos últimas derivan del mismo precursor y se liberan simultáneamente, a partir de los corticotrofos de la hipófisis. Como consecuencia de la disminución de las hormonas tróficas hipofisarias, disminuyen las concentraciones plasmáticas de testosterona, y cortisol, en algunas especies se inhibe también la hormona tirotrófina (TSH), como por ejemplo en la rata, pero en el hombre no suele ser constante este efecto.

La disminución de luteinizante produce disminución de testosterona en plasma, y solo se desarrolla tolerancia parcial a este efecto, que se manifiesta con disminución de la libido, de la motilidad espermática y del volumen de eyaculación, en general los opiodes producen hipogonadismo, estimulando receptores  $\mu$ , y  $\epsilon$ .

Los efectos de la morfina y otros opiodes sobre la secreción de hormona antidiurética (ADH) son controvertidos. Algunos autores hallan un aumento de liberación de ADH, por lo que se observa oliguria usualmente, que es antagonizada por la naloxona, pero otros estudios sugieren que existe un efecto renal directo o hemodinámico y que la concentración de ADH, no se modifica ni disminuye.

La morfina y los opiodes endógenos alterarían la liberación de otros neurotransmisores, como por ejemplo inhibiendo la liberación de acetilcolina, noradrenalina y sustancia P de diferentes terminales nerviosas.

#### **Acciones sobre la pupila:**

La morfina y sus derivados producen constricción pupilar (miosis), se debe principalmente a la activación de receptores kappa ubicados en el núcleo pretectal pupilar del III par. En casos de intoxicación la pupila es usualmente puntiforme por la intensa miosis, constituyendo un signo patognomónico de esta intoxicación.

La tolerancia observada para muchas de las acciones de la morfina, no se desarrolla para el efecto sobre la pupila.

#### **Efectos excitatorios:**

Con dosis suprafarmacológicas suelen observarse convulsiones. Este comportamiento epileptoide de los opiodes se debe a una interferencia de circuitos inhibitorios en hipocampo con neuronas gabaérgicas.

#### **Acciones sobre la respiración:**

La morfina produce una clara y permanente depresión de la respiración, por acción directa sobre el **centro respiratorio**. La depresión producida es directamente proporcional a la dosis de morfina. La depresión máxima se observa a los 7 minutos luego de la administración I.V., a los 30 min. luego de la administración I.M., y a los 90 min. luego de la administración S.C., la depresión respiratoria usualmente dura 23 horas, pero puede permanecer evidente aún a las 5-6 hs. de la administración.

El mecanismo de depresión respiratoria ( $u_2$ ), está relacionado con la activación de receptores  $\mu$ , y kappa. Los opiodes inhiben de esta manera, la respuesta del centro respiratorio al incremento de  $CO_2$ . La respuesta de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos a la disminución de  $PO_2$ , no se afecta.

La morfina inhibe también los centros nerviosos superiores (pontinos y medulares), responsables de la ritmicidad respiratoria, por lo que se produce disminución del volumen corriente, y bradipnea.

La depresión respiratoria puede ser tan intensa en casos de intoxicación como para disminuir la frecuencia en 2-3 respiraciones por minuto.

Fisiológicamente, los opiodes endógenos modulan el ritmo respiratorio normal por activa-

ción mu, y kappa ubicados en el área postrema del bulbo y en el núcleo solitario del tallo cerebral( núcleo tracto solitario). Fue observado que estos opioides son liberados en cantidades mayores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, para minimizar el stress de la disnea.

**Disnea:** La morfina, y otros opiodes suprimen el efecto **penoso** de la sensación de disnea, que padecen algunos pacientes, por acción central. De allí, su utilidad en el edema agudo de pulmón, donde disminuyen el síndrome de sufrimiento.

**Tos:** La morfina y derivados( sobre todo codeína, dionina, y dextrometorfán), producen inhibición del centro de la tos, al activar receptores opiodes del núcleo solitario del tallo cerebral. Son útiles agentes antitusivos. Se trata de una propiedad que tienen todos los opiodes, pero sólo algunos son utilizados en terapéutica, para este fin.

**Bronquios:** Las dosis altas de morfina, pueden provocar broncoconstricción, probablemente por liberación de histamina, por lo que su uso en asmáticos debe ser cuidadoso.

#### **Acciones sobre el centro del vómito:**

Del mismo modo que la apomorfina, la morfina y derivados producen frecuentemente vómitos, y estado nauseoso. Este efecto colateral indeseable, se debe a estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo, que descarga en el centro del vómito en la zona postrema del bulbo en la base del cuarto ventrículo.

Este efecto emetizante es inhibido por los antagonistas opiodes, como la naloxona , o por neurolépticos, como la metoclopramida, sulpirida, o domperidona , que inhiben el centro del vómito, por su potente acción antidopamina .

El estado nauseoso aparece en el 40% de los pacientes ambulatorios, pero solo en un 16% pueden aparecer vómitos(con dosis de 15 mg. de morfina). Dosis más altas o repetidas de morfina, paradójicamente deprimen el centro del vómito.

#### **Aparato cardiovascular:**

Con dosis clínicas de morfina, se observan muy pocos efectos sobre la presión arterial, frecuencia, y ritmo cardíaco, en cambio las mismas dosis son capaces de producir vasodilatación arteriolar, con disminución de la resistencia periférica e inhibición de los reflejos barorreceptores. Por lo tanto, cuando los pacientes en decúbito dorsal elevan la cabeza, sufren hipotensión ortostática, y puede haber desmayo. La dilatación arteriolar y venosa periférica producida por la morfina, incluye varios mecanismos: a nivel central estimula receptores u en el núcleo solitario del tallo cerebral. (NTS), y por otro lado produce liberación de histamina, que aumenta marcadamente, en casos de intoxicación.

Como los efectos de la morfina sobre el miocardio no son significativos en el hombre, pueden utilizarse dosis muy altas de morfina, para producir anestesia (especialmente en cirugía cardíaca), evitándose así los efectos depresores de la mayoría de los anestésicos sobre el miocardio. En general, se prefiere nalbufina (K agonista), que tiene escasos efectos hemodinámicos.

La circulación cerebral, no se afecta directamente por la administración de morfina, pero la depresión respiratoria y la retención de CO<sub>2</sub>, provocan vasodilatación cerebral y aumento de la presión del LCR, el aumento de la presión no se produce, cuando la PCO<sub>2</sub> se mantiene normal con respiración artificial.

En el shock endotóxico, hipovolémico, o en el traumatismo espinal, la administración de opiodes empeora el estado cardiovascular, ya que en estas circunstancias, se liberan péptidos opiodes endógenos, por lo tanto, es beneficioso administrar antagonistas opiodes, como la naloxona.

#### **Acciones sobre el tracto gastrointestinal:**

El uso del opio para aliviar la diarrea y la disentería (amebiasis), precedió durante muchos años a su empleo como analgésico. Los efectos de los opiodes sobre el aparato gastrointestinal, varían mucho según la especie. Por ello nos limitaremos a los efectos que se producen sobre el hombre.

**Estómago:** La morfina, incrementa la secreción de HCL, por activación de receptores



delta, que son secretagogos de la célula parietal y por liberación de histamina, que activa receptores H<sub>2</sub> en la célula parietal. Inhibe además la secreción de somatostatina y seretina.

Los opiodes reducen la actividad gástrica, incrementan el tono del antro pilórico y primera porción del duodeno, retardando marcadamente, hasta en 12 hs. el vaciamiento gástrico, lo que retarda la absorción de las drogas administradas por vía oral.

**Intestino delgado:** Los alcaloides del opio reducen marcadamente las contracciones peristálticas propulsivas. Aumenta el tono de la válvula ileocecal y se observan espasmos periódicos. La parte superior del intestino delgado, especialmente el duodeno es la más afectada. La secreción pancreática y biliar disminuyen retardándose la digestión de los alimentos en el intestino delgado. El agua se absorbe más completamente desde el quimo debido al paso demorado del contenido intestinal, y así aumenta la viscosidad del quimo. Todas estas acciones desempeñan un papel importante en los efectos antidiarreicos de los opiodes.

**Intestino grueso:** Las ondas peristálticas propulsivas disminuyen o desaparecen con la morfina y el tono aumenta hasta llegar al espasmo. La demora del paso del contenido, causa desecación de las heces, lo que a su vez retarda su avance a través del colon.

La amplitud de las ondas rítmicas no propulsivas, aumenta. El tono del esfínter anal y otros esfínteres aumenta marcadamente y el reflejo de la defecación disminuye debido a las acciones centrales de la droga, el resultado final es la constipación.

Las acciones sobre el intestino delgado se deberían a activación de receptores  $\mu$  y  $\delta$  ubicados en los plexos nerviosos mientéricos, incluyendo interacciones con receptores colinérgicos y triptaminérgicos. Además los opiodes antagonizan adenilciclase, PGE<sub>1</sub>, y PGE<sub>2</sub> en yeyuno, lo que contribuye al efecto antidiarreico de la morfina y análogos, debido a que la prostaglandina E<sub>2</sub>, a través del AMPc estimula la transferencia de agua al lumen y aumenta el peristaltismo produciendo diarrea.

La acción constipante y antidiarreica, puede no ser totalmente local, ya que la inyección de pequeñas cantidades de morfina en los ventrículos cerebrales, inhibe la actividad propulsiva gástrica e intestinal, efecto que es antagonizado por naloxona. Para estas acciones se desarrolla poca tolerancia y los pacientes que reciben crónicamente opiodes, son constipados.

#### **Acciones sobre el tracto biliar:**

La morfina y derivados provocan un marcado incremento de la presión del tracto biliar que suele acompañarse de los síntomas clásicos del cólico biliar. Se debe a un espasmo de la musculatura lisa del tracto biliar, incluso del esfínter de Oddi, lo que impide el vaciamiento de la vesícula biliar. La atropina, solo se opone parcialmente a esta acción de la morfina, pero la naloxona la inhibe totalmente.

#### **Acciones sobre el uréter y la vejiga:**

Las dosis terapéuticas de morfina producen incremento del tono y las contracciones del uréter. Lo mismo ocurre con el detrusor de la vejiga, lo que a veces ocasiona urgencia para miccionar. El tono del esfínter de la vejiga está también aumentado, lo que puede provocar dificultad en la micción o en la cateterización en caso de intoxicación. Por lo tanto la morfina en las vías urinarias produce hipertonía, que se debe más a un espasmo del esfínter vesical, que a contracciones de la musculatura lisa de los uréteres.

#### **Acciones sobre el útero:**

La morfina prolonga la duración del parto, relaja el cuello uterino y reduce la intensidad y frecuencia de las contracciones. Atraviesa la placenta, por lo que puede afectar al feto y deprimir la respiración del recién nacido.

#### **Acciones sobre la piel:**

La morfina y sus derivados, provocan usualmente vasodilatación, lo que ocasiona rubicundez, sobre todo en la cara. Este efecto puede deberse parcialmente a la liberación de histamina, lo que puede explicar también el prurito y el incremento de sudoración frecuentemente observada luego de la administración de morfina. El prurito también puede deberse a los efectos de los opiodes sobre los sistemas neurales porque también es provocado por los opiodes que no producen liberación de histamina.

mina y desaparece rápidamente con la administración de naloxona.

#### **Acciones sobre el sistema inmune:**

En los adictos a la heroína se observaron respuestas linfoproliferativas reducidas. Por el momento no se saben con claridad la trascendencia de estos efectos y tampoco su mecanismo de acción.

**Receptores mu:** Analgesia supraespinal, miosis, depresión respiratoria, dependencia física y euforia. (mu1: analgesia supraespinal; mu2: depresión respiratoria).

**Receptores kappa:** Analgesia espinal, ligera depresión respiratoria, miosis y sedación.

**Receptores delta:** Analgesia supraespinal, actividad sobre músculo liso gastrointestinal.

**Receptores épsilon:** Aún no se han descrito las acciones que desencadena su activación.

**Receptores sigma??:** disforia, alucinaciones, estimulación respiratoria, y vasomotora.

#### **Tolerancia, Dependencia física y Adicción a los hipnoanalgésicos**

El desarrollo de tolerancia, dependencia psíquica y física, o franca adicción y abuso compulsivo subsiguiente, constituyen los factores más importantes para la limitación del uso clínico de los opiodes. La administración crónica, se acompaña de necesidad de aumentar la dosis, a fin de seguir obteniendo los mismos efectos farmacológicos. La tolerancia y la dependencia, son procesos adaptativos a nivel celular (neuronal). La tolerancia se desarrolla primariamente para los efectos analgésicos, euforizantes, sedativos, y depresores del centro respiratorio. A través del mecanismo de tolerancia el adicto, puede llegar a administrarse dosis que serían mortales para el paciente normal. Se han registrado casos de adictos que recibieron dosis diarias de 2 a 4 gramos de morfina, es relativamente usual la dosis diaria de 250 a 400 mg. en adictos a la morfina (la dosis clínica normal es de 10 a 20

mg. de morfina). La tolerancia no se desarrolla para los efectos pupilares (miosis) y constipantes de los opiodes.

La adicción a los opiodes constituye uno de los más graves problemas en el abuso de drogas. El síndrome de abstinencia se desarrolla rápidamente, y constituye un grave peligro para el adicto por su intensidad, llegando al máximo de manifestaciones de abstinencia a las 36-48 hs. de la última dosis. En un primer momento puede aparecer un estado de necesidad psíquica, caracterizada por una modificación del comportamiento, con el objeto de procurarse la droga, y prevenir la privación de ella. Después de algunas horas (8 a 16 hs.), aumenta la nerviosidad, la irritabilidad y la agitación, el paciente bosteza con frecuencia, padece rinorrea, y transpira abundantemente. Mas tarde (aproximadamente 24 hs), se observa dilatación pupilar, con piloerección, luego temblores con sacudidas musculares, mialgias (a nivel de espalda, miembros y abdomen). El sujeto vomita, pierde orina, y defeca. Presenta anorexia e insomnio. Según la importancia y la duración de la toxicomanía, este cuadro puede ser crítico, la respiración se acelera, aparece hipertermia, hiperglucemia, y es posible un colapso cardiovascular y muerte.

#### **Intoxicación aguda con morfina:**

La intoxicación aguda por morfina puede deberse a sobre dosis clínica, sobre dosis accidental en el adicto o a intento de suicidio. Muchas veces la absorción de la morfina por vía subcutánea en pacientes enfriados con marcada hipotensión o shock es lenta y dificultosa por los que suele administrarse en forma repetida varias dosis terapéuticas, la mejoría de las condiciones clínicas y de la circulación pueden ocasionar en estos casos intoxicación. Pueden observarse serios efectos tóxicos con 30 mg de morfina v.s.c. o 100 mg por vía oral.

#### **Sintomatología:**

El paciente presenta sueño profundo, estupor o coma. La frecuencia respiratoria está muy disminuida (2-4 respiraciones por minuto) y puede observarse cianosis. A medida que el

intercambio respiratorio se hace menor, la presión arterial que al comienzo era normal desciende progresivamente. Si se realiza oxigenación adecuada la presión mejora, pero si la hipoxia persiste sin tratamiento puede haber daño capilar y se deben tomar medidas para combatir el shock. Las pupilas son simétricas y puntiformes pero si la hipoxia es grave puede estar dilatadas hay oliguria, hipotermia y relajación muscular. En lactantes y niños pueden observarse convulsiones. La muerte sobreviene por insuficiencia respiratoria.

**La tríada de coma, pupilas puntiformes y depresión respiratoria**, sugiere firmemente envenenamiento por opiodes. Como la sobredosis deliberada o accidental es común entre los adictos, el hallazgo de marcas de agujas que sugieren adicción, respalda aún más el diagnóstico. Los envenenamientos mixtos con barbitúricos o alcohol, también puede ocurrir y pueden dar un cuadro similar.

**Tratamiento:** El primer paso es establecer una vía aérea libre, y ventilar al paciente. Los antagonistas opiodes como la naloxona, revierten la severa depresión respiratoria, y el uso de naloxona es ahora el tratamiento de elección. Lo más seguro es la administración intravenosa de pequeñas dosis (0.4mg.), que puede repetirse a los 2-3 min.. Para los niños la dosis inicial es de 0.01 mg/kg. Si no hay efecto después de una dosis total de 10mg. puede darse del diagnóstico. El edema pulmonar que a veces se asocia con la sobredosis de opiodes, puede combatirse con respiración a presión positiva. Las convulsiones tónico-clónicas, que a veces forman parte de la intoxicación con meperidina y propoxifeno, mejoran con la naloxona.

Los antagonistas parciales como la nalorfina, y el levalorfan, deben utilizarse con precaución, porque pueden agravar la depresión respiratoria. Como la naloxona, no tiene acción sobre la respiración, es la droga de elección. La presencia de alcohol o de un barbitúrico, no impide el efecto del antagonista, y en casos de intoxicación mixtas el cuadro en gran parte mejora, debido al antagonismo de la depresión respiratoria que produce la naloxona. Los antagonistas tienen acción corta, 2hs., por ello es necesario observar al paciente para que no vuelva a caer en coma. Los efectos depresores

de los opiodes pueden persistir 24- 72 hs. y se han producido muertes por la supresión prematura del tratamiento con la naloxona.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción, metabolismo, excreción

Los opiodes se absorben por vía oral, aunque lo hacen más lentamente. Por esta vía sus efectos son menos intensos, pero más duraderos, estos agentes se absorben también por la mucosa nasal, y por los pulmones (la heroína puede ser administrada por inhalación del polvo). Las vías más comunes de administración de la morfina, son la s.c.; i.m.; e i.v..

La distribución de la morfina se hace rápidamente y se concentra en el hígado, bazo, pulmones, riñón, músculo estriado, y cerebro. No hay acumulación en los tejidos y a las 24 hs. la concentración es muy pequeña.

La metabolización es hepática y se hace a través de glucuronconjugación y sulfoconjugación, estos conjugados inactivos se encuentran en orina, y bilis.

La excreción se realiza por vía renal, principalmente, sobre todo las formas conjugadas, aunque también lo hacen pequeñas cantidades de morfina activa. El 90% de una dosis de morfina, se elimina en 48 hs. y el principal mecanismo es la filtración glomerular. También se eliminan por leche materna, aunque en pequeña cantidad.

La duración de la acción farmacológica de 10 mg. es de 4-5 hs. y en general para todos los opiodes. El comienzo de la acción es de 30 min. para la v.i.m., y de 60 min. para la v.s.c.

### Efectos indeseables:

Los opiodes pueden producir náuseas, vómitos, constipación, incremento de la presión del tracto biliar, disforia y confusión mental. Ocasionalmente puede observarse excitación e insomnio, principalmente en la mujer. Son raros los fenómenos alérgicos. Existe un marcado incremento a las acciones de la morfina en recién nacidos por lo que su uso debe ser restringidos en esa edad y en el momento del parto. Los pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden verse

agravados bruscamente con el uso de opioides.

#### **Interacciones con otras drogas:**

Los efectos depresores de la morfina pueden ser frecuentemente potenciados por los tranquilizantes mayores fenotiazínicos con el consiguiente riesgo de hipotensión ortostática lo mismo con los antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la MAO. La morfina incrementa el efecto depresor del alcohol y de los barbitúricos. Las pequeñas dosis de anfetamina o cocaína aumenta los efectos de la morfina en grado sustancial, lo mismo que el antihistamínico hidroxina por vía intramuscular.

#### **Usos terapéuticos**

**Dolor:** El empleo terapéutico más importante de los opioides es para aliviar dolores intensos, sobre todo dolores crónicos permanentes, aunque los dolores agudos intermitentes, también responden a dosis más elevadas.

Son analgésicos potentes en dolores traumáticos como fracturas y contusiones, dolores debido a compresiones nerviosas, como sucede en el cáncer, o por aumento de la presión interna de órganos huecos, como los cólicos intestinal, biliar y renal. En el cólico biliar o intestinal, como la morfina aumenta la presión por espasmo intestinal o del esfínter de Oddi, se debe utilizar meperidina, o un agente similar con escasas acciones a ese nivel.

En dolores breves como en procedimientos diagnósticos, citoscopia, manipulación ortopédica, entre otros, se usan agentes de acción corta como la meperidina.

En los pacientes terminales los opioides se asocian con amfetaminas, que mejoran el estado de ánimo, surten efectos analgésicos, y potencian la analgesia opiácea, también se obtienen efectos similares con la cocaína.

Los opioides se emplean comúnmente para controlar el dolor postoperatorio, se deben utilizar con precaución porque pueden entorpecer el reconocimiento de complicaciones, disminuir la efectividad de la tos, la ventilación respi-

ratoria, reducir la motilidad intestinal, y causar retención urinaria.

La cefalea es problema recurrente, que a veces refleja perturbaciones emocionales, en estos casos se puede utilizar la codeína, o propoxifeno u oxycodona, combinados con aspirina.

En analgesia obstétrica se deben elegir drogas de tipo meperidínico, que aseguran buena analgesia para la madre y menos peligro de depresión respiratoria para el feto.

**Tos:** Los opioides como la codeína, el dextrometorfán o dionina, son efectivos antitusivos. Ciertas formas de disnea suelen aliviarse mucho con la morfina sobre todo la producida en la insuficiencia ventricular izquierda aguda o en el edema pulmonar.

**Diarrea:** Los opioides siguen siendo los agentes más efectivos para tratar la diarrea, varios de ellos como el difenoxilato, loperamida, y difenoxina, se usan exclusivamente para este propósito.

**Anestesia:** Neuroleptoanalgesia o neuroleptoanestesia: se asocia un tranquilizante mayor, como un droperidol y un opioide como el fentanilo, para producir un tipo especial de anestesia. Aunque la respiración está tan deprimida que se requiere asistencia física, el paciente, conserva la conciencia. Los opioides se pueden administrar por vía intratecal o epidural para aliviar el dolor postoperatorio y crónico.

En la actualidad se utilizan en anestesiología el sufentanilo y el alfentanilo, como agentes analgésicos potentes.

#### **Otros agentes análogos de la morfina:**

**Meperidina:** Interacciona con todos los receptores opioides, si se compara con la morfina interacciona con más energía sobre los kappa receptores. En dosis tóxicas la meperidina a diferencia de la morfina causa excitación del SNC. y convulsiones. Cuando se utiliza por períodos prolongados, no causa estreñimiento tan marcado y produce menor espasmo del tracto biliar que la morfina. El uso

principal de la meperidina es la analgesia, no es útil para el tratamiento de la tos y la diarrea.

**Fentanilo:** Es 80 veces más potente como analgésico que la morfina. Es en particular un agonista  $\mu$  ( $\mu$ ). Generalmente se combina con el droperidol para producir anestesia general por vía intravenosa. Grandes dosis de fentanilo producen rigidez muscular, por las interacciones sobre la transmisión dopaminérgica en el cuerpo estriado, se antagoniza con la naloxona. El fentanilo generalmente se usa para anestesia.

Recientemente se ha introducido el fentanilo por vía transdérmica para el tratamiento del dolor crónico, evitando la vía parenteral. Debido a su corta vida media, la utilización de la vía transdérmica con formación de depósitos ha permitido una liberación sostenida por aproximadamente 72 horas. Se encuentra en 4 presentaciones con dosis crecientes (25, 50, 75 y 100  $\mu$ g de fentanilo por hora).

**Metadona:** Es principalmente un agonista  $\mu$ . Posee las mismas propiedades que la morfina solo que su vida media es más prolongada (1 a 1,5 días). La metadona se fija firmemente a distintos tejidos, incluso al cerebro, luego de la administración repetida hay acumulación gradual en los tejidos. Cuando se suprime la droga el síndrome de abstinencia es prolongado pero bastante leve por la lenta liberación de la droga desde el sitio de unión extravascular hacia la sangre. Posee una efectiva propiedad analgésica, es eficaz por vía oral, y por su acción prolongada puede ser útil para suprimir el síndrome de abstinencia en los adictos a la heroína.

**Propoxifeno:** Este agente tiene la mitad o dos terceras partes de la potencia de la codeína oral. Las combinaciones de propoxifeno y aspirina (como las de codeína y aspirina), producen mejor analgesia que cualquiera de estos dos agentes por sí solos.

En nuestro país se asocia generalmente a los siguientes AINES:

dextropropoxifeno + dipirona (Klosidol)  
dextropropoxifeno + paracetamol  
(Supragesic)

En dolores de moderada intensidad estas asociaciones son de frecuente utilización debido a que el dextropropoxifeno es un opioide con menor capacidad adictiva que los demás agentes del grupo.

**Difenoxilato y Loperamida:** Estos agentes son antidiarreicos. Se fijan a los receptores de cerebro e intestino homogenados, para producir sus acciones. Las dosis terapéuticas producen poco efecto subjetivo de tipo morfina, pero las dosis altas producen euforia y dependencia física. El difenoxilato es insoluble en agua, lo que evita su abuso por vía parenteral.

La loperamida en dosis altas se fija a la calmodulina inhibiendo así numerosas enzimas calcio dependientes, esta acción no es antagonizada por la naloxona. No se sabe si esta interacción con calmodulina contribuye a los efectos antisecretorios y antidiarreicos de la loperamida. El efecto secundario más común de la loperamida es el calambre abdominal. Se desarrolla escasa tolerancia al efecto constipante. La loperamida no se absorbe bien por vía oral y no penetra al cerebro. es una droga con poco potencial de abuso, incluso menor que el difenoxilato.

**Dextrometorfan:** Actúa centralmente elevando el umbral de la tos no tiene propiedades analgésicas ni adictivas. Posee propiedades semejantes a la codeína, es antitusivo, pero a diferencia de ésta produce menos perturbaciones subjetivas o gastrointestinales. Su toxicidad es muy baja, pero dosis altas pueden perturbar el SNC.

**Noscapina:** derivado benzilisoquinolínic con acciones antitusivas y escasas acciones sobre el S.N.C.

**Opiodes con acciones mixtas:** agonista-antagonista y agonistas parciales.

La mayoría de estas drogas se unen al receptor  $\mu$ , algunos son **antagonistas competitivos** del receptor  $\mu$ , es decir tienen afinidad por el receptor pero carece de actividad intrínseca. Otras drogas son agonistas parciales del receptor  $\mu$ , es decir que solo ejercen algunas acciones. Las drogas como nalorfina,

ciclazocina, y nalbufina son antagonistas competitivos del receptor  $\mu$ , (bloqueando los efectos de las drogas tipo morfina), pero son agonistas de los receptores  $\kappa$  y  $\sigma$ .

La pentazocina, es un débil antagonista  $\mu$ , y un potente agonista  $\kappa$ . La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores  $\mu$ . Numerosos estudios sugieren que los opiodes antagonistas de los receptores  $\mu$ , también poseen algunas propiedades antagonistas de los receptores  $\delta$ .

**Pentazocina:** Posee actividad agonista  $\kappa$  principalmente, produce analgesia, sedación y ligera depresión respiratoria. La analgesia que produce difiere un poco a la de la morfina, probablemente por su actividad  $\kappa$ . En dosis altas activa receptores  $\sigma$  y produce efectos psicomiméticos y disfóricos. La pentazocina, posee una débil actividad antagonista opiácea (50 veces menos potente que la nalorfina). No antagoniza la depresión respiratoria de la morfina, pero en morfinómanos la pentazocina, puede precipitar un síndrome de abstinencia, ya que posee algunas acciones antagonistas de los receptores  $\mu$ . La pentazocina se utiliza principalmente como analgésico.

**Buprenorfina:** posee actividad agonista parcial del receptor  $\mu$ . La buprenorfina se disocia con lentitud, del receptor opiode, esto hace difícil el antagonismo por la naloxona, una vez producida la depresión respiratoria. Se absorbe bien por todas las vías, incluso la vía sublingual, esta vía permite una satisfactoria analgesia postoperatoria.

## ANTAGONISTAS OPIOIDES

Las acciones farmacológicas de los antagonistas totales, dependen de la administración previa de otro agente agonista, de su perfil farmacológico, y del grado de dependencia física a esa sustancia, ya que estos antagonistas carecen prácticamente de acciones farmacológicas propias. Estos agentes son útiles en el tratamiento de la sobredosis de opiodes. A medida que se adquieran más conocimientos sobre el papel de los opiodes endógenos en los diferentes estados fisiopatológicos (como en el shock o en ciertas formas

de stress) surgirán nuevas indicaciones terapéuticas para estos agentes.

La **naloxona** es un antagonista total de todos los receptores opiodes, aunque algunos efectos de la activación de los receptores  $\sigma$  no son totalmente bloqueados. La naloxona es un alcaloide 14-OH derivado de la tebaína. En el hombre, dosis de 12mg. por vía subcutánea no producen efectos subjetivos ni dependencia física, y 24mg. solo causa ligera somnolencia, en la intoxicación por opiodes se usan dosis de 0.4 a 0.8 mg. por vía I.V. o I.M. Un mg. de naloxona antagoniza los efectos de 25mg. de heroína. En pacientes con depresión respiratoria producida por opiodes, la naloxona aumenta la frecuencia respiratoria en 1 a 2 minutos, lo mismo sucede con los efectos sedantes; la presión arterial si estaba deprimida se vuelve normal.

La duración de los efectos antagonistas depende de la dosis pero suele ser de 1 a 4 hs. El antagonismo de los opiodes por la naloxona, se acompaña frecuentemente de un fenómeno de rebote excesivo (overshoot), por ejemplo la frecuencia respiratoria deprimida por los opiodes, se hace transitoriamente mayor que la previa a la depresión. Para provocar síndrome de abstinencia en sospechosos se administran pequeñas dosis de naloxona (0.5 mg.).

**Absorción, destino y excreción:** Los efectos de la **naloxona** se ven en forma inmediata luego de su administración intravenosa. Se metaboliza en el hígado, principalmente por conjugación con ácido glucurónico. Su acción dura 1 a 4 horas, su vida media plasmática es de aproximadamente 1 hora. Si se administra por vía oral se metaboliza tan rápido en su primer paso por el hígado que tiene 50 veces menos potencia que por vía parenteral.

La naloxona altera la analgesia producida por placebo y acupuntura, ya que en éstas situaciones se liberan encefalinas. La naloxona puede incrementar los niveles plasmáticos de LH y FSH y disminuir los de prolactina y somatotrofina, ya que los opiodes endógenos modulan la función hipofisaria. La naloxona puede antagonizar la analgesia producida por el óxido nítrico, algunos de los efectos depresores del pentobarbital y del diazepam; tam-

bién antagoniza la depresión respiratoria de distintas etiologías (depresión respiratoria del recién nacido, apnea del mal asmático, depresión respiratoria producida por barbitúricos, etc), en todos estos procesos están involucrados los péptidos opioides endógenos.

**Naltrexona;** Es un alcaloide semejante a la naloxona. Tiene la ventaja que puede administrarse por vía oral y sus efectos son duraderos, produce bloqueo por 72 hs. Se utiliza en dosis 0.5 mg/día, para el tratamiento de la dependencia de la heroína. La naltrexona es mucho más potente que la naloxona y dosis orales de 100 mg. bloquean durante 48 hs. los efectos de 25mg. de heroína (administrada por v.i.v.).

**Diprenorfina:** Es el antagonista de mayor actividad conocido hasta ahora. Se conoce poco de su farmacología y sólo se utiliza para experimentación.

#### **Usos terapéuticos de los antagonistas:**

Como se vio anteriormente, los antagonistas están indicados en la intoxicación por opiodes,

en la depresión respiratoria, en el diagnóstico de la dependencia física de los opiodes, y como agentes terapéuticos en los usuarios compulsivos de opiodes. Todavía no se ha establecido su utilidad potencial en el shock y otros trastornos, en los cuales intervienen los péptidos endógenos. Los antagonistas opiodes ejercen efectos espectaculares en la depresión respiratoria inducida por opiodes en el adulto. También reducen la depresión respiratoria neonatal por administración de opiodes a la madre (se administran 10 microgramos /kg. de naloxona en la vena umbilical después del parto).

Los antagonistas también se emplean para prevenir la recaída en individuos dependientes de heroína o análogos. El empleo prolongado de un antagonista permite extinguir la abstinencia condicionada, que es la responsable de la tendencia de los adultos de usar nuevamente la droga, la naltrexona es la droga de elección en estos casos, ya que se administra por vía oral y producen efectos prolongados.