

ARTÍCULO DE REVISIÓN



FARMACOLOGÍA DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

Dr. Mario Villarejo-Díaz,* Dr. José Ramón Murillo-Zaragoza,† Dr. Hilario Alvarado-Hernández‡

RESUMEN

La investigación en el área de los receptores opioides y de los agonistas y antagonistas de los receptores de opioides es un proceso activo. El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de varias técnicas en anestesia, control del dolor postoperatorio y en las clínicas de dolor. En la práctica de la anestesia su administración debe ajustarse en el tiempo para coincidir con la estimulación anestésica y quirúrgica máximas y su uso en el tratamiento del dolor crónico y en las enfermedades terminales requiere del conocimiento farmacocinético y farmacodinámico esencial de estos agentes.

En esta revisión se presenta la información reciente sobre la farmacología de los analgésicos opioides agonistas y de sus antagonistas que se utilizan en anestesia y clínica del dolor. Se describen las tres familias de opioides endógenos; las encefalinas, endorfinas y dinorfinas, y se menciona su distribución y su interacción con los receptores de opioides. Se señalan las relaciones estructurales y función en el hombre de las tres clases principales de receptores de opioides: *mu*, *kappa* y *delta*, lo mismo que las propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de sus agonistas y antagonistas selectivos. Asimismo, se describen las características farmacodinámicas y los probables mecanismos de acción de los analgésicos opioides naturales, sintéticos, semisintéticos y de sus antagonistas. Finalmente, se mencionan los efectos indeseables y las principales interacciones farmacológicas de estos compuestos. Solamente se emplean los nombres genéricos de estos fármacos.

Palabras clave: Farmacología, farmacocinética, farmacodinamia, analgésico, opioides, receptores, agonista y antagonista.

ABSTRACT

Research in the area of opioid receptors and opioid receptor agonists and antagonists is an ongoing process. The use of opioids analgesics represents the mainstay of several anesthesia techniques, postoperative pain control and pain centers. In anesthesia their administration should be timed to coincide with the maximal surgical and anesthetic stimulation. They are used in chronic pain treatment and other pain syndromes which requires the pharmacokinetic and pharmacodynamic essential knowledge of this drugs. This review presents an update information about opioid analgesics agonists and antagonists pharmacology that are used in anesthesia and pain centers. It describes three opioids endogenous families: enkephalins, endorphins and dynorphins, it also elucidate its distributions and interaction with opioid receptors.

Structural relations and functions in human of the three principal opioid receptors: mu, kappa and delta are mentioned. At the same time emphasize agonists and selective antagonists pharmacokinetic and physicochemical properties. Pharmacodynamic characteristics and mechanism of action of natural opioid, synthetic, semisynthetic and antagonists drugs, are also explained. Finally, adverse effects and pharmacological interactions of this compounds are mentioned. Only generic drug names are used.

Key words: Pharmacology, pharmacokinetic, pharmacodynamic, opioid, analgesic, receptors, agonist and antagonist.

* Profesor Farmacología y Anestesia. División de Estudios Superiores Facultad de Medicina, UNAM-IMSS.

† Profesor del Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM.

‡ Coordinador del Departamento de Anestesiología. Hospital Metropolitano. Grupo Ángeles.

Dirección para correspondencia:

Dr. Mario Villarejo Díaz. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad Universitaria, D.F.

INTRODUCCIÓN

El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de diversas técnicas en anestesia y control del dolor postoperatorio, así como en el tratamiento del dolor crónico y en las enfermedades terminales en clínicas del dolor. La elección del agente, vía y velocidad de administración debe basarse en el conocimiento farmacocinético y farmacodinámico de estos fármacos. En esta revisión se presenta la información farmacológica actualizada de los receptores opioides y de los analgésicos opioides naturales, semisintéticos y sintéticos, así como de sus antagonistas selectivos. Sólo se hace referencia a la información clínicamente relevante y no controversial sobre este tema.

HISTORIA

Se sabe del empleo de extractos del opio desde hace unos 5,000 años, habiéndose utilizado sus propiedades analgésicas, antidiarreicas y su acción antitusígena. El opio se obtiene de la planta solanácea *Papaver somniferum*; sumerios, egipcios y griegos la usaron dándole diferentes nombres: opio, láudano, elixir paregórico, mandrágora, etc. Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de la amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto de Eresos del siglo III a.C. La palabra "opio", por sí misma, deriva del nombre griego que significa "jugo", y el fármaco se obtiene del exudado lechoso que se extrae mediante un corte hecho al tallo de la amapola o adormidera *Papaver somniferum*. Los médicos árabes eran personas versadas en las aplicaciones del opio; los comerciantes árabes introdujeron el opio en Oriente, en donde se empleaba principalmente para el control de las disenterías. Se atribuye a Paracelso (1493-1541) el haber puesto en boga de nuevo el uso del opio en Europa después de haber caído en descrédito a causa de su toxicidad. A mediados del siglo XVI se referían muchas de las aplicaciones del opio. En 1680, Sydenham describió: "...De todos los remedios que se ha servido el Todopoderoso dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio".¹

En 1806, el químico alemán Friederich Sertürner aisló por primera vez el principio activo del opio dándole el nombre de morfina, en referencia a Morfeo, dios de los sueños en la literatura griega. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos (*Cuadro II*). Después del descubrimiento de la morfina sobrevino pronto el aislamiento de otros alcaloides del opio (la codeína por Robiquet en

1932, la papaverina por Merck en 1848). Hacia mediados del siglo XIX empezó a disseminarse por todo el mundo médico el empleo de alcaloides puros, en lugar de los preparados de opio en bruto.

Con la finalidad de contar con agentes más seguros y eficaces, con menos efectos indeseables y reducir su potencial de adicción, los farmacólogos y los químicos han contribuido con el desarrollo de una nueva generación de analgésicos opioides con propiedades agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros.²

A continuación se mencionan los antecedentes históricos más importantes sobre este tema.

En 1864, J.N. Von Nussebaum en Munich, administra morfina en el preoperatorio con la finalidad de prolongar la acción del cloroformo. La heroína (diacetilmorfina) se introduce en 1898, pero su uso se abandona rápidamente debido a su elevado potencial de adicción. En 1938 se sintetiza la meperidina por la industria alemana Hoechst, producto de la investigación de Schumann y Eisleb. Con el desarrollo de la meperidina se dispone del primer analgésico opioide completamente sintético y se inician las investigaciones clínicas sobre el uso de este fármaco, en lugar de la morfina, como analgésico básico para anestesia intravenosa.

Los antagonistas de los receptores de los opioides, naloxona y naltrexona se introducen en el año de 1940. En 1949, Laborit de Francia puso en duda el concepto clásico de que la anestesia general puede proteger a un organismo del dolor quirúrgico por depresión de los centros corticales y subcorticales (únicamente). Introdujo un nuevo concepto basado en el bloqueo selectivo, no sólo de la corteza cerebral sino del hipotálamo y ciertos mecanismos autónomos celulares y endocrinos que normalmente se activan en respuesta al estrés. Diseñó el "cóctel lítico" consistente en la combinación de cloropromacina, prometacina y meperidina. Cuando se utilizaba ese método, que se denominó ganglioplejía o neurolepsia, asociado con enfriamiento físico, se obtenía un estado de "hibernación artificial" y podía practicarse la operación sin la administración de anestésicos convencionales.

La neurolepsia se define como la supresión hipotalámica cortical y central. El estado de neurolepsia describe un estado físico; difiere de la anestesia, que se refiere a un cambio fisiológico, ambos bajo control por el anestesiólogo. Estos términos ya habían sido ideados por Oliver Wendell Holmes en 1846 cuando se le pidió que denominara el estado de narcosis producido por el éter, utilizado exitosamente por W.T.G. Morton el 16 de octubre de 1846 (descubrimiento de la anestesia).

J. DeCastro propuso por primera vez el término de neuroleptoanalgesia para describir un estado de indiferencia e inmovilización, llamado mineralización, producido por la administración combinada del fármaco neuroléptico (ataráxico) haloperidol y el analgésico opioide fenoperidina.

El citrato de fentanilo fue desarrollado y sintetizado en 1961 en los laboratorios Janssen de Bélgica, bajo la dirección del doctor Paul Janssen. A pesar de que en la actualidad se cuenta con nuevos analgésicos opioides, la morfina y el fentanilo siguen siendo el “estándar de oro” en anestesia y se toman como el prototipo para la comparación de los nuevos analgésicos opioides introducidos para uso clínico. El mismo Janssen sintetiza e introduce en 1963 el dehidrobenzoperidol (droperidol). En ese mismo año, DeCastro y Mundeller popularizan la técnica de la neuroleptoanalgesia con la combinación de fentanilo-droperidol. Los pacientes que reciben además una mezcla variable de óxido nitroso-oxígeno, asociados a droperidol-fentanilo, no sólo presentan analgesia y sedación sino también pérdida del conocimiento (se anestesian). Para definir este estado se emplea el término neuroleptoanestesia. El droperidol tenía características farmacocinéticas (inicio lento y vida media prolongada) incompatibles con el fentanilo, por lo que su empleo se encuentra actualmente abandonado, además podía desencadenar el “síndrome neuroléptico.”

En 1973, se descubren en el sistema nervioso central de animales y en el hombre los receptores opioides y en 1975 se identifican los ligados endógenos para estos receptores.^{2,3} Con estos descubrimientos se inicia una extensa investigación en este campo dando como resultado un conocimiento más amplio acerca de los mecanismos neurofisiológicos y bioquímicos del dolor, asimismo se logra identificar las vías anatómicas ascendentes y descendentes y otras substancias neurotransmisoras que intervienen en la neuromodulación del dolor.⁴ Conjuntamente con estos avances en las neurociencias, los farmacólogos se dan a la tarea de desarrollar y sintetizar una gran variedad de agentes que interactúan con los receptores opioides. Algunos de estos fármacos se reseñan a continuación.

En 1974 se sintetiza e introduce el sufentanilo, que al igual que el fentanilo es un derivado de la fenilpiperidina, pero con un mayor grado de afinidad por los receptores opioides y 10 veces más potente que el fentanilo. En 1976 se introduce el alfentanilo, analgésico opioide de rápido principio de acción y corta duración, pero menos potente que el fentanilo.

Stanley propone en 1978 el uso del fentanilo como agente anestésico primario en cirugía cardíaca, demostrando que grandes dosis (hasta de 175 mg/kg), se asociaban con mínima respuesta a los estímulos del estrés quirúrgico y una mejor estabilidad hemodinámica que con la anestesia con morfina. El remifentanilo es otro derivado fenilpiperidínico recientemente introducido en anestesia. El remifentanilo tiene un perfil farmacocinético único que le confiere un uso específico en las técnicas de infusión continua en anestesia. Además de su parentesco estructural con la familia de los fentanilos, posee un enlace éster susceptible de ser metabolizado por las colinesterasas plasmáticas y tisulares, lo que le confiere una vida media terminal ultracorta de sólo 10 minutos.

Otros analgésicos opioides han sido desarrollados e introducidos para uso en anestesia y clínica del dolor en los últimos 15 años.⁵ El butorfanol es un agente agonista-antagonista. 2 o 3 mg de butorfanol producen analgesia equivalente a 10 mg de morfina u 80 mg de meperidina. La nalbufina es otro analgésico de acción mixta agonista/antagonista, con acciones equipotentes a la morfina, la buprenorfina es un opioide semisintético, considerado un agonista parcial de los receptores *mu*, es un derivado de la tebaína, 25 a 50 veces más potente que la morfina (debido a su elevada liposolubilidad). La dezocina es una aminotetralina, con acciones agonista-antagonista; su potencia y la duración de su efecto analgésico son semejantes a los de la morfina. El tramadol es un análogo sintético de la codeína, este nuevo agente produce analgesia a través de una acción agonista débil sobre los receptores *mu* y además mediante el bloqueo de la recaptura de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC).

TERMINOLOGÍA

Los **opiáceos**, en sentido farmacológico estricto, es un término que se aplica a las substancias derivadas del opio, y en este grupo se encuentra la morfina, la codeína y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivados de ellas y de la tebaína, otro componente del opio. El término **opioide** es más amplio, pues se aplica a todos los agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos opioides naturales y sintéticos. La palabra **endorfina** es un término genérico que se refiere a las tres familias de péptidos opioides endógenos: **encefalinas, endorfinas y dinorfinas**.⁵

El término **narcótico**, deriva de la palabra griega que significa “estupor”. En una época se aplicó a cualquier fármaco que indujera sueño, pero más tarde se le relacionó con los opioides analgésicos potentes. Hoy se utiliza

za cada vez más con una connotación legal, para referirse a una gran variedad de substancias que son motivo de abuso y que generan fármacodependencia. En este artículo de revisión, se utilizará el término de analgésicos opioides para referirse a las substancias endógenas y agentes exógenos naturales y sintéticos que se emplean en la práctica de la anestesia y clínica del dolor. El término narcótico es confuso y carece de utilidad en el contexto farmacológico actual, por lo que se sugiere no utilizarlo.

OPIOIDES ENDÓGENOS

En 1975, se identifican por primera vez las substancias endógenas en diversas estructuras del sistema nervioso central de varias especies animales y en el hombre, designándosele con el nombre genérico de **opioides endógenos**. El término opioide es derivado de la palabra griega opio que hace referencia al jugo de la amapola *Papaver somniferum*. Terenius y Wahlstrom por un lado, y Hughes por otro, describieron la presencia en cerebro de una sustancia endógena que parecía comportarse como un ligando (agonista) de los receptores opioides. Más adelante, Hughes y Kosterlitz identificaron en el encéfalo del cerdo dos pentapéptidos, a los que designan con el nombre de encefalinas.^{6,7} Como la secuencia de aminoácidos es prácticamente la mis-

ma y sólo difieren en el aminoácido terminal se les llama metionina-encefalina (met-enc = Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) y leucina -encefalina (leu-enc = Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu) respectivamente. En 1976 Guillemin identificó y aisló la beta endorfina. En 1980, Goldstein identificó la dinorfina.⁸

Se han identificado tres familias distintas de péptidos opioides endógenos: **encefalinas**, **endorfinas** y **dinorfinas**. Cada familia deriva de un polipéptido precursor diferente y tiene una distribución anatómica característica. Estos precursores se designan con los nombres de proencefalina (también llamada proencefalina A), pro-opiomelanocortina (POMC) y prodinorfina (también llamada proencefalina B). La POMC se fracciona en el organismo mediante procesos enzimáticos y da origen a la hormona estimulante de los melanocitos (HEM), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y *beta*-lipotropina (*b*-LPH); dentro de la secuencia de los 91 aminoácidos que contiene la *b*-LPH se encuentra la *beta*-endorfina y la HEM.

La prodinorfina produce más de 7 péptidos que contienen la secuencia de aminoácidos de la leucina-encefalina, entre ellos la dinorfina A (1-17), que se puede segmentar más aún hasta dinorfina A (1-8), dinorfina B (1-13) y *alfa* y *beta*-neoendorfina, que difieren entre sí sólo por un aminoácido. El cuadro 1, muestra los precursores y las tres familias de péptidos opioides endógenos.

Cuadro 1. Péptidos opioides y sus precursores.

| Precrusos | Péptidos | Estructuras |
|---|--|--|
| Proencefalina (Proencefalina A) | Metionina-Encefalina Leucina-Encefalina Heptapéptido Octapéptido | Tir-Gli-Gli-Fen-Met Tir-Gli-Gli-Fen-Leu Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Arg-Fen Tir-Gli-Gli-Fen-Met-Arg-Gli-Leu |
| Pro-opiomelanocortina | Alfa-Endorfina Delta-Endorfina Beta-Endorfina ACTH Alfa-MSH Beta-MSH Delta-MSH | Tir-Gli-Gli-Fen-Met-(1-16) Tir-Gli-Gli-Fen-Met-(1-17) Tir-Gli-Gli-Fen-Met-(1-31) |
| Pro-Dinorfina (Proencefalina B) | Alfa-Neo-Endorfina Beta-Neo-Endorfina Dinorfina A Dinorfina A Dinorfina B | Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-(1-10) Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-(1-9) Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-(1-17) Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-(1-8) Tir-Gli-Gli-Fen-Leu-(1-13) |

DISTRIBUCIÓN DE PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS

Los péptidos opioides no se confinan solamente al sistema nervioso central (SNC).⁵ La distribución de péptidos a partir de la POMC es relativamente limitada dentro del SNC, detectándose concentraciones altas en el núcleo arqueado, que se continúan con amplitud hacia las áreas límbica y del tallo encefálico y hacia la médula espinal.⁹ La distribución de la POMC corresponde a ciertas áreas del encéfalo humano en las que la estimulación eléctrica puede aliviar el dolor.¹⁰ Los péptidos derivados de la POMC se encuentran tanto en la parte intermedia como en la parte distal de la glándula hipófisis, así como en las células insulares del páncreas.

Los péptidos derivados de la prodinorfina y de la proencefalina se encuentran distribuidos por todo el SNC, y en muchos casos se les encuentra juntos. Aunque cada familia de péptidos suele estar localizada en grupos diferentes de neuronas, en ocasiones se expresa más de una familia dentro de la misma neurona.¹¹ Tiene implicación muy especial el que los péptidos de la proencefalina se encuentren en áreas del SNC que están relacionadas con la percepción del dolor (láminas I y II de la médula espinal, núcleo trigémino espinal y substancia gris periacueductal).¹² Participan también en la modulación de la conducta afectiva, distribuyéndose en las siguientes estructuras; amígdala, hipocampo, locus ceruleus y corteza cerebral. En la regulación del control motor (núcleo caudado y globus pálido). Se distribuyen y participan también en la regulación del sistema nervioso autónomo (en bulbo raquídeo) y en la eminecia media modulan funciones neuroendocrinas.

Aunque hay muy pocos fascículos de fibras encefalíngicas largas, estos péptidos se encuentran ante todo en las interneuronas con axones cortos. Los péptidos derivados de la proencefalina se hallan también en la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y las glándulas exocrinas de estómago e intestinos.

Biosíntesis, transporte, depósito, liberación y metabolismo de los péptidos opioides

Los precursores de los péptidos opioides son sintetizados en los cuerpos neuronales, siendo divididos en pequeños péptidos a lo largo de su migración axonal. A nivel de la terminación axonal, los péptidos son almacenados en vesículas y liberados en respuesta a ciertos estímulos. Los péptidos opioides endógenos ejercen una acción inhibitoria de su propia liberación, a través de autorreguladores presinápticos (retroalimentación negativa).¹³ Estos efectos presinápticos de las neuronas encefalíngicas podrían ofrecer al menos en

parte, una explicación de los efectos analgésicos paradógicos de la naloxona, observados en circunstancias especiales.

El metabolismo o inactivación de los péptidos opioides endógenos es de naturaleza enzimática y en él participan aminopeptidasas y carboxipeptidasas.

Por otro lado, aunque los péptidos opioides endógenos parecen actuar como neurotransmisores, moduladores de la neurotransmisión o neuro-hormonas, su función fisiológica (en ausencia de estrés o presencia de dolor) no ha podido dilucidarse en toda su extensión.

RECEPTORES DE OPIOIDES

En 1973, tres grupos de investigación trabajando en forma separada con analgésicos opioides agonistas y antagonistas radiomarcados identifican "la familia" de los receptores opioides en el sistema nervioso central y periférico de animales y en el hombre.^{13,14} Los receptores opioides resultan ser los sitios específicos con los cuales interactúan los agonistas opioides endógenos y exógenos y sus antagonistas para exhibir sus acciones y efectos clínicos (ver adelante relación estructura-actividad).

Existen datos convincentes que demuestran que el SNC tiene cuando menos tres clases principales de receptores de opioides, designados *mu*, *kappa* y *delta*, también se cuenta con fuerte evidencia que indica la presencia de varios subtipos de receptores de cada clase.^{5,13,14} Los estudios de fijación en receptores demuestran perfiles de selectividad diferentes para cada clase, en tanto que los estudios funcionales han establecido sus perfiles farmacológicos. Además, los estudios autoradiográficos han demostrado distribuciones únicas para cada clase de receptor dentro del encéfalo y la médula espinal. En el pasado, la designación de un receptor opioide único se basó en estudios con la naloxona, que es un antagonista de todos los subtipos de receptores de opioides.

RECEPTORES MU

La mayor parte de los opioides utilizados en clínica son relativamente selectivos por los receptores *mu*, lo que refleja su similitud con la molécula de morfina. Sin embargo, es importante señalar que los fármacos que son relativamente selectivos en dosis estándar interactúan con subtipos adicionales de receptores cuando se administran en dosis suficientemente altas, lo que sugiere posibles cambios en su perfil farmacológico.^{14,15} Algunos fármacos, en particular los agonistas y los antago-

nistas mixtos interactúan con más de una clase de receptor en las dosis clínicas habituales. Son de interés particular las acciones de estos fármacos, puesto que pueden actuar como agonistas en un receptor y antagonistas en otro.

Los receptores *mu* se definieron al principio por su afinidad con la morfina. No se han establecido otros ligandos endógenos para este receptor, pero varios de los péptidos opioides interactúan con los receptores *mu*. La beta-endorfina tiene gran afinidad con los receptores *mu*, que también poseen gran afinidad por las encefalinas. Del mismo modo, la dinorfina A se fija con gran avidez a los receptores *mu*, pero no tanto como a los receptores *kappa*.

Diversos grupos de investigación han identificado morfina endógena en el encéfalo, lo que plantea la posibilidad de que pueda ser el ligando natural de este sitio. Aunque se han desarrollado agonistas muy selectivos para los receptores *mu*, los antagonistas han sido de máxima utilidad para definir los efectos farmacológicos de los receptores *mu*. La morfina y otros agonistas de los opioides del tipo de la morfina producen analgesia primordialmente por interacción con los receptores *mu* de los opioides. Otras consecuencias de la activación de los receptores *mu*, incluyen depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal y sensación de bienestar y placer (euforia).

Con el empleo de antagonistas altamente selectivos para los receptores *mu*, se ha demostrado la presencia en el SNC de más de un subtipo de receptores *mu*. La beta-funaltrexamina bloquea con carácter irreversible a los receptores *mu2* (a nivel raquídeo), en tanto que la naloxonazina antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor *mu*, denominado *mu1* (localizado a nivel suprarraquídeo). Con el empleo de estos antagonistas, los investigadores han establecido en modelos animales, que la morfina puede desencadenar analgesia a nivel raquídeo, acción mediada por los receptores *mu2*, o bien a nivel suprarraquídeo a través de los receptores *mu1*. Sin embargo, cuando se administra morfina por vía parenteral actúa de manera relevante en los receptores suprarraquídeos *mu1*. Tanto la depresión respiratoria como el estreñimiento por inhibición del tránsito gastrointestinal, son efectos indeseables de la morfina y algunos fármacos morfinomiméticos que se consideran son mediadas a través de los receptores *mu2*.

RECEPTORES KAPPA

Los receptores *kappa* producen analgesia a nivel raquídeo, y la dinorfina A es el ligando endógeno más

selectivo del receptor *kappa*. Sin embargo, se han propuesto varios subtipos del receptor *kappa* mediante estudios de fijación con agonistas y antagonistas en animales de experimentación.¹⁴ El compuesto U50,488H es un agonista que marca de manera selectiva al subtipo de receptor *kappa 1*, en tanto que la nor-binaltorfimidina resulta ser el antagonista específico de éste receptor. La administración raquídea de U50,488H produce analgesia en modelos animales. La dinorfina A es el ligando endógeno para el receptor *kappa 1*. Por otro lado, mediante estudios de fijación se propuso al subtipo de receptores *kappa 2*, pero aún no han podido dilucidarse sus propiedades farmacológicas. También mediante estudios de fijación se ha identificado el subtipo de los receptores *kappa 3*, y se han establecido con cierta claridad sus propiedades farmacológicas. A diferencia de los receptores *kappa 1*, que producen analgesia a nivel raquídeo, los receptores *kappa 3* suprimen el dolor por medio de mecanismos suprarraquídeos. Los receptores *kappa 3* corresponden a los receptores del agonista-antagonista nalorfina propuestos por varios investigadores. Aunque los efectos farmacológicos de los receptores *kappa 3* se corrigen con relativa facilidad mediante la administración de diversos antagonistas de los opioides, no se han identificado antagonistas selectivos del receptor *Kappa 3*.

Los fármacos que interactúan de manera selectiva con los receptores *kappa* producen una analgesia que no disminuye en los animales que se han vuelto tolerantes a los agonistas *mu*. Actúan principalmente a nivel de la médula espinal, y producen miosis y depresión respiratoria similar a los agonistas *mu*. En vez de euforia, los agonistas *kappa* tienen efectos psicotomiméticos disfóricos (sensaciones de desorientación, miedo, ansiedad y despersonalización).

RECEPTORES DELTA

Las encefalinas resultan ser los ligandos endógenos de los receptores *delta*. Varios investigadores han logrado producir analgesia dental a niveles tanto raquídeo como supraespinal, si bien el sistema espinal parece estar más involucrado en este proceso. Se han identificado y propuesto dos subtipos de receptores *delta* de los opioides, con base en su sensibilidad diferencial para el bloqueo por diversos antagonistas selectivos.^{14,15} El compuesto sintético D-pen2-D-pen5-encefalina (DPDPE) es un agonista con mayor afinidad por el subtipo de receptores *delta 1*, en tanto que la deltorfina es un agonista que se fija preferentemente a los receptores *delta 2*. El naltrindol es un antagonista altamente selectivo de los receptores *delta 1*,

en tanto que el análogo benzofurano del naltrindol (NTB) es el antagonista selectivo de los receptores *delta* 2.

No están claras las consecuencias de la estimulación de los receptores *delta* de los opioides con la morfina, y agonistas de los opioides del tipo de ésta en el ser humano.¹⁶ Sin embargo, la estimulación de los receptores *delta* produce analgesia y efectos de refuerzo positivo (potenciación) a nivel de los sitios suprarraquídeos, y antinocicepción para los estímulos térmicos a nivel de los sitios raquídeos.

OTROS RECEPTORES OPIOIDES

Desde el descubrimiento de los receptores opioides se tuvo la sospecha de que no se trataba de una familia uniforme de receptores, sino más bien de una "superfamilia" de receptores de péptidos opioides.^{12,14} Se dispone de suficiente evidencia experimental y clínica de que cuando menos existen tres clases (y sus respectivos subtipos) de receptores que participan y modulan la analgesia. El receptor *mu* fue primeramente designado con base a su conocido agonista, la morfina; y fue asociado con analgesia, miosis y depresión respiratoria. El receptor *kappa* fue designado con base a los estudios de un agonista conocido, la ketocicloazocina, el cual también produce analgesia pero con menos depresión respiratoria que morfina. El receptor *delta* identificado inicialmente en el vaso deferente del ratón, tiene acciones similares al receptor *mu* y sus agonistas (ligandos endógenos) son las encefalinas. Los receptores *kappa*, *mu* y *delta* comprenden respectivamente el 50%, 40% y 10%, de los receptores opioides espinales.

Otros receptores opioides han sido propuestos: el receptor *epsilon* que muestra una notable especificidad por la beta endorfina (ligando endógeno). El receptor *epsilon* exhibe acciones similares al receptor *mu*. El compuesto sintético SKF 10,047 fue utilizado para designar las propiedades del receptor *sigma*, el cual está asociado a la producción de excitación y disforia pero muestra pobre efecto analgésico. El receptor *sigma* resulta muy interesante pues su acciones no son revertidas (antagonizadas) por la naloxona. La evidencia sugiere que los receptores *sigma* son los receptores para la fenciclidina, también conocido como polvo de ángel o PCP. En resumen los receptores opioides más estudiados en función de la analgesia son: *mu*, *kappa* y *delta*.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los analgésicos opioides de importancia en anestesia y clínica del dolor pueden ser clasificados en tres gru-

pos, con base en el origen químico de cada agente.^{5,14} Así contamos con tres clases de opioides distribuidos en la siguiente forma: Alcaloides Naturales del Opio, Derivados Semisintéticos de los Alcaloides del Opio y Opioides Sintéticos. El cuadro 2 muestra la clasificación de los analgésicos opioides de interés en la práctica de la medicina, anestesia y clínica del dolor con base en la naturaleza química de estos fármacos.

El opio se obtiene de las cápsulas de las semillas no maduras de la adormidera *Papaver somniferum*. En la práctica actual de la anestesia se dispone de una gran variedad de agentes con propiedades farmacológicas semejantes a las de la morfina, pero no se ha demostrado que ninguno sea clínicamente superior para aliviar el dolor. Por tanto, la morfina y el fentanilo son el "estándar de oro" y se conservan como el patrón de comparación de los nuevos analgésicos que se emplean en anestesia y clínica del dolor.

Por otro lado, también existen otras clasificaciones de los analgésicos opioides que no aluden a su origen químico, sino que se hace énfasis al tipo de interacción farmacológica y efectos que exhiben a través de los receptores opioides, o hacen referencia al grado de potencia (relación dosis-efecto) que expresan clínicamente. Los analgésicos opioides desde el punto de vista funcional y farmacológico se clasifican según su acción y efectos sobre el tipo de receptor en donde se fijan e interactúan, de esta manera se dividen en fármacos **agonistas** (morfina, y algunos fármacos semisintéticos y sintéticos); **agonistas parciales** (buprenorfina); **agonistas-antagonistas** (butorfanol, nalbufina, pentazocina y dezocina); y **antagonistas** (naloxona y naltrexona). El cuadro 2 muestra la categorización de los analgésicos opioides con base en su acción y efecto sobre los receptores opioides.

Otra clasificación describe a los analgésicos opioides como "débiles" o "fuertes".⁵ Esta clasificación es la más sencilla porque sólo la codeína y el propoxifeno son considerados débiles; mientras que el resto de los analgésicos opioides son considerados como fuertes (algunos autores incluyen a la oxicodeona e hidrocodona como opioides débiles).

RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Una vez identificados y aislados los receptores opioides, la investigación se puede complementar mediante procedimientos bioquímicos y fisicoquímicos plenamente establecidos con la finalidad de determinar las relaciones estructura-actividad y la conformación de la su-

Cuadro 2. Clasificación de los analgésicos opioides.

Alcaloides naturales del opio

Derivados del fenantreno:

Morfina
Codeína

Derivados de la benzilisoquinolina:

Papaverina
Tebaína

Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio

Derivados de la morfina:

Oximorfona
Hidromorfona
Heroína (diacetilmorfina)

Derivados de la tebaína:

Buprenorfina
Oxicodona

Derivados de la codeína:

Tramadol

Opioides sintéticos

Morfinanos:

Levorfanol
Nalbufina
Naloxona
Naltrexona

Fenilheptilaminas:

Metadona
Propoxifeno

Fenilpiperidinas:

Meperidina
Fentanil
Sufentanil
Alfentanil
Remifentanil

Otra manera de obtener información sobre los receptores es mediante procedimientos directos (bioquímicos o fisicoquímicos). Algunos de los métodos para el estudio de la forma de interacción fármaco-receptor son los siguientes: resonancia del spin electrónico, fluorescencia y otras técnicas espectrofotométricas. La ultracentrifugación analítica y la microfotografía electrónica de alta resolución proporcionan información acerca de su tamaño, forma y densidad del receptor. La resonancia magnética nuclear y la cristalográfica por rayos-X proporciona datos con los que se puede deducir su estructura secundaria o terciaria. Por último, el análisis secuencial establece la estructura primaria de la macromolécula (o receptor).

Estudios de REA con una serie de compuestos analgésicos opioides dan por resultado una gran cantidad de material para deducir las propiedades del receptor que interviene en su capacidad de aliviar el dolor. Se sabe que los analgésicos opioides actúan en las vías de dolor del sistema nervioso central y que todos los congéneres estudiados penetran fácilmente la barrera hematoencefálica y llegan al cerebro y a la médula espinal (debido a su alta liposolubilidad). Sin embargo, en el pasado no se sabía la forma en que se llevaba a cabo el efecto analgésico ni cuáles eran los efectos bioquímicos involucrados en lo particular.

La figura 1 muestra la molécula de la morfina en su representación plana habitual. Este agente fue considerado por mucho tiempo como un derivado fenantrénico sustituido, lo que efectivamente es; pero después se descubrió que el anillo piperidina era fundamental, aunque el núcleo fenantrénico se podía modificar y aun eliminar sin perder su acción analgésica. El átomo de nitrógeno de este anillo es alrededor de 80% catiónico al pH fisiológico ($pK_a = 7.9$), por lo que se supone que un elemento importante en la interacción fármaco-receptor puede ser la unión iónica con un sitio aniónico en la superficie receptora.¹⁸ Los analgésicos opioides (del tipo de la morfina) se pueden considerar como compuestos N-metilpiperidínicos con anillos sustituyentes. Sólo se puede tener una comprensión real de la geometría de la molécula con un modelo molecular a escala. El modelo tridimensional de la D(-)-morfina se muestra en la figura 2. Es evidente la forma en "T". El átomo de nitrógeno se encuentra en una superficie hidrofóbica plana que contiene nueve átomos de carbono, los del anillo de piperidina (C9, C14, C13, C15 y C16) y los del anillo parcialmente saturado (C13, C5, C6, C7, C8 y C14). Los otros dos anillos sobresalen en el plano perpendicular, con el grupo hidroxifenólico del C3 a una distancia máxima del nitrógeno. El átomo de oxígeno en C3 parece ser esencial para la actividad analgésica, lo que

perficie receptora. Una forma indirecta de obtener información acerca de los receptores es mediante el estudio de las **relaciones estructura-actividad (REA)**.¹⁷ Para ello se selecciona un fármaco prototípico, (por ejemplo, morfina) que produce su efecto farmacológico característico (analgesia), se modifica después sistemáticamente su estructura molecular. Se quitan o se agregan sustituyentes en varias posiciones y en diferentes configuraciones estéricas. Una serie de estos fármacos químicamente relacionados se conoce como serie de **congéneres**. Probando los miembros de una serie congenérica y al observar cómo se afecta su potencia biológica por las modificaciones en su estructura molecular, se pueden inferir conclusiones acerca del modo preciso de la interacción del fármaco con la superficie receptora, así como de la conformación del receptor.

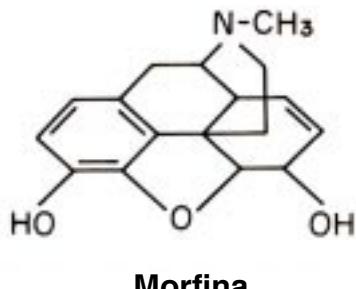
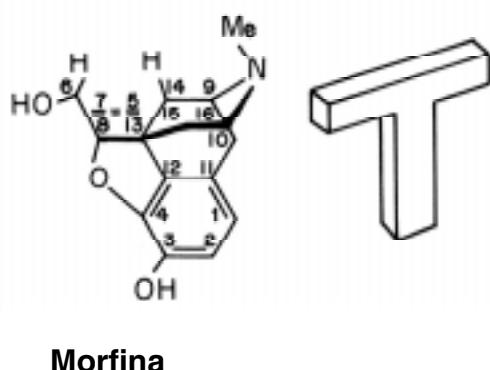


Figura 1.



Morfina

Figura 2.

sugiere que un puente de hidrógeno o un grupo amino en el receptor pueda estabilizar el complejo fármaco-receptor. El OH (hidroxilo) alcohólico en posición C6, la insaturación de C7-C8 y el puente de oxígeno no son necesarios para la acción analgésica; un congénere sintético, el levorfanol, no contiene estos grupos, sin embargo, es más potente que la morfina.¹⁴

Es evidente por el modelo molecular que los dos grupos esenciales (nitrógeno y OH fenólico) no pueden interactuar conjuntamente en un sitio receptor plano. Por tanto, cabe suponer que el receptor opioide debe tener la forma de una cavidad irregular, en la que puede encajar la molécula de la morfina y hacer los contactos necesarios en las diferentes paredes de la cavidad receptora. Gran parte de las regiones hidrofóbicas que comprenden la porción horizontal y vertical de la T, idealmente entrarían en contacto íntimo con las regiones hidrofóbicas de la superficie receptora, proporcionando uniones por medio de las fuerzas de Van der Waals. Este hecho se comprueba por la observación de que en las series de analgésicos opioides los enantiómeros L(+) son farmacológicamente inactivos; el hecho de que no tengan actividad agonista ni antagonista, indica que

no entran al receptor por su geometría “equivocada”.^{14,16,17}

Otro analgésico sintético, la metadona (*Figura 3*) se comporta como la morfina (lo cual es sorprendente), ya que parece ser únicamente una cadena alifática que contiene dos anillos bencénicos y un grupo terminal dimetilamino. Sin embargo, el modelo revela que no sólo es posible que sus átomos se arreglen en tal forma que simulen la configuración de la morfina, sino que los factores estéricos obligan al compuesto a adoptar esta configuración. Como se observa en la *figura 2*, se forma un anillo pseudopiperidínico y los anillos bencénicos no están libres por sí mismos para rotar alrededor del átomo de carbono 4 de la cadena alifática (como se podría pensar al examinar la representación plana de la estructura) sino que están restringidos a una conformación parecida a la de los anillos correspondientes al núcleo fenantrénico de la morfina. Además, de los dos isómeros ópticos, es analgésico sólo la D(-) metadona, que encaja en el receptor postulado. Por otro lado, la meperidina, que parece ser un simple éter carboxílico de la fenilpiperidina, no tiene centros de asimetría, aunque una de sus posibles conformaciones corresponde a la de los compuestos D(-) de la serie de los analgésicos opioides.¹⁸ La *figura 4* muestra la estructura química de la meperidina.

Ciertas modificaciones menores en la molécula de la D(-) metadona subrayan el principio de “**bondad de ajuste**” en las interacciones fármaco-receptor.

Por último, la sustitución de un alilo (-CH₂CH=CH₂) por un metilo en el átomo de nitrógeno produce un cambio muy marcado. Estos compuestos se comportan como antagonistas competitivos específicos de la analgesia (y otros efectos) producidos por cualesquiera de los analgésicos opioides. Por lo tanto, se cree que interactúan

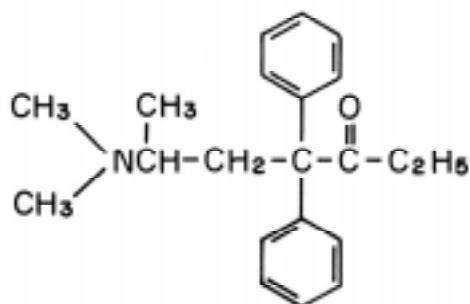
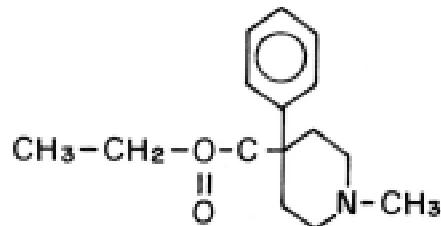
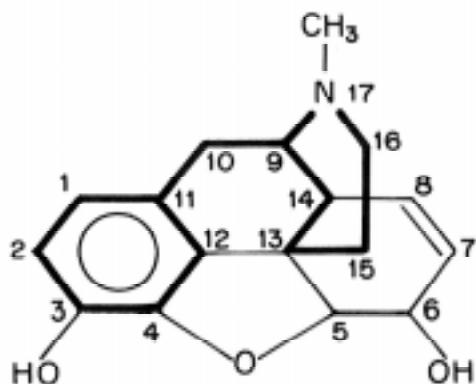
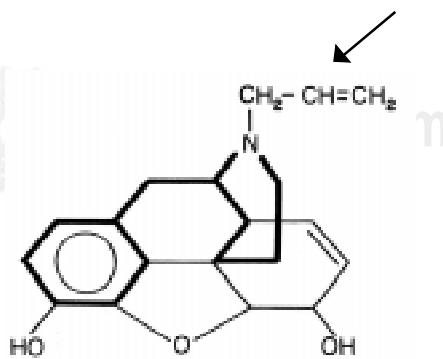
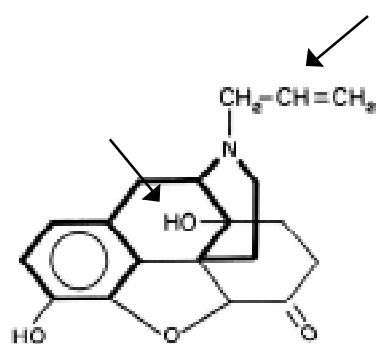


Figura 3.

**Meperidina****Figura 4.****Morfina****Figura 5.**

con los mismos receptores. Cuando se hacen estos cambios a la morfina, el compuesto resultante, la nalorfina, presenta una notable mezcla de acciones agónicas y antagonistas; produce cierta analgesia y también es capaz de bloquear la analgesia inducida por la morfina, dependiendo de la relación de las dosis. Las figuras 5 y 6 muestran las representaciones de la morfina y de la nalorfina, la flecha señala el grupo alilo presente en la molécula de la nalorfina que es el responsable de la modificación de la interacción con el receptor opioide (mezcla de acciones agónicas y antagonistas). También existen los antagonistas puros; el más usado en anestesia (y el antídoto de elección para la sobredosis de analgésicos opioides) es la naloxona, *N*-alilo oxidihidromorfinona. Este compuesto es de interés teórico y clínico, puesto que la abolición completa de las propiedades de agonista (cuando se compara con la nalorfina) deben atribuirse al grupo

**Nalorfina****Figura 6.****Naloxona****Figura 7.**

hidroxílico (-OH) en el carbono 14 (C14). Esta sustitución coloca el -OH directamente adyacente al átomo de nitrógeno, bloqueando estéricamente la oportunidad de interacción con el receptor en tal posición.¹⁹ La figura 7 muestra la configuración química de la naloxona, las flechas indican los cambios con respecto a la molécula de morfina.

En resumen, los analgésicos opioides son compuestos con una estructura química tridimensional que suelen presentar dos isómeros ópticos y en general sólo el isómero levógiro muestra actividad analgésica. Existe una íntima relación entre la estructura química estereoespecífica y la actividad analgésica. El opioide de referencia es la morfina que muestra una estructura pentacíclica más o menos rígida en forma de "T", un nitrógeno terciario de naturaleza básica, un carbono cuaternario, un hidroxilo alcohólico en posición seis y un hidroxilo fenólico

en posición tres, un grupo cetónico, un anillo aromático y una estructura fenilpiperidínica (*Figura 2*).

Aunque las representaciones tridimensionales de estos compuestos químicamente diversos parecen ser bastante distintas, los modelos moleculares a escala muestran ciertas características en común; este aspecto se muestra con las líneas densas de la estructura de la morfina que se ilustra en la *figura 2*. Entre las propiedades importantes de los opioides que se pueden alterar mediante modificación estructural están su afinidad por los diversos tipos y subtipos de receptores de los opioides, su actividad como agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas o como antagonistas, su solubilidad en lípidos y su resistencia y/o fragilidad para los procesos de biotransformación por el organismo.

Los agonistas opioides actúan sobre receptores de manera estereoespecífica situados en el SNC y médula espinal, así se han detectado su acción y posible función en las siguientes estructuras: **mácula espinal** localizados en las láminas I y II, en donde participan en la percepción del dolor; en **tallo cerebral** se localizan en la subtancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigémino en donde intervienen con la percepción del dolor en la cabeza, cara y cuello; en el núcleo del haz solitario, núcleo comisural y núcleo ambiguo intervienen con los reflejos vagales depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática e inhibición de la secreción gástrica.^{20,21} En área postrema, en el piso del IV ventrículo tienen que ver con la generación de náuseas y vómito (zona gatillo del vómito). En el locus coeruleus intervienen en el desarrollo de euforia y sensación de bienestar que causan la mayoría de los analgésicos opioides agonistas (¿génesis de la farmacodependencia?). En estructuras como la habénula, núcleo interpeduncular y fascículo retroflexus que pertenecen al sistema límbico, intervienen en el comportamiento emocional, estado afectivo y desarrollo de euforia. En área pretectal (núcleo óptico medio y lateral) conículo superior, núcleo ventral y núcleo geniculado lateral, participan en la producción de miosis. En el núcleo dorsal lateral y medial intervienen con efectos endocrinos. Los receptores del núcleo accesorio de la vía óptica intervienen en la modulación de la luz. En el núcleo parabraquial tienen que ver con la producción de euforia parecida al locus coeruleus. En el **diencéfalo** se encuentran receptores opioides en las siguientes estructuras: infundíbulo de la hipófisis en donde intervienen con las funciones endocrinas. La parte lateral medial del núcleo talámico, la lámina talámica interna y externa, núcleo intralaminar y núcleo paraventricular del tálamo funcionan como sitios de relevo de la transmi-

sión del dolor y estímulos nociceptivos. En el **telencéfalo** se encuentran los receptores densamente distribuidos en las siguientes estructuras: amígdala, que forma parte del sistema límbico y que es un sitio muy importante ante la experiencia afectiva que se produce durante la sensación de dolor. En el núcleo caudado, putamen, globus, palidus y núcleo accumbens participan en la producción de rigidez motora (tórax leñoso), y catatonía en los animales de experimentación. En órganos subfornix, núcleo intersticial de la estría terminalis intervienen con efectos endocrinos.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los analgésicos opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), y los analgésicos exógenos naturales (morfina y codeína), así como los analgésicos opioides semisintéticos (buprenorfina) y sintéticos (fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) tienen mecanismos de acción que muestran su participación a nivel **presináptico** y **postsináptico**.^{5,14} A nivel presináptico inhiben la liberación de la substancia P, también inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico disminuyen la actividad de la adenilciclasa, inhiben el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por la inyección de glutamato, reducen la velocidad de la descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica.

Por lo menos parecen participar 3 mecanismos en cuanto a la analgesia inducida por los opioides.²² Los receptores de opioides de las terminaciones de los nervios aferentes primarios median la inhibición de la descarga de neurotransmisores, incluso la substancia P. La morfina antagoniza también los efectos de la substancia P administrada por vía exógena al ejercer acciones inhibitorias postsinápticas sobre las interneuronas, y sobre las neuronas de salida del haz espinotalámico que transmiten la información nociceptiva hacia los centros superiores del cerebro. Tanto los agonistas *delta* como los agonistas *kappa* parecen actuar de manera semejante. Aunque no se ha definido con claridad el circuito, todas las maniobras dan por resultado incremento de la actividad en las vías bulboespinales aminérgicas descendentes que ejercen efectos inhibidores en procesamientos de la información nociceptiva en la médula espinal. La analgesia causada por receptores *delta* de los opioides es mediada por vía raquídea a través del asta dorsal. Los modelos animales sugieren que los agonistas a nivel de los receptores *kappa* median la analgesia a nivel raquídeo y otro

subtipo de agonistas de los receptores *kappa* actúa a nivel supraespinal.

FARMACOCINÉTICA

Los opioides en general se absorben bien por vía oral a través del tracto gastrointestinal.^{2,5,14} El metabolismo de primer paso (a nivel hepático), reduce el total de fármaco dando una biodisponibilidad baja y aún con los preparados orales de morfina, la biodisponibilidad es sólo 25%, con un rango del 10 al 50%. En general los analgésicos opioides se inactivan mediante conjugación con el ácido glucurónico en el hígado originando metabolitos activos e inactivos. Se eliminan por vía urinaria, en el 90% la eliminación del fármaco se realiza sin metabolizarse. Una vez en el plasma la parte que ha quedado libre del metabolismo de primer paso o la que se ha administrado por vía intravenosa, se distribuye en el plasma mediante el volumen plasmático hacia los tejidos siguiendo la ruta según la perfusión del órgano como sigue: tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón y pulmón), tejidos con perfusión intermedia (intestinos y músculos), y tejidos pobemente perfundidos (grasa y tejido conectivo).

Existen una serie de factores que influyen en el acceso a los receptores como son: el pH, el pKa y la liposolubilidad. Todos los analgésicos agonistas son aminas básicas y por lo tanto, altamente lipofílicos (con excepción de la morfina), la alcalosis aumenta la cantidad de morfina que se une a las proteínas plasmáticas, por cada aumento de 0.2 unidades del pH, el porcentaje de morfina aumenta hasta un 3%.

Los opioides más lipofílicos se absorben con facilidad a través de las mucosas nasal y bucal. Los que tienen mayor solubilidad en lípidos se absorben también por vía transdérmica (ver nuevos sistemas de aplicación). Cuando se encuentran concentraciones terapéuticas de morfina en el plasma, cerca del 33% del fármaco está unido a las proteínas (principalmente a la albúmina). La propia morfina no persiste en los tejidos, y sus concentraciones tisulares son bajas 24 horas después de la última dosis.

Aunque el sitio primario de acción de la morfina es el SNC, en el adulto sólo pasan pequeñas cantidades de morfina por la presencia de la barrera hematoencefálica. En comparación con otros opioides más liposolubles, como el fentanilo, sufentanilo, codeína, heroína y metadona, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica a una tasa considerablemente más baja. Sin embargo, cuando se administra morfina por vía peridural, el paso al SNC ocurre tardíamente (a diferencia del fen-

tanilo), pudiendo aparecer en los pacientes depresión respiratoria tardía potencialmente peligrosa. Las cantidades pequeñas de morfina administradas por vía peridural o directamente en el líquido cefalorraquídeo, pueden producir analgesia profunda que durará de 12 a 24 horas. Sin embargo, se produce difusión rostral del fármaco en el LCR, la cual es la causa de la depresión respiratoria tardía que aparece con la morfina. Con agentes más lipofílicos como el fentanilo, meperidina e hidromorfona, la absorción es más rápida por los tejidos neurales, por tanto, los efectos aparecen en corto tiempo y sólo persisten de 4 a 6 horas, y la analgesia es segmentaria y muy localizada.

El aumento de la albúmina aumenta proporcionalmente el porcentaje de fijación, así la fijación proteíca de la morfina es directamente proporcional a la concentración de albúmina. Esto significa que el porcentaje de morfina unido en el plasma a la albúmina permanece constante cuando las concentraciones de morfina varían desde 5 a 4,500 ng. La temperatura también influye en la disponibilidad de los analgésicos opioides, de tal forma que si aumenta la temperatura aumenta el pKa y por tanto la disponibilidad del opioide.

La vía principal del metabolismo de la morfina es a través de la conjugación con el ácido glucurónico dando origen a metabolitos tanto activos como inactivos.^{5,14} La morfina-6-glucurónico, es el metabolito activo más importante de la morfina y tiene acciones indistinguibles de las de la molécula madre. La dosis de morfina-6-glucurónico que se administra por vía parenteral es aproximadamente el doble de potente que la dosis equivalente de morfina en modelos animales y en seres humanos. Las diferencias entre morfina y morfina-6-glucurónico se vuelven más acentuadas cuando se atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía intraventricular o subaracnoidea a ratas o ratones, el metabolito morfina-6-glucurónico resulta ser 100 veces más potente que la morfina original.

La morfina-6-glucurónico desempeña una función especial en las acciones generales de la morfina. Cuando se administra crónicamente morfina, este metabolito activo es responsable de una parte importante de las acciones analgésicas de la morfina. De hecho, tras la administración oral crónica las concentraciones sanguíneas de morfina-6-glucurónico exceden de manera significativa los niveles plasmáticos de la morfina. Debido a su mayor potencia y a sus niveles sanguíneos más elevados, la morfina-6-glucurónico puede ser la causa de la mayor parte de la actividad analgésica de la morfina en pacientes que la reciben por vía oral de manera crónica, como ocurre en clínica del dolor.

La morfina-6-glucurónido se excreta por filtración glomerular a través de los riñones. En casos de insuficiencia renal sus concentraciones se pueden incrementar dando origen a efectos indeseables potencialmente peligrosos como consecuencia de su acumulación. Esto explica su mayor potencia y la acción más prolongada de la morfina en pacientes que cursan con alteraciones de la función renal. En adultos jóvenes, la vida media de la morfina es de 2 a 3 horas; la vida media del metabolito activo morfina-6-glucurónido es de aproximadamente 6 horas. En general, muy poca cantidad de morfina se excreta sin cambios, la mayor parte de morfina se elimina mediante filtración glomerular, principalmente como morfina-6-glucurónido. El 90% de la excreción total ocurre durante las primeras 24 horas.

El cuadro 3 muestra las principales propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de los analgésicos opioides más importantes empleados en anestesia y clínica del dolor.

Como se ha mencionado antes el sitio principal del metabolismo de los analgésicos opioides es el hígado, aunque también pueden participar otros órganos y tejidos.^{4,23} Una característica de casi todas estas biotransformaciones es la de que los productos metabólicos son más polares que los fármacos originales, por tanto, son

más fáciles de eliminar a través del riñón u otros órganos de excreción. El hígado pertenece a los tejidos altamente perfundidos, y recibe alrededor del 20% del gasto cardíaco. El flujo sanguíneo hepático tiene implicaciones muy importantes en la farmacocinética de los analgésicos opioides, de tal forma que los analgésicos opioides con un elevado rango de extracción hepática dependen del flujo sanguíneo hepático para su aclaramiento; en tanto que, el aclaramiento de analgésicos opioides con un bajo rango de extracción hepática estará limitado por el metabolismo enzimático del hígado.²³ De esta manera, la eritromicina que inhibe poderosamente las enzimas del citocromo P450 puede retardar el metabolismo del alfentanilo y causar una prolongada depresión respiratoria. El fentanilo y sufentanilo que tienen rangos de extracción hepática más elevados, no presentan este problema para su aclaramiento cuando se asocian a eritromicina (ver interacciones de los analgésicos opioides). Sin embargo, el propranolol puede reducir el aclaramiento pulmonar del fentanilo. Los antagonistas de los receptores H₂ de histamina como la cimetidina, ranitidina y famotidina, también han sido asociados con una reducción del aclaramiento de varios fármacos (incluyendo los analgésicos opioides). El mecanismo puede envolver tanto una reducción del

Cuadro 3. Propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas de los analgésicos opioides.

| Fármaco | Vc(L/kg) | Vd(L/kg) | Cl(mL/kg/min) | T1/2 beta (min)* | Coeficiente de partición** |
|---------------|----------|----------|---------------|------------------|----------------------------|
| Morfina | 0.23 | 2.8 | 15.5 | 134 | 1 |
| Meperidina | 0.6 | 2.6 | 12.0 | 180 | 21 |
| Metadona | 0.15 | 3.4 | 1.6 | 23 h | 115 |
| Alfentanilo | 0.12 | 0.9 | 7.6 | 94 | 130 |
| Fentanilo | 0.85 | 4.6 | 21.0 | 186 | 820 |
| Sufentanilo | 0.1 | 2.5 | 11.3 | 149 | 1750 |
| Remifentanilo | ND | 0.39 | 41.2 | 16 | 1,300 |
| Buprenorfina | 0.2 | 2.8 | 17.2 | 184 | 10,000 |
| Nalbufina | 0.45 | 4.8 | 23.1 | 222 | ND |
| Butorfanol | ND | 5.0 | 38.6 | 159 | ND |
| Dezocina | ND | 12.0 | 52.0 | 156 | ND |

Vc = Volumen central de distribución.

Vd = Volumen de distribución.

Cl = Aclaramiento.

*T1/2 beta = Vida media de eliminación.

**El coeficiente de partición está en relación a octanol/agua.

ND = Dato no disponible.

Modificado de O'Brien J, Fromm Hill H, Mater L: Patient controlled analgesic, pharmacokinetic and therapeutic considerations. Clin Pharmacokinetic 1993; 24:124-140.

flujo sanguíneo hepático como una inhibición de la actividad enzimática (más evidente con cimetidina). El remifentanilo tiene una estructura diferente al resto de los fentanilos, presenta un enlace éster susceptible de ser metabolizado por esterasas plasmáticas y tisulares, lo que explica su vida media de eliminación ultracorta (diez min.). El aclaramiento del remifentanilo es tres o cuatro veces mayor que el flujo sanguíneo hepático, lo que está de acuerdo con un extenso metabolismo extrahepático; además, su aclaramiento es constante e independiente de la dosis o el peso. Su volumen de distribución es pequeño y dosis-dependiente, lo que es compatible con una amplia distribución extravascular.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares aparecen con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides que producen liberación de histamina.^{24,25} Causan bradicardia sinusal por estimulación parasimpática central y esta bradicardia se suprime con la atropina. No existe depresión del inotropismo cardíaco en humanos, excepto con dosis altas de meperidina. La estabilidad hemodinámica es una característica muy importante de los analgésicos opioides. Sin embargo, en asociación con otros depresores cardiovasculares (ver más adelante interacciones), pueden acentuar la bradicardia y causar hipotensión. La morfina a dosis de 1 mg/kg/IV. durante 5 a 10 min no suele provocar cambios circulatorios significativos en pacientes en decúbito supino con o sin cardiopatías. En la valvulopatía aórtica el volumen sistólico y el gasto cardíaco pueden aumentar por reducción de las resistencias vasculares sistémicas. En cardiópatas aumentan las concentraciones plasmáticas de catecolaminas, esta liberación es posterior a la histamina pero sigue una curva paralela.

El fentanilo reduce las concentraciones de catecolaminas plasmáticas, pero este efecto es dosis dependiente; a dosis de 15 mg/kg las eleva y a dosis de 50 mg/kg las disminuye.²⁶ La mayoría de los opioides disminuyen el tono simpático y aumentan el tono vagal (parasimpático), sobre todo cuando se administran en bolo a dosis elevadas. Estas dosis hipotensoras y su acción no está contrarrestada por liberación de catecolaminas o por un anticolinérgico como la atropina o por la administración de pancuronio.

Los pacientes dependientes de un tono simpático elevado o de la administración exógena de catecolaminas para mantener la función cardiovascular están más pre-

dispuestos a sufrir hipotensión tras la administración de opioides.

La administración de opioides en anestesia puede no evitar un aumento de la presión arterial especialmente durante la intubación endotraqueal o la estimulación quirúrgica profunda. Esta hipertensión está relacionada con la actividad simpática y los reflejos cardiógenos, ya que puede aumentar la actividad simpática. La morfina y algunos opioides producen descarga de histamina, que en ocasiones desempeña una función de primera importancia en la hipotensión. Sin embargo, la vasodilatación suele bloquearse sólo en parte con antagonistas H₁, pero se corrige de manera eficaz con naloxona. La morfina enmascara también la vasoconstricción refleja causada por el incremento de la PaCO₂.

Los analgésicos opioides potentes como fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo deben emplearse con precaución en los pacientes que tienen una disminución del volumen sanguíneo, puesto que estos agentes tienden a agravar el choque hipovolémico.

Todos los analgésicos opioides agonistas que interactúan con el receptor "mu" producen una disminución de la frecuencia cardíaca, esta disminución es dependiente de la velocidad de administración más que dependiente de dosis, y no siempre es atenuada por la atropina y el glicopirrolato.

Potencialmente todos los analgésicos opioides pueden causar liberación de histamina con la consecuente hipotensión, ésta puede minimizarse disminuyendo el ritmo de infusión, colocando al paciente ligeramente en Trendelenburg y optimizando los líquidos.²⁷ La administración repetida de propoxifeno conlleva el riesgo de toxicosis cardíaca causada por la acumulación de norpropoxifeno, metabolito que no responde a la acción antagonista de la naloxona.

Acciones sobre la ventilación

Todos los analgésicos opioides del tipo de la morfina deprimen la respiración, en parte por un efecto directo en los centros respiratorios del tallo encefálico.^{5,14} La depresión respiratoria es notable incluso con dosis demasiado pequeñas para trastornar el conocimiento, y se incrementa progresivamente al aumentar la dosis. La morfina a dosis terapéutica en el ser humano deprime todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia, volumen por minuto e intercambio de ventilación pulmonar), y puede producir también respiración irregular y periódica.

El mecanismo primario de la depresión respiratoria producida por los analgésicos opioides consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros

respiratorios del tallo encefálico al CO₂. Los analgésicos opioides deprimen también los centros continuos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica.

Todos los opioides que estimulan los receptores “mu” y “delta” producen depresión respiratoria dosis-dependiente, por acción directa sobre el tallo cerebral (centro respiratorio). Producen un aumento de la presión arterial y alveolar del CO₂. Disminuyen la respuesta a la hipovenitilación y a la hipoxia. Asimismo disminuyen la respuesta del tallo cerebral al CO₂,²⁸ por lo que hay una disminución de las pendientes de la curva de respuesta al CO₂ y de la presión de oclusión produciéndose un desplazamiento a la derecha de la curva de respuesta de la ventilación minuto al aumento de la presión arterial de CO₂.^{29,30} Reducen el estímulo respiratorio hipóxico. Eliminan o atenúan el funcionamiento de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. No afectan la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Disminuyen el estímulo respiratorio asociado a aumentos de carga y a aumento de las resistencias de las vías aéreas. Sobre las vías respiratorias tienen efectos diferentes. Disminuyen el movimiento broncociliar, producen una disminución de la frecuencia respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumentan las resistencias de las vías aéreas.

Sistema nervioso central

En el ser humano, los analgésicos opioides del tipo de la morfina, producen analgesia, somnolencia, cambios del estado de ánimo y embotamiento mental. Un aspecto importante de la analgesia consiste en que ésta se produce sin que se pierda el conocimiento.^{5,14}

En ausencia de hipovenitilación disminuyen el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracranal. A nivel del EEG se producen cambios con aparición de ondas *delta*. No alteran la respuesta a los bloqueadores neuromusculares.

Analgesia producida por opioides tipo morfina

El alivio del dolor por los analgésicos opioides del tipo de la morfina es relativamente selectivo, puesto que no se ven afectadas otras modalidades de la sensibilidad (tacto, temperatura, etc).¹⁴ Aunque a menudo persiste algún dolor, los pacientes informan sentirse más cómodos.^{31,32} Toda descripción clara de la acción analgésica de los opioides debe incluir ciertas distinciones entre el “dolor como sensación específica”, que se conduce por estructuras neurofisiológicas definidas, y el “dolor como sufrimiento”, (sensación original, más las reacciones evocadas por esa sensación).³³ Se acepta, en general,

que todos los tipos de experiencias dolorosas, sea que se produzcan de manera experimental o que ocurran en el terreno clínico como resultado de la patología, incluyen tanto la sensación original como la reacción a ésta. Importa también distinguir entre el dolor causado por la estimulación de receptores nociceptivos y transmitido por vías neurales intactas (dolor nociceptivo), y el que es causado por lesión de estructuras neurales, y que en general se caracteriza por su hipersensibilidad neural (dolor neuropático).³⁴⁻³⁶ Aunque el dolor nociceptivo suele responder bien a los analgésicos opioides, el dolor neuropático reacciona mal a estos agentes y requiere dosis más elevadas.

Fenómenos neuroexcitatorios

Los analgésicos opioides pueden originar fenómenos neuroexcitadores como nistagmo, movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad y actividad tónico-clónica de una o varias extremidades pero sólo en dosis elevadas. Al parecer estos fenómenos estarían producidos por cambios en la concentración de catecolaminas en las vías dopaminérgicas.^{37,38} Contraen el iris y actúan sobre la inhibición cortical del núcleo de EDDINGER-WESTPHAL lo que produce contracción pupilar. Las dosis terapéuticas de la mayoría de los analgésicos opioides agonistas y en la intoxicación por sobredosis es patognomónica la presencia de pupilas puntiformes (punta de alfiler).

Termorregulación

Los analgésicos opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco.^{2,5,14} Sin embargo, una dosificación crónicamente alta puede incrementar la temperatura corporal.

La meperidina a dosis de 25-50 mg/70kg/IV, es capaz de disminuir los temblores en el 70-80% de los pacientes en el postoperatorio. La meperidina resulta ser el fármaco más eficaz para el control de los temblores (shivering) en anestesia.³⁹

Acciones sobre los sistemas gastrointestinal, renal y vías biliares

Los opioides del tipo de la morfina alteran la actividad del esfínter esofágico inferior.^{5,14} Retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos (receptores opioides del plexo mientérico y las terminaciones colinérgicas). Asimismo disminuyen la percepción de los estímulos sensoriales en el recto e inhiben la liberación de neurotransmisores implicados en los reflejos locales de la pared gastrointestinal.

La morfina produce una acción antidiurética por liberación de ADH. Los agonistas "k" producen diuresis de agua libre porque inhiben la secreción de ADH. Aumentan la presión del esfínter de ODDI (coledocoduodenal) de manera dosis-dependiente por mecanismos opioides, con excepción de la meperidina que tiene un efecto dual no mediado por receptores.⁴⁰

Todos los analgésicos opioides agonistas y los agonistas-antagonistas aumentan la incidencia de náuseas y vómitos ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares, estos efectos son más intensos en el paciente ambulatorio. Esta acción se controla con antieméticos (tipo metoclopramida, ondansetron o dosis bajas de droperidol), también aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo del vaciado gástrico.⁴¹

No hay evidencias directas de que los opioides produzcan alteración de la función hepática, pero la morfina produce síntomas de cólico biliar con cambios en la presión del esfínter.

Ocasionalmente, en pacientes despiertos el distres epigástrico asociado con el cólico biliar puede parecer como una angina pectoris, el diagnóstico se hará dando naloxona, si desaparece el cuadro es un problema biliar, si aumenta será angina.

Sistema endocrino

Los analgésicos opioides actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonadotropinas y del factor liberador de corticotropina, con lo que diminuyen las concentraciones circulantes de hormona luteinizante (LH), hormona estimulante del folículo (FSH), ACTH y Beta-endorfina.⁴² Como resultado de las concentraciones disminuidas de hormonas tróficas hipofisiarias, disminuyen las concentraciones de testosterona y cortisol en el plasma.

Los analgésicos opioides modifican las respuestas neuroendocrinas y metabólicas al estrés.^{43,44} Esto ocurre principalmente con los analgésicos opioides potentes como el sufentanil y el fentanilo más que con la morfina. Durante el estrés quirúrgico de la derivación aortocoronaria no son capaces de bloquear la hormona antidiurética (ADH), hormona de crecimiento y catecolaminas.^{26,45}

Efectos sobre el aparato reproductor

Las dosis terapéuticas de morfina pueden prolongar el trabajo de parto.^{5,14} Si el útero se ha vuelto hiperactivo por acción de agentes oxíticos, la morfina tenderá a

restaurar el tono, la frecuencia y la amplitud de las contracciones hacia valores normales. Además, los efectos centrales de la morfina pueden afectar el grado en que la parturienta es capaz de colaborar con el parto. Puede incrementarse la mortalidad neonatal cuando se administran de manera imprudente opioides del tipo de la morfina durante el trabajo de parto, a consecuencia de estos factores y de la gran sensibilidad del neonato al efecto depresor respiratorio de estos fármacos.

En general, los analgésicos opioides del tipo de la morfina se consideran seguros y no teratogénicos en la mujer embarazada.⁴⁶ Atravesan la barrera placentaria y la madre adicta puede causar adicción en el neonato. Se han empleado como analgésicos en el parto, sobre todo la meperidina.^{39,46} Todos los analgésicos opioides pueden producir depresión respiratoria fetal, la cual puede ser antagonizada con la administración de naloxona.

Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular

En dosis clínicas no afectan para nada la musculatura pero a altas dosis el fentanilo por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, apareciendo con dosis de 80-200 mg/kg, tanto en el período perioperatorio como en el postoperatorio y lo mismo podría ocurrir para el sufentanil.^{14,45}

El mecanismo por el que se produce rigidez no está totalmente clarificado y se han invocado determinadas teorías. Lo que si se ha reportado es una glotis rígida cerrada y una obstrucción de las vías aéreas supraglóticas. La rigidez torácica (tórax leñoso), que se observa en los humanos tras la administración rápida o en dosis elevadas de potentes agonistas de opioides (como la familia de los fentanilos), puede ser mediada por el mismo mecanismo que en las ratas y otras especies animales desencadena un estado catatónico.^{5,14}

Efectos sobre la piel

Las dosis terapéuticas de morfina producen dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos.^{5,14} A menudo se enrojece la piel de cara, cuello y parte alta del tórax. Estos cambios pueden deberse en parte a la descarga de histamina, y quizás sean la causa de la sudación y de parte del prurito que ocurre en ocasiones después de la administración de morfina por vía general.²⁵ Es probable que la descarga de histamina explique la urticaria que suele observarse en el sitio de inyección; este fenómeno no es mediado por los receptores de opioides, ni bloqueado por la naloxona. Se observa con morfina y meperidina, pero no con oximorfona, metadona, fentanilo,

sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo.²⁷ El prurito, particularmente a nivel nasal, que se observa principalmente con el fentanilo, puede deberse en parte a efectos de los opioides en el SNC, puesto que lo provocan los opioides que no descargan histamina y se antagoniza rápidamente con dosis pequeñas de naloxona.

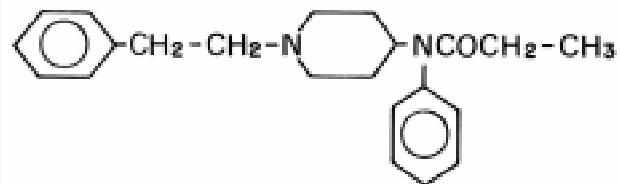
PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE AGONISTAS OPIOIDES EMPLEADOS EN ANESTESIA

Morfina

Es el prototipo de opioide con el que se comparan todos los demás. Produce las acciones mencionadas anteriormente, analgesia, euforia, sedación y disminución de la capacidad de concentración. Se absorbe bien pero tiene una biodisponibilidad baja debido al metabolismo de primer paso a nivel hepático. Cuando se administra por vía intramuscular tiene una duración de 4 horas.⁴⁷ Tras su administración intravenosa las concentraciones plasmáticas no se correlacionan con su actividad farmacológica, probablemente por la dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica debido a su escasa liposolubilidad, alto grado de ionización, pH, fijación proteica y rápida conjugación con el ácido glucurónico.^{14,47} Se metaboliza en el hígado dando 2 metabolitos 3 y 6 glucurónicos. La administración de 1 mg/kg/IV, en pacientes normovolémicos en decúbito supino no produce bradicardia ni hipotensión, pero al cambiar de la posición supina a ortostatismo causa hipotensión ortostática y síncope. Puede producir hipotensión por liberación de histamina. Puede ejercer una acción directa sobre el nodo sinoauricular y originar bradicardia.

Fentanilo

El fentanilo es un derivado sintético de las fenilpiperidinas,⁴⁸ entre 25 y 75 veces más potente que la morfina y de duración más corta (*Cuadro 2*). La *figura 8* muestra la estructura química del fentanilo. Es altamente liposoluble por lo que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y se distribuye rápidamente hacia músculo y tejido pulmonar donde se inactiva el 75%: cuando se administra en dosis altas o en infusiones prolongadas la disminución de la concentración plasmática es lenta por lo que lo mismo que la analgesia, puede persistir la depresión respiratoria.⁴⁹ Se metaboliza por hidroxilación e hidrólisis aromática. Las principales características farmacocinéticas del fentanilo se muestran en el *cuadro 3* (ver antes). En la clínica se emplea en diferentes dosis: a 1-2/mg/kg es analgésico, a 2-10 mg/kg puede atenuar las respuestas previas a la intubación y a dosis de 50-150 mg/kg se ha empleado aisladamente



Fentanilo

Figura 8.

para anestesia general (en cirugía cardíaca), lo que proporciona condiciones hemodinámicas estables, ausencia de liberación de histamina, ausencia de depresión miocárdica y protección del organismo frente al estrés.⁵⁰ Como desventajas tienen que no previene las respuestas adrenérgicas al dolor en pacientes con función ventricular izquierda buena y la depresión respiratoria postoperatoria residual.

Se dispone actualmente de fentanilo en presentaciones para administración no parenteral, en forma oral (paletas) y en forma de parches para aplicación transdérmica (ver nuevos sistemas de aplicación). La vía oral es una preparación de citrato de fentanilo que contiene el equivalente a 5-20 mg/kg. La presentación en paletas se administran en el período preoperatorio para facilitar la inducción de la anestesia, especialmente en los niños.

La depresión postoperatoria de la ventilación puede ser debida al secuestro que se produce del fentanilo en los fluidos gástricos ácidos. El fentanilo aquí secuestrado se absorbe posteriormente en el intestino delgado (ciclos de excreción-absorción) pasando a la circulación y aumentando la concentración plasmática con lo que aumenta la concentración a nivel del receptor y por tanto su acción. El segundo pico plasmático del fentanilo puede ser también debido al lavado pulmonar a que éste es sometido.^{30,50}

El control barorreflejo del seno carotídeo está deprimido por 10 mg/kg en los neonatos. La bradicardia es mucho más importante que la que se produce con la morfina, debido a sus acciones vagal y estravagal del fentanilo.

Sufentanilo

Es un análogo del fentanilo, también derivado de las fenilpiperidinas, es entre 5 y 10 veces más potente que éste, con mayor afinidad por los receptores opioides.⁵⁰ La vida de eliminación es intermedia entre el fentanilo y el alfentanilo. Tiene una vida media de eliminación pro-

longada en los ancianos, y una alta afinidad por los tejidos gracias a su naturaleza lipofílica. Se fija fuertemente a las proteínas plasmáticas, de manera específica a la glicoproteína ácida. Se metaboliza principalmente en el hígado por N-dealquilación. Las características farmacocinéticas del sufentanilo se observan en forma comparativa con otros analgésicos opioides en el cuadro 3 (ver antes). La estructura química del sufentanilo se ilustra en la figura 9.

Se utiliza en anestesia y produce una analgesia de larga duración, pero proporciona una inducción más rápida y una extubación también más rápida que con la morfina o el fentanilo. El tiempo de recuperación de la respiración espontánea es semejante al del fentanilo. Se pueden realizar anestesias únicamente con este opioide. La reducción de la CAM es la misma que con el fentanilo cuando se asocia con enflurano y otros potentes anestésicos inhalatorios.^{51,52} Probablemente se necesitan fármacos coadyuvantes como óxido nitroso o benzodiacepinas para la realización de anestesias correctas. Produce escasos efectos sobre la respuesta hemodinámica en pacientes con buena función ventricular pero las respuestas al dolor no son predecibles.

Es el opioide más potente que actualmente tenemos en anestesia. Estudios en ratas demuestran una disminución de la CAM del 90% con infusiones de 1 x 103 mg/kg/min y serían suficientes para completar una anestesia.

Alfentanilo

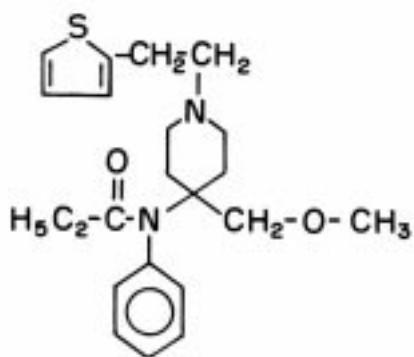
El alfentanil pertenece también a la familia de los fentanilos, por tanto químicamente es derivado sintético del núcleo de las fenilpiperidinas. Es pues un análogo del fentanilo con una potencia inferior a 1/3 o 1/50 de éste, con una liposolubilidad menor y una fijación proteica más

elevada.⁵³ Su vida de eliminación está prolongada en el cirrótico y disminuida en el niño. Se metaboliza mediante N-dealquilación y glucurononconjugaración. Su metabolismo puede ser inhibido por la eritromicina (ver interacciones adelante). Los dos factores que contribuyen al menor volumen de distribución del alfentanilo son su baja liposolubilidad y su elevada unión a proteínas plasmáticas. En el caso del alfentanilo, la terminación del efecto clínico se debe principalmente a la eliminación del fármaco; por tanto, la duración de su efecto depende menos del tiempo y de la cantidad de la dosis que en el caso del fentanilo. Las características farmacocinéticas y físico-químicas del alfentanilo se presentan en forma comparativa en el cuadro 3.

Clínicamente a dosis de 100-300 mg/kg produce una pérdida de la conciencia en 45 segundos. En el mantenimiento se usa a dosis de 25-150 mg/kg/h, combinado con anestésicos inhalatorios. Aumenta la presión de las vías biliares de forma semejante al fentanilo pero con una duración menor.

Se han comparado los efectos secundarios intraoperatorios y los tiempos de recuperación clínica del alfentanilo con los del fentanilo.⁵⁴ Las pacientes que recibieron fentanilo en cirugía ginecológica ambulatoria de corta duración presentaron una mayor incidencia de rigidez de la pared torácica y depresión respiratoria, en tanto que, las que recibieron alfentanilo mostraron una mayor incidencia de bradicardia leve e hipotensión moderada, pero no se apreciaron diferencias significativas en la incidencia de náusea y vómitos postoperatorios (NVPO), mareos o vértigos excesivos.^{49,54} Los tiempos de recuperación inmediata (despertar y orientación) resultaron más cortos con alfentanilo (dosis de 15 a 40 mg/kg) que con el fentanilo (dosis de 1.5 a 6 mg/kg). Con dosis mayores de ambos opioides (alfentanilo 15 mg/kg o fentanilo 5 mg/kg), los parámetros de recuperación tardíos mostraron una mejoría más rápida en los tiempos de deambulación y reanudación de su actividad en casa.

Debido al perfil farmacocinético del alfentanilo (menor volumen de distribución, mayor eliminación), su efecto analgésico se disipa rápidamente, por tanto, la dosificación en bolo con alfentanilo para mantenimiento de la anestesia produce efectos impredecibles. Varios investigadores han reportado que las dosis en bolo de alfentanilo para mantener la anestesia se asociaban con movimientos de extremidades y taquicardia e hipertensión (analgesia insuficiente) en forma intermitente. La técnica recomendable que se ajusta al perfil farmacocinético del alfentanilo es la administración mediante infusión continua o variable. La administración de alfentanilo ofrece ventajas y una relación costo-beneficio de



Sufentanilo

Figura 9.

suma importancia en la práctica de la anestesia: 1.- se utiliza una dosis menor de alfentanilo, 2.- produce una menor depresión respiratoria y rigidez muscular intraoperatoria, y 3.- los tiempos de despertar, orientación y deambulación son significativamente más cortos.

El alfentanilo comparte los efectos indeseables típicos de los opioides. Produce depresión respiratoria, pero de duración más corta que después de fentanilo.⁵⁵ El nivel plasmático medio con el cual se reanuda la respiración espontánea después de la anestesia con alfentanilo se ha estimado en 226 ± 10 ng/mL. Sin embargo, se ha informado de depresión respiratoria y de paro respiratorio tardío, aproximadamente 60 minutos después de la interrupción intraoperatoria durante la infusión prolongada de alfentanilo. Cuando se detectó el paro respiratorio, la concentración plasmática de alfentanilo era de 95 ng/mL. Esta concentración elevada de alfentanilo sugiere un fenómeno de redistribución o bien una saturación de los mecanismos de biotransformación hepática y/o de los mecanismos de eliminación renal. El alfentanilo también puede producir rigidez, y causar afectación de las estructuras laríngeas y faríngeas, así como del tórax y extremidades que acentúan la depresión ventilatoria (más frecuentemente con dosis altas). Otros efectos indeseables del alfentanilo (y de la familia de los fentanilos) son la náusea y los vómitos, que se presentan con una incidencia semejante al fentanilo, y la bradicardia dependiente de la estimulación vagal.

Remifentanilo

El remifentanilo es un derivado fenilpiperidínico perteneciente a la familia de los fentanilos con características farmacocinéticas únicas (*cuadro 3*). Su estructura química tiene un enlace éster que puede ser metabolizado por las esterasas plasmáticas y tisulares, lo que le confiere una vida media de eliminación ultracorta de sólo 10 minutos.⁵⁶ El aclaramiento del remifentanilo es tres o cuatro veces mayor que el flujo sanguíneo hepático, lo que sugiere un extenso metabolismo extrahepático; además, su aclaramiento es constante e independiente de la dosis o del peso. Su volumen de distribución es pequeño y dosis-dependiente, lo que es compatible con una amplia distribución extravascular.⁵⁷ El tiempo requerido para la disminución de la concentración efectiva al 50% de los fentanilos es:

Remifentanilo 3.65 min.

Sufentanilo 33.9 min.

Alfentanilo 58.5 min.

El remifentanilo es un analgésico opioide agonista de los receptores *mu*, su cociente de potencia de una dosis

en bolo entre remifentanilo y alfentanilo es de aproximadamente 20:1, y el de infusiones de estos dos fármacos es de aproximadamente 10:1. La duración de la analgesia y la depresión respiratoria después de bolos equipotentes únicos de remifentanilo y alfentanilo son similares.⁵⁸ La depresión cardiovascular (hipotensión y bradicardia) y la liberación de histamina son mínimas. El remifentanilo es un típico opioide agonista de los receptores *mu*, por tanto comparte los efectos indeseables característicos de los opioides, entre ellos depresión respiratoria, rigidez, náuseas y vómitos; la frecuencia relativa de náuseas y vómitos con respecto a la de otros opioides todavía no se ha determinado en forma precisa. La rigidez torácica y de extremidades se ha observado de manera más frecuente que con alfentanilo de acuerdo a un informe preliminar presentado por el profesor Kelly, P.* Consideramos que esto pudo haberse debido a que se utilizaron dosis de infusión ligeramente altas de remifentanilo.

También se ha evaluado la opción de proporcionar una analgesia postoperatoria adecuada, mediante una infusión continua. El rápido principio de acción y final del efecto, que es independiente de la dosis y duración de la administración, le permiten una amplia utilidad al remifentanilo en infusión continua, principalmente en las técnicas de anestesia ambulatoria, con escaso riesgo de una recuperación prolongada.^{58,59} El remifentanilo tiene un mínimo riesgo de producir liberación de histamina y estimulación vagal.

Finalmente, consideramos que las características farmacocinéticas únicas del remifentanilo le confieren una gran versatilidad empleado en infusión continua para complementar el estado anestésico, tanto con los modernos anestésicos inhalatorios (sevoflurano y desflurano) como con agentes intravenosos (particularmente el propofol). Las técnicas de administración continua con remifentanilo ofrecen ventajas farmacocinéticas significativas que se traducen en una mejor relación COSTO-BENEFICIO, entre las cuales se destacan las siguientes:

- 1) Se requiere de menores dosis durante la cirugía, con lo que se obtiene un ahorro importante en el costo global del procedimiento anestésico (reducción de la CAM y de la concentración de propofol).
- 2) Control preciso de la profundidad de la analgesia durante el transoperatorio (ajuste rápido de la dosis ante el estímulo quirúrgico).
- 3) Rápida terminación de sus efectos al interrumpir la administración (sin efecto acumulativo).

* Comunicación personal.

- 4) Tiempos de despertar, orientación, deambulación y descarga del hospital significativamente más cortos (otro ahorro adicional al costo global de hospitalización).
- 5) No presenta el riesgo de depresión respiratoria al cierre de la infusión, aún tras su administración prolongada (ausencia de redistribución, saturación del metabolismo y/o de los mecanismos de eliminación).
- 6) Mínimos efectos indeseables.

Todas estas ventajas que ofrece el remifentanilo están dadas fundamentalmente por el perfil farmacocinético único que lo distingue de manera significativa de los otros congéneres de la familia de los fentanilos. El cuadro 4 resume las características más relevantes de la familia de los fentanilos en forma comparativa.

OPIOIDES AGONISTAS-ANTAGONISTAS Y AGONISTAS PARCIALES

Los fármacos agonistas-antagonistas y agonistas parciales se caracterizan por su fijación a los receptores opioides produciendo efectos variables que reflejan su unión al receptor. Los fármacos agonistas semejantes a la morfina que se fijan a los receptores “mu” y compiten con ellos, presentan actividad analgésica supraespinal y depresión respiratoria dosis-dependiente, dependencia física y euforia. Los agonistas-antagonistas se fijan a los receptores “mu” y producen también analgesia compitiendo con los agonistas a este nivel.

Una característica farmacológica muy importante de los fármacos agonistas-antagonistas es su capacidad de actuar como agonistas, produciendo toda la gama de efectos típicos de la morfina (en ausencia de dosis previa de morfínicos), pero en presencia de morfina o de otros potentes agonistas opioides, se comportan como antagonistas (revierten todos los efectos de los morfínicos).

La buprenorfina y agentes en investigación como el meptazinol, el profadol y propiran tienen una alta afinidad por los receptores “mu” pero una baja actividad intrínseca (eficacia), es decir son agonistas parciales, comparados con potentes agonistas como la morfina o la familia de los fentanilos.⁶⁰ La nalorfina, pentazocina, nalbufina y butorfanol, son antagonistas competitivos sobre los receptores “mu” y bloquean los efectos de los agonistas (parecidos a la morfina) pero mantienen actividad sobre estos receptores (*kappa* y *sigma*). Estos agentes son designados como agonistas-antagonistas y producen sus efectos analgésicos por acción sobre los receptores “kappa”, en tanto que los efectos disfóricos se deben a su acción sobre los receptores “delta”.

Pentazocina

La pentazocina tiene acción analgésica primaria y actividad agonista sobre los receptores *kappa*. Administrada parenteralmente es aproximadamente la cuarta parte de potente que la morfina, pero exhibe un “efecto techo” (ceiling), tanto para la depresión respiratoria como para los efectos analgésicos. Dosis que oscilan entre 30 y 50 mg no producen aumentos proporcionales en la depresión respiratoria o la analgesia. Sin embargo, si se incrementan estas dosis hay una alta incidencia de disforia, efectos psicomiméticos y efectos alucinatorios.^{5,14}

Los cambios cardiovasculares producidos por la pentazocina son significantemente particulares en pacientes con función miocárdica reducida. Aumenta las presiones sistémicas así como en la arteria pulmonar, a nivel del ventrículo izquierdo y el trabajo cardíaco. Aumenta las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en relación con la depresión respiratoria o acumulación del CO₂. La pentazocina tiene un uso limitado para el anestesiólogo debido a los efectos disfóricos y a los efectos cardiovasculares, además sus efectos analgésicos son limitados.⁶¹ Puede provocar un abuso potencial y dependencia física muy rápidamente. Cuando se da en dosis terapéuticas en sujetos dependientes a la heroína o morfina, la pentazocina puede provocar síndrome de abstinencia como resultado de sus acciones antagonistas sobre receptores “mu”.

Butorfanol

El butorfanol es un analgésico medianamente potente con efectos antagonistas sobre los receptores “mu”. Puede ser utilizado antes o después de agentes tipo morfina, sin que se altere profundamente su acción analgésica. Puede provocar un aumento en la ventilación porque aumenta la respuesta del CO₂ después de la administración de fentanilo/N₂O e isoflurano.²⁸

Es aproximadamente 5 veces más potente que la morfina. En dosis parenterales de 2-3 mg se producen depresión respiratoria y analgesia equivalente aproximadamente a 10 mg de morfina con un período de latencia, pico y duración de acción similar a la de ésta. La depresión ventilatoria potencia analgésica no aumentan proporcionalmente con la dosis.⁶² En perros el butorfanol disminuye la CAM del enflurano desde un 11% con dosis de 0-1 mg/kg. Dosis 40 veces más elevadas no producen disminuciones paralelas de la CAM. Aunque el butorfanol se ha empleado como anestésico primario y ha sido utilizado con éxito en asociación con óxido nitroso o con agentes inhalatorios en técnicas anestésicas balanceadas, sus efectos cardio-

vasculares son similares a los de la pentazocina por lo que hay que tener cuidado. Los agentes coadyuvantes para la anestesia balanceada en combinación con butorfanol aumentan la depresión miocárdica lo que es importante sobre todo en pacientes con afectación cardiaca, pero probablemente no tiene un significado clínico en pacientes sanos.

Nalbufina

La nalbufina es un agente agonista-antagonista y está relacionada estructuralmente con la oximorfona y con el antagonista naloxona.¹⁴ Actúa sobre los receptores “*mu*”, produce efectos analgésicos por acción sobre los receptores “*kappa*” y es un antagonista moderadamente potente sobre los receptores “*mu*”.³⁴ Se considera equipotente con la morfina de tal forma que una dosis de 10 mg de nalbufina intramusculares equivalen aproximadamente a 10 mg de morfina intramuscular. Tiene un período de latencia, pico y duración de acción similares a la de la morfina. Produce escasos efectos indeseables pero estos fundamentalmente son de origen psíquico.^{37,38} Puede producir síndrome de abstinencia en sujetos dependientes de agentes parecidos a la morfina (acción antagonista). El abuso potencial es similar al de la pentazocina. Teniendo en cuenta su baja incidencia de efectos colaterales psíquicos y la estabilidad hemodinámica que se ha encontrado con altas dosis se podría pensar en que fuese un fármaco efectivo para revertir la depresión ventilatoria de los agentes que actúan sobre los receptores agonistas “*mu*” manteniendo niveles razonables de analgesia. Se ha utilizado para antagonizar la depresión ventilatoria producida por dosis moderadas y altas de fentanilo.^{29,63} Altas dosis de 0.1-0.3 mg/kg/IV, se han utilizado para antagonizar la depresión respiratoria inducida por los opioides en pacientes no cardíacos sin efectos adversos.⁶³ En cirugía cardíaca en el postoperatorio se han utilizado dosis crecientes de 15 mg/kg y han disminuido la PaCO₂ por debajo de 50 mm Hg facilitando la extubación de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos a la vez que se ha mantenido una analgesia adecuada. El cuadro 3 (ver antes), destaca las características farmacocinéticas y fisiocoquímicas de la nalbufina.

Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores “*mu*”, es un fármaco altamente lipofílico y puede ser administrada por vía sublingual, intramuscular o intravenosamente. Es 25-50 veces más potente que la morfina y produce analgesia y otros efectos sobre el SNC similares cualitativamente a los de la morfina.^{5,14} Dosis intramusculares de 0.4 mg equivalen a 10 mg de morfina.

Tiene un período de latencia lento, un efecto prolongado, un pico de depresión respiratoria que puede aparecer después de las 3 horas. En el cuadro 3 se observan las propiedades farmacocinéticas y fisiocoquímicas de la buprenorfina.

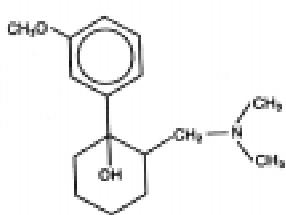
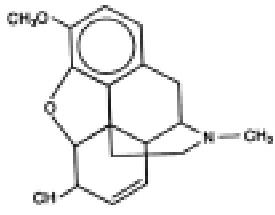
La depresión de la respiración y otros efectos de la buprenorfina pueden ser prevenidos por la administración previa de naloxona. Sin embargo, como la buprenorfina disocia muy lentamente de los receptores “*mu*” incluso con altas dosis de naloxona no se podrían revertir los efectos de la buprenorfina una vez que se hayan producido. El antagonismo de la depresión ventilatoria ha sido restablecida mediante los efectos estimulantes del doxapran, pero la infusión puede ser necesaria, teniendo en cuenta los efectos prolongados de la buprenorfina. No se usa como anestésico único pero puede ser importante como complemento en la anestesia balanceada y para el tratamiento del dolor postoperatorio. Debido a su acción parcial sobre los agonistas “*mu*” y a su lenta disociación del receptor la buprenorfina puede limitar el efecto de los agentes parecidos a la morfina cuando se dan conjuntamente con ésta. Por lo tanto puede no ser una buena premedicación cuando se van a utilizar durante la anestesia agonistas del tipo “*mu*”. Sus efectos hemodinámicos son moderados, incluso en pacientes con afectación cardiovascular generalmente produce una disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. La incidencia de efectos psicomiméticos es baja y el síndrome de abstinencia es similar al producido por la morfina. Se ha utilizado también como analgésico por la vía epidural con efectos similares a los de la morfina.⁶⁴

Dezocina

La dezocina es una aminotetralina con acciones agonista-antagonista; su potencia y la duración de su efecto son semejantes a los de la morfina.⁶⁵ Tiene un período de latencia más rápido y una duración ligeramente más corta que la de la morfina. Sin embargo, a diferencia de la morfina, incrementos de la dosis por arriba de 30 mg no producen depresión respiratoria progresiva. En sujetos adictos sus efectos subjetivos son semejantes a los de los opioides agonistas de los receptores *mu*. Otros efectos indeseables son similares a los de la morfina, aunque la dezocina parece no liberar histamina en dosis bajas.^{14,64,65} Algunas de las características farmacocinéticas de la dezocina se presentan en el cuadro 3.

Tramadol

El tramadol es un nuevo analgésico opioide sintético análogo de la codeína. La estructura química del tramadol y de la codeína se muestran en la figura 10. Este agente muestra características farmacológicas intere-

**Tramadol****Codeína****Figura 10.**

santes; produce analgesia mediante un doble mecanismo que implica una acción agonista débil sobre los receptores mu y por otro lado produce bloqueo de la recaptura de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central.^{64,66} Sin embargo, el mecanismo de acción del tramadol no está completamente entendido. Debido a que este agente muestra una débil afinidad por los receptores mu y además inhibe la recaptura de noradrenalina y serotonina, se ha postulado que el tramadol produce en parte analgesia por mecanismos directos (sobre receptores mu) e indirectos mediante la activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos a través de la inhibición de la recaptura de noradrenalina.⁶⁶ La activación de los receptores alfa 2 adrenérgicos producida por tramadol podría actuar sinergísticamente con la activación de los receptores opioides y explicar sus efectos analgésicos. En apoyo de esta hipótesis, se basa el hecho de que tanto los antagonistas selectivos de los receptores opioides (naloxona), como los antagonistas de los receptores alfa 2 adrenérgicos (fentolamina) bloquean las acciones analgésicas del tramadol.

El tramadol fue desarrollado para su administración oral e intravenosa y tiene las siguientes características farmacocinéticas: tramadol es metabolizado por el sistema del citocromo p450 a O-desmetil tramadol, metabolito activo (M1) que muestra una mayor afinidad que la molécula madre por los receptores opioides, y con ello contribuye a los efectos analgésicos globales del tramadol.⁶⁶ El tiempo de vida media beta de eliminación (T1/2 beta) es de 5 horas para el tramadol, pero su metabolito primario activo M1 tiene una vida media beta de eliminación de 9 horas. El pico máximo de concentración en plasma es a las 2 horas después de su administración oral, su biodisponibilidad es de aproximadamente 68%.

Las ventajas del tramadol comparado con los opioides tradicionales radica en el perfil de sus efec-

tos secundarios.^{14,64,66} Varios estudios han demostrado que el tramadol presenta menor depresión respiratoria que la morfina. Tramadol puede causar náuseas, vómitos y constipación, pero en menor grado que los demás analgésicos opioides empleados en anestesia y clínica del dolor. Sin embargo, se han reportado convulsiones después del uso de tramadol, por tanto, no debería ser utilizado en pacientes con antecedentes de enfermedad convulsiva. El tramadol es una buena alternativa frente a los opioides tradicionales y ante los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en el tratamiento del dolor moderado.⁶⁷ En el tratamiento del dolor severo la morfina es superior al tramadol. Sin embargo, la dificultad para conseguir preparados de morfina en nuestro país, así como el riesgo potencial de abuso y efectos indeseables, convierten al tramadol como una buena alternativa versus analgésicos opioides más potentes, sobre todo si se toma en cuenta que es un medicamento no controlado, con bajo potencial de abuso y además, se dispone de presentaciones para administración parenteral, oral y de acción prolongada (retard).

Meptazinol

El meptazinol es un opioide agonista-antagonista con una potencia de la décima parte de la morfina para producir analgesia, sin embargo, su acción es un poco más breve que la morfina.⁶⁸ El meptazinol tiene también acciones colinérgicas que pueden contribuir a sus efectos analgésicos. La naloxona antagoniza sus efectos analgésicos y puede desencadenar síndrome de suspensión en animales de laboratorio que se han hecho dependientes a los agonistas mu.

El potencial de abuso del meptazinol es menor que el de la morfina, sin embargo, aparecen efectos disfóricos indeseables cuando se incrementan las dosis.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

Modificaciones mínimas en la estructura molecular de la morfina (ver antes relaciones estructura-actividad) permite la obtención de agentes antagonistas competitivos para todos los efectos farmacológicos (incluyendo la analgesia) de los analgésicos opioides agonistas del tipo de la morfina y de los fármacos sintéticos y semisintéticos.^{14,18,19} Fundamentalmente existen dos: la naloxona (Nx) y la naltrexona (Ntx), ambas sustancias carecen de actividad agonista, pero como antagonistas presentan una fuerte afinidad para los receptores "mu" y menor grado para los receptores "kappa" y "delta".

Naloxona

La naloxona es un opioide sintético derivado del morfinano (ver antes *Cuadro 2*), químicamente este compuesto es un antagonista puro (sin acciones agonistas) de los receptores opioides. Su estructura química se muestra en la *figura 7* (ver relaciones estructura-actividad). Su uso está especialmente indicado en la depresión respiratoria postoperatoria y en el tratamiento de la depresión de la ventilación del recién nacido cuando se ha administrado un opioide a la madre.^{63,64} A dosis de 1-4 mg/kg/IV, se revierte la analgesia y la depresión ventilatoria inducida por los opioides. Tiene una duración de acción muy rápida debida probablemente a la rápida desaparición desde el cerebro. Por esto la administración de una infusión de Nx de 5 mg/kg/h, previene la depresión de la ventilación pero no altera la actividad analgésica. Se metaboliza en el hígado y tiene una vida media de eliminación de 60-90 min. El antagonismo de la depresión ventilatoria se acompaña inevitablemente de una pérdida de la analgesia, con la aparición de náuseas y vómitos relacionados con la dosis y la velocidad de inyección. La administración lenta reduce las complicaciones. De todos modos como a la vez que aparecen las náuseas y los vómitos el paciente se despierta, hay menor posibilidad de que se produzca una broncoaspiración.

Se produce una estimulación simpática a nivel cardiovascular con taquicardia, hipertensión, edema pulmonar y disritmias.

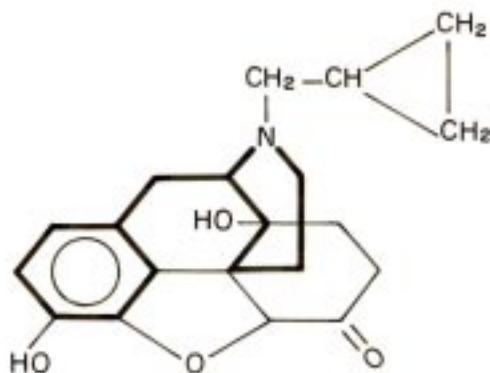
Como atraviesa la placenta puede aparecer el síndrome de abstinencia a nivel del neonato tras la administración a la madre. Produce un aumento de la contractilidad miocárdica en animales de experimentación en el shock hipovolémico.⁶⁹

Naltrexona

Químicamente la naltrexona es un antagonista opioide sintético puro, derivado del morfinano (*Cuadro 2*). La estructura química de la naltrexona se representa en la *figura 11*. Al igual que la naloxona es un antagonista de los receptores “mu”, pero a diferencia de ésta tiene una mejor biodisponibilidad por vía oral y una vida media de eliminación prolongada, lo cual confiere acciones antagonistas de todos los efectos de los opioides durante 24 horas.¹⁴

Se puede usar por vía oral en dosis de 100 mg para prevenir los efectos eufóricos de los opioides en pacientes adictos. Desafortunadamente, la naltrexona no se encuentra disponible para uso clínico en México en ninguna de sus presentaciones.

Las concentraciones plasmáticas se consiguen en 1-2 horas. Se usa para contrarrestar los efectos



Naltrexona

Figura 11.

de los opioides espiniales en el dolor crónico o en las cesáreas.⁴⁶

Asociaciones medicamentosas de los analgésicos opioides

Ya que los opioides no son anestésicos completos, se utilizan rutinariamente en asociación con otros fármacos (anestésicos intravenosos, anestésicos locales, agentes inhalatorios, relajantes musculares, etc.), para conseguir un estado anestésico completo, que se manifiesta por la presencia de inconsciencia, relajación muscular y supresión de las respuestas al estrés. Todos los analgésicos opioides (naturales, semisintéticos y sintéticos) reducen la CAM de los anestésicos inhalatorios en forma dosis-dependiente, de la misma manera, disminuyen los requerimientos de los anestésicos intravenosos y otros depresores del sistema nervioso central.^{14,70,71}

Se usan también, en combinación con las benzodiazepinas y dependiendo de la dosis pueden provocar modificaciones hemodinámicas y un cierto grado de hipoxia y apnea.⁷² La asociación de los analgésicos opioides a otros fármacos puede ser causa de interacciones farmacológicas que originen la aparición de efectos indeseables potencialmente peligrosos para el paciente durante la anestesia (ver interacciones farmacológicas).

ENFERMEDADES Y FACTORES QUE MODIFICAN LOS EFECTOS DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Edad

En las edades extremas se producen cambios en la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos.^{14,73} Los ancianos y los niños muestran particularmente

una duración de la acción prolongada para los morfínicos. Las enfermedades coexistentes pueden alterar la respuesta a los fármacos. Bentley y colaboradores, presentaron una revisión acerca de los cambios en la farmacocinética del fentanilo en relación con la edad.

Enfermedad renal

La morfina y la meperidina, así como otros analgésicos opioides pueden ser biotransformados en metabolitos activos, el metabolito de la meperidina, la normeperidina puede acumularse y causar convulsiones por lo que no es buena elección en pacientes con insuficiencia renal. Se ha informado del riesgo de la acumulación de normeperidina en pacientes con insuficiencia renal o cáncer.⁷⁴

Enfermedad hepática

Los opioides se aclaran en el hígado por lo que la insuficiencia hepática puede ser un motivo de disminución del aclaramiento de estos fármacos, pero en términos clínicos esta diferencia no influye de forma significativa para evitar su utilización. Klotz et al, han reportado el efecto de la cirrosis sobre la disposición y eliminación de la meperidina en el hombre.⁷⁵

Obesidad

La obesidad a pesar del importante aumento del tejido adiposo con una alta fijación de las drogas lipofílicas como el fentanilo puede aumentar el volumen de distribución y prolongar la vida media de eliminación, pero los únicos estudios serios que se conocen con el fentanilo no demuestran una afectación importante en los pacientes obesos.^{14,50} Sin embargo, en el paciente obeso el alfentanilo presenta una vida de eliminación doble y un aclaramiento aproximadamente de la mitad en relación con los sujetos normales.

Por otro lado, debido a un perfil farmacocinético diferente al resto de los fentanilos, el remifentanilo ofrece ventajas significativas en el paciente obeso.^{50,56-59}

Problemas neurológicos

Pueden agravar los efectos de la isquemia cerebral y espinal. Los signos como miosis, vómitos y obnubilación producidos por los morfínicos pueden ocultar la sintomatología en presencia de patología del SNC.^{5,14} En términos generales se acepta que las acciones depresoras de los morfínicos sobre el SNC son pequeñas y probablemente magnificadas por la asociación con otros fármacos.

UTILIZACIÓN CLÍNICA DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de varias técnicas en anestesia y en clínica del dolor, por lo que son utilizados frecuentemente por el anestesiólogo.⁶⁴ En el cuadro 5 se indican las dosis de los analgésicos opioides más frecuentemente utilizados en el tratamiento del dolor agudo en postoperatorio inmediato.

Los analgésicos opioides se emplean comúnmente para la medicación preanestésica en las intervenciones quirúrgicas ya que producen analgesia y somnolencia. Además se utilizan frecuentemente en combinación con hipnóticos, sedantes y tranquilizantes. La dosis, vía de administración y elección del opioide dependen de varios factores; como el momento en que se va a administrar el agente al paciente, si se va a administrar en la sala, en el área preoperatoria o en el quirófano. En general los de acción prolongada como la morfina o la meperidina se dan por vía intramuscular y se administran cuando el paciente está en la sala. Estos agentes pueden darse de 1 a 3 horas antes de que el paciente llegue al quirófano. Los de acción corta como el alfentanilo o el sufentanilo son menos utilizados en la sala y mucho menos utilizados como medicación preanestésica, a no ser en el área operatoria. Se utilizan mucho más en el área operatoria y en la sala de operaciones porque pueden ser fácilmente titulados y sus efectos se están monitorizando observando cuidadosamente la respuesta a la administración sucesiva de dosis crecientes. Un esquema para la conversión oral de los analgésicos opioides más usados en anestesia y clínica del dolor se presenta en el cuadro 6.

Cuadro 4. Perfil farmacocinético de los fentanilos.

| Agonista | Semivida de distribución (min) | Semivida de eliminación (horas) | Aclaramiento (mL/kg/min) | Volumen de distribución (L/kg) |
|---------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Fentanilo | 13.4 | 3.6 | 11.6 | 4.2 |
| Sufentanilo | 17.7 | 2.7 | 1.6 | 1.7 |
| Alfentanilo | 11.6 | 1.6 | 6.4 | 0.86 |
| Remifentanilo | 0.94 | 0.16 | 41.2 | 0.39 |

Cuadro 5. Dosis de analgésicos opioides para el tratamiento del dolor agudo.

| Opióide | Administración | Dosis inicial | Dosis de mantenimiento | Frecuencia |
|--------------|----------------|---------------|------------------------|------------|
| Morfina | IV | 0.15 | 0.01-0.04/h | Continua |
| Meperidina | IV | 1.5-2.0 | 0.3-0.6/h | Continua |
| Hidromorfona | IV | 0.02 | 0.01/h | Continua |
| Fentanilo | IV | 0.0008-0.0016 | 0.0003-0.0016/h | Continua |
| Alfentanilo | IV | 0.03-0.05 | 0.06-0.09/h | Continua |

El alfentanil probablemente no se utiliza como medicación preanestésica debido a su acción extremadamente corta. Los opioides se usan también en la inducción anestésica, bajas dosis reducen las necesidades de otros agentes inductores, mientras que las altas dosis pueden ser utilizadas como agentes de inducción únicos. La rápida acción del fentanilo se ha utilizado de forma importante para disminuir el tiempo de inducción como otros fármacos o con la propia morfina. La morfina se puede dar lentamente a 5/mg/min, para evitar la liberación de histamina, aunque teniendo en cuenta que su período de latencia es muy lento habría que evitarla. La meperidina tiene un período de latencia relativamente rápido, puede ser utilizada en altas dosis pero se debe evitar debido a la afectación cardíaca. Los opioides también pueden utilizarse en el mantenimiento anestésico o bien solos o combinados con óxido nitroso o potentes agentes inhalatorios.^{53,70,76} Las altas dosis de opioides disminuirían las necesidades de otros agentes, pero teniendo en cuenta la depresión miocárdica de los agentes inhalatorios potentes es importante no utilizar altas dosis de morfínicos en pacientes con afectación car-

diaca severa. La mayoría de los opioides utilizados en clínica se utilizan mediante infusión. Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas sugieren que los opioides más comúnmente utilizados en anestesia, como los de la familia de los fentanilos sean utilizados en infusión continua, mientras que el alfentanil y remifentanilo debido a sus características farmacocinéticas (rápido comienzo de acción y corta duración de su efecto), pueden ser utilizados en intervenciones de corta duración. Fentanilo y sufentanilo normalmente se utilizan en infusión y pueden ser titulados hasta encontrar los efectos deseados. El alfentanilo y el remifentanilo, como tienen un inicio de acción muy rápido y son de una duración muy corta, normalmente no se deberían administrar solos, sino que sería conveniente combinarlos con agentes inhalatorios o agentes intravenosos.

Sin embargo, las técnicas de administración en infusión continua con remifentanilo ofrecen ventajas adicionales significativas, gracias al perfil farmacocinético único de este opioide que permite un control preciso del nivel de profundidad de la analgesia en el transoperatorio,

Cuadro 6. Guía de conversión para la dosificación oral de analgésicos opioides.

| Fármaco | Dosis parenteral equivalente para 1 mg IV de morfina | Biodisponibilidad oral | Intervalo de la dosis oral con base en la vida media (horas) |
|---------------------------------|--|------------------------|--|
| Morfina | 1 | 0.3 | 3-4 |
| Meperidina | 8 | 0.3 | 3 |
| Hidromorfona | 0.15 | 0.6 | 3-4 |
| Codeína | 10 | 0.3 | 3 |
| Oxicodona | 1 | 0.8 | 2-3 |
| Metadona | 1 | 0.8 | 8-12 |
| Morfina de liberación sostenida | No disponible | 0.5 | 8-12 |

Cuadro 7. Guía de dosificación de opioides en analgesia controlada por el paciente.

| Concentración | Dosis en bolo (mg) | Intervalo de cierre (min) |
|--------------------------|--------------------|---------------------------|
| Morfina (1 mg/mL) | 0.5-2.5 | 5-10 |
| Meperidina (10 mg/mL) | 5-25 | 5-10 |
| Hidromorfona (0.2 mg/mL) | 0.05-0.25 | 5-10 |
| Metadona (1 mg/mL) | 0.5-2.5 | 8-20 |
| Fentanilo (0.01 mg/mL) | 0.010-0.020 | 3-10 |

con rápida terminación de sus efectos al cierre de la infusión, sin efectos acumulativos y tiempos de despertar, orientación, deambulación y descarga del hospital más cortos que cualquiera de los otros agentes de la familia de los fentanilos *Cuadro 4*.

Los analgésicos opioides también se utilizan en el período postoperatorio para el tratamiento del dolor, para esto se eligen otras vías de administración. En el *cuadro 7*, se presenta una guía para la dosificación de opioides en las técnicas de analgesia controlada por el paciente (**PCA**).

Actualmente, el fentanilo y el sufentanilo se están utilizando con sistemas de infusión de bombas.⁷⁷ También se pueden utilizar en las Unidades de Cuidados Intensivos para mantener la analgesia del paciente y la ventilación controlada. La depresión de los reflejos de la tos aumenta la tolerancia al tubo endotraqueal. La depresión de la ventilación puede ser controlada por la ventilación mecánica. El ligero grado de sedación produce también una disminución de la ansiedad y la analgesia que aumenta el confort del paciente. En general,

los analgésicos opioides pueden ser considerados fármacos seguros, si su empleo se basa en el conocimiento de sus características farmacocinéticas y aspectos farmacodinámicos. En el *cuadro 8* se señala el perfil farmacocinético de los analgésicos opioides en relación con el margen terapéutico.

Nuevos sistemas de aplicación de los analgésicos opioides

Los nuevos sistemas de aplicación como la liberación controlada y las nuevas vías de administración (rectal, nasal, oral y cutánea) pueden mejorar potencialmente el cuidado del paciente con mayor seguridad y mayor versatilidad, menor dolor durante la administración, mejor biodisponibilidad, menor variabilidad con menos picos y valles en la concentración plasmática del fármaco y por lo tanto una acción más eficaz.⁷⁸ Sin embargo, debe tenerse presente que a diferencia de la administración intravenosa, las otras vías de administración en su respectiva modalidad

Cuadro 8. Perfil farmacocinético y margen terapéutico de los analgésicos opioides.

| Fármaco | t 1/2 alfa (min) | t 1/2 beta (horas) | Volumen central (L/kg) | Volumen de distribución (L/kg) | Aclaramiento (mL/kg/min) | Margen terapéutico (ng/mL) |
|-------------|------------------|--------------------|------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Morfina | 2 | 3 | 0.3 | 3 | 14 | 15-100 |
| Metadona | 4 | 29 | 0.5 | 6 | 3 | 25-100 |
| Meperidina | 7 | 4 | 0.7 | 4 | 11 | 300-1,500 |
| Alfaprodina | 5 | 2 | ? | 2 | 10 | 200-1,000 |
| Fentanilo | 2 | 4 | 0.6 | 4 | 13 | 2-25 |
| Sufentanilo | 1 | 3 | 0.1 | 2.5 | 11 | 0.25-2 |
| Alfentanilo | 2 | 1.5 | 0.15 | 0.7 | 6 | 50-500 |

dad (rectal, nasal, sublingual oral y transdérmica) pueden asociarse con una absorción impredecible (concentraciones altas o bajas) debido a las diferencias anatómicas y fisiológicas de los sitios de absorción. Estas variaciones están dadas fundamentalmente por la distinta vascularidad de la región en donde se verifican los procesos de absorción. En general, los analgésicos opioides que tienen mayor solubilidad en lípidos (fentanilo, sufentanilo), se absorben con facilidad a través de las mucosas nasal, y bucal y también por vía transdérmica. El cuadro 9 muestra las propiedades fisicoquímicas de la morfina, meperidina y de la familia de los fentanilos. Como se ha mencionado arriba, el coeficiente de solubilidad (poder lipofílico), es el factor determinante en los procesos de absorción a través de las mucosas y de otras barreras biológicas, como la barrera hematoencefálica, ya que facilita la penetración de los analgésicos opioides.^{5,14,23}

Efectos indeseables y reacciones alérgicas

Las reacciones de hipersensibilidad (alergia) pueden presentarse potencialmente con cualquiera de los analgésicos opioides, aunque las reacciones alérgicas verdaderas son raras y en general consisten en urticaria y rash cutáneos.^{23,79} El fentanilo y la meperidina han presentado algunas reacciones anafilactoides, las reacciones más comunes se piensa que son debidas a la presencia de conservadores o a la liberación de histamina.⁷⁹

Las reacciones anafilactoides a la codeína y a la morfina se han presentado en toxicómanos que utilizan la vía intravenosa. Con fentanilo se ha publicado sólo un caso de reacción alérgica verdadera. La meperidina produce mayor liberación de histamina que la morfina. El alfentanilo puede causar mínima liberación de histamina, principalmente a dosis elevadas o tras su administración rápida. El remifentanilo, sufentanilo, naloxona y nalbufina generalmente no se asocian a liberación de

histamina. Las ampollas no contienen conservadores, esta acción se produce por liberación de histamina desde los mastocitos y desde las células basófilas y es parcialmente responsable de la vasodilatación cutánea, del prurito y de la sudoración que aparecen durante la administración continua de estos agentes.

En ocasiones, dependiendo de la dosis y potencia farmacológica pueden producir rigidez muscular con hipertonia de los músculos torácicos, laringeos y abdominales. La náusea y el vómito es con mucho el efecto indeseable más frecuente que acompaña a la administración de analgésicos opioides.⁸⁰ En este sentido, se puede afirmar categóricamente que si determinado agente de este grupo no genera náusea y vómito debe ponerse en duda que sea un opioide. Las náuseas y los vómitos se incrementan con los cambios de posición y con la deambulación. Las náusea y el vómito son relativamente raros en los pacientes colocados en decúbito que reciben dosis terapéuticas de morfina, pero ocurre náusea en 40% y vómito en cerca de 15% de los pacientes ambulatorios que reciben 15 mg de morfina por vía subcutánea. Esto sugiere que también opera un componente vestibular. De hecho, los efectos nauseosos y eméticos de la morfina se incrementan en grado notable tras la estimulación vestibular, y la morfina y analgésicos sintéticos relacionados producen incremento de la sensibilidad vestibular. Todos los agonistas *mu* de utilidad clínica producen cierto grado de náusea y vómito. Los estudios clínicos cuidadosamente controlados suelen demostrar que, a dosis equianalgésica, la incidencia de estos efectos indeseables no es significativamente menor que la observada con la morfina. Un pequeño número de pacientes que reciben analgésicos opioides experimentan mareo en el postoperatorio.

Los agentes antieméticos y anticientéticos tipo dimenhidrínato, meclizina, el droperidol, las fenotiazinas,

Cuadro 9. Propiedades fisicoquímicas de la morfina, meperidina y fentanilos.

| Opióide | Peso molecular | pKa | pH | Coeficiente de solubilidad |
|-------------|----------------|-----|---------|----------------------------|
| Morfina | 285 | 7.9 | 4-6.0 | 1.4 |
| Meperidina | 247 | 8.5 | 4-6.0 | 39 |
| Fentanilo | 528 | 8.4 | 4-7.5 | 816 |
| Sufentanilo | 578 | 8 | 3.5-6.0 | 1,727 |
| Alfentanilo | 453 | 6.5 | 4-6.0 | 89 |

así como la metoclopramida y antiserotoninicos tipo ondansetrón son a veces útiles para reducir la náusea y el vómito causado por los opioides en los pacientes ambulatorios.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La mayoría de los fármacos activos sobre el SNC, como los antidepresivos tricíclicos, fenotiacinas y los inhibidores de la M.A.O. aumentan la magnitud y la dimensión de todos los efectos de los opioides.^{81,82} El alcohol, los barbitúricos y las benzodiacepinas producen una sedación mayor que la esperada cuando se dan conjuntamente. Se pueden encontrar efectos hemodinámicos depresores cuando se asocian con anestésicos inhalatorios. Pueden ocurrir interacciones adversas graves después de administrar meperidina a pacientes que se están tratando con inhibidores de la MAO. Se han descrito tipos múltiples de reacciones: depresión respiratoria grave o excitación, delirio, hipertermia y convulsiones. No se han observado con otros opioides interacciones semejantes con los inhibidores de la MAO. La cloropromazina incrementa los efectos depresores de la respiración que produce la meperidina, como lo hacen los antidepresores tricíclicos; no sucede lo mismo con el diazepam. La administración concurrente de fármacos como la prometazina o cloropromazina puede de incrementar también en gran medida la sedación inducida por meperidina, sin disminuir la depuración (aclaramiento) del fármaco. El tratamiento con fenobarbital o difenilhidantoína incrementa el aclaramiento general y disminuye la biodisponibilidad oral de la meperidina; esto concurre con un incremento de las concentraciones del metabolito normeperidina en el plasma. Como sucede con la morfina, la administración simultánea de anfetamina intensifica los efectos analgésicos de la

meperidina y sus congéneres de la familia de los fentanilos, a la vez que contrarresta la sedación.

Otras interacciones farmacológicas más específicas de los analgésicos opioides pueden ocurrir en anestesia y clínica del dolor. Se ha descrito depresión respiratoria prolongada posterior a la administración de alfentanilo en pacientes que están tomando eritromicina. El mecanismo de esta interacción es que el aclaramiento del alfentanilo tiene un bajo rango de extracción hepática y entonces está limitado por su metabolismo enzimático a nivel hepático. El propranolol también interactúa reduciendo el aclaramiento pulmonar del fentanilo. Los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (cimetidina, ranitidina y famotidina), también pueden asociarse con una reducción del aclaramiento hepático mediante un doble mecanismo: reducción del flujo sanguíneo hepático y a través de una inhibición del sistema enzimático microsomal hepático.⁸³

CONTENCIÓN DE COSTOS

Muchos factores se han combinado para contribuir al aumento de costos de la atención a la salud.⁸⁴ Uno de los factores primarios es la inflación. Los costos de atención médica continúan aumentando a un ritmo de aproximadamente el doble del índice de la inflación anual. Los costos en medicamentos individuales han alcanzado con frecuencia aumentos entre el 100 y 300% en los últimos 6 años. Otro factor que causa incrementos en los costos por atención a la salud es la tecnología. La tecnología ha producido tanto los avances médicos significativos como los aumentos en los costos de atención médica.

El desarrollo e introducción de nuevos fármacos en medicina y particularmente en anestesia, han conducido indudablemente al mejoramiento de la atención inte-

Cuadro 10. Costos anuales y disminuciones potenciales de agentes anestésicos.

| Descripción | Total 1992 (\$) | Ahorro potencial Dólares | Disminución Porcentaje |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Agentes inhalatorios | 423,016 | 211,508 | 50 |
| Anestésicos IV | 276,279 | 41,676 | 15 |
| Analgésicos opioides | 465,203 | 176,690 | 38 |
| Bloqueadores MN antiguos | 29,975 | 0 | 0 |
| Bloqueadores MN nuevos | 488,077 | 244,039 | 50 |
| Materiales anestésicos | 585,333 | 187,100 | 32 |
| Misceláneos | 1'031,283 | 356,163 | 35 |

gral del paciente y han aumentado la seguridad, pero ello ha sido con frecuencia a expensas de precios significativamente mayores. También es cierto, que los costos atribuidos a los agentes utilizados para el procedimiento anestésico representan solamente el 10% del costo global de la atención médica del paciente quirúrgico. Sin embargo, es innegable que los nuevos fármacos resultan ser significativamente más caros que la mayoría de agentes que aún utilizamos en la práctica diaria de nuestra especialidad.

Estos aumentos en los costos se han dado con los nuevos relajantes neuromusculares, agentes inhalatorios (particularmente con sevoflurano y desflurano), anestésicos intravenosos (específicamente con el propofol), nuevas benzodiazepinas (midazolam), fármacos antieméticos antagonistas de la serotonina (tipo ondansetrón) y también con los analgésicos opioides (alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo).

Lo anteriormente expuesto quedó de manifiesto en un estudio realizado en dos grandes hospitales regionales en Wichita (USA), en donde se practican cerca de 35,000 casos quirúrgicos al año en aproximadamente 60 quirófanos entre los dos hospitales. Se evaluaron los costos de adquisición de agentes y materiales anestésicos, así como de los ahorros potenciales que se podrían obtener en cada renglón en un año. Ambos hospitales tienen farmacia y cuentan con la capacidad de monitorizar los costos, consumo y desperdicio de agentes y materiales anestésicos. Los resultados fueron espectaculares y se muestran en el *cuadro 10*.

En total, cerca de \$1.2 millones de dólares pudieron ser ahorrados sólo en estos dos hospitales, como se muestra en el *cuadro 10*. Estos ahorros promedian \$34 dólares por paciente, y podrían ser ahorros reales en los costos actuales de adquisición de estos hospitales. Este ahorro pudo haberse logrado, sin ningún detrimiento con respecto a la atención integral o seguridad del paciente.

En una era de presiones crecientes de costos, estos ahorros podrían representar la diferencia entre el obtener ganancias o sufrir pérdidas para los hospitales. Como se observa en el *cuadro 10*, el gasto en el renglón de analgésicos opioides fué de 465,203 dólares anuales, cifra mayor a lo que se gastó en la adquisición de anestésicos inhalatorios o en la compra de anestésicos intravenosos. Pero lo más importante que revela este estudio, es el ahorro significativo que se pudo haber implementado en todos los renglones (agentes y materiales anestésicos), optimizando recursos y fármacos.

Para lograr estos ahorros se requiere de educación y obliga al anestesiólogo a emplear de manera eficaz

los anestésicos, equipo y monitores existentes. Por ejemplo, en lo referente a los analgésicos opioides; se deben utilizar los agentes en infusión IV continua en lugar de grandes bolos IV en forma intermitente, con lo cual se obtiene un ahorro significativo, o bien, emplear fentanilo (infusión continua) en lugar de sufentanilo o alfentanilo que son más caros. Sin embargo, esto no significa que, por el hecho de que los costos de adquisición de los nuevos fármacos sean más elevados, éstos no deberían ser empleados sólo por ahorrar. Por el contrario, su uso está plenamente justificado, así el empleo de sufentanilo, alfentanilo y principalmente remifentanilo tienen indicaciones específicas en cirugía de corta duración (por ejemplo en cirugía ambulatoria), pero en cirugía que implica la necesidad de hospitalización del paciente el fentanilo en infusión continua puede ser la alternativa adecuada.

Finalmente, el anestesiólogo debe asumir con responsabilidad el empleo de los viejos y los nuevos analgésicos opioides con base en los conocimientos farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos agentes (que es el objetivo específico de este artículo) y aplicarlos de manera racional para alcanzar la dosificación correcta que produzca el efecto farmacológico deseado, en vez de administrar grandes bolos de manera rutinaria.⁸⁵

CONCLUSIÓN

La farmacología de los analgésicos opioides y sus antagonistas es un tema apasionante, que se mantiene como un proceso de investigación activa continua. En la actualidad, este capítulo forma parte de los tópicos medulares de la farmacología en los programas de educación médica continua y cursos de postgrado en anestesia y clínica del dolor. El empleo de analgésicos opioides constituye la piedra angular de varias técnicas en anestesia, control del dolor postoperatorio y de las clínicas del dolor.⁶⁴ En la práctica de la anestesia, su administración debe ajustarse en el tiempo para coincidir con la estimulación anestésica (laringoscopia e intubación) y quirúrgica máximas (incisión, tracción), además su uso en el tratamiento del dolor crónico y en las enfermedades terminales requiere del conocimiento farmacocinético y farmacodinámico esencial de estos agentes.⁸⁶⁻⁸⁹ Los péptidos opioides endógenos se agrupan en tres familias: encefalinas, endorfinas y dinorfinas, con perfiles de distribución y potencias diferentes. Existe una superfamilia de receptores de opioides (y subtipos). Los receptores *mu*, *kappa* y *delta* participan más ampliamente como mediadores de la analgesia y han sido extensamente estudiados.

Los analgésicos opioides potentes (sufentanilo, fentanilo, alfentanilo) pueden producir efectos potencialmente peligrosos en pacientes hemodinámicamente inestables. La náusea y el vómito son los efectos adversos más molestos, pero la depresión respiratoria es el efecto indeseable más grave.^{90,91} El tramadol, derivado sintético de la codeína es clínicamente eficaz por vía parenteral y oral en el tratamiento del dolor postoperatorio y puede ser la alternativa versus la familia de los fentanilos o preparados de morfina ya que es un agente no controlado con bajo potencial de abuso. Recientemente se ha reportado la utilidad del tramadol en el alivio del dolor en pacientes con osteoartritis.⁹³ El remifentanilo tiene un perfil farmacocinético que ofrece ventajas significativas en cirugías de corta duración, por lo que su empleo en anestesia ambulatoria representa una adecuada opción. Este nuevo opioide permite un control más predecible de la profundidad analgésica y por ende de sus efectos indeseables. La familia de los fentanilos, principalmente el alfentanilo y mejor aún el remifentanilo representan una nueva alternativa para la cirugía de pacientes ambulatorios.⁹⁴

El análisis, comprensión, y aplicación de estos conceptos farmacológicos básicos vertidos en este artículo de revisión sobre estos agentes, facilitará al anestesiólogo y al clínico la dosificación óptima para la titulación del efecto deseado (dentro del rango de la ventana terapéutica) y evitará los esquemas erróneos de dosificación basados en la administración de grandes bolos “de rutina”.

Agradecimientos

El autor principal agradece al Dr. Jorge Olvera Salinas, profesor de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM, los comentarios y sugerencias realizados sobre el presente artículo.

REFERENCIAS

1. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW et al (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 7th ed. p491. New York, MacMillan. 1985.
2. Colasanti B: Narcotic analgesics. In Craig C, Stitzel R, editors: *Modern Pharmacology* ed 3. Boston, Little, Brown, 1990.
3. Lord J et al: Endogenous opioid peptides: Multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267: 495.
4. Krieger DT and Liotta AS. Pituitary hormones in brain; where, how, and why? *Science* 1979; 205: 366-372.
5. Villarejo DM. Farmacología de los analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Villarejo DM. editor. Farmacología aplicada a la anestesia (Intersistemas), *PAC Anestesia* 1, 1998; tomo A-3: 5-18.
6. Hugues J, Smith TW, Kosterlitz HW et al. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975; 258: 577.
7. COx BM, Opheim KE, Teschermaker H et al. A peptidelike substance from pituitary that acts like morphine. Purification and properties. *Life Sci* 1975; 16: 1777.
8. Goldstein A, Fischli W, Lowney LI et al. Porcine pituitary dynorphin: Complete amino acid sequence of the biologically active heptadecapeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 54-84.
9. Snyder SH. Opiate receptors and internal opiates. *Sci Am* 1977; 236: 44.
10. Kuhar MJ, Pert CB, Snyder SH. Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain. *Nature* 1973; 245: 447.
11. McPherson RW, Feldman MA. Narcotics in neuroanesthesia. In: Estafanous FG (ed). *Opioids in anesthesia* II. p. 116. Boston. Butterworth-Heinemann, 1991.
12. Czlonkowski A et al: Opiate receptor binding sites in human spinal cord. *Brain Res* 1983; 267: 392-394.
13. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer L.: *The opiates. Neuropsychopharmacology*. Sunderland MA: Sinauer Associates 1997: 495-598.
14. Reisine T, Pasternak G.: Analgésicos opioides y sus antagonistas. En Goodman and Gilman. et al (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 9th ed. McGraw-Hill Co. 1996; 557-593.
15. Bodnar R, Paul D, Pasternak G: Synergistic interactions between the periaqueductal gray and the locus coeruleus. *Brain Res* 1991; 558: 224-230.
16. Hölt V. Opioid peptide processing and receptor selectivity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1986; 26: 59-77.
17. Thorpe AH. Opiate structure and activity: A guide to understanding the receptor. *Anesth Analg* 1984; 63: 143.
18. Beckett AH, Casey AF. Synthetic analgesics, stereochemical considerations. *J Pharm Pharmacol* 1956; 8: 848.
19. Frank GB. Stereospecific opioid drug receptors on excitable cell membranes. *Care J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1023.
20. Martin, W.R. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 283-323.
21. Reisine T and Bell GI. Molecular biology of opioid receptors. *Trends Neurosci* 1993; 16: 506-510.
22. Pasternak GW. Pharmacological mechanisms of opioid analgesics. *Clin Neuropharmacology* 1993; 16: 1-18.
23. Mather L: Clinical pharmacokinetics of analgesic drugs. In Raj PP, editor: *Practical Management of Pain*, ed 2. St Louis, Mosby, 1992.
24. Lowenstein E, Hallowell P, Levin FH et al. Cardiovascular response to large doses of intravenous morphine in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 1389.
25. Rosow CE, Moss L, Philbin DM, Savarese LL. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1990; 56: 93-96.
26. De Lange S, Stanley TH, Boscoe JM et al. Catecholamine and cortisol responses to sufentanil-O₂ anaesthesia during coronary artery surgery. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 248.
27. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC et al. Histamine release by four narcotic: A double-blind study in humans. *Anaesth Soc* 1987; 66: 723.

28. Heel RC, Brogden RN, Speight TM et al. Butorphanol improves CO₂ response and ventilation after fentanyl. *Anesth Analg* 1984; 63: 814.
29. Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson CD et al. Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 62: 647.
30. Becker LD, Paulson BA, Miller RD et al: Biphasic respiratory depression after fentanyl-droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1976; 44: 291-6.
31. Stein C: Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 182-191.
32. Junien J, Wettstein J: Role of opioides in peripheral analgesia. *Life Sci* 1992; 51: 2009-2018.
33. Heyman, J.S., Vaught, J.L., Raffa, R.B., and Porreca, F. Can supraspinal delta-opioid receptors mediate antinociception? *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9: 134-138.
34. Pick CG, Paul D and Pasternak GW. Nalbuphine, a mixed kappa 1 and kappa 3 analgesic in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 1044-1050.
35. Rossi G, Pasternak GW and Bodnar RJ. Synergistic brainstem interactions for morphine analgesia. *Brain Res* 1993; 624: 171-180.
36. Yaksh TL. CNS mechanisms of pain and analgesia. *Cancer Surv* 1988; 7: 55-67.
37. Gafield JM, Garfield FB, Philip BK et al; Comparision of clinical and psychologic effects of fentanyl and nalbuphine in ambulatory gynecological patients. *Anesth Analg* 1987; 66: 1303-7.
38. Pfeiffer A, Brantl V, Herz A and Emrich HM, Psychotomimesis mediated by K opiate receptors. *Science* 1986; 233: 774-776.
39. Edwards D J, Svenson CK, Visco JP and Lalka, D. Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7: 421-433.
40. Radnay PA, Brodman E, Mankinar D et al. The effect of equianalgesic doses of fentanyl, morphine, meperidine and pentazocine on common bile duct pressure. *Anaesthetist* 1980; 29: 26.
41. Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacol Rev* 1988; 40: 121-162.
42. Bovill JG, Sebel PS, Fioret JWT et al. The influence of sufentanil on endocrine and metabolic responses to cardiac surgery. *Anesth Analg* 1983; 62: 391.
43. Anand KJ, Carr DB: The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 765-822.
44. Grossman, A. Opioids and stress in man. *J Endocrinol* 1988; 119: 377-381.
45. De Castro J. Analgesic anesthesia based on the use of fentanyl in high doses. *Anesth Vigil Subvigile* 1970; 1(87): 250.
46. Abboud TK, Lee K, Zhu J et al. Prophylactic oral naltrexone with intrathecal morphine for cesarean section: Effects on adverse reactions and analgesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 367.
47. Osborne R, Joel S, Trew D and Slevin ML, Morphine and metabolite behavior and different routes of morphine administration: demonstration of the active metabolite morphine-6-glucuronide. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 12-9.
48. Ferrante FM, Vandeboncouer TR. Editors: *Postoperative pain management* New York, Churchill Livingstone, 1993.
49. Philip BK: Opioids in outpatient anesthesia. *Anesthesiol Rev* 1991; 18(S1): 4-8.
50. Shafer SL, Varvel JR: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991; 74: 53-63.
51. Zuurmond WWA, van Leeuwen L: Recovery from sufentanil anaesthesia for outpatient arthroscopy: a comparison with isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 154-6.
52. Phitayakorn P, Melnick BM, Vicine AF: Comparison of continuous sufentanil and fentanyl infusions for outpatient anaesthesia. *Can J Anaesth* 1987; 34: 242-5.
53. Lake CL, DiFazio CA, Moscicki JC et al. Reduction in halothane MAC: Comparison of morphine and alfentanil. *Anesth Analg* 1985; 64: 807.
54. White PF, Coe V, Shafer A, Sung ML: Comparison of alfentanil with fentanyl for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 1986; 64: 99-106.
55. Sebel PS, Lalor JM, Flynn PJ, Simpson BA: Respiratory depression after alfentanil infusion. *Br Med J* 1984; 289: 1581-2.
56. Glass PSA, Hardman D, Kamiyama Y et al: Preliminary pharmacokinetics and pharmacodynamics of an ultra-short-acting opioid: remifentanil (GI78084B). *Anesth Analg* 1993; 77: 1031-40.
57. Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A preliminary appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 80-94.
58. Egan TD, Minto CF, Herman DJ, Barr J, Muir KT, Shafer SL. Remifentanil versus alfentanil: comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1996; 84: 821-33.
59. Westmoreland CL, Hoke JF, Sebel PS et al: Pharmacokinetics of remifentanil (GI 87084B) and its major metabolit (GI 90291) in patients undergoing elective inpatient surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 893-903.
60. Dixon R, Howes JM, Gentile J, Hsu H-B, Hsiao J, Grag D, Weidler D, Meyer M and Tuttle R. Nalmefene: intravenous safety and kinetics of a new opioid antagonist. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 49-53.
61. Brodgen RN, Speight TM and Avery GS. Pentazocine: a review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. *Drugs* 1973; 5: 6-91.
62. Philip BK, Scott DA, Freiberger D et al: Butorphanol compared with fentanyl in general anesthesia for ambulatory laparoscopy. *Can J Anesth* 1991; 38: 183-6.
63. Bailey PL, Clark NJ, Pace NL et al: Antagonism of postoperative opioid-induced respiratory depression: nalbuphine versus nalaxone. *Anesth Analg* 1987; 66: 1109-14.
64. Katz A, Jeffrey. Opioids and Nonsteroidal Antiinflammatory Analgesics. In P. Prithvi Raj. ed. *Pain Medicine. A comprehensive Review*. 1th ed: 126-140, Mosby. 1996.
65. Pandit SK, Kothary SP, Pandit UA et al. Double-blind placebo-controlled comparison of dezocine and morphine for postoperative pain relief. *Can Anaesth Soc J* 1985; 32: 583.
66. Dyer PC, Desmeules J: The pharmacology of tramadol. *Drugs*; 1994; 47(S1): 3-7.
67. Raffa RB. A novel approach to the pharmacology of analgesics. *Am J Med* 1996; 3: 40S-46S. (A review of the actions of tramadol)

68. Holmes B and Ward, A. Meptazinol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1985; 30: 285-312.
69. Smith G, Pinnock C. Naloxone -paradox or panacea? *Br J Anaesth* 1985; 57: 547.
70. Murphy MR, Hug CC Jr. The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane. *MAC. Anesthesiology* 1983; 59: A338.
71. Stoelting RK, Creasser CW, Gibbs PS. Circulatory effects of halothane added to morphine anesthesia in patients with coronary-artery disease. *Anesth Analg* 1974; 53: 449.
72. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA et al. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 1990; 73: 826.
73. Bentley JB, Borel JD, Nenad RE et al. Age and fentanyl pharmacokinetics. *Anesth Analg* 1998; 61: 968.
74. Szeto HH, Intririsi CE, Houde R et al. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure or cancer. *Ann Intern Med* 1977; 86: 738.
75. Klotz U, McHorse TS, Wilkinson GR et al. The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of meperidine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 16: 667.
76. Scamman FL. Fentanyl-O₂-N₂O rigidity and pulmonary compliance. *Anesth Analg* 1983; 63: 332.
77. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR: Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration surgery. *Anesthesiology* 1988; 68: 851-61.
78. Portenoy RK, Southman MA, Gupta SK, Lapin J et al. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Anesthesiology* 1993; 78: 36-43.
79. Duthie DJR and Nimmo, WS, Adverse effects of opioid analgesic drugs. *BR J Anaesth* 1987; 59: 61-77.
80. Benthuysen JL, Smith NT, Sanford TT et al. Anaphylactic reaction during anaesthesia associated with positive intradermal skin test to fentanyl. *Can Anesth Soc J* 1986; 33: 85.
81. Levine JD, Gordon NC, Smith R and McBryde, R Desipramine enhances opiate postoperative analgesia. *Pain* 1986; 27: 45-49.
82. Pick CG, Paul D and Pasternak GW. Potentiation of opioid analgesia by the antidepressant nefazodone. *Eur J Pharmacol* 1992a, 220: 275-277.
83. Sedman AJ. Cimetidine-drug interactions. *Am J Med* 1984; 76: 109.
84. Villarejo DM. Anestesia para cirugía ambulatoria. *Anest Mex* 1999; 11 (6) 201-2.
85. Malan TP: Opioid pharmacology: New Insights/Clinical relevance. *Annual Refresher Course ASA* 1999; 265: 1-7.
86. Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC and Mitenko PA. Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 364-368.
87. Herman RJ, McAllister CB, Branch RA and Wilkinson GR. Effects of age on meperidine disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 19-24.
88. Chan GIC and Matzke GR. Effects of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 773-783.
89. Sibinga NES and Goldstein A. Opioid peptides and opioid receptors in cells of the immune system. *Annu Rev Immunol* 1988; 6: 219-249.
90. Langevin S et al. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiology* 1999; 91 (16): 1666-1673.
91. Benthuysen JL, Smith NT, Sanford TJ et al: Physiology of alfentanil-induced rigidity. *Anesthesiology* 1986; 64: 440-6.
92. Egan TD, Lemmens HJM, Fiset P et al: The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI 87084B) in healthy adult male volunteers. *Anesthesiology* 1993; 79: 881-92.
93. Pavelka K, Pelisková Z, Stehlíková H, Ratcliffe S and Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Invest* 1998; 16 (6): 421-429.
94. Villarejo DM. Anestesia en cirugía ambulatoria. *Anest Mex* 1999; 11 (6) 226-239.