

Metabolismo y farmacodinamia de los analgésicos morfínicos en el ser humano

DRA. ÉLVIRA LUISA GALINDO MIRANDA *
DR. MARIO VIDAL PINEDA DÍAZ *
DR. MARCO ANTONIO MORENO ALATORRE **

Pocos estudios del metabolismo y farmacocinética de los morfínicos se han realizado en el ser humano, la razón es que las concentraciones plasmáticas alcanzadas por estas drogas a dosis terapéuticas son bajas y difíciles de medir. Esto ha permitido el desarrollo de métodos analíticos finos y síntesis de morfínicos marcados radioactivamente. Estos analgésicos centrales se caracterizan por la presencia en su molécula de grupos amino, responsables de sus propiedades básicas. Limitaremos esta revisión bibliográfica a los siguientes fármacos: morfina, codeína, petidina, fentanyl y metadona.

Administración oral. Son absorbidos bajo la forma aún no ionizada, mediante difusión pasiva a nivel del intestino delgado. Experimentalmente se ha observado que su difusión es rápida y prácticamente total. La petidina y la metadona se absorben más rápidamente que la morfina.

Administración subcutánea e intramuscular. La absorción de estos medicamentos por estas vías es total, la rapidez con que estos se difunden al torrente circulatorio depende del coeficiente de partición el cual varía con cada droga.

ABSORCIÓN

Independientemente de la vía de administración, los morfínicos se absorben y difunden a la circulación general. Sólo la morfina tiene variaciones en sus efectos clínicos dependiendo de la vía de administración.

DIFUSIÓN EN EL ORGANISMO

Analizemos la difusión plasmática la distribución tisular y la difusión en el sistema nervioso central.

Difusión plasmática y distribución tisular. Después de la absorción, los analgésicos cen-

* Médico de tiempo completo. Departamento de Anestesiología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional. I.M.S.S.

** Médico residente de Anestesiología. Centro Médico Nacional. I.M.S.S.

trales se difunden rápidamente en el plasma. Su fijación a las proteínas plasmáticas es relativamente débil, 45 por ciento para la morfina, 60 por ciento para el fentanyl,²³ 48 por ciento para la metadona.²¹ A partir del plasma, se difunden en todos los tejidos; su distribución obedece a las leyes generales de la distribución de fármacos, las concentraciones más importantes son observadas en tejidos de mayor irrigación (hígado, riñón, pulmón, bazo, corazón y cerebro), las concentraciones menores son características en el músculo estriado y tejido adiposo.¹³ Por otro lado, si consideramos no sólo las concentraciones sino las cantidades de analgésico en cada órgano, encontramos que los más voluminosos tienen cantidades mayores. Debemos mencionar que atraviesan la barrera placentaria.

Difusión en sistema nervioso central. Después de la administración parenteral, sólo una pequeña dosis de morfínicos se difunden en el sistema nervioso central. Kupferberg y Way,¹⁵ Mellet y Woods,¹⁷ Way,³⁰ expresan que la morfina pasa difícilmente la barrera hematoencefálica. Takemori y Stenwick,²⁷ Hug,¹⁰ Scraffanie y Hug,²⁴ Aschar y Way² por el contrario mencionan que la penetración de la morfina a cerebro es buena y su eliminación intensa y rápida. Sin embargo, lo anterior es propio de la morfina y no de otros analgésicos narcóticos. Esto puede explicarse en parte por las diferencias cinéticas en su difusión cerebral y por las uniones más o menos estables a nivel de proteínas plasmáticas fijadoras.

La penetración de los analgésicos centrales está directamente ligada a la liposolubilidad de su molécula. Existe para cada morfínosímil una relación directa entre su coeficiente de partición y su concentración ce-

rebral y plasmática después de la inyección intravenosa en el conejo.^{3,4} El fentanyl, cuyo coeficiente de partición es grande, difunde proporcionalmente más que la morfina cuyo coeficiente de partición es bajo. La morfina no se reparte uniformemente en las diferentes estructuras del sistema nervioso central. Las concentraciones más elevadas, las mencionamos en orden decreciente: hipofisis, bulbo olfatorio, cuerpos estriados, médula espinal, tálamo e hipotálamo.^{4,18} En estas estructuras la morfina se encuentra esencialmente bajo su forma libre, no ligada a proteínas. Las uniones de estos analgésicos a las proteínas cerebrales son difíciles de detectarlas y medirlas. Deben prepararse lisados homogenizados de cerebro, mezclarlos con la sustancia morfínica en estudio y realizar posteriormente ultrafiltración. Holt y Teschmacher⁹ constataron que la morfina y la dihidromorfina se ligan poco a proteínas cerebrales, mientras que el fentanyl sí lo hace en forma importante. Debe mencionarse que en todos los casos las uniones son fácilmente reversibles.

La metadona a diferencia de los anteriores, penetra en forma lenta al sistema nervioso central pero se liga a las proteínas cerebrales formando una unión estable y poco reversible, con lo que se explica su acción prolongada y la posibilidad de acumulación con la administración reiterada.

Experimentalmente, los cortes de cerebro y fragmentos de plexos coroides pueden fijar cantidades importantes de analgésicos centrales²⁴ mediante un mecanismo de transporte activo. Es posible que un mecanismo similar se presente *in vivo*, con el cual se puede explicar la excreción cerebral de estos fármacos. Sin embargo, si se admite este mecanismo de eliminación, debe admi-

tirse que éste varía según la sustancia. Mientras el fentanyl es rápidamente eliminado, la morfina y la dihidromorfina permanecen presentes en concentraciones apreciables cuando menos una hora. Estas investigaciones han sido realizadas después de la inyección intraventricular, es posible que después de inyección intravenosa los resultados sean diferentes.

BIODEGRADACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS MORFÍNICOS

Todos son transformados a través del hígado. La mayoría son reacciones de degradación (70 por ciento), estas son el principal factor limitante de los efectos analgésicos. Se realizan a nivel de los ribosomas mitocondriales de la célula hepática y se requiere la integridad funcional de la misma.

En el hombre la morfina puede ser trans-

formada según tres modalidades diferentes.^{18,29,34}

Glucuroconjugación. Conduce a la formación de derivados menos activos y más polares que la molécula inicial, pero que se eliminan rápidamente. La velocidad de la glucuroconjugación es tres veces superior a otras transformaciones, la que se aumenta con la administración previa de nalorfina.

Sulfoconjugación. De poca importancia. **N-demetilación.** Transforma a la morfina en normorfina, compuesto inactivo (figura 1). También aumenta con la administración previa de nalorfina. La codeína en el humano puede ser glucuroconjugada o N-demetilada.¹ (figura 2).

La petidina es en gran parte hidrolizada, liberando etanol y ácido meperidínico, esta se produce a nivel plasmático pero únicamente bajo la acción de las esterazas hepáticas. La petidina y el ácido meperidínico son

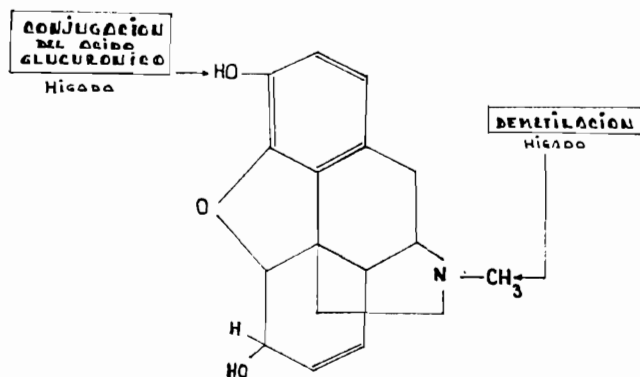


FIG. 1. Metabolismo de la morfina en el hombre.

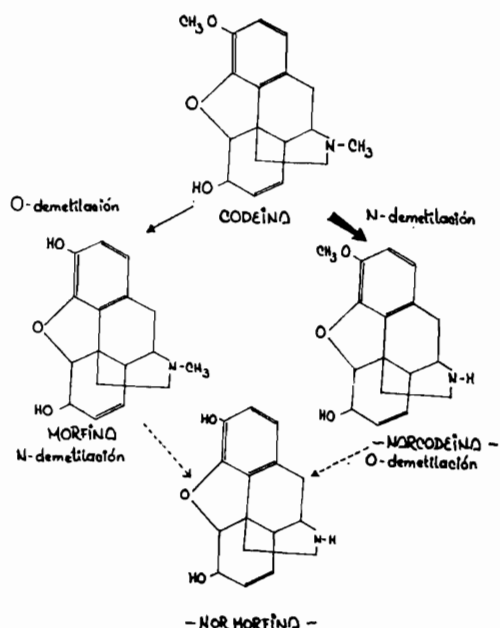


FIG. 2. Reacciones de demetilación de la codeína.

en parte demetilizados y resultan ácido norpetidínico y normeperidínico los que se glucuroconjugan (figura 3).

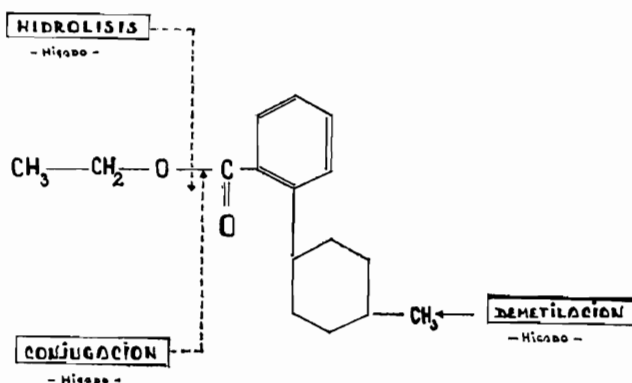


FIG. 3. Metabolismo de la petidina en el hombre.

En el fentanyl su función amida es hidrolizada, liberando ácido propiónico y despropionil-fentanyl. Otra parte de la molécula forma norfentanyl y ácido fenil acético. Una fracción del norfentanyl formado puede ser transformada en 4-anilo piperidina (figura 4). La metadona a nivel hepático es N-demetilada, el derivado formado que es inestable se cicla para dar el metabolito I, una fracción de este es de nuevo N-demetilada formando el metabolito II (figura 5).

ELIMINACIÓN DE LOS ANALGÉSICOS MORFÍNICOS Y SUS METABOLITOS

Todas las sustancias son eliminadas por la orina y la bilis.

Eliminación urinaria. Mediante la filtración glomerular y excreción tubular (formas ionizadas). Se puede mencionar que para la mayoría de las sustancias estudiadas, la eliminación se hace en su mayor parte bajo la forma de metabolitos inactivos. La metadona es la excepción, porque la mi-

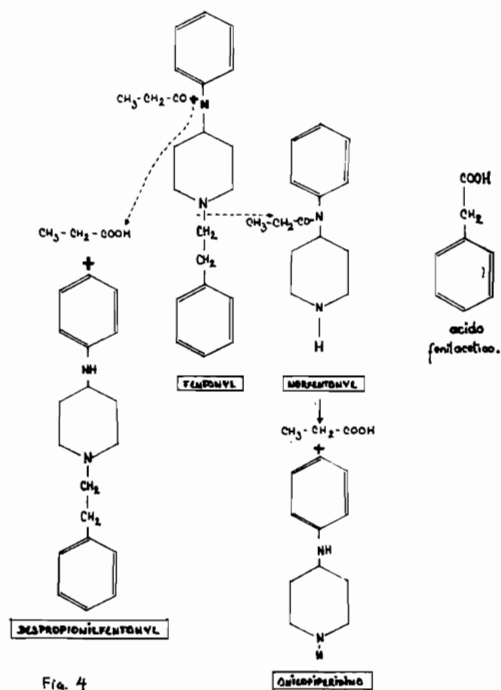


FIG. 4. Biotransformación del fentanyl en el hombre.

tad de la dosis administrada es eliminada sin transformación en la orina.

Eliminación biliar. Sólo es importante para la morfina. En el hombre el derivado glucuroconjugado formado a nivel hepático es eliminado por la bilis y al llegar a intestino una parte es hidrolizada, liberándose la morfina la que se reabsorbe realizando un ciclo enterohepático; la fracción glucuroconjugada encontrada en heces (10 por ciento) representa la fracción no hidrolizada en el intestino.

FARMACODINAMIA DE LOS ANALGÉSICOS MORFÍNICOS

Cinética plasmática de la metadona. Des-

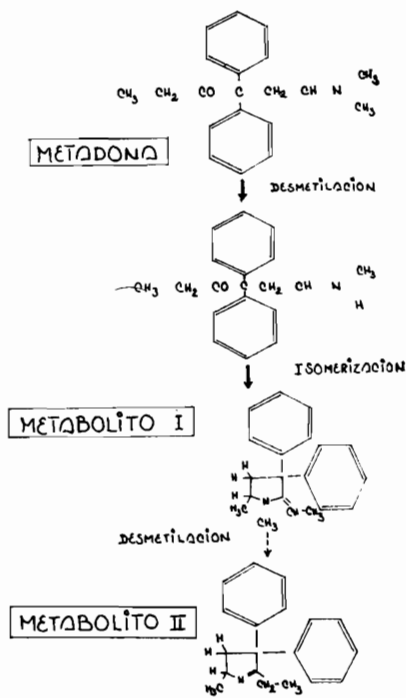


FIG. 5. Reacciones de desmetilación de la metadona.

pues de la administración oral de una dosis de 5 mg., se absorbe y difunde a la circulación general. Las concentraciones plasmáticas máximas se encuentran a la cuarta hora, el abatimiento de estas concentraciones es relativamente lento, alrededor de 15 horas (en el hombre).

Cinética plasmática de la morfina. Después de la inyección intravenosa de una dosis de 10 miligramos, existe un abatimiento polifásico de las concentraciones plasmáticas (tres fases). La primera fase de algunos minutos, corresponde a la difusión de la morfina en la sangre y los tejidos más irrigados. La segunda de dos horas y media corresponde a la difusión en compartimen-

tos profundos. La tercera de 27 horas es particularmente lenta y difícil de interpretar, el hecho de que la concentración plasmática disminuya poco, se puede explicar en parte por la formación de un metabolito próximo a la morfina y en parte por la reabsorción de una porción de la morfina secretada por la bilis (ciclo enterohepático).

Cinética plasmática del fentanyl. Después de la inyección intravenosa de fentanyl el abatimiento plasmático parece ser trifásico. Las dos primeras fases son cortas y corresponden a la difusión del medicamento en la sangre y los tejidos más irrigados, posteriormente a un compartimento más profundo. La tercera es más lenta. Las cantidades dosificables se encuentran presentes hasta las 48 horas después de la inyección.

Cuando se comparan estas cinéticas plasmáticas con los efectos analgésicos, hay sorpresa por la discordancia que existe en los tres casos: la duración de los efectos relativamente corta y la persistencia durante un tiempo más largo de cantidades dosificables en el plasma.

El contraste es marcado en el caso del fentanyl con duración de acción corta y vida plasmática larga. Se puede explicar por el hecho de que el fentanyl es redistribuido por la gran liposolubilidad de su molécula. El fenómeno de redistribución es lógico para

una sustancia liposoluble y difícil de concebir para una sustancia hidrosoluble como la morfina.

Las investigaciones no han podido hacer coincidir la cinética y los efectos analgésicos. Se puede decir, que la eliminación del fentanyl es lenta en contraste de los efectos relativamente cortos, su administración repetida tiene el riesgo de provocar acumulación que puede ser el factor de desarrollo de un estado de dependencia. El hecho de que la metadona se fije enérgicamente a las proteínas cerebrales, permite suponer que también es capaz de separar de estas proteínas a otros analgésicos morfínicos. Esta hipótesis justifica la utilización actual de la metadona en el tratamiento de las toxicomanías por morfina o sus derivados. Si se busca un balance de las propiedades metabólicas y farmacodinámicas de los analgésicos morfínicos, se comprueba que estos provienen de una familia de sustancias con propiedades relativamente homogéneas, caracterizadas por excelente absorción intestinal, fuerte afinidad tisular sin selectividad para el sistema nervioso central, fijación proteínica media plasmática alrededor del 50 por ciento y transformaciones metabólicas importantes; demetilación y glucuroconjugación. Su uso repetido es riesgoso en el paciente con mal funcionamiento hepático.

BIBLIOGRAFIA

- ADLER, T. K.; FUJIMOTO, J. M.; WAY, E. L. y BAKER, E. M.: *The metabolic fate of codeine in man.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 114: 251, 1955.
- ASCHAR, K. y WAY, E. L.: *Active removal of morphine from the cerebral ventricles.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 176: 75, 1970.
- AXELGOD, J.: *N demethylation of narcotic drugs.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 117: 322, 1956.
- CHERNOV, II. I. y WOODS, L. A.: *Central nervous system distribution and metabolism of C¹⁴-morphine during-morphine-induced feline mania.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 149: 146, 1365.
- CUBE, B.; TESCHEMACHER, H. J.; HECZ, A. y

- HESS, R.: *Permeation morphinartig wirksamer substanzen an den ort der antinociceptiven wirkung im gehirn in abhängigkeit von ihrer lipoklöslichkeit nach intravenöser und nach intraventrikulärer applikation*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Path., 265: 455, 1970).
6. HEEZ, A. y TESCHEMACHER, H. J.: *Activities and sites of antinociceptives actions of morphine, like analgesics and kinetics of distribution following intravenous intracerebral and intraventricular application*. Adv. in Drug Research, 6: 79, 1971.
 7. HESS, R.; HERZ, A., y FRIEDEL, K.: *Pharmacokinetics of fentanyl in rabbits in view of the importance for limiting the effect*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 179: 474, 1971.
 8. HESS, R.; STIEBLER, G. y HERTZ, A.: *Pharmacokinetics of fentanyl in man and the rabbit*. Eur. J. of Clin. Pharmacol. 4: 137, 1972.
 9. HOLLT, V., y TESCHEMACHER, H. J.: Citado por Herz A. et Teschemacher, H. J., (1971).
 10. HUG, C. C.: *Transport of narcotic analgetics by choroid plexus and kidney in vitro*. Biochem. Pharmacol. 16: 345, 1967.
 11. INTURRISI, C. E., y VEREBELY, K.: *The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance*. Clin. Pharmacol. Ther. 13: 633, 1972.
 12. INTURRISI, C. E., y VEREBELY, K.: *Disposition of methadone in man after a single oral dose*. Clin. Pharmacol. Ther. 13: 923, 1972.
 13. JAFFE, J. H.: *In the pharmacological basis of therapeutics*. L. S. Goodman y A. Gilman, Ed. Mac Millan, New York, 1970.
 14. JEANSSEN, P.: *Communication personnelle*.
 15. KUPFERBERG, H. J., y WAY, E. L.: *Pharmacological basis for the increased sensitivity of the newborn rat to morphine*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 141: 105, 1963.
 16. MARUYAMA, Y., y HOSOYA, E.: *Studied on the fate of fentanyl*. Kei. J. Med., 18: 59, 1969.
 17. MELLET, L., WOODS, L.: Citado por Herz, A. y Teschemacher, H. J., 1971.
 18. MULE, S. J.; WOODS, L. A. y NELLET, L. B.: *Distribution of N-C¹⁴methyl labeled morphine. I. Effect of nalorphine in the CNS of non tolerant and tolerant dogs*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 136: 232, 1962.
 19. MULE, S. J.; WOODS, L., A. y MELLET, L. B.: *Distribution on N-C¹⁴ methyl labeled morphine. II. Effect of nalorphine in the CNS of non tolerant dogs and observations on metabolism*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 136: 242, 1962.
 20. MULE, S. J.: *Distribution of N-C¹⁴ methyl labeled morphine. III. Effect of nalorphine in the CNS and other tissues of tolerant dogs*. Exp. Ther., 148: 393, 1965.
 21. OLSEN, G. D.: *Methadone binding to human plasma albumin*. Science, 176: 525, 1972.
 22. PLOTNIKOFF, N. P.; WAY, E. L., y ELLIOTT, H. W.: *Biotransformation product of meperidine excreted in the urine of man*. J. Pharmacol. Exp. Ther., 117: 414, 1956.
 23. SHAER, H., y JENNY, E.: *Plasmakonzentration und plasmaeiweißbindung von droperidol und fentanyl während der neuroleptanalgesie beim menschen in neuklinische aspekte der neuroleptanalgesie*. W. F. Henschel, E., Schattauer Verlag, Stuttgart, 1970, pág. 15.
 24. SCRAFANI, J. T., y HUG, C. C. JR.: *Active uptake of dihydromorphine and other narcotic analgesics by cerebral cortical slices*. Biochem. Pharmacol. 17: 1557, 1968.
 25. SPECTOR, S., y VESELL, E. S.: *Disposition of morphine in man*. Science, 174: 421, 1971.
 26. SPECTOR, S.: *Quantitative determination of morphine in serum by radioimmunoassay*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 178: 253, 1971.
 27. TAKEMORI, A. E., y STENWICK, M. W.: *Studies on the uptake of morphine by the choroid plexus in vitro*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 154: 586, 1966.
 28. TESCHEMACHER, H. J.: *Permetion morphinartiger substanzen nach intraventrikulärer und intracerebraler injektion*. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Path., 266: 466, 1970.
 29. WAY, E. L.: *The biological disposition of morphine and its surrogates*. World Health Organisation, Geneva, 1962.
 30. WAY, E. L.: *Distribution and metabolism of morphine and its surrogates in "the addictives states"*. Proc. of the Ass. for Research in Mental and Nervous Diseases, A. Wikler, ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 1968, pág. 13.