

N02A. ANALGÉSICOS OPIOIDES

Existen cuatro tipos de receptores de opioides en el S.N.C. de los que interesan tres farmacológicamente. La Tabla I recoge sus características principales.

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES DE OPIOIDES

RECEPTOR	CARACTERÍSTICAS
Mu (μ)	Analgésia supraespinal Depresión respiratoria Euforia Sedación moderada
Kappa (κ)	Analgésia espinal Sedación intensa Miosis
Sigma (σ)	Alucinaciones Disforia Estimulación psicomotora

La interacción de los opioides con los receptores depende de dos factores: la fuerza de unión a los receptores o afinidad, y la capacidad de ejercer acción sobre ellos o actividad intrínseca. La Tabla II clasifica, por su acción sobre los diferentes receptores, a los opioides de afinidad alta. Existen otros, como la codeína o el tramadol, cuya acción está condicionada por una afinidad a los receptores relativamente baja, lo que se traduce en un efecto analgésico solo leve-moderado.

TABLA II. CLASIFICACIÓN DE OPIOIDES

CLASIFICACIÓN Y MEDICAMENTOS DEL GRUPO	ACCIÓN SOBRE EL OPIÁCEO					
	Mu		kappa		sigma	
	AFINIDAD	ACTIVIDAD	AFINIDAD	ACTIVIDAD	AFINIDAD	ACTIVIDAD
AGONISTAS MU (μ) Hidromorfona Morfina Metadona Fentanilo Petidina Oxicodona Codeína	+++	++++	++	++	+	+
	Acción analgésica y euforizante. Alta capacidad de producir adicción.					
AGONISTAS MU (μ) E INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE MONOAMINAS Tapentadol Tramadol	Además de los efectos analgésicos derivados de la acción agonista sobre receptores opioides mu, estos medicamentos inhiben la recaptación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas, incrementando la concentración de noradrenalina en el espacio sináptico, lo que se traduce en una mayor activación de los receptores α_2 adrenérgicos postsinápticos que forman parte de los sistemas endógenos nerviosos que controlan el dolor en el asta posterior de la médula espinal. Ambos mecanismos parecen contribuir de forma complementaria a la eficacia analgésica. Estos medicamentos presentan un margen de seguridad aparentemente algo más benigno que el otros opioides convencionales equipotentes El tramadol solo está autorizado en dolores leves a moderados, mientras que el tapentadol lo está en dolores intensos.					
AGONISTAS PARCIALES TIPO MORFINA Buprenorfina	++++	++	++++	+	+	+
	Acción euforizante y depresora respiratoria considerablemente menor que la de la morfina. La buprenorfina es capaz de desplazar a la morfina de los receptores, actuando como antagonista en casos de dependencia elevada. Riesgo de adicción escaso.					
AGONISTAS PARCIALES TIPO NALORFINA Nalorfina	++++	0	+++	+++	+++	+++
	Acción analgésica no aprovechable debido a sus propiedades disfóricas y psicotomiméticas. No usable como droga de abuso. Capaz de actuar como antagonista de la morfina. No se comercializa ya.					
ANTAGONISTAS PUROS Naloxona Naltrexona	++++	0	++++	0	+	+
	Sin actividad farmacológica propia pero capaz de antagonizar los efectos de los demás.					

GRADO DE ACCIÓN: +++++ (Muy Alta); +++ (Alta); ++ (Baja); + (Mínima); 0 (Nula)

Entre las acciones ejercidas por los opioides destaca la **analgésia**, que se debe a la alteración de la percepción del dolor (bloqueando el impulso doloroso mediado por la sustancia P) a nivel de la médula espinal (sustancia gelatinosa) y de los centros superiores del sistema nervioso central (SNC), como el núcleo trigémino espinal, las zonas grises periacueductal y periventricular, el núcleo medular del rafe y el hipotálamo. Además, los opioides alteran la respuesta emocional del paciente frente al dolor. Por su parte, la **anestesia** normalmente es producida con dosis superiores a las

requeridas para producir analgesia y, en general, precisa del aporte adicional de otras sustancias para mantenerla (benzodiazepinas, habitualmente).

La **depresión respiratoria** característica de los opioides es debida a un efecto directo sobre los centros respiratorios cerebrales, mediante una reducción de la sensibilidad y de la respuesta frente al incremento de la presión parcial de CO₂ (pCO₂) en la sangre, deprimiendo los centros nerviosos que regulan el ritmo respiratorio. La falta de respuesta ante el incremento de la pCO₂ en la sangre hace que ésta siga aumentando hasta provocar un efecto vasodilatador cerebral, con el consiguiente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo. El efecto **antitusivo** es también independiente del analgésico, y se produce con dosis iguales, o incluso inferiores, a este último; se debe a una acción depresora directa sobre el centro medular de la tos.

La producción de **náuseas** está relacionada con una estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora de la médula, aunque también puede ser una consecuencia indirecta de la hipotensión ortostática producida por los opioides. Sin embargo, como actúan deprimiendo el centro del vómito, raramente los opioides producen **vómitos**, muy especialmente después de varias dosis. La **miosis** – contracción de la pupila del ojo – tiene un origen claramente colinérgico, ya que es antagonizable por atropina. Este mismo efecto parece ser responsable de la reducción de la presión intraocular. Por el contrario, algunos opioides derivados de la petidina pueden producir midriasis (dilatación pupilar), al desarrollar efectos anticolinérgicos.

Los opioides actúan sobre la musculatura lisa de numerosos órganos, como el estómago, el intestino, las vías urinarias o las biliares. Su efecto da lugar a una reducción de la actividad, pero a través de un aumento del tono muscular del músculo liso que llega hasta el espasmo, con el consiguiente bloqueo. Estos espasmos musculares lisos provocan el típico **estreñimiento** de los opioides, así como **espasmos en las vías urinarias y biliares**.

CRITERIOS DE UTILIZACION DE OPIOIDES

Sin duda el condicionante principal del uso de analgésicos narcóticos es el riesgo de adicción. El temor de convertir el enfermo en un adicto o provocar un síndrome de abstinencia pesa mucho en la prescripción de narcóticos, a veces correctamente, pero a veces también de forma excesiva si impide al médico sacar todo el partido posible del fármaco en cuadros terminales donde estas consideraciones carecen realmente de importancia.

Los **agonistas puros**, y especialmente la **morfina**, son de elección en dolores intensos de muy corta duración (post-operatorio, etc.) y en dolor asociado a la fase terminal de estados cancerosos. Para la analgesia continua son mejores los *preparados orales de liberación continuada* de **morfina**, **tapentadol**, **oxicodona** o **hidromorfona** por vía oral, o el **fentanilo** en parches transdérmicos o en administración nasal. El **tramadol** está indicado en dolor de intensidad leve a moderada.

La **petidina** tiene menor duración de acción que la morfina y es menos potente, no es buen sustituto de ésta y su utilidad principal está en casos donde se sospeche lesión cerebral y como analgésico durante el parto. Por su parte, la **metadona** tiene mayor duración de acción, pero la farmacocinética no es favorable para este propósito: la acción analgésica efectiva es muy corta en relación a su semivida plasmática (24-36 horas), lo que conduce a la acumulación y sedación excesiva.

La serie de las *anilidopiperidinas* está formada por **fentanilo**, **alfentanilo**, **remifentanilo** y **sufentanilo**. Tienen una acción selectiva prácticamente exclusiva sobre receptores mu opioides, produciendo un efecto analgésico muy potente. Se utilizan fundamentalmente como coadyuvantes analgésicos para el mantenimiento de una anestesia general equilibrada de media o larga duración en asociación con un hipnótico y/o un agente anestésico volátil y un agente miorrelajante. Asimismo, como anestésico principal para la inducción y mantenimiento de una anestesia analgésica en el curso de intervenciones de cirugía mayor; en la administración epidural, en dosis única o repetida o en perfusión, sólo o en asociación con un anestésico local para anestesia quirúrgica, obstétrica o post-operatoria; en sedación prolongada, en unidades de cuidados intensivos o en reanimación de pacientes ventilados. Además, el fentanilo se utiliza como analgésico convencional (con similares propiedades a la morfina)

Todos los agonistas puros son altamente adictivos. Si se quiere minimizar el riesgo de adicción (y evitar la receta de estupefacientes) debemos de recurrir a otros tipos de opioides. En julio de 2010, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), a través de la Nota informativa 2010/07, comunicó la **suspensión de comercialización** (efectiva a partir del 1 de octubre de 2010) del medicamento Deprancol, único en España que contiene **dextropropoxifeno**. La Agencia Europea de Medicamentos re-evaluó la relación beneficio/riesgo de dextropropoxifeno, concluyendo que es desfavorable; su eficacia es limitada y el riesgo de sobredosis mortal es elevado (especialmente sobredosis accidentales), sin que existan medidas que puedan garantizar la minimización o prevención de este riesgo.

Los **antagonistas parciales**, como la buprenorfina, basan su seguridad frente a la adicción a tener una afinidad al receptor muy alta en relación con su actividad. Por consiguiente mantiene poder analgésico sin llegar casi nunca a producir euforia, ya que las dosis precisas para ello el propio receptor saturado actúa como factor limitante. Por la misma razón, muy rara vez produce depresión respiratoria y la larga duración de acción permite una administración cómoda, incluso por vía sublingual. Los inconvenientes de la buprenorfina derivan de las mismas propiedades que la convierten en

deseable: el vómito, un efecto transitorio con otros opioides, puede durar a veces hasta 8-12 horas. Aunque es muy raro el cuadro de depresión respiratoria por sobredosificación, si llega a producirse no es contrarrestable con naloxona, como ocurre con otros analgésicos del grupo, porque la naloxona no es capaz de desplazar a la buprenorfina del receptor. (Puede usarse doxapram como analéptico respiratorio, en sustitución de la naloxona).

En el campo de los antagonistas, el grupo de **antagonistas puros** es la única elección posible, ya que la nalorfina, menos potente y con efectos secundarios derivados de su propia acción agonista, ha sido retirada del mercado. La naloxona se administra por vía IV y es el medicamento de elección para el tratamiento de cuadros de sobredosificación de narcóticos. La naltrexona es un medicamento de administración oral y larga duración de acción. La vía oral es poco apropiada para el tratamiento de urgencia de sobredosis y la utilidad principal del fármaco se encuentra en terapias de deshabituación (ver más adelante).

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ADICCIÓN

El tratamiento de la dependencia de opioides tiene tres fases esenciales:

- **Desintoxicación:** Supresión del consumo de opioides, sin que el paciente experimente un cuadro agudo de abstinencia.
- **Deshabituación:** Permite que el individuo pueda enfrentarse con garantías a los estímulos y situaciones que le impelieron al consumo de opioides.
- **Rehabilitación:** Aunque no es una fase farmacológica propiamente dicha, sin reinserción social del ex-adicto, las dos fases anteriores carecen de valor práctico.

La **desintoxicación** puede durar entre unas pocas horas y tres semanas, según la opción terapéutica utilizada.

El empleo de dosis decrecientes de opioides permite sustituir el opiáceo ilegal por un preparado farmacéutico de fácil manejo y control. Se utiliza habitualmente metadona. Por su parte, el uso de agonistas α_2 adrenérgicos, como la **clonidina**, está justificado por la etiología de los síntomas neurovegetativos del síndrome de abstinencia agudo (hiperactividad simpática).

En los casos en los que es precisa una desintoxicación rápida se recurre al empleo de asociaciones de varios fármacos, generalmente antagonistas opioides, benzodiazepinas y antagonistas de los receptores 5-HT₃ de la serotonina (ondansetrón, tropisetón, etc).

La **deshabituación** se lleva a cabo tanto a través de medidas farmacológicas como psicológicas. La duración de esta fase es variable, pero raramente inferior a seis meses. Los programas de mantenimiento con opioides están encaminados a evitar el consumo de opioides ilegales, mediante la sustitución de estos por un tratamiento farmacológico de larga duración a base de fármacos opioides controlados.

El medicamento más utilizado para este propósito es la **metadona** por vía oral, siendo la **buprenorfina** una alternativa cada vez más en alza.

Una vez que el paciente es capaz de mantener un régimen de vida sin opioides, puede ser conveniente el desarrollo de programas de mantenimiento con antagonistas opioides.

La **naltrexona** bloquea los receptores de opioides e impide la gratificación psicológica del narcótico. A diferencia de la metadona, carece de acción agonista. Esto le confiere la ventaja de no presentar los problemas de desvío a uso ilícito que tiene la metadona, ni puede ser usada como paliativo ocasional del cuadro de abstinencia sin propósito real de rehabilitación, como ocurre con la clonidina o la misma metadona.

Pero también tiene inconvenientes. No suprime el síndrome de abstinencia (al contrario, puede precipitarlo), motivo por el cual se requiere previamente el proceso de desintoxicación. También es más fácil abandonar un tratamiento de naltrexona, porque ello no supone la aparición de sintomatología de abstinencia. Por consiguiente, los tratamientos con naltrexona requieren mayor motivación de los pacientes que los mantenimientos con metadona.

Para comprobar el estado de desintoxicación se utiliza la **prueba de la naloxona**, consistente en administrar por vía subcutánea una pequeña cantidad (0,8 mg) de este antagonista opiáceo.

La naltrexona constituye una buena alternativa terapéutica para todos aquellos individuos con historial breve de consumo de opioides, con largos períodos de abstinencia con recaídas intermitentes, adictos de origen hospitalario o carcelario, profesionales sanitarios adictos a los opioides, o en general pacientes que desean suspender un programa de mantenimiento con metadona. Por el contrario, no son candidatos recomendables para el uso de naltrexona las mujeres embarazadas o lactantes, los menores de 18 años, aquellos pacientes con alteraciones orgánicas o antecedentes psiquiátricos graves, o politoxicómanos cuya principal droga de abuso no sea un opiáceo.

La **rehabilitación** es la etapa más importante para el paciente drogodependiente, ya que aunque se haya superado con éxito la fase de deshabituación, la mayoría de los individuos no están aún en condiciones de desarrollar una vida familiar, laboral y social adecuada. Por lo tanto no debe contemplarse la adicción como un problema puramente médico y mucho menos como susceptible de simple tratamiento farmacológico.

La adicción debe ser abordada desde una perspectiva multidisciplinaria, y en particular el tratamiento con metadona, que a fin de cuentas es la sustitución de un opiáceo ilegal por otro legal, no debe esperarse que tenga mucho éxito si no es como instrumento de un objetivo social. La meta puede ser tan ambiciosa como la reinserción social del drogadicto o tan limitada como disminuir la criminalidad, pero un programa de rehabilitación no es digno de tal nombre si no tiene un objetivo bien definido, cuenta con los medios para llevarlo a la práctica y es capaz de establecer parámetros indicadores del éxito en el cumplimiento.