

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>



# ANALGESICOS NARCOTICOS

Dr. Jorge Dagnino Sepúlveda  
Profesor Adjunto de Anestesiología  
Depto. de Anestesiología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Alejandro González Arellano  
Instructor de Anestesiología  
Depto. de Anestesiología  
Pontificia Universidad Católica de Chile

## Receptores y mecanismos de acción

Los narcóticos producen sus efectos farmacológicos, terapéuticos y adversos al estimular receptores específicos de la membrana celular de los que existen tres tipos: mu ( $\mu$ , con dos subtipos  $\mu 1$  y  $\mu 2$ ), kappa ( $\kappa$ ) y delta ( $\delta$ ). Se encuentran distribuidos ampliamente en el sistema nervioso central y periférico, predominando en zonas relacionadas con la transmisión del dolor. Además, existen receptores en el tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular y glándulas suprarrenales. Los narcóticos se clasifican (Tabla 1) según su mecanismo de acción en:

- 1) Agonistas puros: producen efectos determinados por el tipo y ubicación del receptor estimulado (Tabla 2).
- 2) Agonistas parciales: con menor actividad intrínseca en receptores  $\mu$ , y efectos clínicos de menor magnitud.
- 3) Agonistas-antagonistas: acción mixta, con actividad agonista en un tipo de receptor y antagonista en otro.
- 4) Antagonistas puros que desplazan a los agonistas de los receptores, con reversión del efecto clínico en forma dosis dependiente.

**Tabla 1. Clasificación clínica de los analgésicos narcóticos**

Agonistas puros	Morfina, codeína, dihidromorfona, dihidroximorfona, levorfanol, metadona, propoxifeno, meperidina, alfaprodina, fentanil, alfentanil, sufentanil. Tramadol
Agonistas parciales	Buprenorfina
Agonistas-antagonistas	Pentazocina, nalorfina, butorfanol, nalbufina
Antagonistas puros	Naloxona, Naltrexona, nalmefene

**Tabla 2. Efectos de la estimulación de los receptores opiáceos**

u1	Analgesia, sedación, náuseas y vómitos, constipación, retención urinaria, miosis, bradicardia, aumento de temperatura, tolerancia
u2	Sedación, depresión respiratoria, dependencia
K	Analgesia débil, sedación, depresión respiratoria débil, miosis, tolerancia débil, sin tolerancia cruzada con u
d	Depresión respiratoria, analgesia débil, náuseas y vómitos, prurito, tolerancia, tolerancia cruzada con u

## Farmacología general

Los narcóticos tienen efectos farmacológicos principalmente en el sistema nervioso central y gastrointestinal. La analgesia, que es el efecto clásico y el más estudiado, se produce por acción de los narcóticos a nivel supraespinal y espinal, inhibiendo la transmisión del dolor y los componentes emocional y afectivo asociados. La estimulación de receptores  $\mu$  ubicados en las vías del dolor produce analgesia de mayor potencia.

La acción supraespinal de los narcóticos se asocia también a sedación, somnolencia, vértigo y euforia. La estimulación de receptores opiáceos ubicados en el troncoencéfalo produce una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio al  $\text{CO}_2$ , con disminución de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. Este efecto es mediado principalmente por receptores  $\mu$ , específicamente  $\mu_2$ . En el sistema nervioso central, los narcóticos estimulan directamente receptores de la zona gatillante del vómito y, a través de ésta, activan el centro del vómito; también sensibilizan al sistema vestibular (VIII par) a emesis inducida por movimientos. Además, probablemente también por acción central, pueden producir rigidez muscular de abdomen y tórax, efecto que aparece generalmente luego de dosis elevadas y/o de una administración intravenosa rápida.

Durante la administración de los narcóticos se puede desarrollar tolerancia, definida como la necesidad de aumentar la dosis administrada para alcanzar el mismo efecto clínico en ausencia de un aumento en la intensidad del dolor. Esta tolerancia se desarrolla también para la depresión respiratoria y la sedación. La tolerancia cruzada entre diferentes narcóticos no es completa, de modo que cuando se manifiesta, además de aumentar la dosis y la frecuencia de administración, se puede también cambiar el tipo de narcótico.

La dependencia física es una respuesta farmacológica al uso crónico de los narcóticos y se manifiesta al suspender la droga como un síndrome de abstinencia (lacrimación, agitación, temblores, insomnio, fiebre, taquicardia y otros signos de hiperactividad del sistema nervioso simpático); su prevención requiere de una disminución gradual de la droga. El potencial para desarrollar dependencia es diferente entre los narcóticos, siendo menor en los de acción mixta. Prácticamente no se ve durante su uso postoperatorio. La dependencia psicológica raramente ocurre cuando los narcóticos se usan por indicación médica.

En el sistema gastrointestinal, por acción central y periférica, la administración de narcóticos disminuye el vaciamiento gástrico y la peristalsis intestinal, la secreción gástrica y pancreática y el agua en las deposiciones, condicionando así el desarrollo de constipación e íleo. También aumentan la presión del colédoco y el tono del esfínter de Oddi.

Los narcóticos, con la excepción de la meperidina, producen bradicardia por estimulación del núcleo del vago y por disminución del flujo simpático desde el SNC. Por liberación de histamina y por efecto directo producen vasodilatación arterial y venosa. En dosis clínicas y con administración lenta tienen escasos efectos cardiovasculares, excepto en pacientes hipovolémicos, en quienes pueden ser intensos.

En el tracto genitourinario aumentan el tono y la contractilidad del uréter, del detrusor y del esfínter vesical, pudiendo producir retención urinaria. En el útero disminuyen la contractilidad y atraviesan la placenta.

Los narcóticos se distribuyen extensamente en el plasma, uniéndose a proteínas plasmáticas en un alto porcentaje. En términos generales, un menor porcentaje de unión a proteínas y alta solubilidad lipídica favorecen el ingreso y salida más rápidos desde el SNC implicando una menor latencia y duración del efecto. Los narcóticos son principalmente metabolizados en el hígado y eliminados por el riñón; algunos tienen metabolitos activos que pueden ser importantes en su acción farmacológica.

## **Efectos adversos**

Son consecuencia del efecto farmacológico y en general son proporcionales a la dosis administrada. Los más frecuentes o importantes son náuseas y vómitos, prurito, retención urinaria y depresión del sistema nervioso central, especialmente de presión respiratoria. Otros problemas menos estudiados, que pueden ser significativos incluyen alteraciones psiquiátricas agudas, confusión, mareos, hipotensión ortostática, rigidez torácica, íleo y constipación.

1) Náuseas y vómitos: Ocurren frecuentemente luego de la cirugía y en pacientes oncológicos; en ambos contextos constituyen un problema multifactorial. Además de los narcóticos o de otras drogas, especialmente aquellas usadas en quimioterapia, son factores contribuyentes el dolor, la hipotensión, la distensión gástrica, el tipo de cirugía, los movimientos y el sexo femenino. En dosis equianalgésicas, no hay diferencias entre los narcóticos en cuanto a su capacidad para gatillar náuseas y vómitos, y tampoco influye la ruta de administración.

La administración profiláctica de antieméticos se recomienda sólo en casos seleccionados, debido a que no es segura y se asocia a una incidencia significativa de efectos secundarios. El tratamiento debe iniciarse con medidas generales de soporte: tratar la hipotensión, la hipovolemia y el dolor. Se puede intentar también cambiar de narcótico. Luego se puede recurrir a antieméticos (ver capítulo sobre cuidados paliativos): metoclopramida, butirofenonas, antihistamínicos o fenotiazinas, escopolamina transdérmica o parenteral. En

casos refractarios, se puede emplear ondansetron y eventualmente naloxona en dosis bajas; ésta puede disminuir la duración y/o calidad de la analgesia.

2) Prurito: Es un efecto adverso cualquiera sea la ruta de administración del narcótico, alcanzando incidencias de hasta un 100%. La causa es desconocida; el hecho que dosis muy bajas de morfina intratecal produzcan prurito y que éste se presente varias horas después de su administración, sugiere un mecanismo central. La incidencia de prurito con narcóticos que liberan histamina (morfina, meperidina) o no (fentanil y sufentanil) es similar. Para la morfina, la incidencia y severidad del prurito depende de la vía de administración: es más frecuente e intenso cuando se administra por vía peridural o intratecal, menor cuando se administra en bolos muy pequeños y repetidos y aún menor si se usa por vía intramuscular.

El prurito tras la administración intramuscular o intravenosa de narcóticos generalmente responde a antihistamínicos, como la hidroxizina o difenhidramina, pero éstos son frecuentemente ineficaces en el prurito producido por narcóticos espinales. La naloxona sí lo es en dosis que no revierten el efecto analgésico (40 mg IV ó 100-200 mg IM). Alternativamente, una dosis de nalbufina intravenosa puede ser útil

.3) Retención urinaria. También es un problema multifactorial, especialmente en el postoperatorio. Sin embargo, la retención urinaria puede presentarse en hasta un 40% de los pacientes que reciben narcóticos por vía intramuscular o intravenosa en el postoperatorio, o en más del 60% si son administrados por vía intratecal o peridural. Otros factores son el dolor, sedación, posición supina y otras drogas anticolinérgicas. La eficacia de drogas como betanecol o prazosina en pacientes con retención urinaria producida por narcóticos es incierta, aunque la fenoxibenzamina sería útil en su prevención. La naloxona es muy eficaz, pero sólo en dosis que revierten el efecto analgésico.

4) Depresión respiratoria. Es la complicación más temida, aun que el problema debe ser puesto en perspectiva. La incidencia es difícil de evaluar, pues los datos son incompletos, no controlados o retrospectivos; la depresión intensa o marcada podría alcanzar al 0,09% luego del uso parenteral de narcóticos y ser quizás unas diez veces más frecuente luego del uso intratecalo peridural. Las muertes son muy raras, siendo dos las publicadas conocidas: una con morfina oral y otra con analgesia controlada por el paciente. Se ha especulado que los narcóticos lipofílicos podrían ser más seguros, pero no hay comprobación. El factor más importante, por cualquier vía de administración, es la dosis usada. Otros factores de riesgo son edad avanzada, malas condiciones generales, enfermedad respiratoria preexistente, dosis elevadas y repetidas y el uso concomitante de sedantes. Un deterioro súbito de función hepática o renal puede disminuir la velocidad de eliminación y aumentar el riesgo.

## **Farmacología de narcóticos individuales**

A continuación describiremos los narcóticos más utilizados en el tratamiento del dolor y actualmente disponibles. La Tabla 3 contiene las dosis y vías de administración; estas últimas constituyen sólo una orientación, pues en la práctica la dosis requerida se debe titular en

forma individual y la dosis máxima está limitada por los efectos adversos. En la elección de un narcótico para el tratamiento del dolor se debe considerar varios factores:

- 1) La eficacia en el tipo de dolor a tratar.
- 2) La edad del paciente: los niños y los ancianos son más sensibles a los efectos de éstas.
- 3) La farmacología de la droga en cuanto a su acción y perfil de efectos colaterales.
- 4) Estado de la función hepática, renal y respiratoria.
- 5) Preparaciones y formulaciones disponibles en el mercado.
- 6) Costo de las drogas, ya que se pueden producir diferencias importantes especialmente en tratamientos crónicos.

<b>Tabla 3.</b>			
<b>Características clínicas de los analgésicos narcóticos</b>			
<b>Droga</b>	<b>Vía</b>	<b>Dosis</b>	<b>Duración (horas)</b>
Morfina	IV	0.05 mgxkg <sup>-1</sup>	3
	IM, SC	0,1 mgxkg <sup>-1</sup>	3 - 5
	oral	0,3 - 0,5 mgxkg <sup>-1</sup>	4
	peridural	3-5 mg (*)	8 - 12
Codeina	oral	0,5 - 2 mgxkg <sup>-1</sup>	3 - 4
Metadona	IM, SC	0,05 - 0,1 mgxkg <sup>-1</sup>	6 - 8
Meperidina	IV	0,5 mgxkg <sup>-1</sup>	1 - 2
[Demero (R)] [Petidina (R)]	IM	1 mgxkg <sup>-1</sup>	2 - 3
Fentanil	IV	1-2 ugxkg <sup>-1</sup>	0,5
[Fentanil (R)]	peridural	50-100 ug (*)	2 - 4
Tramadol	IV, IM, SC	1-1,5 mgxkg <sup>-1</sup>	6 - 8
[Tramal (R)]	oral	1-2 mgxkg <sup>-1</sup>	6 - 8
Buprenorfina	oral, SL	5-7 ugxkg <sup>-1</sup>	6 - 8
[Temgesic (R)]	IV	3-6 ugxkg <sup>-1</sup>	
Nalbufina	IV	0,1 mgxkg <sup>-1</sup>	3 - 4

[Nubain (R)]	IM	0,2 mgxkg <sup>-1</sup>	4 - 6
Naloxona	IV	1 ugxkg <sup>-1</sup> (#)	0,5 -1
[Narcan (R)]			
(R): nombre comercial (*): cantidad total por dosis (#): 1 ugxkg <sup>-1</sup> iv cada 5 minutos, hasta obtener el efecto deseado o una dosis máxima de 10 ugxkg <sup>-1</sup>			

Seleccionada la droga, la vía de administración debe ser la menos invasiva posible y elegida de acuerdo a la conveniencia y aceptación del paciente. La dosificación debe ser establecida de acuerdo a requerimientos previos, potencia analgésica y el probable tiempo de evolución del dolor. Habitualmente el tratamiento se inicia con dosis bajas que se aumentan hasta obtener el efecto deseado o la aparición de efectos adversos.

#### Agonistas puros

Los más frecuentemente utilizados en el manejo del dolor son:

**Morfina:** es el narcótico de referencia estándar. Es hidrosoluble, se administra por vía oral, intramuscular, intravenosa y subcutánea. Un metabolito activo, la morfina-6-glucurónido, que contribuye a su acción analgésica, se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal. Se puede desarrollar tolerancia y dependencia física cuando se utiliza por períodos prolongados. Por vía intratecal (peridural o subaracnoidea) produce analgesia intensa y prolongada.

**Codeína:** tiene alta eficacia y baja incidencia e intensidad de efectos adversos por vía oral. Considerado un narcótico débil, no es eficaz en el tratamiento del dolor de gran intensidad. Se puede desarrollar tolerancia, lo que requiere aumentar la dosis y/o frecuencia de administración. Es un excelente antitusígeno.

**Metadona:** levemente más potente que la morfina, produce menos dependencia y sedación. Tiene buena absorción cuando se administra por vía oral. Su eliminación es prolongada, siendo el narcótico con más larga duración de acción, pero existe el riesgo de acumulación. Durante los primeros 2 a 3 días, la metadona se administra cada 4 a 6 horas y luego cada 8 a 12 o incluso cada 24 horas. La indicación por largo tiempo en dolor no oncológico debe ser restringida.

**Meperidina:** narcótico sintético frecuentemente intercambiable con morfina, pero con mayor liposolubilidad y menor duración de acción. Se utiliza generalmente por vía intramuscular o intravenosa. La normeperidina, un metabolito activo, se elimina más lentamente, por lo que se acumula luego de la administración prolongada.

**Fentanil:** narcótico sintético más liposoluble, más potente, pero con menor duración en dosis analgésicas que la morfina. Generalmente es usado para anestesia, pero también es efectivo

para el manejo del dolor agudo administrado por vía intravenosa, intratecal y más recientemente transdérmico (no disponible en Chile).

**Tramadol:** es un analgésico catalogado como un narcótico atípico. Actúa a nivel central con un doble mecanismo: es un agonista puro sobre receptores opiáceos, con mayor afinidad por los  $\mu$ , y produce inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina. Tiene alta absorción por vía oral. Se metaboliza en el hígado y elimina por el riñón; no tiene metabolitos de importancia clínica. Es 35 veces menos potente que la morfina. Produce somnolencia, náuseas y vómitos y también puede producir depresión respiratoria; tiene un bajo potencial para producir dependencia o tolerancia. Su efecto farmacológico es parcialmente antagonizado por naloxona.

#### Agonistas parciales y agonistas-antagonistas

**Buprenorfina:** droga semisintética, lipofílica, con actividad agonista parcial  $\mu$ . Con alta afinidad por los receptores, se disocia lentamente de éstos, por lo que sus efectos son prolongados. Se administra por vía sublingual o intravenosa. Es eficaz en el postoperatorio, en dolor asociado a infarto miocárdico y en el secundario a neoplasias. Los efectos colaterales más frecuentes son sedación, náuseas, vómitos y constipación.

**Nalbufina:** agonista  $\kappa$  y antagonista  $\mu$ . A iguales dosis produce similar analgesia, sedación y depresión respiratoria que la morfina. Tiene un efecto techo para la inducción de depresión respiratoria, la que no aumentaría con dosis sobre 0,4 mg/kg. Por su acción antagonista  $\mu$  interfiere con la analgesia de agonistas  $\mu$  puros y puede causar un síndrome de abstinencia en pacientes que reciben morfina en altas dosis por tiempo prolongado.

#### Antagonistas puros

**Naloxona:** Se une a todos los receptores opiáceos, pero con mayor afinidad  $\mu$ , de tal modo que revierte todos los efectos, incluyendo la analgesia. Se utiliza para tratar efectos adversos graves; si se titula cuidadosamente es posible no revertir la analgesia. Por vía intravenosa su inicio de acción es rápido, pero su duración es más corta (30 a 45 minutos) que la de los narcóticos, por lo que pueden ser necesarias dosis repetidas. También se puede administrar por vía intramuscular o infusión intravenosa continua. La inyección intravenosa rápida puede producir náuseas y vómitos y estimulación cardiovascular (taquicardia, hipertensión arterial y arritmias), probablemente por aumento de la actividad del sistema nervioso simpático.

## Referencias escogidas

- 1.- Benedetti C, Butler SH. Systemic Analgesics. En: JJ Bonica (Ed) The Management of Pain, 2nd Ed, Philadelphia: Lea & Febiger,1990:1640-1675.
- 2.- Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. En Goodman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (Eds). The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th Ed, New York: McGraw-Hill,1992:485-521.
- 3.- Bailey PL, Stanley TH. Narcotic intravenous anesthetics. En Miller RD (Ed). Anesthesia, 3rd Ed, New York: ChurchillLivingstone, 1990: 281-366.

4.- Bushnell TG, Justins DM. Choosing the right analgesic. *Drugs* 1993; 46: 394-408.5.- Etches RC. Complications of acute pain management. *Anesth Clin NA* 1992; 10: 417-433.