

Desde el punto de vista del tratamiento del dolor podemos clasificar los opioides en débiles (cuyos prototipos son la codeína y el tramadol) y potentes de los cuales los de uso actual son la morfina, fentanilo y buprenorfina.

Algunos autores están revisando el concepto lanzado por la OMS en los 80, de escalera analgésica para el tratamiento del dolor. Ésta propone indicar los opioides débiles una vez que se ha intentado un tratamiento sin éxito con AINEs y los opioides potentes una vez que la combinación de AINEs y opioides débiles no es efectiva. Este concepto que ha sido útil en el pasado, puede haberse quedado anticuado en la actualidad una vez demostrada la seguridad y eficacia de opioides débiles y potentes y la llegada al mercado de nuevas y más seguras vías de administración como la vía transdérmica y transmucosa para administración de buprenorfina o fentanilo. El nuevo concepto propuesto se basa más en la indicación del analgésico adecuado en base a la intensidad del dolor y no tanto a su origen o duración del mismo y propone un intercambio más rápido en la indicación de los analgésicos (independientemente de sus características farmacológicas y primando su potencia analgésica) con el objeto de controlar el dolor lo antes posible y evitar el sufrimiento innecesario y prolongado de los pacientes (2).

Cuando usamos tramadol o codeína, una nueva perspectiva se ha abierto en su combinación con AINEs especialmente paracetamol ya que se ha demostrado que tanto en el dolor agudo como en el crónico, la combinación tramadol/paracetamol tiene propiedades sinérgicas aumentando la eficacia analgésica sin aumentar los efectos secundarios, de hecho, la combinación de tramadol más paracetamol oral es más efectiva que cuando estos compuestos en dosis equivalentes se administran solos (3). Aunque en el pasado las combinaciones de AINEs con opioides fueron controvertidas en base a cuestionar la eficacia de la combinación, el incremento de la toxicidad o de los costes, los últimos estudios y la práctica clínica, ilustran que la combinación de tramadol/paracetamol es claramente superior a sus administraciones individuales, que se prolonga la duración de acción y que en lugar de incrementarse los efectos secundarios producidos por dosis plenas de estos fármacos, éstos disminuyen.

Está bien establecido el tratamiento con morfina para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio intenso tanto por vía intravenosa como por vía epidural.

Igualmente, está bien establecido el uso de morfina por vía oral para el tratamiento del dolor crónico intenso; a este arsenal se ha unido en los últimos tiempos la posibilidad de administrar fentanilo por vía transdérmica incrementándose la comodidad para el paciente, lo que unido a una alta eficacia y a la disminución de algunos efectos adversos no graves pero sí muy moles-

tos como el estreñimiento, lo han convertido en el opioide más usado en nuestro país. Recientemente se han publicado una gran serie de casos de pacientes demostrando estos hechos (4).

Uno de los últimos avances que han aportado los opioides para el tratamiento del dolor crónico, es la posibilidad de usar fármacos ultrarrápidos como el remifentanilo en anestesia o en el tratamiento del dolor postoperatorio y el fentanilo oral transmucosa para el tratamiento del dolor irruptivo.

Por último, con la buprenorfina, un fármaco más potente que la morfina, se ha conseguido tecnológicamente poder administrar en parche transdérmico, aportando a su eficacia analgésica una menor capacidad para producir dependencia debido a su característico perfil de agonista parcial de los receptores opioides. Los estudios clínicos han confirmado que buprenorfina es 30 veces más potente que morfina y que tiene una duración de acción casi 3 veces mayor. Las indicaciones de este fármaco en el dolor agudo mediante administración intravenosa o sublingual, están bien establecidas y sus posibilidades para el tratamiento del dolor crónico mediante el parche que próximamente estará disponible, abren puertas para mejorar el tratamiento del dolor crónico no oncológico y oncológico mediante opioides.

En conclusión, los actuales opioides han demostrado en el pasado una enorme eficacia y con los nuevos conocimientos y una gran seguridad, estando indicados por tanto en tratamiento del dolor de cualquier origen de intensidad moderada a severa. La aplicación de nuevas tecnologías en los opioides, ha abierto la posibilidad de administrarlos por diversas vías, haciéndolos útiles y fáciles de administrar y abriendo nuevas puertas al tratamiento del dolor incluido el dolor irruptivo y el dolor que no responde a otros analgésicos. Los conocidos efectos adversos pueden ser fácilmente obviados o tratados con los medios que actualmente disponemos. El retraso en la utilización de opioides en pacientes con dolor no está justificado actualmente en ningún caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murillo H. Historia del tratamiento del dolor. En: Torres LM, Medicina del Dolor. Barcelona: Ed. Masson; 1997. p. 7-17.
2. Torres LM. De la escalera al ascensor. Rev Soc Esp Dolor 2002; 9: 289-90.
3. Edwards JE, et al. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Journal of Pain and Symptom Management 2002; 23: 121-30.
4. Torres LM, et al. Fentanilo TTS en España: 3 años de experiencia clínica en Unidades del Dolor. Rev Soc Esp Dolor 2002; 9: 217-28.

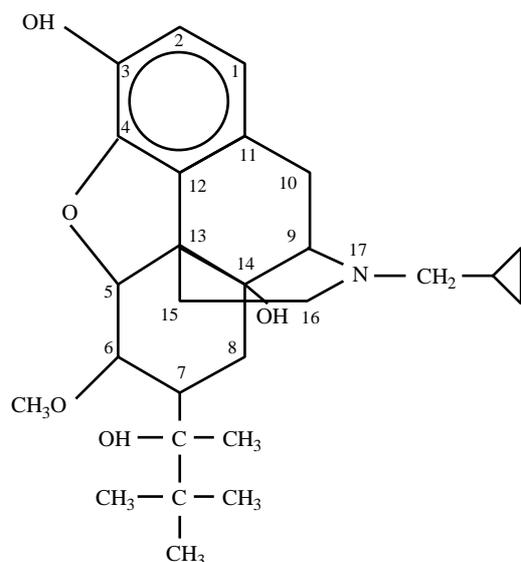
PERFIL FARMACOLOGICO DE LA BUPRENORFINA

J. A. Micó

Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz

Buprenorfina es un opiáceo semisintético hexacíclico (véase figura) derivado de la tebaína, uno de los alcaloides con estructura fenantrénica presentes en el jugo del opio, producido por la planta *Papaver Somniferum*. De la tebaína, se han obte-

nido varios derivados. De estos, las bases fenólicas son las más activas siendo conocidas como oripavinas. De las *oripavinas* se han obtenido una serie de alcoholes que pueden llegar a tener eficacia analgésica de hasta 10.000 veces la de la



morfina. En el caso de la buprenorfina, que es una oripavina, esta potencia analgésica llega a ser hasta de 30 veces la de la morfina.

La estructura de la buprenorfina es la típica de los opioides, pero destaca que en el carbono 7, la cadena lateral contiene un grupo terbutilo. Este grupo ocupa en el espacio una posición estrechamente relacionada con el grupo fenilo de la mitad fenilalanina de los opioides endógenos encefalinas. Este hecho, contribuye a la gran lipofilia de la molécula, lo que repercute de manera muy importante en su peculiar farmacología.

En efecto, las propiedades fisicoquímicas de la buprenorfina, en la que destaca la alta liposolubilidad, el peso molecular (467) y la especial configuración estructural, aumenta notablemente la penetración tisular tanto por vía transmucosa como transdermal.

Como es conocido los opiáceos, ejercen su acción farmacológica a través de unos receptores que le son específicos, estos son conocidos con el nombre de *receptores opioides mu, kappa y delta*. También han sido propuestos otros subtipos de receptores para tratar de explicar algunos de los efectos específicos de los opioides. Como resultado global de la actuación sobre estos receptores y segundos mensajeros, los opioides se caracterizan por reducir la excitabilidad neuronal y por tanto disminuyen la neurotransmisión nociceptiva.

Los opiáceos, dependiendo de su relación con los receptores que le son específicos pueden ser: agonistas, antagonistas, agonistas parciales y agonistas-antagonistas mixtos. Esta clasificación se basa en su afinidad por un receptor determinado y por su actividad intrínseca. Buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opioides del subtipo mu, es decir, posee afinidad sobre este receptor, pero su actividad intrínseca no llega a ser en ningún caso del 100%, es decir, en una clásica curva dosis-efecto se observa un "aplanamiento" en su respuesta.

Además de su acción agonista parcial sobre los receptores mu opioides, buprenorfina posee actividad antagonista sobre los receptores del subtipo kappa. Esta acción no está todavía demasiado clara de cómo puede contribuir a su acción analgésica, pero es posible que produzca un efecto sinérgico con su acción mu-opioide. Asimismo, actúa como agonista de los receptores delta-opioides, pero con una potencia 10 veces menor que sobre los receptores mu y kappa.

La acción analgésica eficaz de la buprenorfina se alcanza con una ocupación de receptores relativamente baja, en torno al 5-10% de ocupación y se ha podido comprobar que debido a este hecho el grado de analgesia no se correlaciona estrechamente con las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Los receptores opioides, al igual que otros receptores acoplados a proteínas G, sufren un proceso de adaptación después de un tratamiento crónico con fármacos con actividad agonista sobre ellos. Estos procesos adaptativos pueden ser: desensibilización, disminución en la densidad o internalización. Estos procesos reguladores contribuyen de manera muy especial a la aparición de fenómenos de tolerancia y dependencia. Una de las características de la buprenorfina es que no produce internalización de los receptores opioides, por lo que la probabilidad de inducir tolerancia y/o dependencia puede verse reducida.

La absorción de la buprenorfina es muy buena por cualquier vía de administración debido a sus peculiares propiedades fisicoquímicas. Buprenorfina es metabolizada principalmente a buprenorfina glucurónido y parcialmente a norbuprenorfina, cuya penetración en el cerebro es muy baja. La excreción biliar es la vía de eliminación principal para la buprenorfina, independientemente de la vía de administración.

Además de su clínicamente efectiva acción analgésica, buprenorfina tiene mínimos efectos sobre el sistema cardiovascular tanto en pacientes normales como en pacientes con patología cardiovascular. Otro aspecto destacable de las acciones farmacológicas de la buprenorfina es que es uno de los pocos analgésicos opiáceos que no produce inmunosupresión clínicamente relevante.

Al igual que otros analgésicos opiáceos, buprenorfina puede producir depresión respiratoria, que ha sido considerada similar a la producida por morfina. La depresión respiratoria producida por buprenorfina, responde sólo parcialmente a dosis habituales de naloxona (0,2-0,4 mg). Sin embargo, dosis más elevadas pueden producir una reversión satisfactoria.

Ha sido sugerido que al ser buprenorfina un agonista parcial de los receptores mu-opioides podría bloquear el efecto analgésico de la morfina si fuera necesaria la transferencia de un opiáceo a otro, como podría ocurrir en el caso de pacientes oncológicos. Es necesario, como ha sido propuesto en varios estudios, que se determine aproximadamente, en estos casos, las dosis equianalgésicas de ambos compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Buprenorphine: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1979; 17: 81-110.
2. Walter DS. Preclinical evaluation of buprenorphine. *Res Clin Forum* 1997; 19: 17-22.