

Miscelánea

Fármacos opiáceos. I. De la terapéutica a la farmacodependencia#

Alvarez-Fuentes J*, Holgado MA**, Fernández-Arévalo M***

Resumen

En la presente revisión se describe y resume el papel desarrollado por los opioides dentro de la historia de la terapéutica. Asimismo, se describen los receptores opioides, señalando las sustancias agonistas y antagonistas a estos receptores y sus implicaciones terapéuticas. A continuación, se describe el concepto general de farmacodependencia, indicando sus características principales, haciendo, posteriormente, una descripción especial de la farmacodependencia a opioides.

Palabras clave: Opioides. Receptores opioides. Agonistas. Antagonistas. Tolerancia. Farmacodependencia.

Esta serie de dos trabajos de revisión son parte de un proyecto de investigación realizado en colaboración con los Laboratorios Zambón, S.A. y subvencionado por el Ministerio de Educación y Ciencia para el desarrollo de un sistema de liberación controlada de naltrexona como coadyuvante para el tratamiento de deshabitación a opiáceos.

* Becaria de Formación de Personal Investigador.
** Profesora Ayudante de Universidad.
*** Profesora Titular de Universidad.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla.

Recibido: 17 de marzo de 1997
Aceptado: 25 de marzo de 1997

Abstract

In the present review the role developed by opioids in the therapeutic history is described. The opioid receptors are also described indicating the type of interactions with the agonist and antagonist substances. The concept of pharmacodependence is explained, marking out the principal characteristics of this term and, especially, the pharmacodependence to opioids.

Key words: Opioids. Opioid receptors. Agonists. Antagonists. Tolerance. Pharmacodependence.

Historia de los opioides en la terapéutica

Un importante avance en la lucha contra el dolor, lucha en la que el hombre ha puesto siempre el máximo empeño, fue el aislamiento de la morfina: primer analgésico narcótico empleado en la terapéutica del dolor, campo en el que desempeña actualmente un papel importantísimo debido a su gran capacidad para combatir el dolor intenso (1). A partir de ese momento se desarrollaron una serie de analgésicos narcóticos, tanto naturales como sintéticos, con actividad farmacológica tipo morfina: se trata de las sustancias denominadas opioides (2).

No obstante, éste no es el único efecto de los fármacos opioides en general. Se trata de

sustancias psicoactivas capaces de modificar la conciencia o la percepción de la realidad en un sentido o con una tonalidad determinada (3). Son precisamente estos efectos los responsables del abuso y la consiguiente adicción a este tipo de sustancias. Por ello, con objeto de reducir estos efectos, y si fuera posible anularlos, se sintetizaron una serie de sustancias que, aún siendo poderosos analgésicos, quedaran libres del potencial para inducir la adicción (4).

Sin embargo, estos intentos no tuvieron éxito, ya que los nuevos compuestos tampoco se presentaban totalmente libres de efectos eufóricos y resultaron, incluso, ser objeto de aplicaciones no terapéuticas (1). Uno de estos derivados es la heroína (1) o diacetilmorfina, cuyo uso aumentó considerablemente hacia el final de los años 60. La heroína se hidroliza rápidamente en el organismo convirtiéndose en morfina. Si la heroína se administra vía subcutánea, ni tan siquiera los consumidores más experimentados pueden distinguirla de la morfina, pero si se emplea la vía intravenosa, el individuo logra los efectos ansiados en un período de tiempo más corto (1, 5), ya que se trata de una molécula más liposoluble capaz de atravesar más rápidamente la barrera hematoencefálica. Se ha calculado que menos del 10% de la producción mundial de opio anual se emplea con fines estrictamente terapéuticos (6).

Receptores y péptidos opioides endógenos

El descubrimiento por Pert y Snyder (7) de determinados receptores en el tejido cerebral susceptibles de ser ocupados estereoselectivamente por los opioides, hizo pensar en la existencia de sustancias endógenas afines a estos receptores. Estas fueron descubiertas por J. Hughes y cols. (8): son una serie de péptidos opioides endógenos que, movilizados por el sistema nervioso central cuando se presenta cualquier situación dolorosa, actúan de forma estereoselectiva sobre los mismos receptores opiáceos que la morfina. Es por ello por lo que han llegado a ser considerados verdaderos analgésicos endógenos.

Los hechos que sirvieron de base a la teoría receptoral de los fármacos opioides fueron (9):

- La semejanza estructural de todas las sustancias con actividad analgésica.
- La obtención de sustancias sintéticas, como la etorfina, que con dosis muy bajas ejercen importantes acciones, sirven de base para pensar que actuarían en lugares específicos.

- La existencia de dos isómeros ópticos para la mayoría de los fármacos opiáceos, de los cuales sólo la forma levo resulta tener actividad analgésica, apoya la teoría de un lugar específico estereoisómero.
- Si se realizan ligeras modificaciones en la molécula del agonista opiáceo se puede conseguir una molécula antagonista.

Se reconocen tres categorías principales de receptores opioides en el sistema nervioso central μ , δ y κ (4, 10, 11). La activación o inactivación de estos receptores estereoespecíficos se relaciona con diversas actividades farmacológicas según qué opioide interactúe con qué tipo de receptor (4). Así, la analgesia inducida por opiáceos se asocia, principalmente, a la activación de los receptores μ , interviniendo en menor grado la activación de los receptores κ . Consecuencias también de la activación del receptor μ son la depresión respiratoria, miosis, reducción de la motilidad intestinal y euforia. Por otro lado, los agonistas κ específicos, como los benzomorfanos relacionados con la pentazocina, producen efectos psicomiméticos disfóricos perturbadores (4). Se trata de fármacos que se fijan en el encéfalo al denominado sitio σ posible mediador de los efectos psicomiméticos de estos opioides.

Además de agonistas para estos receptores, también hay sustancias antagonistas, caso de los fármacos con afinidad hacia todos los receptores opioides pero que no muestran actividad intrínseca alguna en su interacción, por lo que si se administran solos carecen totalmente de acción agonista (10). No obstante, existe un orden de afinidad en cuanto a receptores ($\mu > \delta > \kappa >$ sitio σ) y también respecto al órgano donde se ubique ese receptor (10). En virtud de esta propiedad, los antagonistas puros son capaces de revertir rápidamente los efectos de los agonistas opioides (1).

Las propiedades farmacológicas de los opioides endógenos son similares a las de los exógenos. Datos recientes sugieren que estos opioides endógenos intervienen en los mecanismos básicos de la analgesia inducida por opioides exógenos, así como de su dependencia física y de su tolerancia (1). Asimismo, la existencia de estas sustancias puede explicar la analgesia producida por técnicas como la acupuntura o la estimulación eléctrica de algunas áreas cerebrales (1, 10). En condiciones fisiológicas los péptidos opioides endógenos potencian e inhiben a la vez la percepción del dolor. Respecto a la acción de los antagonistas en este sentido, éstos teóricamente interfieren con el mismo grado ambos procesos, por lo que no debe producirse un cambio neto

apreciable (4). No obstante, cuando los opioides endógenos son activados por el dolor, el estrés o el ejercicio, los efectos de los antagonistas sí se hacen detectables (1, 10). Así, se ha comprobado, por ejemplo, que los antagonistas opioides disminuyen la tolerancia al dolor, en los individuos que tienen umbrales altos del dolor, antagonizan los "efectos" analgésicos de los placebos y la analgesia producida por acupuntura (4). Por otro lado, se piensa que los antagonistas opiáceos a dosis altas y en ausencia de la acción de un agonista pueden causar alteraciones fisiológicas (usualmente sólo efectos sutiles y limitados) por acción a nivel de péptidos opioides endógenos (4), no obstante, es importante considerar que no está convenientemente demostrado que estos efectos se deban efectivamente a una modificación en los niveles de los opioides endógenos (1).

Aún no ha sido establecida la utilidad potencial de los antagonistas en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares, traumatismos de médula espinal o encéfalo y de otros trastornos que pueden implicar la movilización de los péptidos opioides endógenos (4).

Hasta el momento se han identificado tres familias de péptidos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas (4). Se sabe que presentan afinidad diferencial por los distintos tipos de receptores opioides (μ , δ y κ), no obstante, esta propiedad se difumina si se eleva la concentración de los péptidos endógenos (1).

Clasificación de opioides

Como ya se ha indicado, la estructura morfinica ha sido modificada de diversa manera con objeto de reducir las posibilidades del desarrollo de farmacodependencia. Estas modificaciones han originado diversas familias de opioides, entre las que se encuentran (4, 10, 12):

1. *Agonistas puros*. Se trata de morfina y de todos aquellos opiáceos que mejor imitan las acciones de ésta, tanto agudas como crónicas, induciendo un cuadro de dependencia similar: metadona, heroína, etilmorfina, oximorfona, oxycodona, etorfina y meperidina.

2. *Agonistas/antagonistas mixtos*. Se comportan como agonistas a nivel de un receptor distinto al específico para la morfina. Frente al receptor morfinico μ actúan como antagonistas competitivos y, en consecuencia, el cuadro de dependencia es distinto al de los morfinicos: nalorfina, nalbufina, pentazocina y ketociclazocina.

3. *Agonistas parciales*. Son fármacos que actúan sobre el receptor opioide específico de la morfina pero con menor actividad intrínseca; por lo tanto, en presencia de morfina, pueden comportarse como antagonistas: buprenorfina y profadol.

4. *Antagonistas puros*. Derivados estructurales que interaccionan a nivel de los receptores opioides con actividad intrínseca nula en todos ellos: naloxona y naltrexona.

En relación a la farmacodependencia, conviene resaltar que la mayoría de los opioides (con la excepción de los antagonistas puros, cuya actividad sobre el receptor es nula) llegan a inducir farmacodependencia; no obstante, si se trata de un agonista puro, la dependencia se instaura más rápidamente y de forma más intensa que si es debida a la acción de un agonista/antagonista (3).

En cualquier caso, se ha demostrado que un opioide determinado puede interaccionar con receptores distintos actuando en cada uno de ellos como un agonista puro, un agonista parcial o un antagonista (1).

Respecto a la actividad analgésica narcótica, a partir del estudio de la morfina (agonista puro preferencialmente de los receptores opioides tipo μ) y del de otros compuestos opioides, se descubrió que son necesarias ciertas condiciones estructurales comunes para que dicha actividad exista (1). En cualquier caso, una modificación estructural altera la afinidad por los receptores opiáceos pudiendo hacer que la molécula resultante pierda su actividad analgésica o incluso actúe como un antagonista opiáceo (4). Se trata, concretamente, del anillo piperidínico y del átomo de oxígeno del grupo fenólico (Figura 1). Por esta razón, la codeína, al tener metilado el grupo hidroxilo, presenta una potencia analgésica mucho menor.

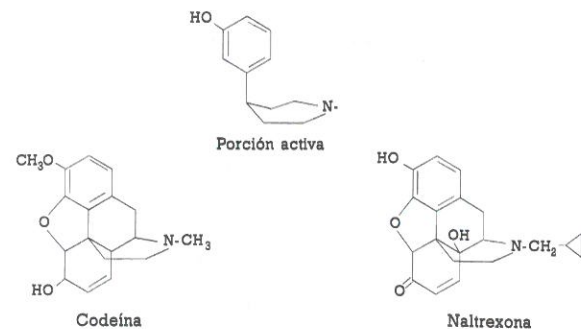


Fig. 1.

Por otro lado, el cambio estructural que convierte a un agonista opioide en un antagonista, parece depender de la sustitución del metilo del nitrógeno piperidínico (1); se ha comprobado que esto ocurre cuando el sustituyente es una cadena no ramificada de tres carbonos (alilo, propilo o isopropilo). Sin embargo, si se trata de ciertos sustituyentes como -etilo o -butilo, éstos carecen de actividad agonista significativa sin poseer, tampoco, actividad antagonista. Se confirma que a medida que aumenta la longitud de la cadena se restablece la actividad agonista (1).

Como consecuencia de los estudios de la relación estructura-actividad sobre una gran variedad de narcóticos, se ha planteado la siguiente hipótesis sobre la unión opioide-receptor: el receptor presentaría el aspecto de una bolsa en forma de T irregular (Figura 2) a la

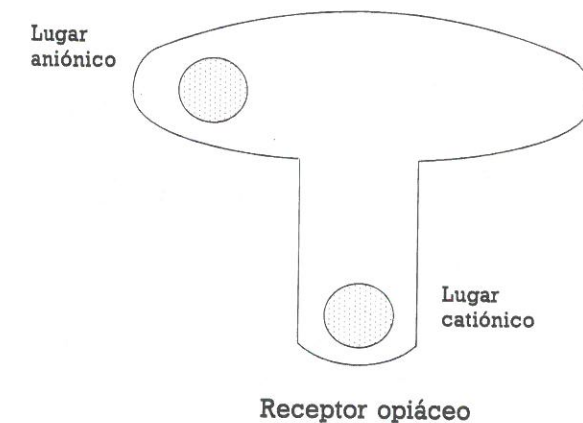


Fig. 2.

que se adaptaría la molécula del fármaco narcótico. Así, el nitrógeno catiónico se puede unir a un lugar aniónico del receptor y el átomo de oxígeno del grupo fenólico se uniría, probablemente por enlace tipo puente de hidrógeno, al grupo amino del receptor. De esta forma, el resto de la molécula entraría en contacto con zonas hidrófobas de la superficie del receptor, fijándose a éste mediante fuerzas de van der Waals (1).

En general, entre las propiedades de los opioides que pueden verse alteradas por una modificación estructural, se encuentran su afinidad por los distintos receptores opioides, la actividad intrínseca que presenten ante ellos, su liposolubilidad o la resistencia a la degradación metabólica (4).

Tolerancia y farmacodependencia

La OMS define "droga" como "toda aquella sustancia que introducida en el organismo humano vivo puede modificar una o varias de sus funciones y es susceptible de crear dependencia y que puede crear a la vez tolerancia" (13).

Los primeros efectos de la administración de un opioide son placenteros, con una gran sensación de euforia y bienestar; es ésta la característica que origina en el individuo consumidor de opioides el desarrollo de una fuerte dependencia psicológica que le obliga a buscar con anhelo la siguiente dosis, intentando disfrutar de nuevo de sus beneficios. De esta forma se instaura un ciclo cuyo resultado final es el uso repetido e indiscriminado del opioide. Debido a que con el tiempo se desarrolla tolerancia a estos efectos, por adaptación de las células del sistema nervioso central a la acción del opioide (5), el individuo precisará aumentar la dosis para conseguir un efecto de igual intensidad. Este es el origen de la tolerancia y la dependencia física responsable de la aparición del síndrome de abstinencia cuando se interrumpe el consumo de la droga (1, 3).

La farmacodependencia se caracteriza por presentar una serie de reacciones relacionadas con el comportamiento entre las que se encuentra la compulsión a seguir tomando el fármaco de forma continua y periódica para experimentar, así, sus efectos psicológicos y, en ocasiones, evitar el malestar orgánico producido por su privación (3).

Aún así, no todas las acciones propias de los opioides se ven afectadas por el mismo grado de tolerancia. De hecho, existen consumidores que han desarrollado una tolerancia importante a la acción depresora respiratoria y, sin embargo, siguen presentando cierto grado de miosis y se quejan de estreñimiento (5). La tolerancia a este tipo de agentes se caracteriza por una duración menor y una disminución en la intensidad de las acciones analgésicas, euforizantes, sedantes y depresoras del sistema nervioso central, así como por un aumento pronunciado de la dosis letal media (5).

Todas estas circunstancias han provocado el hecho de que los opioides, además de constituir un arsenal indispensable en terapéutica, se conviertan en un grave problema tanto social como económico (2).

Principios fundamentales de la farmacodependencia

Como se indicó anteriormente, la farmacodependencia, o dependencia de fármacos, es

un estado psíquico y, a veces, físico, causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco (3). Se puede definir farmacodependencia como un síndrome en el que se da mayor prioridad al consumo de la droga que a otras conductas que alguna vez tuvieron más valor, como pueden ser el trabajo, las amistades o incluso la propia familia (5).

En la base de toda farmacodependencia se encuentran, por tanto, dos constantes (3, 5):

- I. La existencia de un producto psicótico que provoca una alteración del humor o una modificación de la percepción de la realidad, al actuar sobre el cerebro.
- II. La instauración de un condicionamiento de tipo operante en el que el fármaco actúa de elemento reforzador; la ingestión del fármaco psicoactivo se ve reforzada por el efecto de éste sobre el individuo.

Sin olvidar la anterior premisa, no se puede despreciar, por supuesto, el papel que desempeña el refuerzo social (situación en que la droga origina una posición social especial, el ingreso en un grupo de individuos determinados o la aprobación de amigos). En ocasiones, determinados refuerzos sociales motivan y mantienen la conducta inicial de consumo de droga hasta que el propio fármaco pasa a ser el elemento reforzador debido a la inducción de sus efectos primarios placenteros (refuerzo positivo), a que el mismo consumo de la droga acabe con determinadas situaciones desagradables (refuerzo negativo), o incluso a que el individuo adquiera tolerancia a algunos efectos adversos iniciales de la droga (náusea y vómitos en el caso de la heroína) (5).

Además, en cualquier farmacodependencia existen tres procesos que participan en grado variable (3):

1. **Dependencia psicológica.** Definida por la intensidad y el grado con que se instaura y perpetúa el condicionamiento operante. Esta depende tanto de factores del sujeto (personalidad, ambiente, educación o motivación) como de determinadas características del fármaco (propiedades intrínsecas, forma y vía de administración o efectos inducidos).

2. **Dependencia física o fisiológica.** Es el estado que adquiere el organismo tras el contacto repetido con un fármaco, debido a lo cual aparecen una serie de síntomas en el momento en que el fármaco deja de actuar sobre el sujeto. Este conjunto de síntomas se denomina *Síndrome de abstinencia*:

Son signos y síntomas inversos de los que

caracterizan a la acción aguda del fármaco y su aparición es la que define la existencia de la dependencia física. Se considera la dependencia física, pues, como un fenómeno de hipersensibilidad que se inicia, a modo de factor compensador, en las estructuras nerviosas, centrales y periféricas cuando el fármaco actúa sobre éstas, y se manifiesta cuando el fármaco reduce su actividad (5). El síndrome de abstinencia a opioides cursa con un componente subjetivo caracterizado por ansiedad, angustia e irritabilidad y con un componente objetivo caracterizado por una serie de signos y síntomas desagradables (vómitos, diarreas, hipertermia, temblores o escalofríos) de instauración progresiva (9). La intensidad de los síntomas instaurados en la dependencia física depende de la frecuencia de administración del fármaco, su dosis y pureza, la vía de administración, la potencia de su acción farmacológica, la rapidez con la que el fármaco actúa sobre los órganos diana, el tiempo total de su acción y la rapidez con la que el fármaco deja de actuar, el consumo de otras drogas, la antigüedad de la dependencia, el intervalo de tiempo transcurrido entre la última administración y la atención sanitaria o la existencia de una patología orgánica asociada (3, 9).

Cuando la ingesta de la droga alivia el malestar que caracteriza el síndrome de abstinencia, la conducta de consumo del fármaco recibe un refuerzo adicional (5); en aquellos casos en que, además, induce euforia de forma simultánea al alivio del malestar, surge un refuerzo de particular poder.

3. **Tolerancia.** Fenómeno por el que se disminuye la intensidad de la respuesta a un fármaco, aún repitiendo la misma dosis, que hace preciso, por tanto, aumentar la cantidad administrada para conseguir un efecto de igual intensidad al inicial. Es una manifestación biológica enmarcada en los procesos generales de adaptación celular frente a estímulos de naturaleza diversa.

Mientras que la dependencia psicológica es la base sustancial de la particular forma de conducta que implica la farmacodependencia, la dependencia física y la tolerancia no son indispensables en el desarrollo de la farmacodependencia (3).

Desde hace algún tiempo, el conocimiento sobre las farmacodependencias sugiere la cuestión, largamente debatida, sobre la existencia de personalidades concretas propensas a desarrollar farmacodependencia. La idea de correlación personalidad-dependencia se refuerza al constatar que los fármacos adictógenos son, en buena parte, productos exógenos

que imitan la actividad de sistemas cerebrales endógenos. Cabría preguntarse si la tendencia a usar y abusar de un determinado grupo de fármacos no podría ser consecuencia de la tendencia a equilibrar el déficit inicial en la actividad del sistema endógeno correlativo a ese fármaco (3).

Farmacodependencia a opioides. Características clínicas

Según ha quedado indicado anteriormente, la mayoría de los opioides llegan a producir farmacodependencia con características diferentes según sea la naturaleza del agente, agonista puro o agonista/antagonista. Aún dentro del primer grupo, el comienzo y la duración del síndrome de abstinencia que se origina al suprimir el opioide dependen del perfil farmacocinético del producto en cuestión (1, 3). Así, el síndrome de abstinencia motivado por la supresión brusca de un opioide de acción prolongada se desarrolla más lenta, pero también menos intensamente, que el asociado a uno de semivida biológica de eliminación breve (1).

En todos los casos aparece la triada de *tolerancia, dependencia psicológica y dependencia física*. La posibilidad de dependencia física sólo es cruzada entre los agentes opioides que actúan a nivel del mismo tipo de receptor (5). Por ello, si durante el período de supresión de un opioide se llega a administrar cualquier otro que actúe sobre el mismo receptor, se acabará inmediatamente con la mayor parte de los síntomas de abstinencia (2). Los agonistas/antagonistas se consideran como un caso especial, ya que, a pesar de tratarse de agonistas μ , se comportan también como antagonistas de ese mismo receptor, llegando a inducir síndrome de abstinencia si son administrados a personas dependientes de agonistas opiáceos puros (3).

En relación a la capacidad de los distintos opioides para inducir abuso, es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones (4):

1. La capacidad del opioide para originar la dependencia física caracterizada por una abstinencia susceptible de causar suficiente malestar como para contraer el hábito de búsqueda de la droga.
2. Su capacidad para suprimir los síntomas de abstinencia causados por la supresión de otro agente opioide.
3. El grado con el que el opioide induce efectos subjetivos de refuerzo (euforia), similares a los producidos por la morfina u otros agonistas μ .
4. La intensidad de los cuadros de toxicidad

que se puedan producir al aumentar la dosis por encima de los límites terapéuticos usuales.

5. Las características físicas que permitan la posibilidad de abuso del opioide por vía parenteral.

El consumo ilícito de los distintos opioides, con la consiguiente dependencia, se instaura de múltiples maneras y por diversos motivos. Actualmente, y tras un considerable aumento en su consumo hacia finales de la década de los 60, predomina la dependencia a heroína iniciada con fines lúdicos, experimentales o de curiosidad (5). En ocasiones, el individuo comienza por la administración vía inhalatoria nasal, pero pronto pasa a emplear la vía intravenosa (3). Su gran potencial de abuso hizo que en Estados Unidos se abandonara su uso clínico sólo 8 años después de su introducción en terapéutica (1), sobre todo si se tiene en cuenta que la heroína no presenta ninguna ventaja terapéutica sobre los otros opioides disponibles (4).

En un plazo de 4 a 6 horas después de la última dosis parenteral de heroína, los consumidores físicamente dependientes se percatan de los primeros signos de amenaza patológica. A las 8 ó 12 horas se pueden observar las primeras manifestaciones indicadoras del síndrome de abstinencia (lagrimeo, rinorrea, bostezos y sudoración). Alrededor de 14 horas después de la última dosis, el adicto puede entrar en un sueño agitado del cual se despierta más inquieto y desdichado que antes. Si no se dispone de una nueva dosis, a partir de las 36 ó 48 horas los signos progresan y alcanzan su máxima intensidad. En esta última etapa aparecen, entre otros síntomas, midriasis, anorexia, piloerección cutánea, irritabilidad, insomnio y aumento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial (1, 2, 5). Si durante este período de supresión se administra cualquier agonista opioide se acabará inmediatamente con la mayoría de los síntomas de abstinencia (2).

Sin un tratamiento adecuado, la mayor parte de estos síntomas desaparecen en 7 ó 10 días, pero se desconoce el tiempo que lleva el restablecimiento total del equilibrio fisiológico; de hecho, tras la superación del síndrome de abstinencia parece persistir cierta incapacidad para tolerar el estrés, mala imagen de sí mismos y una excesiva preocupación por el bienestar propio (5).

La descripción de estos estados alterados hace razonable pensar en su contribución a la tendencia de los consumidores compulsivos de opioides a las recaídas (5).

Por otro lado, la intensidad de los síntomas

de supresión parece aumentar con la dosis de heroína ingerida, aunque también es lógico pensar que, como en el caso de morfina, existe un techo a partir del cual la manifestación de la dependencia es máxima aunque se incremente la dosis de narcótico (2).

En el sentido opuesto, se considera que 24 mg de heroína al día, consumidos durante pocas semanas, es la cantidad mínima necesaria para producir dependencia física. De hecho, existen heroinómanos que tras la supresión de la droga no presentan signos ni síntomas importantes de abstinencia. Esta situación se explica debido al costo cada vez más elevado de la heroína, que les ha obligado a mantener su adicción con menos de 24 mg al día. Esta adicción, caracterizada por presentar tan sólo dependencia psicológica, se ha denominado *pseudoheroinismo* (2).

Correspondencia:
J. Alvarez Fuentes
Departamento de Farmacia y
Tecnología Farmacéutica
C/ Prof. García González, s/n
41012 Sevilla

Bibliografía

- 1 Colasanti BK: *Analgésicos narcóticos y antagonistas en Farmacología Médica* (Editores: C.R. Craig, R. Stitzel). Nueva Editorial Interamericana, México, 1984; 589-601.
- 2 Colasanti BK: *Abuso contemporáneo de drogas en Farmacología Médica* (Editores: C.R. Craig, R. Stitzel). Nueva Editorial Interamericana, México, 1984; 607-613.
- 3 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A: La dependencia y el abuso de fármacos en Farmacología humana, 1ª edic. Ed. EUNSA. Pamplona, 1989; I:423-429.
- 4 Jaffe JH, Martin WR: *Analgésicos y antagonistas opioides en Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Editores: A. Goodman, A.S. Nies, P. Taylor, T.W. Rall) 8ª edic., Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, 1991; 479-508.
- 5 Jaffe JH: *Drogadicción y abuso de drogas en Op. Cit.* en (4):513-558.
- 6 Litter M: *Hipnoanalgésicos naturales y sintéticos en Farmacología Experimental y Clínica*, 7ª edic. Ed. "El Ateneo". Buenos Aires, 1988; 359-372.
- 7 Hernández J, Gálvez R, Fernández-Feijoo MA y cols.: Estudio de estabilidad de una solución de clorhidrato de morfina en glucosa al 5%, sin conservadores para uso epidural. *Rev Asoc Esp Farm Hosp* 1985; 9:177-180.
- 8 Fuentes JA, Ruiz-Gayo M, Otero MJ y cols.: Nuevas aproximaciones farmacológicas para la producción de analgesia. *Ind Farm* 1994; 9 (5):51-57.
- 9 Muñoz R: Situación actual de los tratamientos con antagonistas opiáceos. *Farmacéuticos Rev Consejo General* 1993; 175:16-21.
- 10 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A: *Fármacos analgésicos opiáceos* en op. cit en (3):287-299.
- 11 Folkers G, Michael M: Pharmacodynamics of opioids: recent developments. *Pharm Acta Helv* 1994; 69:61-68.
- 12 Santeularia MT, Aliaga L, Català E: *Analgesia y opioides en Dolor y utilización clínica de los analgésicos* (Editores: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A) Ed. MCR, S.A. Barcelona, 1996; 81-95.
- 13 Escribano M: Aspectos farmacológicos y legislativos de las sustancias restrictivas. *Farmacéuticos. Rev Consejo General* 1993; 175:44-52.