

Ventajas de la Naltrexona frente a otros antagonistas opiáceos

Dres. Paredes Salido, F.*, Fernández del Barrio, M.T.**, Rodríguez Castilla, J.***
Hospital Naval de San Carlos. Cádiz

La naloxona era hasta hace poco tiempo el fármaco más usado como bloqueante de los receptores opiáceos, aunque el primero usado con este fin fue la ciclazocina, que tenía como ventajas su gran potencia farmacológica y su dilatado efecto, siendo pronto desplazada por la naloxona ya que la ciclazocina necesitaba de largos periodos de inducción para ejercer su efecto terapéutico y además presenta como inconveniente añadido, efectos disfóricos.

La naloxona también posee una serie de desventajas, ya que más que un bloqueante puro de los receptores opiáceos, se comporta como un agonista parcial, a parte de que su absorción oral no es la deseable.

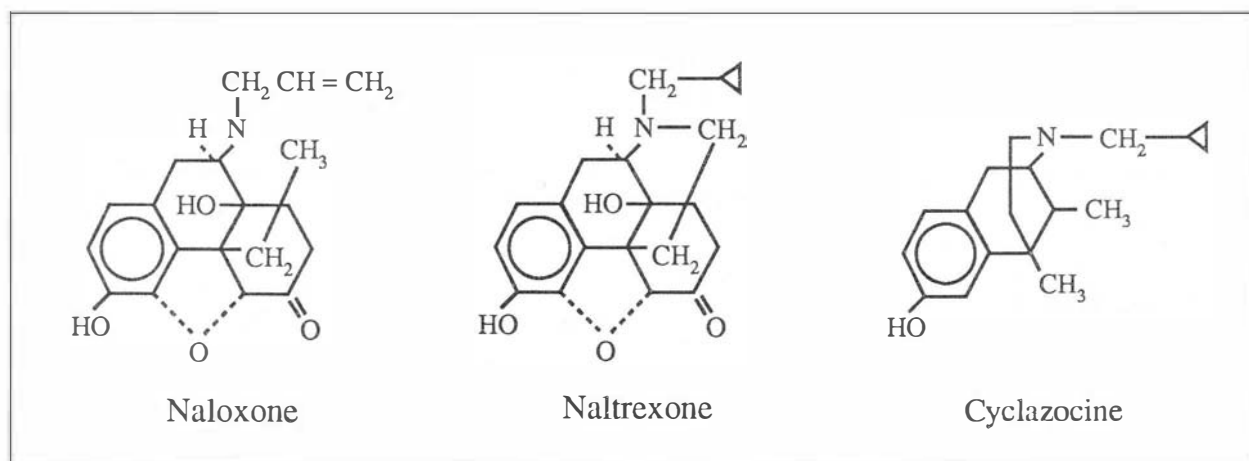
Por todo ello, apareció en el mercado un nuevo fármaco: la naltrexona, que posee una mayor absorción oral gracias al grupo ciclopropilmetilo que se encuentra unido

al átomo de nitrógeno, mientras que la naloxona posee un grupo alilo en esa misma posición.

Otra ventaja de la naltrexona es que posee un metabolito, el 6-β-naltrexol, que aunque de poca potencia farmacológica, debido a su larga vida media y a que aparece a altas concentraciones en el plasma, contribuye a la acción farmacológica de la naltrexona, ya que de por sí es más potente que la naloxona.

Pero la gran ventaja que ofrece la naltrexona, es que se comporta prácticamente como un antagonista puro de los receptores opiáceos, no produciendo ningún efecto farmacológico en personas que no han usado previamente narcóticos opiáceos como heroína o metadona.

Además, no produce ningún tipo de dependencia física o psíquica, ni parece desarrollar tolerancia al efecto



* Capitán del Cuerpo de Sanidad de la Armada. Doctor en Farmacia y Químico.

** Farmacéutica.

*** Laboratorio de Farmacocinética y Toxicología. Hospital Naval de San Carlos. San Fernando (Cádiz).

antagonista opiáceo, pues si bien es capaz de antagonizar las endorfinas endógenas en animales de experimentación, sometidos a tratamiento crónico, en principio incrementa el número y la sensibilidad de los receptores opiáceos, que vuelven a normalizarse otra vez en seis días por término medio.

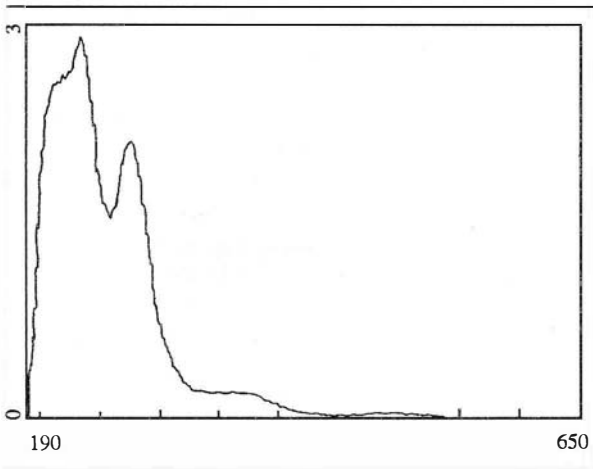


Figura 1. Espectrometría UV - Visible de la Naloxona.

Todo ello, nos ha movido a hacer un estudio de la farmacocinética y las acciones farmacológicas de la naloxona. En primer lugar, haciendo un estudio comparativo frente a la naloxona y en segundo lugar frente a la heroína inyectada previamente en ratas tipo Wistar, debido que en el medio castrense en el que desarrollamos nuestro trabajo, cada día es más preocupante el problema de la drogadicción que afecta a la sociedad en general, y a los jóvenes en particular.

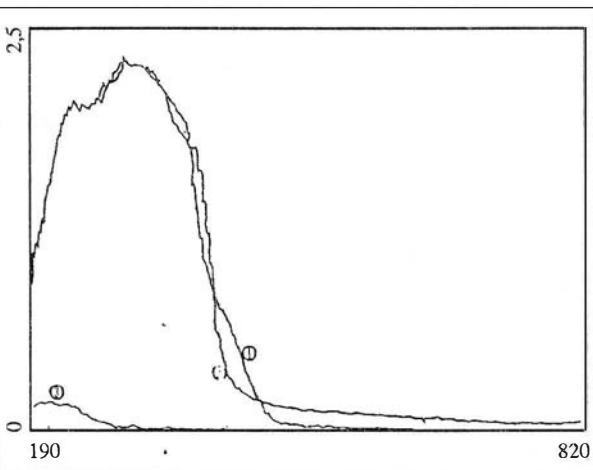


Figura 2. Espectrometría UV - Visible de Naloxona, Heroína y 6-Monoacetilmorfina.

Material y métodos

- Lotes de ratas Wistar.
- Espectrofotómetros Hewlett-Packard mod. 8451-A.
- Cromatógrafos de gases Hewlett-Packard mod. 5890.
- Cromatógrafo líquido Hewlett-Packard mod. 1084-B.
- Cromatoplasas de gel de sílice.

Resultados experimentales

Se comenzó analizando la cromatografía en placa fina, naloxona y naltrexona usando el método descrito por

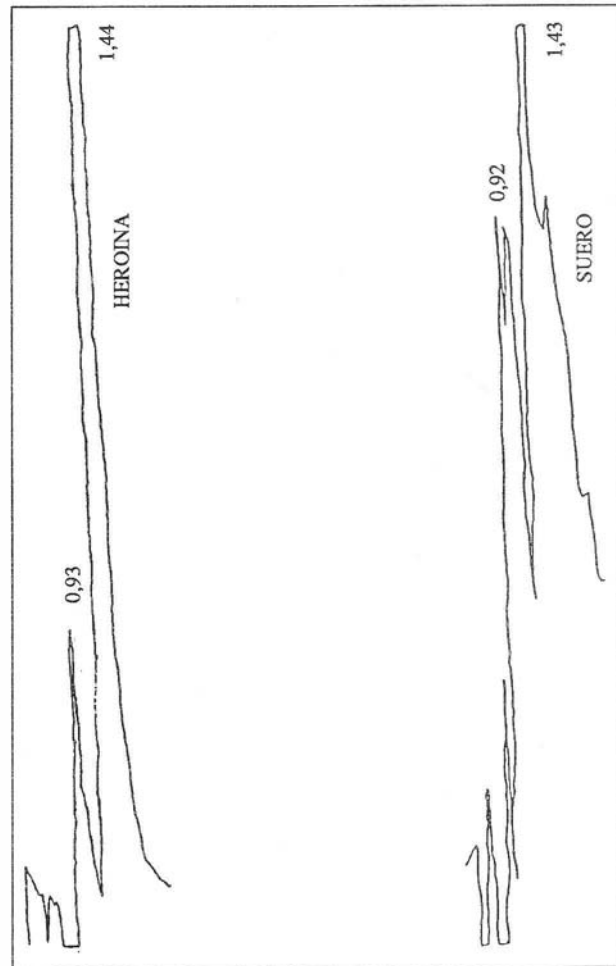


Figura 3. Cromatografía líquida de Heroína y de Suero de Animales de experimentación previamente tratados con Heroína.

Pérez Reyes, pero debido a que con él se obtenían resultados desiguales, desarrollamos nuestro propio protocolo de trabajo usando como fase móvil tolueno, etanol y amoníaco, revelando con Dragendorff y tricloruro férrico.

También se hizo un espectro UV-visible de la naloxona, heroína y 6-monoacetilmorfina, principal metabolito de la heroína, esto queda recogido conjuntamente en la Fig. 2.

También se realizó un cromatograma HPLC de heroína y heroína en suero, recogido en la Fig. 3; siendo las condiciones de trabajo, régimen isocrático con fase móvil agua/metanol y columna apolar RP-18.

Posteriormente se administró heroína a concentraciones decrecientes a ratas que oscilaban entre un peso de 330 y 225 gramos, esto se hizo con objeto de establecer la pauta de comportamiento de la heroína. Así, se administró primero heroína a una concentración de 10 mg/ml obteniéndose la muerte por sobredosis de todas las ratas del lote, y encontrándose 0,066 mg/ml de los metabolitos principales de la heroína en la sangre de los animales, luego se administraron 2,5 mg a otro lote de ratas, obser-

vándose euforia inicial seguida de piloerección y disminución considerable de la agresividad, sufriendo una de las ratas un fuerte efecto catatónico que más tarde remitió y detectándose entre 0,06 y 0,09 mg/ml de los metabolitos de la heroína en la sangre de las ratas. Finalmente se administró 1 mg de heroína que daban 0,033 mg/ml de sus metabolitos en el plasma de los animales.

Una vez establecida la pauta de comportamiento de la heroína, se les creó una dependencia de ésta a las ratas, con dosis diarias que oscilaban entre 0,37 mg, 0,65 mg, 3,5 mg, 4,5 mg y finalmente 5 mg/día, durante 25 días.

Luego se inyectaron inicialmente 0,4 mg de naloxona apareciendo algunos síntomas de síndrome de abstinencia, como castaño de dientes, piloerección, diarrea y desorientación. En algunos casos se observaban algunos coágulos de sangre en la nariz junto con una piloerección generalizada y eyaculación en los machos. Más tarde se comenzó el tratamiento con naltrexona extraída de comprimidos de celupan, con 6 mg como dosis inicial, generándose en este caso, claros efectos del síndrome de abstinencia.

De todo esto se hizo un estudio farmacocinético que a continuación se resume:

Absorción: grado de absorción entre 95-100%, con una biodisponibilidad absoluta del 5-20%, con una concentración plasmática máxima de 8-14 mg/ml, alcanzada con una dosis de 50 mg en un tiempo que va entre 0,6-1 hora.

Distribución: volumen aparente de distribución entre 14,2-19,2 l/kg. y tasa de unión a proteínas plasmáticas del 21-28%.

Eliminación: la fracción de dosis metabolizada es del 98%, el órgano principal de eliminación es el hígado donde se dan como principales reacciones metabólicas una re-

ducción del grupo 6-ceto, una 0-metilación por COMT, conjugación con glucurónico o sulfato, N-desalquilación a noroximorfona y 2-hidroxilación.

De este metabolismo, el principal metabolito es de 6-naltrexol, que posee una actividad antagonista opiácea entre el 2-8% de la naltrexona, por lo que contribuye a su acción. La vía de excreción es la orina, que supone un 70-80% respecto de las otras vías, la segunda vía de excreción en importancia, son las heces en un 14%.

El aclaramiento renal está entre 60-137 ml/mn, eliminándose un 2% como naltrexona inalterada; la semivida de eliminación se sitúa entre 9,7-10,3 horas para la naltrexona y entre 11,4-16,8 horas para el 6- β -naltrexol, por lo que gracias a esta larga vida media contribuye a la acción de la naltrexona.

Conclusiones

La naltrexona posee una mayor absorción oral que la naloxona en este tipo de animales de experimentación.

El efecto bloqueante de la naloxona es mayor que el de la naloxona por las causas ya descritas, esto se traduce, como se pone de manifiesto, en la aparición de un mayor síndrome de abstinencia en ratas tratadas con naltrexona que en ratas tratadas con naloxona.

Bibliografía

1. VEREBEY K and MULE SJ. (1975). *Naltrexone Pharmacology, pharmacokinetics and metabolism: current status*. Amer J Drug and Alcohol abus 2, pp 357-363.
2. WALL ME, BRINE DR, PÉREZ REYES M. *The metabolism of naltrexone in man*, in Villette RE, Barnett Eds Narcotic sustained release preparations, NIDA Research Monographies.