

Revista Analgesia y manejo del dolor
Edición para la República Argentina // Año 2 - N°4 - Julio de 2026
ISSN en trámite



Analgesia y manejo del dolor 4



Analgesia y manejo del dolor 4

Revista Latinoamericana de analgesia y manejo del dolor
Año 2 N° 4 - Julio 2026

Director: Héctor Alejandro Serra
Director Ejecutivo: Pablo Terrens
Editores: Miguel Bautista Miceli, Alexis Mejías de la Mano
Comité Editorial Latinoamericano: Pablo German Díaz
Luciana Roperti Deguisa

Misión Editorial

Analgesia y Manejo del Dolor es una publicación científica latinoamericana dedicada al estudio de los mecanismos fisiopatológicos del dolor y de las estrategias farmacológicas y no farmacológicas destinadas a su prevención y tratamiento. Su objetivo es promover la actualización médica continua, el análisis crítico de la evidencia científica y el uso racional de las intervenciones terapéuticas en el abordaje integral del dolor agudo y crónico. La revista publica artículos de revisión, investigaciones originales, consensos, actualizaciones y documentos de interés profesional relacionados con la farmacología del dolor, la analgesia clínica, el dolor neuropático, el dolor musculoesquelético, el dolor oncológico, la medicina paliativa, la anestesiología y las neurociencias aplicadas al estudio del dolor.

Declaración Editorial

Las opiniones expresadas en los artículos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores y no reflejan necesariamente la posición de la Dirección, del Comité Editorial ni de la Editorial. La mención de medicamentos, productos, procedimientos diagnósticos o intervenciones terapéuticas no implica recomendación, aval ni aprobación por parte de la revista. Los autores son responsables de la exactitud de los datos, opiniones y referencias bibliográficas incluidos en sus trabajos.

Datos Editoriales

Periodicidad: publicación cuatrimestral (tres números anuales).
Todos los manuscritos recibidos son sometidos a evaluación por pares externos bajo la modalidad doble ciego.

**Entidad Editora - Sciens SRL - Juan Francisco Seguí 3569, 2° C
C1425 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
www.sciens.ar - contacto@sciens.com.ar**

Editorial

El estudio del dolor ha acompañado a la medicina desde sus orígenes. Sin embargo, los recursos utilizados para comprenderlo y tratarlo han cambiado de manera profunda a lo largo de los siglos. Desde las primeras observaciones empíricas sobre los efectos analgésicos de la adormidera hasta el desarrollo de fármacos diseñados a partir del conocimiento de mecanismos moleculares específicos, la historia de la analgesia refleja la evolución misma de la farmacología.

En este número de Analgesia y Manejo del Dolor hemos reunido dos revisiones que, aunque abordan temas diferentes, comparten un mismo hilo conductor. El artículo dedicado a la historia del opio recorre el camino que llevó desde el empleo tradicional de los preparados derivados de la adormidera hasta el aislamiento de la morfina, uno de los hitos más relevantes en la terapéutica moderna. Por su parte, la revisión sobre tapentadol analiza un analgésico representativo de una nueva etapa en el desarrollo farmacológico, caracterizada por la integración de conocimientos

moleculares y clínicos para optimizar el control del dolor. La lectura conjunta de ambos trabajos permite apreciar cómo la búsqueda de tratamientos más eficaces y seguros ha impulsado, generación tras generación, el avance del conocimiento científico. Comprender de dónde provienen nuestras herramientas terapéuticas resulta tan importante como conocer sus aplicaciones actuales, ya que ambas perspectivas contribuyen a una práctica clínica más reflexiva, crítica y fundamentada.

Esperamos que este número ofrezca a nuestros lectores no solo una actualización sobre aspectos históricos y farmacológicos de relevancia, sino también una oportunidad para reflexionar sobre el continuo proceso de innovación que caracteriza al manejo moderno del dolor.

*Prof. Dr. Héctor Alejandro Serra
Profesor Regular Adjunto
Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA*

Autores

Héctor Alejandro Serra

Profesor Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

Miguel Bautista Miceli

Médico Farmacólogo y Anestesiólogo
Auxiliar Docente de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

La dualidad analgésica en el terreno opioide. El paradigma MOR-NRI y la experiencia con tapentadol

Resumen

El tapentadol representa un hito en la farmacología analgésica contemporánea al consolidarse como la primera molécula de una nueva clase denominada MOR-NRI (*Mu Opioid Receptor agonist and Noradrenaline Reuptake Inhibitor*). A diferencia de los opioides clásicos, su diseño molecular integra de forma sinérgica dos mecanismos de acción complementarios en una sola estructura, el agonismo sobre receptores opioides μ y la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Esta dualidad funcional no solo confiere una eficacia clínica sólida distintos tipos de dolor, sino que le permite una mejor tolerancia gastrointestinal. Asimismo, su perfil farmacocinético, caracterizado por una baja unión a proteínas y un metabolismo independiente de las isoenzimas del citocromo P450, lo posiciona como una herramienta versátil y predecible en el manejo del dolor crónico complejo.

Palabras clave

Opioides, tapentadol, hipnoanalgésicos, manejo del dolor

Summary

Tapentadol represents a milestone in contemporary analgesic pharmacology, establishing itself as the first molecule in a new class called MOR-NRI (*Mu Opioid Receptor agonist and Noradrenaline Reuptake Inhibitor*). Unlike classic opioids, its molecular design synergistically integrates two complementary mechanisms of action into a single structure: μ -opioid agonism and noradrenaline reuptake inhibition. This dual functionality not only confers robust clinical efficacy over various types of pain but also allows a better gastrointestinal tolerability. Furthermore, its pharmacokinetic profile, characterized by low protein binding and metabolism independent of cytochrome P450 isoenzymes, places it as a versatile and predictable tool in the management of complex chronic pain.

Keywords

Opioids, Tapentadol, Hypnoanalgesics, Pain management

Introducción

Los opioides son moléculas que, sin importar su origen, ejercen sus efectos por interactuar con tres de los cuatro tipos de receptores opioides (MOP, DOP, KOP o μ , δ , κ) y son antagonizados por naloxona. Dentro de esta definición amplia se incluyen los alcaloides fenantrénicos presentes en el opio u opiáceos, los opioides sintéticos y los péptidos neurotransmisores neuromoduladores del sistema endógeno. Y aunque queda excluido funcionalmente como mediador de analgesia, el cuarto tipo de receptor o NOP, liga un neuropéptido, la nociceptina, regulador de la actividad de los otros tres [1].

Los opiáceos son las sustancias responsables de los efectos hipnoanalgésicos, depresores, antidiarreicos y toxicológicos observados desde tiempos inmemoriales tras el consumo de la adormidera y sus preparados. Cuando la ciencia química logró aislarlos e incluso modificarlos para dar lugar a derivados semisintéticos, el panorama terapéutico comenzó a aclararse, pues pudo contarse con moléculas con una mejor dosificación y una mayor precisión clínica. Sin embargo, por pura serendipia, en 1937 durante la búsqueda de nuevos agentes anticolinérgicos, los químicos Otto Eisleb y Otto Schaumann de la empresa alemana IG Farben (Hoechst), sintetizaron una fenilpiperidina, la petidina o meperidina, con una inesperada acción opioide (cuyo reporte clínico se publicaría recién en 1939). Este hito industrial dio comienzo a una nueva carrera a ambos lados del Atlántico, el diseño de opioides sintéticos; una evolución molecular que, décadas más tarde, culminaría con el desarrollo del tapentadol [2-11].

Un aspecto adicional de los compuestos sintéticos es que, al poseer una conformación más flexible, sutiles modificaciones en su esqueleto químico optimizan su perfil farmacodinámico al interactuar con dianas terapéuticas complementarias, lo que ha dado origen a los opioides de mecanismo dual. Un ejemplo paradigmático de esta versatilidad (aunque no identificada al momento de su desarrollo) es la metadona, la cual, además de su acción sobre los receptores MOP, exhibe afinidad por los receptores ionotrópicos NMDA y por los transportadores de mo-

noaminas (actuando como antagonista o bloqueante en ambos casos) [12-15]. Bajo esta misma lógica se inscriben el tramadol y el tapentadol, los cuales combinan el agonismo opioide con la inhibición de la recaptación de monoaminas [16].

El tapentadol (CAS 175591-09-0) es químicamente el 3-[(1R,2R)-3-(dimetilamino)-1-etil-2-metilpropil]fenol; una base débil y muy lipofílica (con $pK_a = 9,34$ y $\log P = 2,87$). Su sal clorhidrato (donde la base libre representa aproximadamente el 86% de la masa, figura 1) resulta un polvo cristalino blanco o levemente amarillento, inodoro pero muy amargo, altamente soluble en agua, alcoholes y otros solventes orgánicos. De acuerdo a su perfil farmacodinámico y clínico se comporta como un opioide sintético mayor de tipo dual (código ATC: N02AX06) sumamente útil tanto en el dolor nociceptivo-inflamatorio como en el neuropático, oncológico o nocioplástico-visceral, con menor intensidad de efectos adversos, sobre todo en la esfera gastrointestinal. Asimismo, su perfil farmacocinético es menos complejo y no dependiente de las isoenzimas de los citocromos P450 (CYP) [11].

Establecida su importancia, la presente revisión tiene como objetivo destacar los rasgos farmacológicos y clínicos distintivos del tapentadol y describir su utilidad terapéutica en el abordaje integral de los síndromes dolorosos.

Farmacología básica

Farmacodinamia:

El tapentadol resulta un compuesto MOR-NRI (*Mu Opioid Receptor agonist and Noradrenaline Reuptake Inhibitor*), esto significa que integra en una sola molécula dos mecanismos de acción analgésicos complementarios y sinérgicos: por un lado, es un agonista de los receptores opioides MOP y por otro, un inhibidor de los NET o transportadores responsables de la recaptación presináptica de noradrenalina. A diferencia del tramadol, que se emplea como mezcla racémica porque dos de los cuatro estereoisómeros posibles presentan actividad farmacológica y parte de su efecto analgésico reside en sus metabolitos, el

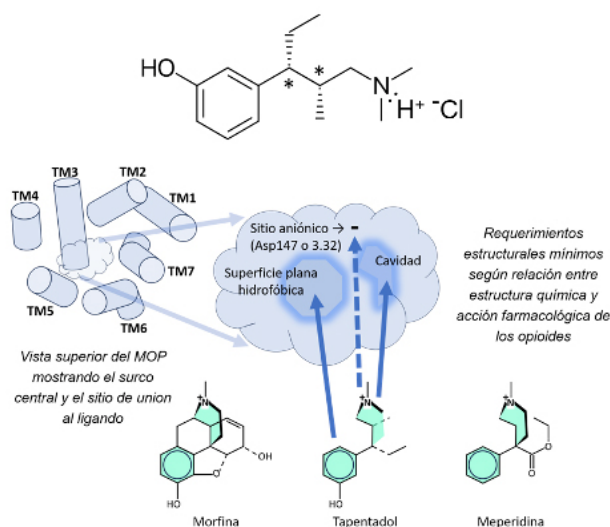


Figura 1

Estructura química del tapentadol clorhidrato (*, indica la posición de los carbonos asimétricos). El tapentadol, a pesar de tener una cadena lateral abierta, se acomoda en el receptor μ , simulando la estructura fenilpiperidínica propia de la morfina y la meperidina (debajo en verde).

Tabla 1

Mapa de receptores opioides físicos (combinaciones de los transcritos OPRM1-MOP, OPRD1-DOP, OPRK1-KOP y OPRL1-NOP).

μ1 y δ2 (Sitios de alta afinidad/Analgesia supraespinal, hipnosis, sedación, regulación circuital): heterodímeros MOP (MOR1)-DOP y oligómeros de orden superior MOP-DOP-D2-A2A
μ2 clásicos (Sitios de baja afinidad/Depresión respiratoria, prurito, constipación): homodímeros MOP(MOR1)-MOP(MOR1);
μ2 de alta persistencia en membrana plasmática (Ídem anterior, ¿tolerancia?): homodímeros MOP(MOR1A)-MOP(MOR1A) o monómeros MOP(MOR1A)
μ2 de rápida internalización: homodímeros MOP(MOR1B o MOR1C)-MOP(MOR1B o MOR1C)
μ3 (Sitios atípicos, proteínas sin TM1): complejos inestables MOP(MOR1G) -respuesta a M6G-, o Mu3 periférico -acoplado a eNOS-
μ chaperona del RE: monómeros intracelulares MOP(MOR1S solo TM1).
μ acoplados a otros GPCR no opioides (Red regulatoria, potenciación inhibitoria): heterodímeros MOP(MOR1)-GPCR(5-HT1A; CB1; α2A)
δ1 (Sitios de baja afinidad: Activación casi exclusiva por concentraciones altas de péptidos endógenos): Heterodímeros DOP-KOP(KOR1 o KOR1B) pre y postsinápticos fuera de <i>lipid rafts</i> y cinética de difusión rápida.
κ1 (Sitios kappa clásicos/Analgesia espinal, diuresis, inhibición de los ejes gonadal y adrenal, disforia): Homodímeros KOP(KOR1)-KOP(KOR1).
κ2 (Sitios límbicos para dinorfinas/Modulación del estrés y la emoción): Heterodímeros MOP(MOR1)-KOP(KOR1 o KOR1B) y DOP-KOP(KOR1 o KOR1B) postsinápticos.
κ3 (Término histórico): Corresponde al receptor NOP canónico.
NOP canónico: Sin ligandos, monómeros NOP; bajo estimulación crónica forman un mosaico regulatorio: Heterodímeros de atenuación: NOP-KOP(KOR1) o NOP-MOP(MOR1).

tapentadol presenta un único estereoisómero activo (el 1R, 2R, que es el comercializado), no es una prodroga, ni presenta metabolitos activos.

Este opioide se une en forma exclusiva, aunque con baja afinidad, a los receptores MOP. Esto está avalado por los estudios de binding clásicos que muestran una K_i de 160 nM para el MOP (unas 50 veces menos que la morfina) y mayor de 10000 nM para los otros dos receptores, DOP y KOP [11]. Sin embargo, funcionalmente hay por lo menos tres formas en que las proteínas MOP se expresan y asocian (tabla 1) [17,18]. En corteza cerebral, hipocampo, ganglios basales, amígdala y astas dorsales de la médula, por cantidades relativas de cada uno, el MOP y el DOP conforman dímeros de alta afinidad hacia encefalinas y morfina, los μ_1 ; en cambio, en el tálamo, tronco encefálico, astas dorsales y sobre todo, en el plexo mientérico, los MOP forman únicamente dímeros MOP-MOP de baja afinidad, pero de actividad persistente, los μ_2 , pues las proteínas DOP no se expresan apropiadamente. Por último, las formas truncas MOR1G, que carecen del primer segmento transmembrana, conforman los μ_3 , más inestables y distribuidos ampliamente por el organismo. Si se toman en cuenta los arreglos mencionados, el tapentadol se une con baja afinidad exclusivamente a las formas μ_1 y μ_2 . Tal unión dispara la inhibición neuronal (tanto autáptica, sináptica o volumétrica) conducidas por las proteínas G_i , que instan la inhibición de la adenilato ciclasa y la hiperpolarización de la membrana producto de la apertura de canales de potasio operados por proteínas G (GIRK) [19].

Adicionalmente, el tapentadol bloquea selectivamente al NET, diferenciándose del tramadol que bloquea mucho al SERT (el transportador que media la recaptación presináptica de sero-

tonina) [16]. La teoría del balance inhibitorio [20] postula que en la médula espinal dorsal el flujo de información dolorosa desde los ganglios de la raíz dorsal hacia las neuronas origen del haz espinotalámico es controlado por interneuronas GA-Baérgicas-encefalínérgicas que operan sobre arreglos proteicos μ_1 , μ_2 y κ_1 (tabla 1) activables por colaterales dolorosas y no dolorosas, lo que da origen a la analgesia espinal [21]. Estas interneuronas se ven potenciadas en su accionar por vías descendentes monoaminérgicas provenientes del tronco encefálico (noradrenérgicas desde el Locus Coeruleus o serotoninérgicas desde el Rafe Magno), a su vez controladas desde la sustancia gris periacueductal (otra zona rica en arreglos μ_1 , μ_2 y κ_1), lo que da origen a la analgesia supraespinal [22].

De esta forma, la liberación de monoaminas, sobre todo volumétrica, en las láminas I a III bajo control supraespinal, produce una inhibición directa de las aferencias glutamatérgicas mediante receptores α_2A y 5-HT1D presinápticos y una inhibición indirecta por estimulación de las interneuronas inhibitorias mencionadas, vía receptores 5-HT3 [23,24]. Aquí es importante destacar dos cosas: primero, los receptores α_2A predominan ampliamente por sobre los serotoninérgicos en una relación 5 a 1 y segundo, forman directamente heterodímeros MOP- α_2A fuertemente inhibitorios [25]. Desafortunadamente, los otros heterodímeros de interés, MOP-5-HT1A, que podrían justificar la acción sinérgica inhibitoria de la serotonina, no llegan a formarse en cantidades apropiadas puesto que ambos componentes no colocan en el mismo compartimento, el MOP abunda en las estructuras presinápticas mientras que el 5-HT1A se distribuye predominantemente en las membranas postsinápticas. Por consiguiente, la modificación alostérica recíproca que dicta el heterodímero MOP- α_2A

al activarse simultáneamente, eleva la afinidad por los ligandos y favorece el acoplamiento eficiente a las vías de señalización inhibitorias [25,26]. Esto es lo que se observa durante el uso intratecal conjunto de morfina y clonidina; el empleo de tal asociación se traduce en una sinergia robusta que no se consigue cuando un opioide se coadministra con un agonista serotoninérgico [27].

Así planteados, los mecanismos moleculares sobre los que actúa el tapentadol reflejan la superioridad farmacodinámica de la molécula sobre el tramadol. Mientras que este es considerado un opioide intermedio, el tapentadol se comporta clínicamente como uno mayor. Esto se debe a que la analgesia total provocada es elevada: aun cuando el componente opioide directo representa solo entre el 35% y el 40% del total, el incremento medular de noradrenalina propiciado por la inhibición del NET aporta con creces el porcentaje restante a través de la activación cooperativa de los dímeros MOP- α 2A [19].

Es muy importante también destacar que tal selectividad y potencia se refleja, como se comentará en el apartado siguiente, en una mayor seguridad del tapentadol frente a otros opioides, generando una muy buena analgesia con un menor riesgo de efectos adversos.

Farmacocinética:

El tapentadol es una droga de mediana a alta liposolubilidad ($\log P \sim 3$), un poco mayor que la del tramadol y obviamente mucho mayor que la de la morfina. No obstante, su biodisponibilidad oral, después de administrar en ayunas una única dosis de 75 mg, es baja (un 32%), debido a un extenso metabolismo de primer paso hepático. Tapentadol se comercializa en comprimidos de liberación convencional CR y comprimidos de liberación retardada PR; según la formulación empleada los C_{max} se alcanzan entre las 1-2 horas y 3-6 horas respectivamente. Los alimentos ricos en grasas suelen mejorar un poco la absorción, pero ello no es relevante ya que tal incremento se encuentra comprendido dentro del rango de variabilidad normal. En consecuencia, el tapentadol puede administrarse con o sin alimentos. Dentro del rango de dosis terapéuticas (50-250 mg), la absorción del tapentadol es proporcional a estas y las concentraciones séricas suelen alcanzar el estado estacionario al segundo día de tratamiento [28,29].

La droga se distribuye ampliamente por todo el organismo y pasa fácilmente las barreras hematotisulares con un volumen aparente de distribución (V_d) de entre 5 y 10 L/kg, lo que indica un gran depósito intracelular. A pesar de esto, su unión a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es de solo el 20% [28], lo que minimiza el riesgo de interacciones por desplazamiento.

El metabolismo del tapentadol en el ser humano es extenso y ocurre fundamentalmente en el hígado. Un rasgo característico y sumamente importante es que la mayor parte de tal metabolización es de fase II: aproximadamente un 70% se conjuga de manera directa con ácido glucurónico (vía las glucuronil transferasas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7) y un 15% con sulfato (vía las sulfo transferasas SULT1A1 y SULT1A3),

mientras que el porcentaje restante sufre transformaciones de fase I mediante N-desmetilación (vía CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4) u oxidaciones exiguas (vía CYP2D6) antes de su conjugación final. Ninguno de los metabolitos resultantes tiene actividad analgésica [28-30]. De acuerdo a Terlinden, et al. [28] los conjugados superan 24 a 1 a la droga libre. Por ende, como el metabolismo es mediado principalmente por la conjugación y no por las isoenzimas CYP, el riesgo de interacciones metabólicas con el uso del tapentadol es mínimo.

Los metabolitos resultantes se eliminan de forma casi exclusiva por vía renal (~95%), a tal punto que solo entre el 1% y el 3% de la droga activa se recupera inalterada en la orina de 24 horas. El clearance total (CIT) calculado es de 70-113 L/h y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) es de 5 a 6 horas [28].

El estudio propuesto por Xu, et al. [31] sobre la farmacocinética poblacional del tapentadol, administrado en forma de comprimidos de liberación inmediata tanto a voluntarios sanos como a pacientes con varias formas de dolor, confirma un modelo unicompartmental de la droga y analiza posibles covariables explicativas de la variabilidad interindividual, de las cuales la única relevante es el grado de suficiencia hepática como modificador farmacocinético. Justamente este modelado da la base científica para las recomendaciones posológicas en algunas de las llamadas poblaciones especiales. Por ejemplo, la exposición sistémica (AUC) al tapentadol en sujetos mayores (de 65 a 78 años) resulta similar a la observada en adultos jóvenes (de 19 a 43 años): y un comportamiento análogo se presenta en individuos con distintos grados de insuficiencia renal; no obstante, la exposición al metabolito tapentadol-O-glucurónido sí aumenta de forma significativa en este grupo. En cambio, en pacientes con insuficiencia hepática, los niveles plasmáticos y la exposición a la droga madre se incrementan a medida que progresa el deterioro funcional del órgano, mientras que la formación del glucurónido decae de manera inversa.

Seguridad

Efectos adversos:

El tapentadol es un opioide de mecanismo dual, lo que implica la interacción con más de un sistema molecular para ejercer sus efectos tanto terapéuticos como adversos. Por ello, cabe esperar la aparición de manifestaciones derivadas de su acción opioide y de su acción inhibidora de la recaptación de noradrenalina. Dentro de los efectos adversos reportados durante su desarrollo farmacológico y postcomercialización se hallan [32]:

- Muy frecuentes y frecuentes (incidencia > 1%): Atribuibles a la interacción MOR se reportan, somnolencia, mareos, cefalea, hipnosis, disforia, astenia, déficit atencional, náuseas, vómitos, anorexia, constipación, rubor y prurito; mientras que, atribuibles al efecto NRI, se presentan sequedad bucal, sudoración y temblor muscular.

- Poco frecuentes y raros (incidencia entre 0,01% y 1%): Atribuibles a la interacción MOR se describen, sedación,

confusión, euforia, alteraciones visuales, polaquiuria, disnea y manifestaciones de abstinencia; atribuibles al efecto NRI, cambios en la presión arterial y taquicardia; atribuibles a ambos mecanismos, cambios en la temperatura corporal, trastornos sexuales y pérdida de peso; y atribuibles a la molécula en sí, reacciones de hipersensibilidad.

– Muy raros (incidencia < 0,01%): Atribuibles a la interacción MOR, se constatan cuadros confusionales severos, convulsiones, dependencia y depresión respiratoria.

Sin embargo, debe notarse que tales efectos suelen ser dosis-dependientes y, en muchos casos, su origen clínico es complejo de aislar debido a que pueden enmascarse con eventos derivados de la propia enfermedad de base. Como la mayoría de estos efectos adversos emergen de la activación de los receptores MOP, sobre los cuales el tapentadol exhibe una afinidad significativamente menor que la de los agonistas puros, su intensidad y frecuencia -en especial la constipación- son notablemente inferiores a las observadas con el uso de morfina u otros opioides clásicos (fenómeno denominado efecto de ahorro μ o μ -sparing effect).

Debe también destacarse que ciertos derivados opioides -pero no el tapentadol- interactúan con blancos adicionales que comprometen su perfil de seguridad. Entre ellos destacan: los receptores opioides sobre las células inmunes especialmente variantes MOP, cuya activación bloquea las respuestas de las células Natural Killer (NK) induciendo inmunosupresión antitumoral; los receptores de reconocimiento de patrones TLR (como el TLR4), los cuales a nivel glial gatillan cascadas de neuroinflamación, excitotoxicidad-disminución del umbral convulsivo y tolerancia; o la inhibición de los canales de potasio hERG (Kv11.1), mecanismo que es responsable de arritmogenicidad por prolongación del intervalo QT [15,33,34].

Interacciones medicamentosas:

Basados en los rasgos farmacológicos del tapentadol hasta aquí descritos, las interacciones posibles son de tipo farmacodinámico o de tipo farmacocinético [32]. A continuación, se detallan las mismas con la conducta recomendada.

Farmacodinámicas: El uso concomitante del tapentadol con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) -tales como benzodiazepinas, barbitúricos, anticonvulsivantes, gabapentinoides, antipsicóticos, antihistamínicos de primera generación, antitusivos de acción central, otros opioides,

alcohol o drogas de abuso- determina una sumatoria de efectos inhibitorios que incrementa sustancialmente el riesgo de sedación profunda, hiporreflexia, depresión respiratoria, coma e incluso la muerte. Por lo tanto, el uso conjunto debe ser evitado; en caso de que no existan alternativas terapéuticas viables y se requiera su coadministración, se deberá reducir la dosis de uno o ambos fármacos y limitar estrictamente la duración del tratamiento concomitante.

Asimismo, debe evitarse el uso concomitante de tapentadol con ligandos opioides mixtos, como los agonistas μ / antago-

nistas κ (pentazocina, nalbufina) o los agonistas parciales μ (buprenorfina), dado que estos pueden antagonizar competitivamente al tapentadol en su unión al receptor (mecanismo análogo al ejercido por la naloxona y la naltrexona).

Por otra parte, el tapentadol puede reducir el umbral convulsivo, por lo que se desaconseja su asociación con antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos atípicos, los cuales comparten dicha propiedad proconvulsivante. En la práctica, el tapentadol está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o que los hayan recibido en los últimos 14 días, y debe usarse con extrema precaución con otros antidepresivos, ya que un efecto masivo sobre las vías monoaminérgicas puede desencadenar crisis hipertensivas y aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico. Tampoco se recomienda su empleo conjunto con agonistas adrenérgicos, debido a que puede incrementar la presión arterial, elevar el gasto cardíaco y propiciar cuadros de isquemia miocárdica.

Farmacocinéticas: Debido a que la principal vía metabólica del tapentadol es la conjugación de fase II a través de las isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7, debe evitarse o controlarse estrictamente su uso conjunto con fármacos como el gemfibrozil o el ácido valproico. Estos agentes son potentes inhibidores de la glucuronidación, lo que puede dar lugar a un incremento imprevisto de la exposición sistémica del opioide y potenciar su toxicidad. Por otra parte, los pacientes bajo tratamiento con tapentadol que inicien terapias con inductores enzimáticos microsomales -tales como rifampicina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan- corren el riesgo de experimentar una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas del fármaco. Este fenómeno se traduce en una pérdida de la eficacia analgésica, lo que obligaría a un ajuste al alza de las dosis de tapentadol o a la reconsideración del esquema terapéutico concomitante.

Contraindicaciones:

El tapentadol se halla contraindicado en:

Pacientes con hipersensibilidad al tapentadol o a alguno de los excipientes que se usen en las formulaciones que lo contienen. Pacientes con depresión respiratoria importante fuera de ámbitos controlados. Pacientes con asma bronquial severo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) severa, apnea del sueño o hipercapnia. Pacientes que exhiben o se sospecha que tienen íleo paralítico. Pacientes con intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o principios activos psicotrópicos. Pacientes con insuficiencia renal terminal y/o hepática severa, por falta de estudios clínicos apropiados. Pacientes con traumatismo craneoencefálico, lesiones ocupantes de espacio o hipertensión endocraneana preexistente, debido al riesgo de incremento de la presión intracraneal secundario a la retención de CO₂ y al enmascaramiento del cuadro neurológico. Pacientes con antecedentes de epilepsia refractaria o convulsiones clínicamente inestables, dado el riesgo inherente del fármaco de disminuir el umbral convulsivo. Pacientes que se encuentren recibiendo IMAO o que los hayan suspendido hace menos de 14 días, por el riesgo de padecer un síndrome serotoninérgico o una

crisis hipertensiva. Niños menores de 12 años, por falta de estudios clínicos apropiados que avalen su seguridad y eficacia en este grupo etario. El embarazo, salvo indicación médica excepcional, dado que el fármaco en estudios animales si bien no es teratogénico puede causar retraso en el desarrollo fetal; asimismo, su uso como analgésico durante el parto puede ocasionar un síndrome de abstinencia neonatal posparto. La lactancia, pues por un lado el fármaco por su naturaleza alcalina sufre atrapamiento iónico en la leche materna lo que condiciona una amplia excreción por esta vía, y por otro, el neonato tiene sus UGT inmaduras; por tanto, el riesgo de inducir sedación profunda y depresión respiratoria o apneas clínicamente significativas en el lactante es elevado.

Precauciones y advertencias particulares:

El tratamiento con tapentadol no está exento de riesgos. Las agencias sanitarias internacionales son sumamente elocuentes al advertir sobre su potencial para inducir farmacodependencia, así como los graves riesgos derivados de su uso en individuos con consumo crónico de alcohol o benzodiazepinas. Asimismo, se enfatiza la necesidad de extremar precauciones en pacientes con antecedentes de epilepsia, insuficiencia orgánica funcional (hepática o renal), litiasis biliar, traumatismos craneoencefálicos, apnea del sueño u otras patologías respiratorias restrictivas u obstructivas [32].

Trastorno por uso de opioides: La administración repetida de opioides puede generar un consumo problemático caracterizado por el desarrollo de tolerancia, dependencia psíquica y física y un síndrome de abstinencia grave ante su privación brusca. En este contexto, conocido como trastorno por uso de opioides, el uso indebido puede provocar sobredosificación e incluso la muerte. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con tapentadol, se deben identificar activamente aquellos pacientes con antecedentes personales o familiares de abuso de sustancias (incluidos el alcohol y el tabaco), de trastornos mentales (como depresión mayor, ansiedad generalizada o trastornos de la personalidad) o de consumo crónico de psicofármacos, ya que estas condiciones aumentan la vulnerabilidad para desarrollar un consumo problemático. Durante la terapia, es mandatorio realizar un seguimiento sistemático a fin de detectar conductas de búsqueda compulsiva (por ejemplo, solicitudes prematuras de reposición de recetas). En caso de que se identifique un

trastorno por uso de opioides, se deberá considerar de inmediato la interconsulta con un especialista en adicciones.

Depresión respiratoria y compromiso neurológico: A dosis elevadas o en pacientes con susceptibilidad incrementada a los opioides, el tapentadol puede inducir sedación excesiva y depresión respiratoria dosis-dependiente. Por lo tanto, es imperioso instruir exhaustivamente a los pacientes y a sus cuidadores sobre la identificación precoz de signos de alarma. Asimismo, el empleo de este fármaco exige extremar las precauciones en individuos con compromiso de la función ventilatoria (como apnea del sueño o patologías respiratorias obstructivas de grado leve a moderado), o bien considerar otro tipo de medicación analgésica. En el caso de cuadros res-

piratorios graves o situaciones de hipertensión endocraneana (por traumatismos o tumores), el riesgo de retención de CO₂ e hipercapnia subsecuente contraindica por completo su uso.

Crisis convulsivas: Debido a que los pacientes con antecedentes de epilepsia fueron sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos, no se dispone de datos de seguridad correspondientes a esta población. No obstante, el uso de tapentadol debe evitarse en individuos con trastornos convulsivos debido a que los agonistas opioides, sumados al componente NRI propio de este fármaco, poseen la capacidad intrínseca de reducir el umbral convulsivo. Esta precaución adquiere un carácter crítico si el paciente recibe de forma concomitante otros agentes terapéuticos que compartan dicho potencial proconvulsivante (como antidepresivos tricíclicos o antipsicóticos atípicos), debido al riesgo de una potenciación sinérgica del efecto.

Insuficiencia renal grave: El perfil de eficacia y seguridad de tapentadol no ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados en pacientes con insuficiencia renal grave (Cl de creatinina < 30 mL/min). Debido a que la vía renal es la responsable de la eliminación del 95-99% de los metabolitos del fármaco, la potencial acumulación de conjugados en etapas terminales desaconseja su uso en esta población ante la ausencia de evidencia clínica sólida.

Insuficiencia hepática: Los sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada exhiben un incremento de 2 y 4,5 veces, respectivamente, en la exposición sistémica (AUC) de tapentadol en comparación con individuos con función hepática preservada. Por consiguiente, el fármaco debe emplearse con extrema prudencia en la insuficiencia hepática moderada, implementando esquemas de titulación gradual y dosis iniciales reducidas. Ante la falta de estudios en el escenario de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), su administración no está recomendada.

Patologías del tracto biliar: Los agonistas de los receptores opioides μ clásicos poseen la capacidad de inducir espasmos en el esfínter de Oddi, lo que incrementa la presión intrabiliar, dificulta el drenaje biliar y pancreático, y puede desencadenar un síndrome coledociano o pancreatitis aguda. Si bien el tapentadol presenta una afinidad sustancialmente menor por el receptor μ , comparte de forma atenuada este potencial fisiopatológico; por ello, debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de cólico biliar o disfunción del esfínter, monitorizando la aparición de sintomatología abdominal alta.

Farmacología clínica

La evidencia clínica que respalda el uso de tapentadol es extensa y el lector puede consultarla en estos trabajos [35-41], pues el fármaco se comercializa desde hace varios años en gran parte del mundo. Se lanzó en forma de comprimidos CR PR en 2008 y en comprimidos CR PR en 2011. A continuación, se hace una reseña de tres revisiones importantes sobre la droga:

Tras 5 años de la introducción en el mercado del tapentadol PR, Baron et al. [42] revisaron y resumieron convenientemen-

te los hallazgos y resultados provenientes de los ensayos clínicos pivotaes de Fase 3 (los necesarios para su aprobación comercial), de los estudios de Fase 3b/4 en condiciones de práctica real, de los análisis agrupados y de metaanálisis, incluyendo revisiones Cochrane. Los autores concluyeron que el tapentadol PR proporciona un alivio del dolor sostenido en patologías como la osteoartritis, el dolor de espalda baja y la polineuropatía diabética. Su eficacia analgésica resultó equivalente a la de esquemas potentes con oxicodona CR o morfina CR, pero con la ventaja de una mejor tolerabilidad gastrointestinal (menor incidencia de constipación, náuseas y vómitos), disminuyendo así las tasas de abandono del tratamiento. En el escenario específico del dolor oncológico, la revisión destacó que tapentadol PR demostró no inferioridad analgésica frente a la morfina CR, presentando además una incidencia notablemente menor de náuseas, vómitos y sequedad de boca. Por otro lado, destacaron ensayos de Fase 3b/4 donde la monoterapia con tapentadol PR en dolor de espalda baja con componente neuropático demostró una eficacia no inferior a la combinación de tapentadol y pregabalina, pero con un mejor perfil de seguridad sobre el sistema nervioso central. Asimismo, analizaron la consistencia de estos resultados en estudios observacionales con más de diez mil pacientes en el entorno clínico habitual. Esta revisión también mostró que la terapia prolongada con tapentadol PR mantiene su efecto analgésico a largo plazo sin evidencia de tolerancia adquirida. En estudios de extensión de hasta dos años, los pacientes mantuvieron un control estable del dolor sin necesidad de escalar las dosis.

Por su parte, Deeks [43] un par de años más tarde revisa otra vez la literatura y aunque su trabajo no aporta hallazgos nuevos, resulta fundamental al consolidar y resaltar la amplia evidencia clínica acumulada en torno al tapentadol PR. Su análisis se centra en ratificar la eficacia y el perfil de seguridad del fármaco a largo plazo en el manejo del dolor crónico severo, tanto nociceptivo como neuropático, haciendo especial hincapié en que su mecanismo de acción dual (MOR-NRI) no solo garantiza una potencia analgésica comparable a la de los opioides potentes tradicionales, sino que también ofrece una tolerabilidad gastrointestinal significativamente superior, lo que se traduce en una menor tasa de abandono del tratamiento por parte de los pacientes. Asimismo, la autora destaca una ventaja clínica crucial en la práctica médica: al cubrir de forma efectiva el componente neuropático a través de la inhibición de la recaptación de noradrenalina, el tapentadol reduce la necesidad de prescribir terapias adyuvantes como la pregabalina, simplificando el régimen terapéutico y reduciendo notablemente el impacto de la polifarmacia en estos pacientes.

Finalmente, la revisión de Zavaleta-Monestel et al. [44] desde una mirada más reciente, amplía este panorama abordando el tapentadol desde una perspectiva farmacológica integral y validando su rol como un analgésico de última generación que no requiere activación metabólica previa. La revisión resalta que el mecanismo dual del fármaco ofrece una ventaja clínica clave: al mitigar el dolor de etiología mixta mediante la modulación noradrenérgica, se optimiza el control del dolor

disminuyendo la necesidad de recurrir a dosis más altas o a fármacos adicionales. Asimismo, los autores enfatizan que su metabolismo de Fase II y su nulo impacto sobre los niveles de andrógenos lo consolidan como una alternativa terapéutica con un perfil de seguridad drásticamente superior al de los opioides tradicionales, garantizando una excelente adherencia y calidad de vida incluso en regímenes oncológicos y tratamientos a largo plazo.

Indicaciones y posología

El tapentadol está indicado para el tratamiento de diversas formas de dolor cuya intensidad es moderada a severa (según escala visual analógica 7-10/10); en dolor agudo musculoesquelético y postoperatorio, y en dolor crónico musculoesquelético, oncológico y neuropático. Las dosis a emplear por vez (o dosis unitarias) oscilan entre 50 a 100 mg (término medio 1,25 mg/kg) hasta un máximo de 250 mg (aproximadamente 4 mg/kg).

Este opioide se comercializa, como se dijo, en comprimidos CR y PR conteniendo 50 mg de principio activo (correspondiendo a 58,24 mg de clorhidrato de tapentadol).

El esquema posológico debe adecuarse en función de la intensidad del dolor que exhibe el paciente, el tratamiento previo recibido y la capacidad para efectuar su seguimiento y control. El tapentadol puede administrarse con o sin alimentos. Los comprimidos deben ser ingeridos sin masticar ni triturar (especialmente la forma PR para evitar la pérdida del revestimiento de liberación prolongada) junto con 250 mL de agua.

En pacientes que no reciben analgésicos opioides previo al tratamiento con tapentadol, este debe comenzar con una dosis de 50 mg cada 4 a 6 h (si se usa tapentadol PR su administración es cada 12 h). En aquellos que ya reciben terapia opioide previa, la dosis inicial debe adecuarse individualmente según la potencia del fármaco anterior; esto implica que su dosis de inicio puede ser igual o superior a la de los pacientes naïve a opioides. Tras el inicio, la dosis debe ajustarse de forma individual bajo estrecha supervisión médica hasta alcanzar una analgesia adecuada que minimice las reacciones adversas. Un ajuste incremental de 50 mg en la dosis por vez, evaluado cada 3 días, es adecuado para la mayoría de los pacientes hasta alcanzar un máximo de 500 mg diarios. No se recomiendan dosis diarias totales superiores a los 500 mg debido a la falta de evidencia disponible. Cuando un paciente ya no requiera el tratamiento, se aconseja disminuir la dosis gradualmente (reduciendo un 25% de la dosis por semana) para impedir la aparición de síntomas de abstinencia.

La tabla 2 muestra las dosis equipotentes de los diferentes opioides para poder calcular los reemplazos en las rotaciones de esquemas posológicos [44].

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal leve o moderada e insuficiencia hepática leve: No es necesario ajustar la dosis a administrar o el intervalo interdosis.

Insuficiencia hepática moderada: Debido al metabolismo hepático, el tratamiento debe iniciarse disminuyendo la frecuencia de administración a 50 mg cada 12 h con comprimidos CR o cada 24 h con comprimidos PR. Los ajustes posteriores se realizarán según la respuesta y tolerabilidad en incrementos de 50 mg cada 3 días, manteniendo el esquema iniciado.

Pacientes de edad avanzada: En general, no requieren un ajuste posológico primario. No obstante, dado que presentan una mayor probabilidad de cursar con algún grado de disfunción renal o hepática, se debe proceder con precaución siguiendo las pautas de los párrafos anteriores.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de tapentadol en niños menores de 12 años (o menores de 18 años para formulaciones PR); por consiguiente, no se recomienda su uso en esta población.

Conclusiones

Esta revisión tiene como objeto mostrar las características farmacoterapéuticas del tapentadol, un opioide sintético mayor de amplio uso a nivel mundial, aunque de reciente introducción en nuestro país. A diferencia de otros opioides, exhibe un mecanismo de acción dual MOR-NRI, actuando como un agonista de baja afinidad sobre receptores μ y como un inhi-

bidor eficaz de la recaptación de noradrenalina. Esta sinergia le confiere un efecto analgésico equivalente al de la morfina o la oxycodona; sin embargo, gracias a su menor afinidad sobre los receptores mencionados, determina una tolerabilidad gastrointestinal significativamente superior, evita la modificación del perfil androgénico y presenta un menor riesgo de farmacodependencia. Además, su clearance hepático mediante metabolismo de Fase II minimiza el riesgo de interacciones medicamentosas.

Aun así, debido a su naturaleza opioide, persiste el riesgo de intoxicación y depresión respiratoria ante una sobredosificación. Por lo tanto, para garantizar su uso óptimo en la práctica clínica, es imperativo adherirse estrictamente a los protocolos de dosificación y titulación establecidos, adaptando su elección al objetivo terapéutico y a las necesidades individuales de cada paciente.

En suma, el perfil del tapentadol nos interpela, como profesionales de la salud, sobre la necesidad fundamental de profundizar en el conocimiento de las propiedades farmacológicas y los alcances terapéuticos de las moléculas que empleamos. Solo a través de una prescripción fundamentada y rigurosa podremos optimizar el manejo del dolor y mitigar, de forma segura y efectiva, las dolencias de nuestros pacientes.

Tabla 2

Tabla de las dosis equipotentes de distintos opioides necesarias para el cálculo antes de la rotación (Modificada de Torres Morera [44]).

Tratamiento Previo	Dosis a intercambiar			
Morfina, oral (mg/día)	40	80	120	160
Oxycodona, oral (mg/día)	20	40	60	80
Oxycodona/Naloxona, oral (mg/día)	20/10	40/20	60/30	80/40
Tramadol, oral (mg/día)*	200	400	-	-
Hidromorfona, oral (mg/día)	4	8	-	16
Fentanilo, transdérmico (mg/hora)	0,012	0,025	0,05	0,075
Buprenorfina, transdérmico (mg/hora)	-	0,035	0,0525	0,07
Tapentadol, oral (mg/día)	100	200	300	400

Referencias: * La recomendación para pacientes tratados previamente con tramadol en dosis inferiores a 400 mg/d es iniciar el tratamiento con tapentadol PR a razón de 100 mg/día. (1 comprimido de 50 mg 2 veces por día) o con tapentadol CR a razón de 150-200 mg/día (1 comprimido de 50 mg 3 a 4 veces por día),

Bibliografía

- 1. Borsodi A, Bruchas M, Caló G, Chavkin C, Christie MJ, Civelli O, Connor M, Cox BM, Devi LA, Evans C, Henderson G, Höllt V, Husbands S, Kelly E, Kieffer B, Kitchen I, Kreek MJ, Liu-Chen LY, Malfacini D, Massot D, Meunier JC, Portoghesi PS, Schulz S, Shippenberg TS, Simon EJ, Toll L, Traynor JR, Ueda H, Wong YH, Zaveri N, Zimmer A. Opioid receptors in GtoPdb v.2025.3. IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE. 2025; 2025(3). Available from: <https://doi.org/10.2218/gtopdb/F50/2025.3>.
- 2. Shafi A, Berry AJ, Sumnall H, Wood DM, Tracy DK. Synthetic opioids: A review and clinical update. *Ther Adv Psychopharmacol* 2022; 12: 20451253221139616. doi: 10.1177/20451253221139616.
- 3. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(12): 5391-3. doi: 10.1073/pnas.90.12.5391.
- 4. Scott CC, Robbins EB, Chen KK. Comparison of Some New Analgesic Compounds. *Science* 1946; 104(2712): 587-8. doi: 10.1126/science.104.2712.587.
- 5. Janssen PA, Jageneau AH, Huygens J. Synthetic antidiarrhoeal agents—I. Some pharmacological properties of R 1132 and related compounds. *J Med Pharm Chem* 1959; 1: 299-308. doi: 10.1021/jm50005a001.
- 6. Janssen PA, Niemegeers CJ, Dony JG. The inhibitory effect of fentanyl and other morphine-like analgesics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. *Arzneimittelforschung* 1963; 13: 502-7.
- 7. Van Nueten JM, Janssen PA, Fontaine J. Loperamide (R 18 553), a novel type of antidiarrheal agent. Part 3: in vitro studies on the peristaltic reflex and other experiments on isolated tissues. *Arzneimittelforschung* 1974; 24(10): 1641-5.
- 8. Niemegeers CJ, Schellekens KH, Van Bever WF, Janssen PA. Sufentanil, a very potent and extremely safe intravenous morphine-like compound in mice, rats and dogs. *Arzneimittelforschung* 1976; 26(8): 1551-6.
- 9. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov* 2017; 12(12): 1281-91. doi: 10.1080/17460441.2017.1377697.
- 10. Feldman PL, James MK, Brackeen MF, Bilotta JM, Schuster SV, Lahey AP, Lutz MW, Johnson MR, Leighton HJ. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of ultrashort- to long-acting opioid analgesics. *J Med Chem* 1991; 34(7): 2202-8. doi: 10.1021/jm00111a041.
- 11. Tzschentke TM, Jähnel U, Kogel B, Christoph T, Englberger W, De Vry J, Schiene K, Okamoto A, Upmalis D, Weber H, Lange C, Stegmann JU, Kleiner R. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc)* 2009; 45(7): 483-96. doi: 10.1358/dot.2009.45.7.1395291. Erratum in: *Drugs Today (Barc)* 2009 Sep; 45(9): 711.
- 12. Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274(3): 1263-70.
- 13. Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett* 1997; 223(1): 5-8. doi: 10.1016/s0304-3940(97)13391-2.
- 14. Xiao Y, Smith RD, Caruso FS, Kellar KJ. Blockade of rat alpha3beta4 nicotinic receptor function by methadone, its metabolites, and structural analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 299(1): 366-71.
- 15. Katchman AN, McGroarty KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-go-related gene K(+) currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(2): 688-94. doi: 10.1124/jpet.102.038240.
- 16. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, Hertrampf T, Kögel B, Schiene K, Straßburger W, Terlinden R, Tzschentke TM. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(10):1437-49. doi: 10.1517/14656566.2012.696097.
- 17. Liu S, Kang WJ, Abrimian A, Xu J, Cartegni L, Majumdar S, Hesketh P, Bekker A, Pan YX. Alternative Pre-mRNA Splicing of the Mu Opioid Receptor Gene, OPRM1: Insight into Complex Mu Opioid Actions. *Biomolecules* 2021; 11(10): 1525. doi: 10.3390/biom11101525.
- 18. Stefano GB, Kream RM, Mantione KJ, Sheehan M, Cadet P, Zhu W, Bilfinger TV, Esch T. Endogenous morphine/nitric oxide-coupled regulation of cellular physiology and gene expression: implications for cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18(3): 199-210. doi: 10.1016/j.semcancer.2007.12.003.
- 19. Lüscher C, Slesinger PA. Emerging roles for G protein-gated inwardly rectifying potassium (GIRK) channels in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(5): 301-15. doi: 10.1038/nrn2834.
- 20. Kerr FWL. Neuroanatomical substrates of nociception in the spinal cord. *Pain* 1975; 1(4): 325-56. doi: 10.1016/0304-3959(75)90072-X.
- 21. Todd AJ. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11(12): 823-36. doi: 10.1038/nrn2947.
- 22. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014; 8(2): 143-51. doi: 10.1097/SPC.0000000000000055.
- 23. Stone LS, Broberger C, Vulchanova L, Wilcox GL, Hökfelt T, Riedl MS, Elde R. Differential distribution of alpha2A and alpha2C adrenergic receptor immunoreactivity in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1998; 18(15): 5928-37. doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-15-05928.1998.
- 24. Laporte AM, Doyen C, Nevo IT, Chauveau J, Hauw JJ, Hamon M. Autoradiographic mapping of serotonin 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A and 5-HT3 receptors in the aged human spinal cord. *J Chem Neuroanat* 1996; 11(1): 67-75. doi: 10.1016/0891-0618(96)00130-5.
- 25. Vilardaga JP, Nikolaev VO, Lorenz K, Ferrandon S, Zhuang Z, Lohse MJ. Conformational cross-talk between alpha2A-adrenergic and mu-opioid receptors controls cell signaling. *Nat Chem Biol* 2008; 4(2): 126-31. doi: 10.1038/nchembio.64.
- 26. Kamal M, Maurice P, Jockers R. Expanding the concept of G Protein-Coupled Receptor (GPCR) dimer asymmetry towards GPCR-interacting proteins. *Pharmaceuticals (Basel)* 2011; 4(2): 273-84. doi: 10.3390/ph4020273.
- 27. Loomis CW, Milne B, Cervenka FW. A study of the interaction between clonidine and morphine on analgesia and blood pressure during continuous intrathecal infusion in the rat. *Neuropharmacology* 1988; 27(2): 191-9. doi: 10.1016/0028-3908(88)90170-0.
- 28. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Göhler K. Absorption, metabolism, and excretion of 14C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 32(3): 163-9. doi: 10.1007/BF03190478.
- 29. Zannikos PN, Smit JW, Stahlberg HJ, Wenge B, Hillewaert VM, Etropolski MS. Pharmacokinetic evaluation of tapentadol extended-release tablets in healthy subjects. *J Opioid Manag* 2013; 9(4): 291-300. doi: 10.5055/jom.2013.0171.
- 30. Rasool M, Liu M-C. Effects of the human SUL1A1 polymorphisms on the sulfation of acetaminophen, O-desmethylnaproxen, and tapentadol. *FASEB J* 2019; 33: 473.7-473.7. doi: 10.1096/asebj.2019.33.1_supplement.473.7.
- 31. Xu XS, Smit JW, Lin R, Stuyckens K, Terlinden R, Nandy P. Population pharmacokinetics of tapentadol immediate release (IR) in healthy subjects and patients with moderate or severe pain. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49(10): 671-82. doi: 10.2165/11535390-000000000-00000.
- 32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Tapentadol [Internet]. Madrid: AEMPS; 2026 [actualizado 2026 Jun; citado 2026 Jun 7]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/86287/FT_86287.html#4.1.
- 33. Eisenstein TK. The role of opioid receptors in immune system function. *Front Immunol* 2019; 10: 2904. doi: 10.3389/fimmu.2019.02904.
- 34. Hutchinson MR, Zhang Y, Shridhar M, Evans JH, Buchanan MM, Zhao TX, Slivka PF, Coats BD, Rezvani N, Wieseler J, Hughes TS, Landgraf KE, Chan S, Fong S, Phipps S, Falke JJ, Leinwand LA, Maier SF, Yin H, Rice KC, Watkins LR. Evidence that opioids may have toll-like receptor 4 and MD-2 effects. *Brain Behav Immun* 2010; 24(1): 83-95. doi: 10.1016/j.bbi.2009.08.004.
- 35. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Häufel T, Ashworth J, Etropolski M. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27(6): 381-99. doi: 10.1007/s12325-010-0036-3. Erratum in: *Adv Ther* 2010; 27(12): 981.
- 36. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, Cooper K, Van Hove I, Haeussler J. A pooled analysis evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release for chronic, painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin Drug Investig* 2015; 35(2): 95-108. doi: 10.1007/s40261-014-0249-3.
- 37. Boland JW. Tapentadol for the management of cancer pain in adults: an update. *Curr Opin Support Palliat Care* 2023; 17(2): 90-7. doi: 10.1097/SPC.0000000000000641.
- 38. Eichenbaum G, Göhler K, Etropolski M, Steigerwald I, Pergolizzi J, Kim M, Vorsanger G. Does tapentadol affect sex hormone concentrations differently from morphine and oxycodone? An initial assessment and possible implications for opioid-induced androgen deficiency. *J Opioid Manag* 2015; 11(3): 211-27. doi: 10.5055/jom.2015.0270.
- 39. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 5. Art. No.: CD009923. DOI: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
- 40. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011460. DOI: 10.1002/14651858.CD011460.pub2.
- 41. Baron R, Eberhart L, Kern KU, Regner S, Rolke R, Simanski C, Tölle T. Tapentadol prolonged release for chronic pain: A review of clinical trials and 5 years of routine clinical practice data. *Pain Pract* 2017; 17(5): 678-700. doi: 10.1111/papr.12515.
- 42. Deeks ED. Tapentadol prolonged release: A review in pain management. *Drugs* 2018; 78(17): 1805-16. doi: 10.1007/s40265-018-1007-2. Erratum in: *Drugs* 2019; 79(5): 589. doi: 10.1007/s40265-019-01102-3.
- 43. Zavaleta-Monestel E, Anchía-Alfaro A, Villalobos-Madriz J, Munich A, García-Montero J, Quesada-Villaseñor R, Arguedas-Chacón S, Hernández-Ortiz A, Rodríguez-Miranda R. Tapentadol: A comprehensive review of its role in pain management. *Cureus* 2024; 16(11): e74307. doi: 10.7759/cureus.74307.
- 44. Torres Morera LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2011; 18(5): 283-90.

Autores

Héctor Alejandro Serra

Profesor Adjunto de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires

La quintaesencia del dolor: la evolución del opio a la morfina

Resumen

El opio, exudado gomoso desecado obtenido por incisión de las cápsulas de *Papaver somniferum* L., representa uno de los agentes farmacológicos de mayor longevidad y relevancia en la historia de la terapéutica. Desde su aplicación empírica en las civilizaciones antiguas hasta el aislamiento de la morfina a principios del siglo XIX, la evolución del uso de este preparado activo refleja la transición desde prácticas místicas y tradicionales hacia la estandarización analgésica. Todo este proceso impulsó el desarrollo de las primeras disciplinas farmacéuticas, la iatroquímica y la materia médica, sentando las bases de la farmacología moderna. La presente revisión analiza los cambios que ha sufrido el opio a través de una serie de personajes y contextos históricos. Asimismo, examina la composición, farmacotecnia e impacto terapéutico de los preparados clásicos derivados que funcionaron como pilares para el manejo del dolor durante mucho tiempo.

Palabras clave

Papaver somniferum; Opio; Morfina; Analgesia; Historia de la Medicina.

Summary

Opium, a gum resin obtained from *Papaver somniferum* L. capsules, is one of the oldest and most significant pharmacological agents in the history of therapeutics. From its empirical use in early civilizations to the isolation of morphine in the 19th century, its evolution reflects a transition from mystical and traditional practices toward standardized analgesia. This entire process drove the development of early pharmaceutical disciplines, iatrochemistry, and materia medica as precursors to modern pharmacological knowledge. This review analyzes the historical developments of opium through a series of key figures and contexts. Additionally, it examines the composition, formulation, and therapeutic impact of the classic derivative preparations that served as long-standing therapeutic pillars.

Keywords

Papaver somniferum; Opium; Morphine; Analgesia; History of Medicine.

Introducción

La Farmacología es un gran rompecabezas, como cualquier otro aspecto del saber, que fuimos armando a lo largo de nuestra historia como especie. Ya desde nuestra etapa como primates conocimos los efectos reales del alcohol y de las plantas amargas, bajo la implícita advertencia de evitar aquellas que nos enfermaban o nos causaban la muerte. No obstante, en los albores de la humanidad descubrimos la trascendencia de las solanáceas y de las papaveráceas, entendidas dualmente como medicinas o como venenos. La observación, seguida de la reflexión y más adelante de la experimentación, constituyeron las herramientas clásicas que, junto a las contribuciones de ciencias afines, fueron edificando este saber farmacológico a lo largo de las épocas [1].

Esta evolución comenzó formalmente como Botánica, ya que el reino vegetal no solo proveyó alimento, sino el suministro primordial de principios activos que era imperativo clasificar. Avanzó luego hacia la Materia Médica y la Farmacognosia -tíbiamente cualitativas en su origen-, pues a estas plantas había que procesarlas para transformarlas en remedios eficaces, hasta culminar en disciplinas fuertemente cuantitativas y precisas, donde el menor error en las cantidades podía resultar tóxico o fatal. Esta trayectoria experimentó un hito fundacional a mediados del siglo XIX con el brillante Rudolf Buchheim, quien en la Universidad de Dorpat (hoy Tartu, Estonia) escindió la Materia Médica -esencialmente preparativa y prescriptiva- de la moderna Farmacología experimental y científica. Este nuevo paradigma se dispersaría posteriormente por todo el mundo gracias a la labor de su más grande discípulo, Oswald Schmiedeberg [2,3].

Así, el constante torbellino de tesis confirmadas o rechazadas, sumado a la emergencia de nuevas hipótesis, funcionó como la argamasa que consolidó los ladrillos de nuestro conocimiento. En tiempos más recientes, la medición y cuantificación de los fármacos y su respuesta biológica se convirtieron en la clave definitiva para descifrar su comportamiento. Ante esta limitación metodológica, la resolución experimental de hipótesis progresivamente complejas ha cedido el paso al uso de herramientas informáticas altamente sofisticadas para simular y predecir la evolución de modelos. Estos últimos constituyen constructos intelectuales y matemáticos diseñados para interpretar volúmenes de datos densos y masivos; es decir, una forma representativa de la realidad con fines decisivos [4].

A partir del marco evolutivo y epistemológico aquí expuesto, el objetivo de esta revisión es reseñar el camino histórico-científico que condujo desde el uso empírico de la amapola y su producto el opio hasta el aislamiento molecular de la morfina. Si bien la cronología general de esta trayectoria pudo haber sido abordada con anterioridad por otros autores, el presente texto propone un enfoque integrador: no solo examina la talla intelectual y biográfica de los protagonistas, sino que analiza los preparados y formulaciones que ellos mismos desarrollaron. De este modo, se busca rescatar la íntima relación entre el factor humano, el condimento social y la metodología científica hacia la gran base donde se consolidó y la farmacología moderna.

La planta y sus productos: Opio y meconio

El *Papaver somniferum* L. es una planta herbácea de ciclo anual o bianual, perteneciente a la familia de las papaveráceas (Papaveraceae), cuyo desarrollo completo oscila entre los cinco y siete meses. Presenta un tallo erecto y liso o con vellosidades muy finas que puede alcanzar alturas de entre 0,5 y 1,5 m. De este eje principal emergen hojas de color verde pálido o azulado (debido a una capa de cera natural que las protege de la deshidratación); las hojas de la base tienen un pequeño pecíolo, mientras que las superiores nacen directamente del tallo, abrazándolo parcialmente con sus márgenes dentados. Su floración es un evento primordial y breve. Los capullos, inicialmente inclinados hacia abajo y protegidos por dos sépalos que se desprenden al abrirse, se levantan y revelan flores únicas grandes. La corola está constituida por cuatro grandes pétalos parcialmente superpuestos de textura similar al papel y levemente arrugados, cuyos colores varían desde el blanco o el rosado claro hasta el púrpura intenso; frecuentemente los pétalos claros muestran una base pigmentada más oscura. En el centro de la flor destaca un denso grupo de estambres que rodean al ovario, el cual presenta en su parte superior un disco plano con 8 a 18 radios, cifra que configurará la forma final del fruto [5,6].

La adormidera experimentó una domesticación sumamente temprana, siendo una de las especies más antiguas cultivadas por el ser humano. El éxito de esta domesticación subyace en el estricto respeto a sus condiciones ecofisiológicas. Las papaveráceas prosperan en climas templados o templado-fríos, ya que muchas de sus especies necesitan un período de frío invernal para romper la latencia y germinar de manera uniforme en la primavera. Asimismo, requieren una exposición a sol pleno para garantizar una floración óptima. El terreno ideal debe ser de textura arenosa o calcárea, con un pH neutro o levemente alcalino, provisto de un drenaje profundo y eficiente; dado que el encharcamiento degrada rápidamente el sistema radicular, las papaveráceas suelen tolerar muy bien los períodos de sequía una vez que se han establecido [7].

Tras la caída de los pétalos, el ovario experimenta un rápido crecimiento hasta convertirse en una cápsula globosa o redondeada, que constituye el verdadero centro de interés farmacológico. Esta estructura alberga en su corteza una compleja red de conductos laticíferos que sintetizan y guardan el látex denso y lechoso rico en alcaloides característicos [6]. El período de máxima acumulación de estos coincide con el estado de madurez verde de la cápsula (aproximadamente entre dos y tres semanas después de la caída de los pétalos). Es en este momento que el fruto alcanza su mayor turgencia, justo antes de comenzar a secarse. Cuando esto ocurre miles de pequeñas semillas maduran en su interior [8].

A diferencia de otros látex vegetales ricos en poliisoprenos elastoméricos similares al caucho, el exudado de la adormidera es una suspensión acuosa densa y adherente de gomas, resinas, proteínas y ácidos orgánicos como el ácido mecónico. Las células de los canales laticíferos funcionan como un compartimento metabólico altamente especializado. Allí, la L-tirosina entra en una ruta biosintética particular hacia el ensamble del núcleo

bencilisoquinolínico; un intermediario clave, la reticulina, divide el proceso: por un lado, da origen a los compuestos que conservan esta estructura original, como la noscapina y la papaverina; por el otro, la reticulina experimenta un acoplamiento oxidativo y un plegamiento tridimensional que da lugar al esqueleto fenantrénico (en realidad morfinano), del cual derivan secuencialmente la tebaína, la codeína y la morfina [6,9].

La palabra opio proviene del griego *opos*, que significa jugo. Desde épocas ancestrales, el opio bruto es el látex desecado al aire que gotea por incisión de las cápsulas verdes de la adormidera. El método tradicional de obtención requiere realizar cortes finos y superficiales en la cápsula al atardecer; durante la noche, el exudado se oxida y se seca al contacto con el aire, tornándose de un color pardo y de consistencia gomosa. Al amanecer, esta resina se raspa manualmente y se somete a un proceso de deshidratación controlada. Para su almacenamiento, transporte y estandarización, tradicionalmente la masa se compacta y se moldea en bloques densos conocidos como “panes de opio”. Posteriormente, para su uso, estos panes se desecan por completo y se muelen hasta obtener un polvo fino y homogéneo (opio en polvo) [8,10]. Etimológicamente, meconio viene también del griego *mekon*, que significa adormidera. Para las antiguas farmacopeas, el meconio era un producto de segunda categoría. Su obtención resulta del machacado y prensado de la planta entera, especialmente de las hojas y las cápsulas maduras, para extraer todo su jugo de golpe, el cual luego se evapora al sol hasta formar una pasta. El meconio es, esencialmente, un ancestro rústico de lo que hoy se conoce como “paja de adormidera”. Su potencia y efectividad son muy inferiores a las del opio puro, pues los alcaloides quedan diluidos entre la celulosa y otros componentes extractivos de la planta [10].

Por todo ello, la concentración final de alcaloides en estos preparados era muy variable. Su riqueza dependía, de factores genéticos propios de la planta, así como de variables ambientales y geográficas que influyen drásticamente en el quimiotipo del cultivo. Situaciones como el clima (temperaturas frescas durante el crecimiento y estrés hídrico moderado antes de la cosecha elevan la producción de alcaloides fenantrénicos), las características del suelo y la altitud modificaban la calidad de la materia prima. A esto se sumaban las diferencias entre procedimientos extractivos empleados. Tradicionalmente, los opios procedentes de Asia Menor, Asia Central o la India mostraban perfiles de pureza y concentraciones de morfina marcadamente diferentes, oscilando entre un 4% y un 20%, lo que obligaba a los primeros terapeutas a realizar complejos procesos de titulación para evitar dosificaciones letales [11].

La historia

La historia de la adormidera refleja una profunda relación ancestral entre el ser humano, su cultura y los conocimientos que fue adquiriendo sobre el reino vegetal y la ciencia toda a lo largo de su evolución [12]. Todo se inició con la valoración alimentaria de sus semillas por las comunidades primitivas en el Neolítico; aunque pronto descubrirían su potencial psicoactivo. Descubrimiento que derivaría en una transición de usos a lo largo de la historia, desde lo ritual y médico hasta

lo recreativo y práctico tóxico-eutanásico característico de la antigüedad clásica [13].

Geográficamente, a pesar de tener su origen botánico en el Mediterráneo oriental y Asia Menor, la adormidera se esparció tempranamente con las migraciones neolíticas hacia Europa y la Mesopotamia (c. 5000 a 4000 a.C.) [7,14]. En tierras sumerias fue considerada la “planta de la alegría” y allí nació la técnica de manufactura del pan de opio (hacia el 3400 a.C.). Los asirios y babilonios (entre 2000 a 1200 a.C.) incorporaron el uso de los panes a su medicina como analgésico, a la vez que comenzaron su comercio-difusión por Asia menor, Persia y Egipto. Fue justamente en el Imperio Nuevo del antiguo Egipto (alrededor de 1500 a.C.) donde, más allá de los usos médicos y religiosos de la planta, su cultivo se perfeccionó a gran escala y se maximizó la producción de los panes. Panes que resultaron el estándar de pureza del mundo antiguo, el opio tebaico [8,12]. Entretanto, en el Mediterráneo helénico el opio era objeto de un uso sagrado y extático. Así lo refleja la célebre estatuilla de la “Diosa de las Amapolas” de la civilización minoica (c. 1300 a.C.), cuyas incisiones en las cápsulas de la diadema sugieren la extracción del látex. Siglos más tarde, en la Odisea de Homero (hacia el 700 a.C.), se hace referencia al *Nepenthes*, un elixir vertido en el vino para disipar el dolor, borrar los recuerdos tristes y calmar las penas; el cual ha sido interpretado como una disolución rica en opio originaria del norte de África [15].

A pesar de la calidad alcanzada por opio tebaico, los médicos del Corpus Hipocrático (alrededor del 400 a.C.) preferían utilizar el jugo extraído de las hojas y tallos de la planta entera (*meconio*) y no el látex puro de los panes (*opio*) como somnífero, analgésico y estíptico, buscando probablemente un efecto más moderado, controlable y no tan peligroso [16]. Pero este concepto dio un giro total con las campañas de Alejandro Magno (334 a 323 a.C.) pues la falange macedonia siempre en movimiento integró el uso del opio puro -y no el *meconio*- en su logística médica de campaña para tratar *in situ* heridas y disentería.

La enorme conquista de Alejandro fue el vector que introdujo definitivamente el opio en la India, pues la mayoría de los historiadores coinciden en que fue su llegada al valle del Indo (c. 326 a. C.) el punto de inflexión para que los médicos y sabios locales adoptaran el conocimiento de los herbolarios griegos. Con el tiempo, la India se convertiría en uno de los mayores productores mundiales de amapola, pero el sustrato inicial de ese fenómeno lo dio la incursión macedonia. Tras la muerte repentina de Alejandro (323 a.C.) y la fragmentación del imperio en manos de sus generales, las dinastías helenísticas preponderantes monopolizaron y expandieron las rutas comerciales del opio a gran escala: los Ptolomeos en Egipto con el opio tebaico sobre todo el Mediterráneo y el Mar Rojo, y los Seléucidas en Persia con el opio indio sobre Asia menor y central. Fue precisamente este gran flujo de mercancías y saberes el que permitió a Teofrasto de Ereso, filósofo sucesor de Aristóteles, diferenciar ambos preparados de la adormidera en su *Historia Plantarum* (c. 300 a.C.) y formalizar el primer registro taxonómico y farmacéutico de la planta en el mundo clásico [17].

Debido al gran impulso marítimo comercial ptolemaico, el centro del saber se trasladó al Museo y la Biblioteca de Alejandría (c.

290 a.C.) [18]. Bajo el auspicio real, sus eruditos recopilaron los primeros catálogos sistemáticos de venenos. En estos textos, el opio ocupaba un lugar dual: se le clasificaba en dosis altas como un veneno narcótico mortal, pero en dosis bajas era el vehículo y aglutinante indispensable para los primeros “antídotos universales”. Esta búsqueda de inmunidad química iría más allá de las fronteras de Alejandría e inspiraría, décadas más tarde, casi obsesivamente al rey Mitrídates VI del Ponto a desarrollar su mítico polifármaco, el mitridato, donde el opio administrado día tras día operaba como un inductor de tolerancia capaz de amortiguar la toxicidad inducida por otros venenos. Por ello, los científicos alejandrinos refinaron la pureza del opio tebaico para que sus formulaciones fueran más estables y predecibles.

En el Museo, funcionó también la célebre Escuela Médica de Alejandría. Allí, por la época citada, los intensos debates entre los dos médicos más revolucionarios de la era helenística, Herófilo de Calcedonia, defensor del opio puro para el dolor agudo, y Erasístrato de Ceos, quien advertía con vehemencia sobre los peligros del mismo, generaron el primer corpus de conocimiento sistemático -toxicológico y terapéutico- sobre la adormidera [19]. Este saber, preservado en los rollos de la Biblioteca, sirvió de base documental directa para la posterior medicina romana. Aun así, este traspaso de conocimientos no fue gratuito, se consolidó a sangre y fuego a medida que Roma expandía sus fronteras. El contacto inicial con la adormidera, arraigado en las colonias de la Magna Grecia, dio un salto cualitativo tras las Guerras Macedónicas (c. 197-146 a.C.), donde la captura de los reinos helenísticos permitió a los cirujanos militares romanos asimilar las boticas y el saber herborístico griego para el tratamiento de traumas en campaña. Sin embargo, la adopción definitiva ocurrió en el año 30 a.C. con la anexión de Egipto tras la caída de Cleopatra; al tomar el control absoluto de Alejandría, el naciente Imperio Romano monopolizó la producción del cotizado opio tebaico, inundando los mercados de la metrópoli.

De ese modo, tras la desmitificación de los preparados de adormidera por el Corpus Hipocrático y su reconversión botánica por Teofrasto -procesos que los consolidaron definitivamente como sustancias terapéuticas y no mágicas-, más los eventos relatados que marcaron el ascenso romano, se inicia una nueva era inmersa en el pragmatismo cultural y social del Imperio. En este escenario, figuras de la talla de Aulo Cornelio Celso (c. 25 a.C. - 50 d.C.), Cayo Plinio Segundo “el Viejo” (23-79 d.C.), Pedanio Dioscórides de Anazarbo (c. 40 - 90 d.C.) y Claudio Galeno de Pérgamo (129 - c. 216 d.C.) habrán de cobrar un rol protagónico en la sistematización, dosificación y expansión de su uso clínico [10,20,21].

Celso, enciclopedista y escritor romano del siglo I conocido como el “Cicerón de la medicina”, recopiló el saber de su época en el célebre tratado *De Medicina* -que formaba parte de otro más grande, *Artes*-. Su estrecho contacto con los juegos de gladiadores y su medicina lo llevó a describir magistralmente los signos cardinales de la inflamación -mérito que le vale ser considerado un pilar en la historia de la patología-, así como los diversos tratamientos empleados en las heridas de la arena. En su obra, detalla fórmulas de píldoras analgésicas basadas en opio como remedio esencial para el dolor insopor-

table. Con ello, Celso representó la institucionalización de la adormidera en la terapéutica romana y consolidó en el vocabulario médico el término anodino para aquel agente capaz de calmar por completo el dolor.

Plinio el Viejo, naturalista, militar y escritor, otro gran enciclopedista contemporáneo de Celso, aportó a través de su *Naturalis Historia* un crudo enfoque sobre el opio, al documentar no solo sus virtudes analgésicas sino también su vertiente social más oscura como el método de suicidio predilecto entre la aristocracia romana.

Dioscórides, médico y botánico griego que sirvió en las legiones romanas bajo los emperadores Calígula, Claudio y Nerón, aprovechó sus destinos militares para recolectar y estudiar de forma directa la flora de todo el Mediterráneo. Esta exhaustiva investigación le permitió redactar *De Materia Medica*, el tratado fundacional de la farmacognosia occidental que mantendría su vigencia durante quince siglos. En su obra, Dioscórides dedica un espacio clave a la adormidera, donde no solo perfecciona el método de recolección mediante la incisión precisa de las cápsulas inmaduras para obtener el látex puro (*opio*), sino que establece los primeros estándares de control de calidad. Describió minuciosamente cómo identificar el opio genuino frente a las adulteraciones comerciales de la época -las cuales solían rebajarse con ceras, grasas o jugos vegetales- y determinó con rigor los criterios de dosificación para evitar su toxicidad letal, transformando el uso empírico de la planta en un proceso estandarizado.

Galeno, médico griego de los emperadores Marco Aurelio, Cómodo y Septimio Severo, se consolidó como el anatomista y recopilador más influyente de la antigüedad. Gracias a su posición imperial y a sus constantes viajes, articuló el conocimiento disperso de su tiempo en un sistema médico estructurado y dogmático, el galenismo. En el ámbito fitoquímico, Galeno elevó el uso del opio a una escala de Estado al perfeccionar y supervisar personalmente la elaboración de la Triaca Magna. Esta compleja mezcla de más de sesenta ingredientes era una evolución del antiguo mitridato modificada por Andrómaco el Viejo -médico personal de Nerón-, quien había transformado el antídoto original en un potente analgésico mediante la adición masiva de opio. La Triaca galénica sería consumida diariamente por el propio emperador Marco Aurelio y sobreviviría en las boticas europeas durante siglos. Paralelamente a su entusiasmo terapéutico, Galeno demostró una agudeza clínica notable al advertir con rigor sobre los riesgos de la sobredosis y el fenómeno de la habituación (dependencia). Al diseñar metodologías rigurosas para la obtención de tinturas y extractos mediante la combinación de materias primas y disolventes, Galeno sentó las bases de la farmacia compositiva, immortalizada hasta hoy en los llamados preparados galénicos.

Tras el declive y la caída del Imperio Romano de Occidente, el conocimiento médico sufrió un profundo repliegue en Europa. Sin embargo, el testigo de la ciencia clásica fue custodiado inicialmente por los eruditos nestorianos en el exilio persa y, posteriormente, recogido y brillantemente preservado por el mundo islámico durante la Edad Media. En este vasto espacio religioso cultural no siempre calmo que resultó la conquista musulmana, extendido en su apogeo desde Asia Central hasta la Península

Ibérica, se tradujeron y enriquecieron los textos de Dioscórides y Galeno, entre otros. En esta era de esplendor oriental donde se mezclan conocimientos clásicos con los árabes para dar un nuevo giro al saber médico y científico, habrán de destacar figuras sobresalientes en todo aspecto como Sabur ibn Sahl al-Jun-disaburi (fallecido en 869), Abu Ali al-Husayn ibn Abdullah ibn Sina o Avicena (980-1037) en Persia y el sabio judío Moisés ben Maimón o Maimónides (1135-1204) en al-Ándalus y El Cairo, quienes no solo rescataron el uso terapéutico del opio, sino que lo integraron en una nueva y sofisticada práctica clínica [22-24].

Sabur fue un médico cristiano de origen persa formado en la academia nestoriana de Gondeshapur y director de su hospital. Mas tarde se trasladó a Bagdad y llegó a ser el facultativo de la corte del califa abasí al-Mutawakkil. Su contribución más revolucionaria fue la redacción del *Aqrabadhin*, obra que la administración del califato adoptó como farmacopea oficial obligatoria para las grandes instituciones hospitalarias (el Bimaristan) de Bagdad. Con este texto, considerado el primer formulario de la historia, Sabur formalizó de manera institucional la separación entre la práctica médica y el arte farmacéutico. En el ámbito de la adormidera, fue pionero en estandarizar la preparación de jarabes, píldoras y cataplasmas de opio, calculando los granos exactos del extracto para mitigar los riesgos de sobredosisificación.

Avicena fue uno de los grandes prodigios del saber que aportó la humanidad. Este polímata persa, además de destacarse en matemáticas, lógica, filosofía y religión, fue médico, erudito autodidacta, escritor y consejero de emires. Su obra médica *Al-Qanun fi al-Tibb* (El Canon de Medicina) fue traducida al latín en el siglo XII por Gerardo de Cremona y se convirtió en el libro más influyente y objeto de estudio en las universidades durante la Edad Media. El Canon es una obra maestra de la sistematización descriptiva; aquí Avicena muestra los efectos del opio sobre el sistema nervioso, su uso para el control de la tos y la diarrea, y los síntomas de la adicción. En su libro segundo dicta las siete reglas de oro para probar un nuevo tratamiento, sentando las bases del método científico para la práctica clínica. Con ello, no solo consolidó el uso de la adormidera en el mundo islámico, sino que estructuró su aplicación bajo un rigor experimental inédito antes de que el conocimiento retornara a Europa. Sin embargo, la historia le reservó una ironía trágica para su destino: en el año 1037, mientras servía como médico de campaña en la expedición militar del emir Alá al-Dawla contra Hamadán, Avicena contrajo una disentería severa. En un intento desesperado por contener el cuadro para seguir el ritmo de la marcha, se autoadministró dosis masivas y reiteradas de opio concentrado en forma de enemas. La potente acción espasmolítica del alcaloide detuvo la motilidad intestinal, pero la sobredosis consecutiva desencadenó una toxicidad sistémica y un estado de postración que terminaron con la vida del pensador más brillante de su era, víctima de la misma sustancia que con tanta agudeza había sistematizado.

Maimónides, además de filósofo y teólogo fundamental del judaísmo, se consolidó como la figura central de la medicina sefardí y como una de las mentes más preclaras del ámbito hispanoárabe. Tras su exilio de al-Ándalus y su posterior designación

como médico de la corte del sultán Saladino en El Cairo, su práctica clínica se caracterizó por una defensa inquebrantable de la ética médica y el principio de seguridad terapéutica. En 1198, a instancias del visir real (ya que Saladino había muerto unos años antes), redactó su célebre Tratado sobre los Venenos y sus Antídotos, una obra pionera que inició la toxicología como disciplina. En este texto, Maimónides analiza el opio bajo una estricta óptica de riesgo-beneficio; si bien reconoce sus propiedades terapéuticas, advierte con vehemencia sobre su estrecho margen terapéutico. Al enfatizar la necesidad de una dosificación precisa, Maimónides despojó al uso de la adormidera de cualquier remanente empírico descuidado, dictaminando que la ignorancia en la dosificación de un agente tan potente constituía una falta ética grave. Con ello, no solo preservó el saber clásico, sino que normó la práctica médica bajo el precepto del *primum non nocere*.

El sofisticado saber científico del mundo islámico no tardaría en reinsertarse en Europa medieval y el siglo XII fue el momento clave: mientras las Repúblicas Marítimas -con Venecia a la cabeza- monopolizaban la importación física del opio a través de rutas comerciales con Oriente abiertas por las Cruzadas, la base intelectual ingresaba a través de la Escuela de Traductores de Toledo. Aquí fue donde eruditos como Gerardo de Cremona vertieron al latín el Canon de Avicena, otros textos científicos hispanoárabes y las versiones recuperadas de los clásicos grecorromanos. Sin embargo, la Europa de esos tiempos, sometida al temor religioso, no era plástica; así, a poco de insertarse en las universidades escolásticas europeas, este conocimiento se dogmatizó de tal forma que todo nuevo saber u observación era casi negado so pena de caer en la herejía y despertar la censura eclesiástica. Habrían de pasar más de tres siglos para que el estancamiento galénico fuera desmantelado por la revolución renacentista y la llegada de una figura clave, esencial en la historia del opio: Paracelso [25].

No obstante, Paracelso no surgió de manera espontánea; su irrupción fue el resultado de la profunda evolución del saber alquímico en el Occidente medieval. La alquimia (del árabe *al-kimiya*) ingresa a Europa también desde el mundo islámico durante el siglo XII. En esta etapa sus practicantes (imbuidos de la filosofía hermética) trabajaban casi exclusivamente con dos objetivos vinculados a la transmutación mineral: la conversión de plomo en oro y la búsqueda de la Piedra Filosofal, concebida esta última no solo como un agente transmutador, sino como la panacea para la longevidad humana.

Esta vertiente metalúrgica -cuyo instrumental y metodología empírica sentarían las bases de la futura ciencia química- continuó hasta mediados del siglo XIV, cuando el monje franciscano Juan de Rupescissa, preso por herejía en Aviñón, introdujo el concepto de la quintaesencia. Este principio se basaba en que, así como el universo físico estaba formado por los cuatro elementos (tierra, agua, aire y fuego), Dios había dotado y escondido un quinto elemento puro en cada cuerpo animado o inanimado de la naturaleza: la quintaesencia. También, como buen alquimista, mejoró la destilación fraccionada del vino y obtuvo alcohol de alta pureza (cercano al 95%). Como este no se congela y preserva la materia orgánica, Rupescissa lo vio como el

solvente ideal para extraer la quintaesencia de los cuerpos, llamándolo *aqua vitae* (agua de vida) [26]. Más allá de cualquier concepción filosófico-religiosa, su mérito fue perfeccionar los métodos de extractivos de principios activos vegetales.

De ese modo, cuando a fines del siglo XV nace Paracelso, la técnica de disolver principios botánicos en soluciones hidroalcohólicas ya estaba muy afianzada entre los alquimistas: quedaba claro que para tratar el dolor o una afección dada no había necesidad de que el paciente ingiriese gran cantidad de opio crudo por una dosificación ciega (situación que a menudo ocasionaba vómitos, somnolencia profunda o paro respiratorio), sino que había que extraer con alcohol su quintaesencia analgésica. Esta transición dio origen a la química médica o iatroquímica, preparando el terreno técnico y conceptual para que en pleno siglo XVI Paracelso la consolidase en la práctica clínica.

Theophrastus Phillippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (c. 1493-1541), astrólogo, alquimista y médico, nació en Einsiedeln (Suiza), hijo de un médico que lo introdujo tempranamente en la mineralogía y la botánica. Adoptó el nombre de Paracelso como una latinización de su propio apellido (Hohenheim, significa 'lugar alto') y pasó su juventud formándose en universidades como Viena y Ferrara, además de trabajar como analista en minas y como médico militar al servicio de Venecia. Fue un revolucionario iconoclasta en lo que respecta a la medicina escolástica de su tiempo, pero un firme defensor del misticismo y la astrología imperantes. Derivado de su saber alquímico, adaptó el concepto del ser humano como microcosmos en la doctrina del *Astrum in corpore* (el firmamento en el cuerpo del hombre), cuyo curso estelar concebía ligado a la constelación individual determinada por el horóscopo al momento del nacimiento. En lo que respecta al saber médico, abjuró del canon clásico y repetitivo -llegando a quemar públicamente los libros de Avicena y Galeno en Basilea- para reemplazarlo por un modelo observacional y experimental. Se negó a enseñar en latín, dictando sus clases en alemán vernáculo para que los cirujanos barberos aprendieran técnicas quirúrgicas, ya que sostenía firmemente que un cirujano debía ser, ante todo, médico; una filosofía que plasmaría con enorme éxito en su obra cumbre *Die große Wundarzney* (La gran cirugía, 1536). Su concepción médica, que exigía adoptar a todo aquel interesado en ejercer, estaba basada en cuatro pilares (la astronomía, la alquimia, el conocimiento de la naturaleza y la virtud o amor por el paciente), fuertemente influenciados por la corriente del Renacimiento mágico y natural de contemporáneos como Cornelio Agrippa y las raíces filosóficas de Alberto Magno. Su orientación alquímica lo llevó a trabajar tanto con vegetales como con metales para obtener remedios basados en la quintaesencia (fue, de hecho, quien identificó como metal elemental al zinc y acuñó su nombre). Su célebre axioma: "Todas las cosas son veneno y nada es sin veneno; solo la dosis hace que algo no sea un veneno", plasmado en su obra *Septem Defensiones* (Las siete defensas, 1538) para rebatir las acusaciones de envenenador, abrió formalmente el camino hacia el saber toxicológico moderno. En el campo del opio, Paracelso solo tuvo que tomar el conocimiento previo del *aqua vitae*, aplicarle su genio clínico y bautizar el resultado como Láudano (término asociado tanto a la resina vegetal *ladanum* como al término latino *laudare*, por sus virtudes dignas de alabanza) [25].

Mientras tanto, en Persia, Hakim Imad al-Din Mahmud ibn Mas'ud Shirazi (c. 1515-1592) un destacado médico de la era safávida, redacta el primer tratado monográfico dedicado exclusivamente al opio y a su adicción: la *Afyunieh* (conocida también como *Resaleh Ophioun* o Tratado del Opio). En 15 capítulos narra su experiencia personal en el campo -como consumidor y como médico- indicando beneficios, cronometrando sus efectos y estableciendo el primer protocolo de desintoxicación para el tratamiento de la adicción al opio [27].

Volviendo a Europa, el Láudano de Paracelso seguía imbuido en el misticismo, con una receta caótica y secreta que incluía oro soluble, coral y perlas machacadas bajo configuraciones astrológicas, resabios de su concepción filosófico-cultural. A su muerte, la palabra láudano pasa a ser el nombre genérico de cualquier preparado de opio sin importar la calidad o la eficacia analgésica. A ello contribuyeron personajes como Oswald Croll, que popularizó las "Recetas de Paracelso" en manuales muy leídos, o Jean Baptiste van Helmont, otro iatroquímico que propició el uso clínico del opio antes que Sydenham. Justamente, el verdadero puente hacia el uso estandarizado del opio ocurriría un siglo más tarde, en el siglo XVII, de la mano de Thomas Sydenham (1624-1689), quien rompe con la iatroquímica abstracta y se vuelca a la prescripción metódica tras un riguroso diagnóstico observacional [28].

Sydenham fue el médico clínico por excelencia y miembro más sobresaliente de la medicina inglesa por mucho tiempo, a tal punto que la historia lo ha apodado el "Hipócrates inglés". Se graduó en Oxford y ejerció en Londres, pero como participó con los republicanos de Cromwell contra el rey Carlos I su carrera estuvo influenciada por la política; ello le impidió alcanzar el rango de Miembro Pleno en el Real Colegio de Médicos y postergó tardíamente la obtención de su doctorado. Su idea fundamental fue la relación médico-paciente, consagrándose más a la observación al "pie de la cama" que a la teorización escolástica. Gracias a su notable intuición describió la corea aguda infantil y recogió toda su experiencia clínica en el libro *Observationes medicae* (Observaciones médicas sobre la historia y curación de las enfermedades agudas, 1676), donde propuso construir una nueva patología descriptiva con un orden basado en especies clínicas. Por sugerencia del físico Robert Boyle, estudió las epidemias en Londres, investigaciones que publicó en su obra *Methodus curandis febres* (Métodos para curar las fiebres, 1666). Perfeccionó la fórmula del Láudano despojándolo de componentes esotéricos, volviéndolo más simple y preciso, pues prefería los compuestos orgánicos obtenidos de las plantas por sobre los de fuente mineral. Es famosa su declaración de 1680, la que se toma como epígrafe de esta revisión "Entre los remedios que Dios Todopoderoso decidió dar al hombre para calmar sus sufrimientos, ninguno es tan universal ni eficaz como el opio". Tal fue el impacto de esta estandarización que transformó radicalmente la prescripción médica, convirtiendo al opio en la herramienta fundamental para el médico clínico moderno [25]. Esta línea de interés por el uso del opio se consolidaría aún más gracias a Thomas Dover (1662-1742) y Jacob Le Mort (1650-1718), cuyos preparados se convirtieron en el gran legado terapéutico de la medicina del siglo XVIII [29-31].

Dover fue un médico respetado y formado bajo el ala de Sydenham que, de pronto, lo dejó todo para navegar bajo patente de corso: asaltó galeones españoles en el Pacífico, hizo fortuna, rescató al marinero Alexander Selkirk (la inspiración real para Robinson Crusoe) y luego regresó a Londres para ejercer de nuevo la medicina. Tras su retorno, creó hacia 1732 los famosos Polvos de Dover al combinar opio con ipecacuana; un remedio inicialmente concebido para tratar afecciones como la gota, el reumatismo y los estados febriles.

Por su parte, Le Mort, médico, farmacéutico y profesor de química en Leiden (Países Bajos), introdujo en 1712 una fórmula modificada del láudano con el fin de mitigar los efectos secundarios y adaptarlo para las afecciones respiratorias. Esta preparación, llamada Elixir Paregórico (del griego *paregoricum*, reconfortante o sosegador), era una versión más diluida y aromatizada que el láudano tradicional. Fue tan popular que terminó incorporándose a las distintas farmacopeas y manteniéndose en uso hasta bien entrado el siglo XX.

Mientras el opio consolidaba su estatus como la mayor herramienta terapéutica, gracias al espíritu de la Ilustración, el alivio del dolor dejó de ser un asunto teológico para convertirse en un derecho del hombre. Asimismo, a finales del siglo, movimientos como el propuesto por el médico escocés John Brown postularon que las enfermedades se debían a un exceso o a una falta de estimulación, indicando el láudano a altísimas dosis como tónico por excelencia ante la debilidad o el dolor. Como consecuencia, el consumo de opio se masificó y alcanzó a todos los estratos sociales.

Sin embargo, el gran problema del opio durante el siglo XVIII era la gran variabilidad biológica del material bruto: un cargamento proveniente de Turquía podía ser tres veces más potente que uno que venía de la India o de Egipto. Las dosis de láudano se calculaban en gotas, pero la cantidad de principio activo presente en estas variaba según las condiciones de cultivo y manufactura del opio, o las frecuentes adulteraciones que se producían. Así, prescribir láudano era una ruleta rusa: una dosis podía ser inactiva con un lote y mortal con el siguiente.

Por último, pero no por ello menos importante, este fue el siglo donde las Compañías de las Indias Orientales (especialmente la británica) empezaron a monopolizar el cultivo de la amapola en Bengala (India) para exportar opio a gran escala a Europa y América y satisfacer el consumo masivo antes mencionado. El opio se transformó así en un motor macroeconómico que sembró las tensiones geopolíticas que, en el siglo XIX, desencadenarían las Guerras del Opio.

Las guerras napoleónicas volvieron a dar un giro a esta historia, pues a la limitación impuesta por la calidad del material se sumó la escasez derivada del Bloqueo Continental -Europa continental no comerciaría con Gran Bretaña-. Al verse interrumpido su suministro habitual, el opio se convirtió en un recurso escaso y estratégico. Hacia el cambio de siglo, la comunidad científica -muy incentivada por los prestigiosos premios económicos que las sociedades farmacéuticas de la era napoleónica ofrecían para fomentar la autosuficiencia médica- consensuó que el único camino para transformar el opio en un remedio verdaderamente

seguro y preciso era aislar y separar el componente puro responsable de su actividad. Aquí entran en juego tres personajes de la nueva química y la pujante farmacia europea: Jean-François Derosne (1774-1855), Armand Séguin (1767-1835) y Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841) [32,33].

Derosne, farmacéutico parisino de renombre, publicó en 1803 un avance significativo en el camino a la purificación. Sometió al polvo de opio al agua y al alcohol en forma sucesiva, logrando separar unos cristales blanquecinos a los que denominó "sal de opio". Consideró haber encontrado el principio activo, pero en realidad aisló una mezcla impura de noscapina con pequeñas cantidades de morfina; asimismo, supuso erróneamente que dichos cristales eran de naturaleza ácida.

Por su parte, Séguin, químico francés ayudante del célebre Antoine de Lavoisier, presentó en 1804 un trabajo ante el Instituto de Francia donde describía el aislamiento del principio activo de forma mucho más limpia que la efectuada por Derosne. Sin embargo, no publicó tal hallazgo inmediatamente debido a la inestabilidad política y burocrática imperante. Este manuscrito permaneció ignorado en los archivos del Instituto durante una década y se publicó recién en 1814, por lo que su descubrimiento perdió total prioridad histórica.

Fue entonces cuando Sertürner, un ignoto asistente de farmacia en el pequeño pueblo alemán de Paderborn, concibió una idea revolucionaria. Desafiando los dogmas de la química de la época -que dictaba que el reino vegetal solo producía sustancias ácidas o neutras-, supuso y luego demostró que el principio activo del opio era una base orgánica (un alcaloide). Para probarlo, separó el compuesto precipitando la solución con amoníaco, limpiando de residuos los cristales resultantes con soluciones alcohólicas aciduladas y repitiendo los procesos hasta la máxima purificación. Decidido a demostrar que estos cristales eran el principio narcótico del opio, los probó en perros callejeros, en él mismo y en tres amigos, quienes casi mueren por sobredosis. Al comprobar su enorme poder somnífero, bautizó a la sustancia como *Morphium* (morfina) en honor a Morfeo, el dios griego de los sueños. Aunque publicó sus primeros ensayos entre 1805 y 1806, la comunidad científica no los tuvo en cuenta. No fue sino hasta 1817 cuando reeditó su trabajo con un análisis detallado y completo del proceso, describiendo con rigor el carácter básico de la sustancia; esta vez, el impacto fue inmediato, otorgándole el reconocimiento internacional y un consagrado premio científico en 1831.

Los preparados

La Triaca (o Theriaca) de Galeno

La Triaca Magna [34] fue el polifármaco más famoso, complejo y longevo de la historia de la medicina. Bajo la supervisión de Galeno alcanzó su máxima sofisticación, convirtiéndose en el estándar de la farmacología de élite durante más de 1500 años. Originalmente, el término proviene del griego *therion* (animal salvaje o venenoso), pues se concibió como un antídoto universal contra las mordeduras de serpientes y el envenenamiento; sin embargo, Galeno la transformó en una panacea para tratar casi cualquier dolencia interna,

desde dolores estomacales hasta enfermedades infecciosas. Composición y elaboración: La Triaca no era una sustancia simple, sino el exponente máximo de la polifarmacia extrema, con una mezcla de hasta 64 o más ingredientes. Los componentes base eran la miel rosada, el vino generoso y el pan de opio para darle consistencia y conservación. Este último constituía el núcleo activo que Andrómaco había potenciado y Galeno estandarizó en su receta, lo que explica su gran eficacia para calmar el dolor y la tos. Los ingredientes exóticos incluían carne de víbora previamente desecada y convertida en trociscos o pastillas -bajo la lógica de la época de que para combatir un veneno se debía incluir al propio animal-, además de castoreo -la secreción de las glándulas anales de castor rica en salicinas-, mirra, azafrán, jengibre y diversas resinas botánicas. El proceso consistía en amalgamar los ingredientes y dejarlos madurar en grandes tarros de cerámica o metal. Galeno sostenía que la Triaca, al igual que un buen vino, necesitaba tiempo: alcanzaba su máxima potencia tras seis o siete años de reposo y conservaba sus propiedades hasta por tres décadas. Uso e indicaciones: Desde el rigor científico actual, sabemos que la Triaca funcionaba principalmente por su alto contenido de opio. Los pacientes que la consumían experimentaban analgesia, ansiólisis, sedación, inducción del sueño y efectos antitusígenos y antidiarreicos. Concebida como una panacea, el emperador Marco Aurelio la tomaba diariamente, generalmente disuelta en vino. Historiadores y médicos sugieren que esta dosificación continuada explicaría la serenidad y el carácter estoico descritos en sus crónicas, pero también advierten que el mandatario pudo haber desarrollado una marcada dependencia física al opio debido a este tratamiento.

El Láudano de Paracelso

El término láudano fue acuñado por el propio Paracelso [25,35]. Como pionero de la iatroquímica, buscaba extraer la quintaesencia de la adormidera, eliminando lo que él consideraba las impurezas tóxicas de la planta. Con este preparado, transformó el uso del opio en la Europa renacentista, alejando la práctica médica de polifármacos medievales obsoletos, aunque su fórmula original estaba fuertemente ligada a concepciones esotéricas. Composición y elaboración: Fiel a su filosofía alquímica, Paracelso no preparó una simple bebida terapéutica. El núcleo farmacológico era el opio, pero el proceso de elaboración incluía la purificación de la masa con jugos cítricos (como el de naranja o limón) y su disolución en alcohol o vinagre. Lo distintivo de su receta era la incorporación de reactivos de la botica alquímica: oro potable (*aurum potabile*), magisterio de perlas o extracto de coral, junto con especias como el azafrán, el ámbar gris y el almizcle. Los ingredientes se sometían a digestión térmica y destilación en el laboratorio y se cargaban con conjuros astrológicos. Paracelso guardaba con recelo las proporciones exactas de lo que llamaba sus “píldoras de láudano”, las cuales transportaba frecuentemente en el pomo de su espada. Uso e indicaciones: Desde la perspectiva actual, la eficacia del Láudano residía exclusivamente en los alcaloides del opio disueltos por el medio ácido y alcohólico. Los componentes minerales (oro, perlas) carecían de actividad, actuando meramente como placebos de élite o reforzadores místicos. Pa-

racelso utilizaba su láudano como un analgésico definitivo y un remedio secreto para detener fiebres, dolores intolerables y enfermedades consuntivas (crónicas y debilitantes). Su éxito clínico consolidó la reputación del autor, aunque la altísima potencia y la falta de estandarización de sus píldoras acarrearban un riesgo severo de toxicidad aguda por sobredosis.

El Láudano de Sydenham

Este preparado representa la madurez de la observación y el pragmatismo clínicos. Bajo esta perspectiva, Sydenham [36,37] reconoció al opio como el instrumento más valioso otorgado a la terapéutica, por lo que despojó a la bebida de toda la mística alquímica y mineral de Paracelso, diseñando su láudano con el objetivo explícito de obtener y estandarizar una dosis líquida, predecible y de fácil administración. Composición y elaboración: La fórmula de Sydenham se convirtió en la primera bebida de opio verdaderamente célebre y simplificada de la medicina moderna. El vehículo era un medio hidroalcohólico específico, el vino de Málaga. En él se maceraban durante días dos onzas de opio en polvo y una de azafrán, aromatizando la mezcla con esencias de canela y clavo de olor. El azafrán y las especias actuaban como verdaderos excipientes; mitigaban el penetrante y desagradable olor y sabor del opio bruto, facilitando su palatabilidad y digestibilidad. El resultado era un líquido denso, de color ambarino oscuro y aroma intensamente especiado, conocido formalmente en las farmacopeas como *Tinctura Opii Crocata*. Uso e indicaciones: Clínicamente, este láudano era un potente depresor del sistema nervioso central que actuaba como un excelente analgésico, sedante y antitusígeno, y a la vez un efectivo antidiarreico, efecto crucial en una época azotada por la disentería y el cólera. Sydenham lo prescribía en gotas meticulosamente contadas según la patología a tratar, como por ejemplo los dolores del parto, la gota, las fiebres palúdicas y la tos severa. El propio Sydenham llegó a escribir que “sin el opio, la medicina sería manca y lisiada”. Al ser un preparado líquido estandarizado, se difundió de forma masiva y popular por Europa y América sin distinción de clases durante los dos siglos siguientes. Esta concepción de panacea abrió las puertas a epidemias de adicción y envenenamientos accidentales a gran escala en la sociedad victoriana, convirtiéndose en la base de la dependencia de figuras como Edgar Allan Poe, Samuel Taylor Coleridge y Thomas De Quincey.

El Elixir Paregórico

Este preparado simboliza el refinamiento farmacéutico neerlandés orientado a la tolerabilidad del paciente [36]. Le Mort buscaba modificar el Láudano de Sydenham para suavizar los efectos secundarios más severos del opio -como los vómitos y el estreñimiento- y adaptarlo específicamente como un remedio balsámico para las vías respiratorias superiores. Composición y elaboración: La fórmula concebida por Le Mort consistía en una versión mucho más diluida de opio y enriquecida con agentes aromatizantes y expectorantes. El vehículo era un medio alcohólico en el que se disolvían opio bruto, alcanfor, ácido benzoico (flores de benjuí) y aceite esencial de anís. El alcanfor actuaba como un estimulante local y antiséptico,

mientras que el anís y el ácido benzoico aportaban propiedades expectorantes y enmascaraban el sabor amargo de la resina de opio. Esta preparación, popularmente conocida como Elixir Paregórico, fue oficializada en la Farmacopea de Londres de 1721 bajo el nombre de *Elixir Asthmaticum* y, posteriormente, estandarizada mundialmente como *Tinctura Opii Camphorata*. Uso e indicaciones: Desde una perspectiva moderna, el Elixir Paregórico era un excelente sedante de la tos, expectorante y antidiarreico suave. Debido a su baja concentración de alcaloides del opio en comparación con el Láudano tradicional, presentaba un margen de seguridad más amplio, lo que facilitaba su uso en ancianos y niños. Se convirtió en el remedio universal para calmar el asma, la tos convulsa, las bronquitis broncorreicas, los cólicos infantiles y el dolor de la dentición en los lactantes. Su uso popular fue tan masivo y arraigado que se mantuvo a la venta en las farmacias de muchos países de Occidente hasta el último tercio del siglo XX [31].

Los polvos de Dover

Creados por Thomas Dover [36,38] al regreso de su aventura corsaria, representan la confluencia de los remedios empíricos de la medicina naval y los surgidos de los conocimientos acuñados por la práctica médica tradicional. Terapéuticamente, estos polvos reflejan el intento de curar a través de enfermar colateralmente, pues inducen intensas y desagradables respuestas -como el vómito, el sofoco y la sudoración profusas- para combatir cuadros como inflamaciones severas y reumatismos. Composición y elaboración: La fórmula de Dover combina dos potentes agentes vegetales, el opio en polvo y la raíz de ipecacuana (*Carapichea ipecacuanha*) en partes iguales (una onza de cada uno). El proceso de elaboración original era complejo y peligroso: se tomaban cuatro onzas de nitrato de potasio y cuatro de sulfato de potasio, se colocaban en un crisol al fuego hasta que se fundían por completo, y se les añadía una cucharada de azufre para provocar una deflagración. Una vez enfriada esta base salina fundida, se molía finamente y se amalgamaba con el opio y la ipecacuana hasta obtener un polvo homogéneo, conocido formalmente en las farmacopeas como *Pulvis Ipecacuanhae Compositus*. Uso e indicaciones: Clínicamente, los Polvos de Dover se diseñaron como un agente diaforético. La ipecacuana es un potente emético e irritante gástrico que, en dosis submáximas, estimula el reflejo de la sudoración y la expectoración, mientras que el opio mitiga las náuseas violentas, calma el dolor y reduce el peristaltismo. Dover prescribía este remedio (generalmente en dosis drásticas de 40 a 70 granos disueltos en vino blanco antes de dormir) para “hacer sudar” la enfermedad en pacientes con gota, reumatismo crónico y estados febriles severos. El preparado demostró tal eficacia práctica que sobrevivió en los manuales de medicina e incluso en los botiquines militares hasta mediados del siglo XX.

Discusión y conclusiones

El contacto íntimo entre el reino animal y el vegetal constituye uno de los motores evolutivos más dinámicos y ancestrales de la Tierra, un círculo continuo de interdependencia biológica.

Mientras el vegetal provee sustento y oxigenación, el animal actúa como el vector necesario para su reproducción y la dispersión de sus semillas. Sin embargo, esta relación dista de ser puramente armónica; la presión por la supervivencia desató una sofisticada carrera armamentística química. Las plantas desarrollaron señales de advertencia y disuasión: desde la acidez extrema que indica que el fruto aún no está maduro y que no es momento de dispersar las semillas, hasta el gusto marcadamente amargo de los alcaloides, concebidos originalmente como toxinas para evitar ser consumidas. Gracias a este contacto estrecho, los organismos generaron primero una respuesta adaptativa e instintiva. No obstante, fue el posterior desarrollo cognitivo y cultural de la especie humana el que logró dar un giro inédito a este círculo bioecológico: mediante la observación y el ensayo, el ser humano decodificó y domesticó esas mismas sustancias de intensa actividad venenosa, transformando los mecanismos de defensa de las plantas en herramientas terapéuticas y remedios para aliviar el sufrimiento.

Es precisamente en esta línea de domesticación donde se inscribe el opio, acompañante ancestral de la humanidad en sus múltiples dimensiones culturales [8,12-14]: desde sus usos político-religiosos y místicos, hasta sus vertientes recreativas, terapéuticas y -no de forma menor- sus implicaciones tóxico-eutanásicas. Así, la evolución de este vínculo nos permite comprender por dónde ha transitado la práctica médica en su esfuerzo por estandarizar la naturaleza. Consideramos que el espíritu de esta primera parte histórica queda fielmente reflejado en la célebre e irónica máxima del médico estadounidense del siglo XIX, Oliver Wendell Holmes Sr.: “Si echáramos todos los medicamentos al mar, menos el opio, sería una gran desgracia para los peces y un gran beneficio para la humanidad” [39]. Con el propósito de aumentar el interés por este hilo histórico, se han incorporado conocimientos químico-botánicos sobre la adormidera y los cinco preparados más célebres conteniendo opio [6,9,11,25,34-38]; fórmulas que sobrevivieron durante siglos mientras miles de otras desaparecieron en el olvido. Justamente la historia de estos cinco preparados no constituye una mera recopilación de recetas antiguas sobrevivientes, sino la crónica de la propia medicina intentando equilibrar una balanza imposible y paradójica: la búsqueda del analgésico definitivo versus el control de una sustancia que, por su propia naturaleza molecular, es inherentemente tóxica y propensa a generar dependencia [40]. Semejantes argumentos no hacen más que sostener y validar mi máxima particular: “Los fármacos son venenos en cuotas, por lo que debemos saber de ellos ‘todo’ y usarlos ‘casi nada’ -solo cuando son estrictamente necesarios-”.

Ante este panorama, cabe preguntarse: ¿qué nos ha legado finalmente el opio? El interrogante es profundo. Por un lado, el mayor mérito es un vasto corpus de conocimiento químico, biológico y tecnológico de absoluta vigencia en la terapéutica contemporánea. Por el otro, la codicia y el desvío de estos saberes nos han heredado turbios intereses económicos y geopolíticos. Es precisamente en el fondo de esta herencia donde el aislamiento molecular de la morfina transformó para siempre la relación entre el dolor humano, la ciencia y la sociedad.

Bibliografía

- 1. Huxtable RJ. A brief history of pharmacology, therapeutics and scientific thought. *Proc West Pharmacol Soc* 1999; 42: 181-223.
- 2. Habermann ER. 1974. Rudolf Buchheim and the beginning of pharmacology as a science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 14: 1-9. doi: 10.1146/annurev.pa.14.040174.000245.
- 3. Greim H. Oswald Schmiedeberg (1838-1921): Ninth Pharmacologic-Historical Forum, 2024, Munich, Germany. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2024; 397(12): 9591-6. doi: 10.1007/s00210-024-03306-1.
- 4. Bonate PL. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. 2nd ed. New York: Springer; 2011. doi: 10.1007/978-1-4419-9485-1.
- 5. Díaz González TE, Papaver L. En: Castroviejo S, Lafín M, López González G, Montserrat P, Muñoz Garmendia F, Paiva J, Villar L, eds. *Flora iberica. Plantas vasculares de la Península Ibérica e Islas Baleares. Vol. I: Lycopodiaceae-Papaveraceae*. Madrid: Real Jardín Botánico, CSIC; 1986. p. 407-416. Disponible en: http://www.floraiberica.es/floraiberica/texto/pdfs/01_038_01_Papaver.pdf.
- 6. Beaudoin GA, Facchini PJ. Benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy. *Planta* 2014; 240(1): 19-32. doi: 10.1007/s00425-014-2056-8.
- 7. Machado RSR, Bonhomme V, Soteras R, Jeanty A, Bouby L, Evín A, Fernandes Martins MJ, Gonçalves S, Antolín F, Salavert A, Oliveira HR. The origins and spread of the opium poppy (*Papaver somniferum* L.) revealed by genomics and seed morphometrics. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2025; 380(1926): 20240198. doi: 10.1098/rstb.2024.0198.
- 8. DEA Museum. Opium Poppy. In: *Cannabis, Coca, and Poppy: Nature's Addictive Plants* [Internet]. Arlington: Drug Enforcement Administration Museum and Visitors Center; 2021 [consultado 26 May 2026]. Disponible en: <https://museum.dea.gov/exhibits/online-exhibits/cannabis-coca-and-poppy-natures-addictive-plants/opium-poppy>.
- 9. De-La-Cruz Chacón Iván, González-Esquinca Alma Rosa, Riley-Saldaña Christian Anabí. Biosíntesis de alcaloides bencilisoquinolínicos. *Univ Sci* [Internet] 2012; 17(2): 189-202 [citado 26 May 2026]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-74832012000200006&Ing=en.
- 10. Font Quer P. *Plantas medicinales: el Dioscórides renovado*. 2ª ed. Barcelona: Editorial Labor; 1973.
- 11. Dittbrenner A, Mock HP, Börner A, Lohwasser U. Variability of alkaloid content in *Papaver somniferum* L. *J Appl Bot Food Qual* 2009; 82: 103-7. doi: 10.5073/JABFQ.2008.082.017.
- 12. Brownstein MJ. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90(12): 5391-3. doi: 10.1073/pnas.90.12.5391.
- 13. Stefano GB, Pilonis N, Ptacek R, Kream RM. Reciprocal evolution of opiate science from medical and cultural perspectives. *Med Sci Monit* 2017; 23: 2890-6. doi: 10.12659/msm.905167.
- 14. Nutton V. The drug trade in antiquity. *J R Soc Med* 1985; 78(2): 138-45. doi: 10.1177/014107688507800214.
- 15. Homero. *Odisea*. Murray AT, traductor. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1919. Pasaje 4.219-221. Disponible en: Perseus Digital Library. <https://www.perseus.tufts.edu/hopper/text?doc=Hom.+Od.+4.219&fromdoc=Perseus%3Atext%3A1999.01.0136>.
- 16. King H, ed. *Hippocrates Now: The 'Father of Medicine' in the Internet Age*. London: Bloomsbury Academic; 2020. doi:10.5040/9781350005921.
- 17. Teofrasto. *Historia de las plantas*. Martínez Giráldez J, traductor. Madrid: Editorial Gredos; 1988.
- 18. Pearce JMS. Early contribution of Alexandria medical school to the anatomy, physiology and pathology of the nervous system. *Rev Neurol (Paris)* 2019; 175(3): 119-25. doi: 10.1016/j.neurol.2018.04.011.
- 19. Reverón R. Herophilus, the great anatomist of antiquity. *Anatomy* 2015; 9(2): 108-11. doi: 10.2399/ana.15.003.
- 20. Talamonti G, D'Aliberti G, Cenzato M. Aulus Cornelius Celsus and the head injuries. *World Neurosurg* 2020; 133: 127-34. doi: 10.1016/j.wneu.2019.09.119.
- 21. West JB. Galen and the beginnings of Western physiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014; 307(2): L121-8. doi: 10.1152/ajplung.00123.2014.
- 22. Aligabi Z. Reflections on Avicenna's impact on medicine: His reach beyond the middle east. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2020; 10(4): 310-2. doi: 10.1080/20009666.2020.1774301.
- 23. Kahl O. The prolegomena to Sabur Ibn Sahl's small dispensatory. *J Semitic Studies* 2012; 57(1): 145-63. doi: 10.1093/jss/fgf037.
- 24. Cerda LJ. Moisés Maimónides, "médico de príncipes, príncipe de los médicos". *Rev Chil Infectol* [Internet] 2009; 26(4): 370-3 [citado 26 May 2026]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000500013&Ing=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000500013>.
- 25. Laín Entralgo P. *Vida y obra de Paracelso (lección escolar)*. Archivos Iberoamericanos de Historia de la Medicina. 1951; III(2): 519-52 [citado 26 May 2026]. Edición digital disponible en: Biblioteca Virtual Miguel de Cervantes, 2017 <https://www.cervantesvirtual.com/research/vida-y-obra-de-paracelso-leccion-escolar-786306/a99499b0-ab59-4bc8-88bc-33da6bcf8fd9.pdf>.
- 26. Difford S. The life and times of aqua vitae. *Difford's Guide: Spirits & Cocktails Encyclopedia*. s. f. [consultado 27 May 2026]. Disponible en: <https://www.diffordsguide.com/encyclopedia/407/bws/the-life-and-times-of-aqua-vitae>.
- 27. Moosavizadeh A, Ghaffari F, Mosavat SH, Zargaran A, Mokri A, Faghihzadeh S, Naseri M. The medieval Persian manuscript of Afy-nieh: The first individual treatise on the opium and addiction in history. *J Integr Med* 2018; 16(2):77-83. doi: 10.1016/j.joim.2018.02.004.
- 28. Young P, Ipiña MA, Mazza Elizalde DC. Thomas Sydenham (1624-1689), a casi 400 años de su nacimiento. *Rev Front Med* 2023; (02): 0122-0133. doi: 10.31954/RFEM/202302/0122-0133.
- 29. DEA Museum. La Grippe Bottle [Internet]. Arlington: Drug Enforcement Administration Museum and Visitors Center; 2021 [consultado 26 May 2026]. Disponible en: <https://museum.dea.gov/exhibits/online-exhibits/cannabis-coca-and-poppy-natures-addictive-plants/opium-poppy>.
- 30. Science Museum. The Addictive History of Medicine: Opium – 'The Poor Child's Nurse' [Internet]. Londres: Science Museum Blog; 2019 [consultado el 26 May 2026]. Disponible en: <https://blog.sciencemuseum.org.uk/the-addictive-history-of-medicine-opium-the-poor-childs-nurse/>.
- 31. Boyd EM, MacLachlan ML. The expectorant action of Paregoric. *Can Med Assoc J* 1944; 50(4): 338-44.
- 32. Sertürner F. Über das Morphinum, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. *Annalen der Physik* 1817; 55(1), 56-89. doi: 10.1002/andp.18170550104.
- 33. Krishnamurti C, Rao SC. The isolation of morphine by Sertur-ner. *Indian J Anaesth* 2016; 60(11): 861-2. doi: 10.4103/0019-5049.193696.
- 34. Puerto Sarmiento J. *La triaca magna*. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2009 [consultado 27 May 2026]. 110 p. Disponible en: <https://www.ranf.com/wp-content/uploads/academicos/discursos/numero/puerto.pdf>.
- 35. Paracelsus. *The Hermetic and Alchemical Writings of Aureolus Philippus Theophrastus Bombast, of Hohenheim*. Waite AE, ed. London: James Elliott and Co.; 1894. Vol. 1. Disponible en: <https://ia800508.us.archive.org/11/items/hermeticalchemic00para/hermeticalchemic00para.pdf>.
- 36. Martindale W, Westcott WW. *The Extra Pharmacopoeia of Martindale and Westcott*. 11th ed. London: HK Lewis; 1904. p. 383-7. Disponible en: <https://ia601609.us.archive.org/3/items/b23983462/b23983462.pdf>.
- 37. Sydenham T. *The Whole Works of That Excellent Practical Physician, Dr. Thomas Sydenham*. 7th ed. Pechey J, translator. London: J Darby; 1717.
- 38. Dover T. *The Ancient Physician's Legacy to His Country: Being What He Has Collected Himself in Forty-Nine Years Practice*. London: A Bettesworth and C Hitch; 1732. Disponible en: <https://wellcomecollection.org/works/t9z5zcan>.
- 39. Holmes OW. Currents and Counter-currents in Medical Science. An Address Delivered Before the Massachusetts Medical Society, May 30, 1860. Boston: Ticknor and Fields; 1861. Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/catalog.nlm.nlmuid-62720570R-bk>.
- 40. Carod Artal FJ. Síndromes neurológicos asociados con el consumo de plantas y hongos con componente tóxico (II). *Rev Neurol* 2003; 36(10): 951-60.