VOLUMEN 48
XXXI Verano De la Ciencia
ISSN 2395-9797
www.jovenesenlaciencia.ugto.mx

Efecto de la administración intraperitoneal de buprenorfina sobre la glucemia en ratones BALB/c

Effect of intraperitoneal administration of buprenorphine on blood glucose in BALB/c mice

Melisa García García, Dania Alexa Moreno Aguirre, Mónica Arlette Camarillo Manzo, Paulina Palafox González, Minerva Martínez Alfaro, Yolanda Alcaraz Contreras*

[1]Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Guanajuato, México.

*yolaalca@ugto.mx

Resumen

Los opioides son un grupo de fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de dolor. Diversos estudios experimentales y de farmacovigilancia han reportado que algunos opioides modifican los niveles de glucosa en sangre. La buprenorfina es un opioide semisintético muy utilizado como analgésico y en el tratamiento del trastorno por consumo de opioides. Su efecto sobre analgesia está bien caracterizado, sin embargo, no hay información sobre su posible influencia en la modificación de la glucosa sanguínea. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de dos dosis de buprenorfina administrada por vía intraperitoneal sobre los niveles de glucosa en ratones. Se utilizaron ratones BALB/c distribuidos en un grupo control tratado con solución salina fisiológica y dos grupos experimentales que recibieron dosis de 1 y 2 mg/kg de buprenorfina. Los niveles de glucosa se determinaron antes de la administración y a las 0.5, 1, 2, 3, 4 y 6 horas posteriores al tratamiento. Los resultados se expresaron como el porcentaje de cambio de glucosa respecto al valor basal. Se encontró que ambas dosis de buprenorfina produjeron un incremento transitorio inicial de la glucosa y posteriormente una disminución progresiva de los niveles de glucosa siendo más intensa en el grupo que fue tratado con la dosis más alta. Estos resultados indican que la buprenorfina modifica la homeostasis de glucosa de forma dependiente de la dosis y del tiempo.

Palabras clave: buprenorfina, opioides, hipoglucemia, glucosa sanguínea.

Introducción

La buprenorfina es un fármaco opioide semisintético, derivado de la tebaína, un alcaloide de la flor de amapola (*Papaver somniferum*), de bajo peso molecular y muy lipofílico (Aravindan *et al.,* 2025).

Perfil farmacológico y mecanismo de acción de la buprenorfina

En su perfil farmacológico la buprenorfina se caracteriza por ser un agonista parcial de los receptores opioides μ (mu), por los cuales presenta una alta afinidad y una lenta disociación. Además, actúa como antagonista de los receptores opioides κ (kappa) y actividad débil sobre los receptores δ (delta). Como antagonista, además de su gran afinidad, su disociación es lenta, lo que le confiere una acción prolongada. Dada la activación de este tipo de receptores se produce un efecto de analgesia, euforia y la depresión respiratoria, sin embargo, a diferencia de los agonistas completos como la morfina, su actividad intrínseca es menor, es decir, una vez unida al receptor, no es capaz de producir una activación máxima (Burillo-Putze & Miro, 2018). En consecuencia, conforme aumenta la dosis, se alcanza un punto en el que el efecto farmacológico, como la analgesia, deja de incrementarse de manera significativa, aun cuando se administren dosis mayores. Este fenómeno se conoce como efecto techo. Sin embargo, incrementar la dosis más allá de este punto no aporta un beneficio terapéutico proporcional y puede aumentar la probabilidad de presentar algunos efectos adversos, aunque esto depende del efecto evaluado y del perfil farmacológico del fármaco. En el caso de la buprenorfina, además, existe un efecto techo para la depresión respiratoria, lo que contribuye a que el riesgo de este efecto sea menor en comparación con agonistas opioides completos (Infantino *et al.,* 2021).

Además de su efecto analgésico, la buprenorfina presenta un efecto antihiperalgésico, una característica que la distingue de otros opioides. Aunque el mecanismo responsable de este efecto no se conoce por completo, se ha propuesto que puede estar relacionado con su acción antagonista sobre los receptores opioides κ. En contraste, durante el tratamiento crónico con opioides agonistas de estos receptores, la activación de estos receptores favorece procesos de sensibilización central y contribuye al desarrollo de hiperalgesia y tolerancia analgésica. En este contexto, se ha sugerido que el antagonismo de la buprenorfina puede contrarrestar estos mecanismos (Infantino *et al.,* 2021).

Aplicaciones terapéuticas de la buprenorfina

La buprenorfina es un analgésico usado para el tratamiento del dolor moderado a severo, esto según las características clínicas y necesidades del paciente (Webster *et al.,* 2020). En la actualidad, además de su uso como analgésico, la buprenorfina se ha consolidado como uno de los principales fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno por consumo de opioides, siendo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual la incluye como uno de los tratamientos más recomendados junto con el uso de metadona y naltrexona (Shulman *et al.,* 2019).

Estudios recientes han demostrado que reduce la depresión respiratoria causada por la exposición al fentanilo, lo que contribuye a reducir el riesgo de sobredosis en personas con trastorno por consumo de opioides (Aravindan *et al.,* 2025).

Este fármaco se encuentra disponible de forma sublingual y parenteral desde el año de 1970. Posteriormente, se introdujo la presentación transdérmica (Lalinde Ruiz *et al.,* 2023) y, en la actualidad, se encuentra disponible una inyección de buprenorfina de acción prolongada que dura un mes para prevenir su uso no autorizado y mejorar el cumplimiento terapéutico (Kosten & Haile, 2023).

Efectos adversos asociados al uso de buprenorfina

Al igual que otros opioides, la buprenorfina puede producir diversos efectos adversos, los cuales están relacionados con la alta afinidad del fármaco por los receptores μ. Entre los más frecuentes se destacan mareos, náuseas, vómitos, sedación, depresión respiratoria, estreñimiento y aumento de la sudoración (Pande *et al.,* 2023). La intensidad y frecuencia de estos efectos puede variar según la vía de administración y la dosis utilizada durante el tratamiento, lo que determina diferencias en el perfil de toxicidad.

Efectos de los opioides sobre la regulación de la glucosa sanguínea

Además de estos efectos ampliamente descritos, ha surgido el interés por las alteraciones metabólicas que puedan verse involucradas con el uso de opioides, como la regulación de la glucosa sanguínea. Se ha reportado que la administración intracerebroventricular de agonistas opioides como la morfina y la β-endorfina en modelos murinos produce un incremento en los niveles de glucosa en sangre. Este efecto sugiere que la activación de los receptores opioides a nivel central puede desencadenar respuestas neuroendocrinas y autonómicas capaces de modificar la homeostasis glucémica (S. H. Park *et al.,* 2010).

Asimismo, se han demostrado que el uso de opioides conduce a un mayor consumo de alimentos ricos en grasas y azúcares. Un estudio realizado entre 1988 y 2000, en autopsias realizadas a usuarios de opioides, se observó una elevada proporción de individuos con sobrepeso. Específicamente, se encontró que el 36% de los consumidores de heroína y el 43.1% de los usuarios de metadona presentaban sobrepeso (Mysels & Sullivan, 2018). Estos hallazgos sugieren que la activación prolongada del sistema opioide podría estar asociada con modificaciones en el metabolismo energético y la composición corporal, aunque los mecanismos involucrados son complejos y pueden estar influenciados por diversos factores relacionados con el consumo crónico de opioides, el estilo de vida y el estado nutricional.

Diversos estudios de farmacovigilancia han reportado que algunos opioides pueden provocar una disminución de la glucosa en sangre, por ejemplo, se han descrito casos en los que se asocia el uso de tramadol, un

analgésico opioide, con la aparición de episodios de hipoglucemia. A partir del análisis de estos reportes, se encontró que el tramadol presentó una mayor frecuencia de reportes de hipoglucemia, incluso después de excluir a pacientes que recibían medicamentos hipoglucemiantes, lo que sugiere que este efecto podría estar relacionado con la acción farmacológica del propio fármaco (De Canecaude *et al.,* 2021).

Asimismo, un estudio realizado en pacientes hospitalizados con dolor oncológico y que han sido administrados con opioides como metadona, presentaron hipoglucemia en una tasa diaria de 6.9%, mientras que los días sin exposición al fármaco la tasa diaria fue de 3.2%. Este efecto se presentó por igual tanto en pacientes que fueron administrados con metadona vía oral como intravenosa (Flory *et al.,* 2016).

Evidencia sobre el efecto de la buprenorfina sobre la homeostasis glucémica

No obstante, gran parte de la evidencia disponible se centra en fármacos agonistas completos, como lo son la morfina, metadona u oxicodona. Diversos estudios han demostrado que estos fármacos pueden inducir alteraciones metabólicas que afectan la homeostasis glucémica, sin embargo, los efectos observados difieren entre ellos, reportándose tanto episodios de hiperglucemia como de hipoglucemia, dependiendo del opioide, la dosis administrada y el modelo experimental o clínico evaluado. La información disponible sobre la buprenorfina en la regulación de la glucosa en sangre es limitada, ya que se conoce poco acerca del impacto que este agonista parcial tiene sobre los receptores opioides, así como en la homeostasis glucémica, tanto en modelos animales como en casos clínicos. Por ello se resalta la necesidad de ampliar el conocimiento sobre su perfil farmacológico, con el fin de contribuir a un uso más seguro de este fármaco en la práctica clínica.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de dos dosis de buprenorfina administradas por vía intraperitoneal sobre los niveles de glucosa sanguínea en ratones.

Metodología

Se utilizaron 24 ratones BALB/c hembra con peso corporal entre 28 y 34 g. Los animales se mantuvieron bajo las mismas condiciones de alojamiento estándar del bioterio de la División de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad de Guanajuato. El proyecto fue aprobado por el comité interno para el cuidado y uso de los animales de laboratorio CEPIUG-P21-2023.

Los animales fueron distribuidos en tres grupos experimentales: El grupo 1, fue el grupo control, al que se le administró solución salina al 0.9% por vía intraperitoneal (i.p). El grupo 2 fue tratado con buprenorfina a una dosis de 1 mg/kg vía i.p. El grupo 3 fue tratado con buprenorfina a una dosis de 2 mg/kg vía i.p. Se utilizó buprenorfina inyectable en solución de 0.3 mg/mL.

Los animales fueron sometidos a un ayuno de 2 horas previo a la administración del tratamiento. La determinación de glucosa se realizó durante un periodo de seis horas, realizando mediciones a las 0, 0.5, 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la administración.

Para la obtención de la muestra sanguínea se realizó un pequeño corte (<2mm) en la punta de la cola utilizando una navaja estéril. La concentración de glucosa en sangre se determinó utilizando un glucómetro Accu-Chek® Performa (Roche Diagnostics), junto con tiras reactivas específicas para el equipo, siguiendo las instrucciones del fabricante para garantizar la precisión y confiabilidad de las determinaciones. El glucómetro presenta un intervalo de medición de 10 a 600 mg/dL.

Para el análisis de los datos, los valores de glucosa obtenidos en cada tiempo de medición se expresaron como porcentaje de cambio respecto al valor basal de cada animal, calculado mediante la siguiente ecuación:

$$\%\ Cambio\ de\ glucosa = \frac{Glucosa_t - Glucosa_0}{Glucosa_0} \times 100$$

donde $Glucosa_t$ representa el valor de glucosa determinada en cada tiempo de evaluación y $Glucosa_0$ el valor de glucosa basal previa a la administración del tratamiento.

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el software InVivoStat versión 5.1.0, diseñado para el análisis estadístico de estudios in vivo. Se realizó un análisis paramétrico de medidas repetidas (Repeated Measures Parametric Analysis) para evaluar los efectos del tratamiento, del tiempo y de su interacción sobre los niveles de glucosa sanguínea. Previamente, se verificó el cumplimiento del supuesto de normalidad mediante un gráfico de probabilidad normal (Normal Probability Plot) y se compararon diferentes estructuras de covarianza con el fin de seleccionar el modelo que mejor se ajustara a los datos. Los resultados se expresan como medias ajustadas (Least Square Means) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, y se consideró significancia estadística cuando $p < 0.05$.

Resultados

La administración de buprenorfina produjo cambios en los niveles de glucosa de forma dependiente del tiempo y de la dosis. Figura 1. En los 30 minutos posteriores a la administración de la buprenorfina, se observó que ambas dosis provocaron un incremento transitorio de la glucosa sanguínea con respecto al grupo control y al valor basal de glucosa. Este aumento fue más pronunciado en el grupo que recibió buprenorfina 1 mg/kg, alcanzando diferencias estadísticamente significativas. Posteriormente, ambas dosis mostraron una disminución progresiva de la glucosa sanguínea; sin embargo, el grupo tratado con 2 mg/kg de buprenorfina presentó un descenso de mayor magnitud, con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control y al valor basal, alcanzando reducciones superiores al 50 % al final del periodo de observación.

Al comparar ambas dosis de buprenorfina sobre el descenso de glucosa, se observó que ambas dosis comenzaron a descender los niveles de glucosa en sangre; sin embargo, el grupo tratado con 2 mg/kg presentó una disminución más pronunciada, mostrando diferencias significativas con respecto a la dosis de 1 mg/kg en las horas 1, 2 y 6. A pesar de que entre las 3 y 4 h no se detectaron diferencias estadísticas entre ambas dosis, la tendencia observada indica que la administración de 2 mg/kg produjo una respuesta de hipoglucemia en mayor magnitud que la dosis de 1 mg/kg durante la mayor parte del periodo de evaluación.

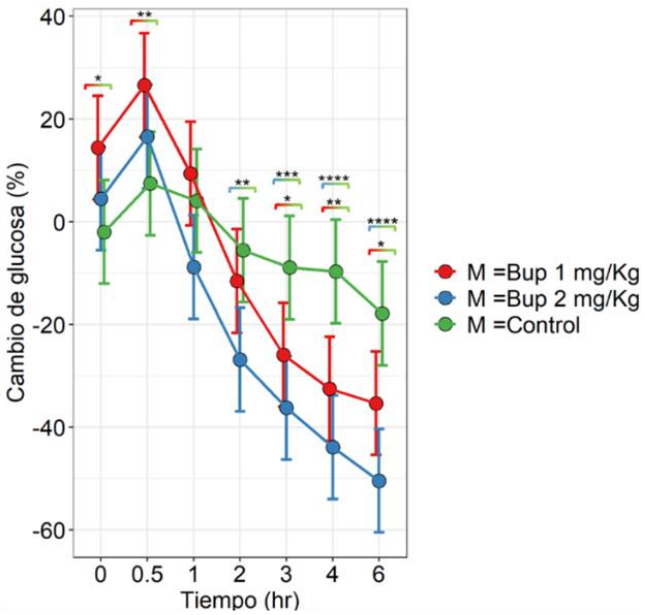

Figura 1. Porcentaje de cambio de glucosa sanguínea durante las 6 horas posteriores a la administración del tratamiento. Control, es el grupo de ratones que fueron tratados con solución salina al 0.9%. Bup 1 mg/kg, corresponde al grupo tratado con buprenorfina 1 mg/kg. Bup 2 mg/kg, corresponde al grupo tratado con buprenorfina 2 mg/kg.

Por otro lado, el análisis mediante un modelo lineal mixto mostró un efecto significativo de la dosis administrada ($F = 5.64$; $p = 0.0125$), del tiempo de evaluación ($F = 77.022$; $p < 0.0001$) y de la interacción de ambos parámetros ($F = 7.05$; $p < 0.0001$). Estos resultados indican que los niveles de glucosa en sangre fueron modificados tanto por la dosis de buprenorfina administrada como por el tiempo transcurrido posterior a la administración. Además, la interacción entre ambos factores evidencia que el efecto de la buprenorfina sobre la glucemia no fue constante durante el periodo evaluado, sino que varió con el tiempo.

Discusión

En el presente trabajo se observó que la administración intraperitoneal de buprenorfina modificó significativamente la homeostasis glucémica en ratones BALB/c, evidenciándose un efecto dependiente de la dosis y del tiempo posterior a la administración. Durante la fase inicial de evaluación, ambas dosis de buprenorfina produjeron un incremento transitorio de la glucosa sanguínea, siendo más evidente en el grupo tratado con 1 mg/kg. Posteriormente, los ratones tratados con 2 mg/kg presentaron una disminución progresiva y de mayor magnitud de los niveles de glucosa, lo que sugiere una respuesta bifásica caracterizada por hiperglucemia inicial seguida de hipoglucemia dependiente de la dosis. Los cambios observados coinciden con evidencia previa que indica que el sistema opioide participa en la regulación del metabolismo de la glucosa. Park *et al.,* (2010) demostraron que la administración aguda de morfina y β-endorfina en ratones incrementó rápidamente los niveles de glucosa, apoyando la idea de que la activación opioide puede inducir alteraciones inmediatas en la regulación glucémica. De manera similar, estudios en ratones BALB/c han mostrado que los opioides endógenos participan en la hiperglucemia inducida por estrés, ya que el bloqueo de receptores con naltrexona reduce esta respuesta (Surwit *et al.,* 1989). Estos hallazgos podrían explicar el aumento inicial observado tras la administración de buprenorfina.

Por otro lado, la disminución posterior de glucosa observada principalmente con la dosis de 2 mg/kg sugiere que la respuesta metabólica a la buprenorfina depende de la dosis administrada y del tiempo de exposición. Wu *et al.,* (2025) demostraron que la activación de receptores μ-opioides en ratones modifica la secreción de insulina estimulada por glucosa, altera la sensibilidad a insulina y modifica la expresión de genes gluconeogénicos hepáticos. Estos hallazgos indican que la activación de receptores μ pueden alterar la homeostasis glucémica mediante diversos mecanismos, aunque su contribución específica en la fase de hipoglucemia observada en nuestro estudio requiere de mayor investigación. Además, se ha descrito que el uso prolongado de opioides puede alterar la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y reducir la producción de cortisol, lo que constituye otro mecanismo potencial de desregulación metabólica (Patel & Ben-Shlomo, 2024). La variabilidad en los efectos de los opioides sobre la glucemia también ha sido reportada en otros modelos experimentales. Aldiwan et al. (2015) reportaron que la administración repetida de dosis altas de tramadol, en ratas, produjo una disminución significativa de la glucosa, lo que sugiere que algunos opioides pueden inducir cambios comparables en la variabilidad de los efectos sobre la glucosa sanguínea.

En contraste, otros trabajos señalan que opioides como la morfina pueden inducir hiperglucemia en ciertos modelos murinos, lo que resalta que el efecto depende del tipo de opioide, la dosis, la cepa y el estado fisiológico (Surwit *et al.,* 1989). La buprenorfina, con su perfil farmacológico complejo, alta afinidad por receptores μ y actividad sobre κ y δ podría generar efectos distintos a los observados con agonistas completos como la morfina, lo que explicaría la combinación de respuestas hiperglucemiantes e hipoglucemiantes.

En conjunto, estos hallazgos sugieren que la buprenorfina no produce un efecto único sobre la glucemia, sino una respuesta dinámica caracterizada por una fase inicial de hiperglucemia seguida de una disminución dependiente de la dosis. Estos resultados contribuyen a sustentar la posible participación del sistema opioide en la regulación metabólica y resaltan la importancia de considerar la dosis, el tiempo de exposición y el contexto fisiológico al evaluar los efectos metabólicos de los opioides.

Conclusiones

La administración intraperitoneal de buprenorfina en ratones BALB/c produjo alteraciones significativas en la glucemia, mostrando un efecto dependiente de la dosis y del tiempo. Ambas dosis provocaron un incremento transitorio de los niveles de glucosa y posteriormente una disminución marcada de la glucosa sanguínea. Estos hallazgos contribuyen a considerar la participación de los receptores opioides no únicamente en el efecto analgésico, sino que también pueden estar involucrados en la homeostasis de glucosa.

Referencias

Aldiwan, M. A., Alzobidy, D. M. H., & Younis, M. A. (2015). The effect of Tramadol on some blood and biochemical parameters of male rats (Rattus norvegicus). Baghdad Science Journal, 12(3), 496–502. https://doi.org/10.21123/bsj.2015.12.3.496-502

Aravindan, L., Velu, S., Sivam, I., Sivam, S., Tallapaneni, P. S., Ressler, R., Marks, M., Venkataramanan, R., Radhakrishnan, R., & Sadhasivam, S. (2025). Pharmacogenomics of buprenorphine - a narrative review. In Pharmacogenomics (Vol. 26, Numbers 7–9). https://doi.org/10.1080/14622416.2025.2546770

Burillo-Putze, G., & Miro, O. (2018). Opioides. In J. E. Tintinalli, J. S. Stapczynski, O. J. Ma, D. M. Yealy, G. D. Meckler, & D. M. Cline (Eds.), Medicina de urgencias (8th ed., 186). McGraw-Hill Education.

De Canecaude, C., Rousseau, V., Sommet, A., & Montastruc, J. (2021). Tramadol-induced hypoglycemia: A pharmacovigilance study. Fundamental & Clinical Pharmacology, 35(5), 933–936. https://doi.org/10.1111/fcp.12655

Flory, J. H., Wiesenthal, A. C., Thaler, H. T., Koranteng, L., & Moryl, N. (2016). Methadone Use and the Risk of Hypoglycemia for Inpatients With Cancer Pain. Journal of Pain and Symptom Management, 51(1), 79-87.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.08.003

Infantino, R., Mattia, C., Locarini, P., Pastore, A. L., Maione, S., & Luongo, L. (2021). Buprenorphine: Far beyond the “ceiling.” Biomolecules, 11(6). https://doi.org/10.3390/biom11060816

Kosten, T. R., & Haile, C. N. (2023). Trastornos por consumo de opioides. In D. L. Longo, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson, J. Loscalzo, S. M. Holland, & C. A. Langford (Eds.), Harrison. Principios de Medicina Interna (22nd ed., 467). McGraw Hill.

Lalinde Ruiz, J. C., Duarte Mesa, B. S., Salcedo Gamarra, M. J., Murgas Cañas, C. H., Contreras Diart, C. E., Barón Avila, M. Y., Buendia Gomez, A. F., & Chacón Guerra, M. A. (2023). Uso de Buprenorfina y Dexmedetomidina en Paciente Crítico. Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, 7(5), 1127–1144. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i5.7791

Mysels, M. M. D. J., & Sullivan, M. P. M. A. (2018). The relationship between opioid and sugar intake: Review of evidence and clinical applications. Journal of Opioid Management, 6(6), 445–452. https://doi.org/10.5055/jom.2010.0043

Pande, L. J., Arnet, R. E., & Piper, B. J. (2023). An Examination of the Complex Pharmacological Properties of the Non-Selective Opioid Modulator Buprenorphine. In Pharmaceuticals (Vol. 16, Number 10). https://doi.org/10.3390/ph16101397

Park, S.-H., Sim, Y.-B., Kang, Y.-J., Kim, S.-M., Lee, J.-K., Jung, J.-S., & Suh, H.-W. (2010). Characterization of blood glucose level regulation in mouse opioid withdrawal models. Neuroscience Letters, 476(3), 119–122. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.014

Patel, E., & Ben-Shlomo, A. (2024). Opioid-induced adrenal insufficiency: diagnostic and management considerations. Frontiers in Endocrinology, 14. https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1280603

Shulman, M., Wai, J. M., & Nunes, E. V. (2019). Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview. In CNS Drugs (Vol. 33, Number 6). https://doi.org/10.1007/s40263-019-00637-z

Surwit, R. S., McCubbin, J. A., Kuhn, C. M., Cochrane, C., & Feinglos, M. N. (1989). Differential glycemic effects of morphine in diabetic and normal mice. Metabolism, 38(3), 282–285. https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90089-9

Tudurí, E., Beiroa, D., Stegbauer, J., Fernø, J., López, M., Diéguez, C., & Nogueiras, R. (2016). Acute stimulation of brain mu opioid receptors inhibits glucose-stimulated insulin secretion via sympathetic innervation. Neuropharmacology, 110, 322–332. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.08.005

Webster, L., Gudin, J., Raffa, R. B., Kuchera, J., Rauck, R., Fudin, J., Adler, J., & Mallick-Searle, T. (2020). Understanding buprenorphine for use in chronic pain: Expert opinion. Pain Medicine (United States), 21(4). https://doi.org/10.1093/PM/PNZ356