

**Programa de
Farmacología
Molecular y Clínica
ICBM**



ANALGESICOS II

Dr. Ramiro Zepeda I

Mini test

- Las Tres ramas productivas de mayor ganancia
- Paciente de 45 años con dolor en región dorsal con vesículas dolorosas.
 - Dg: herpes zoster
 - Tratamiento?
- Paciente de 62 años, con un dolor lumbar asociado a esfuerzo físico que se irradia a extremidad
 - Dg: hernia nucleo pulposo
 - Tratamiento: lyrica® 1 c/24 hr v.o. por un mes
 - Costo del tratamiento

Mini test

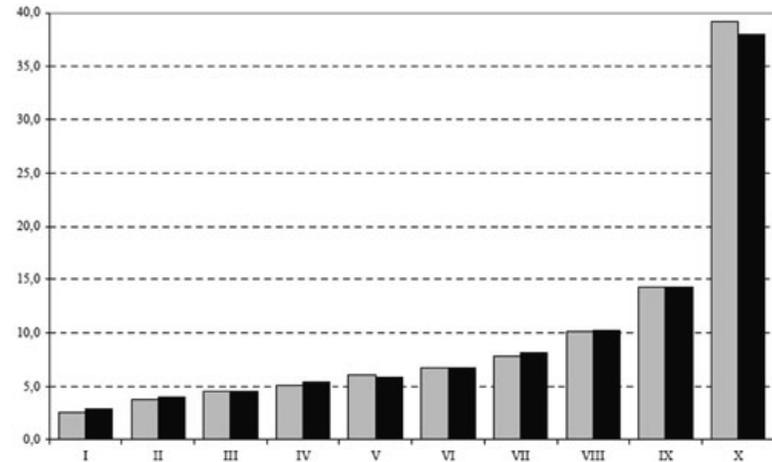
Sueldo promedio	250.000
ej: Medicina	1.700.000
Ingeniería	1.200.000
Enfermería	800.000
Jose de Gregorio	12.500.000
Jose Luis Mardones	11.300.000

Jubilación promedio	78.000
	120.000

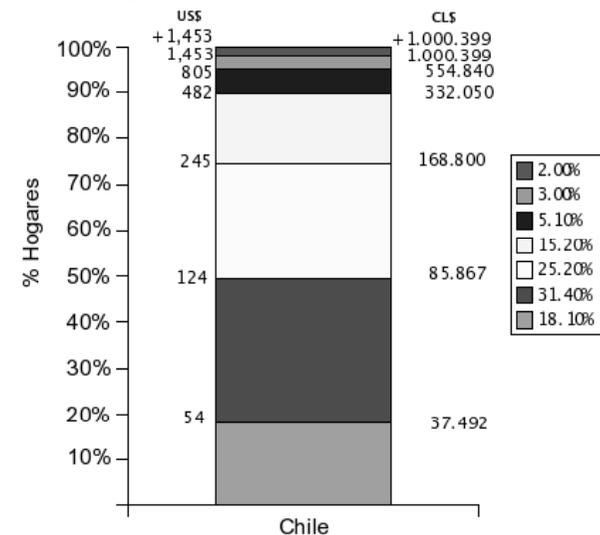
Paracetamol+Diclofenaco 75 **5.000**

Paracetamol+tramal **11.000**

Celecoxib
20.000



Chile: Grupos de Ingresos (2003)
Segun ingreso mensual per capita de los hogares



Fuente: MIDEPLAN, encuesta CASEN 2003
1US\$ = 688CL\$ (2003) (Segun: <http://kompass.cl/valordolar>)

Clasificación de Analgésicos

1. Opioides

- 👍 sin efecto techo, excepto agonistas parciales y agonistas/antagonistas

2. No-opioides

- 👍 AINEs: efecto techo

3. Analgésicos adyuvantes o co-analgésicos

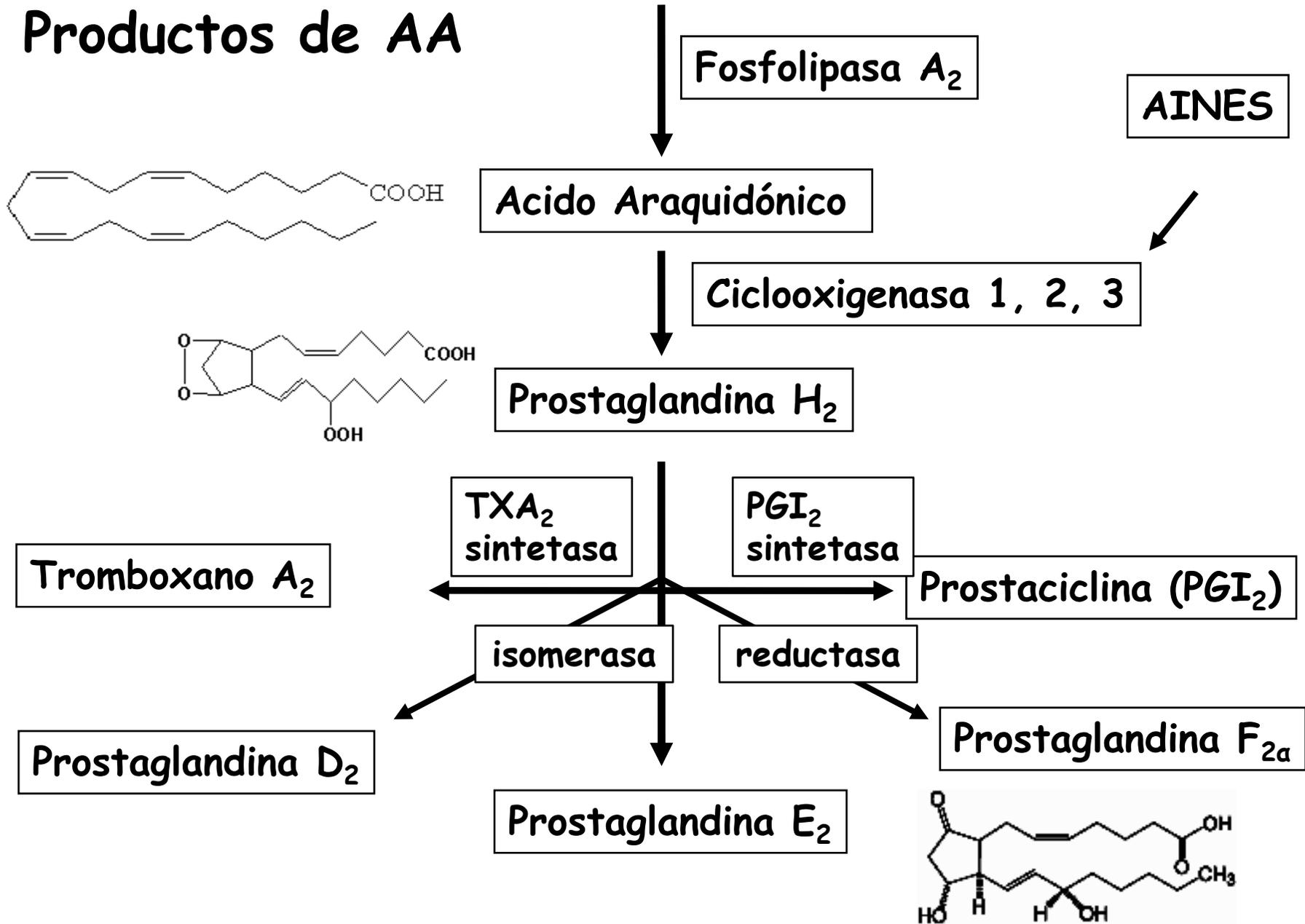
- 👍 canabinoides
- 👍 antidepresivos tricíclicos
- 👍 antiepilépticos
- 👍 esteroides anti-inflamatorios
- 👍 calcitonina
- 👍 bisfosfonatos

4. Analgésicos emergentes

AINES

Fosfolípidos de Membrana

Productos de AA



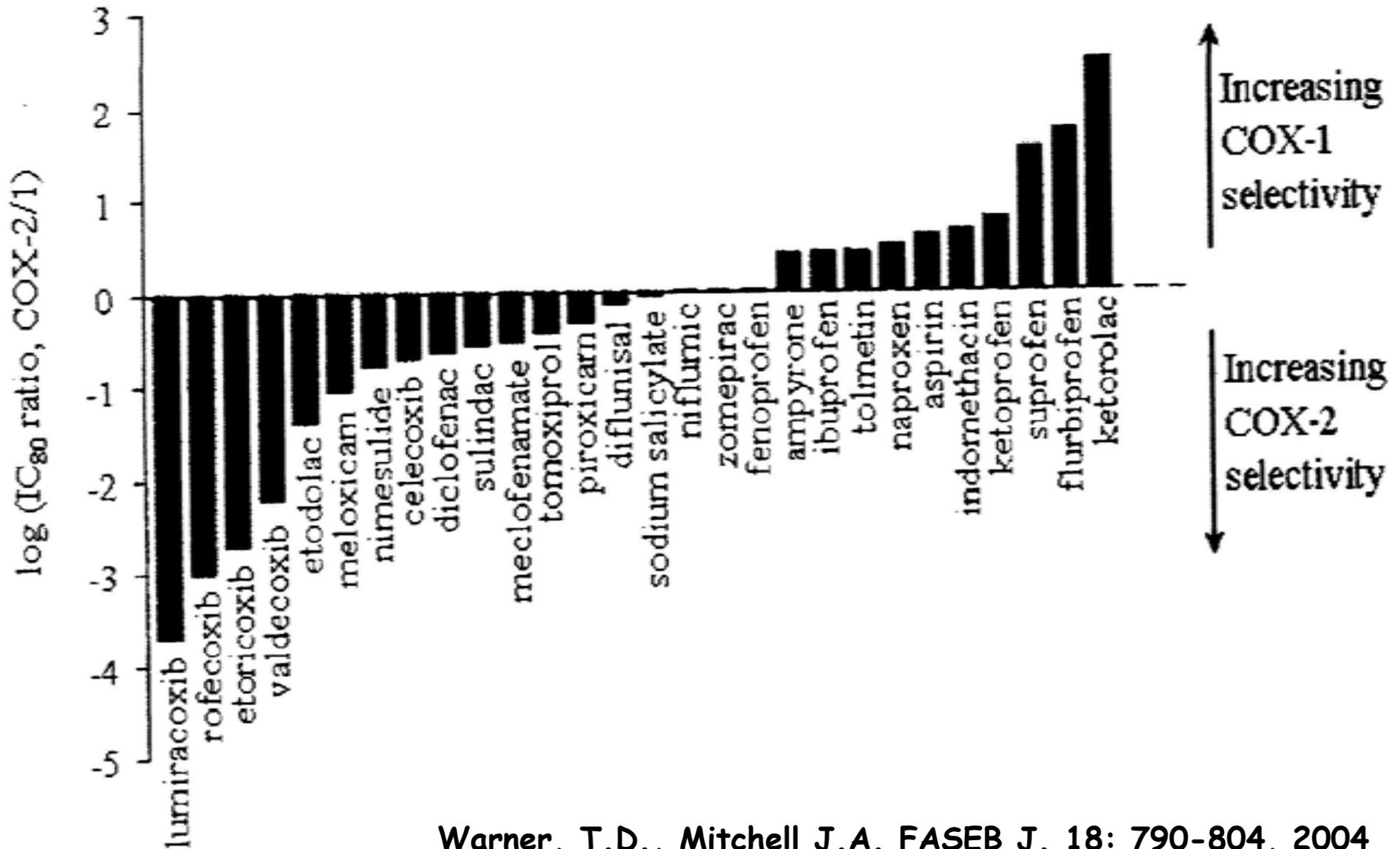
Farmacodinamia de AINES

- Inhibición de biosíntesis de prostaglandinas
- Inhiben ciclooxigenasa (prostaglandina sintetasa)
 - la isoforma COX-2 media la síntesis celular de prostaglandinas en células injuriadas); la isoforma COX-1 es constitutiva y media la síntesis de prostaglandinas en otras células.
 - AINES tienen selectividad variable para COX-1 y COX-2
 - Corticosteroides pueden inhibir selectivamente la COX-2 y la fosfolipasa A₂

Paracetamol y COX-3

- La nueva isoforma de la ciclooxigenasa, COX-3, contiene 30-34 aminoácidos adicionales y se expresa selectivamente en el cerebro.

Selectividad de AINEs



Warner, T.D., Mitchell J.A. FASEB J. 18: 790-804, 2004

Clasificación de Analgésicos

1. Opioides

- 👍 sin efecto techo, excepto agonistas parciales y agonistas/antagonistas

2. No-opioides

- 👍 AINEs: efecto techo

3. Analgésicos adyuvantes o co-analgésicos

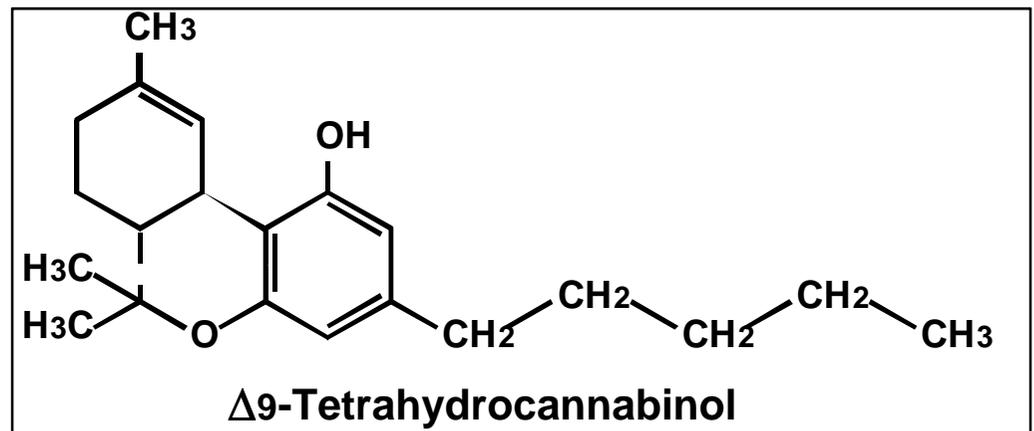
- 👍 canabinoides
- 👍 antidepresivos tricíclicos
- 👍 antiepilépticos
- 👍 esteroides anti-inflamatorios
- 👍 calcitonina
- 👍 bisfosfonatos

4. Analgésicos emergentes

Canabinoides

Canabinoides

- Compuestos farmacológicamente activos
- Más de 60 (delta-9-tetra-hydro cannabinol ($\Delta 9$ -THC), $\Delta 8$ -THC, cannabinol, etc.)



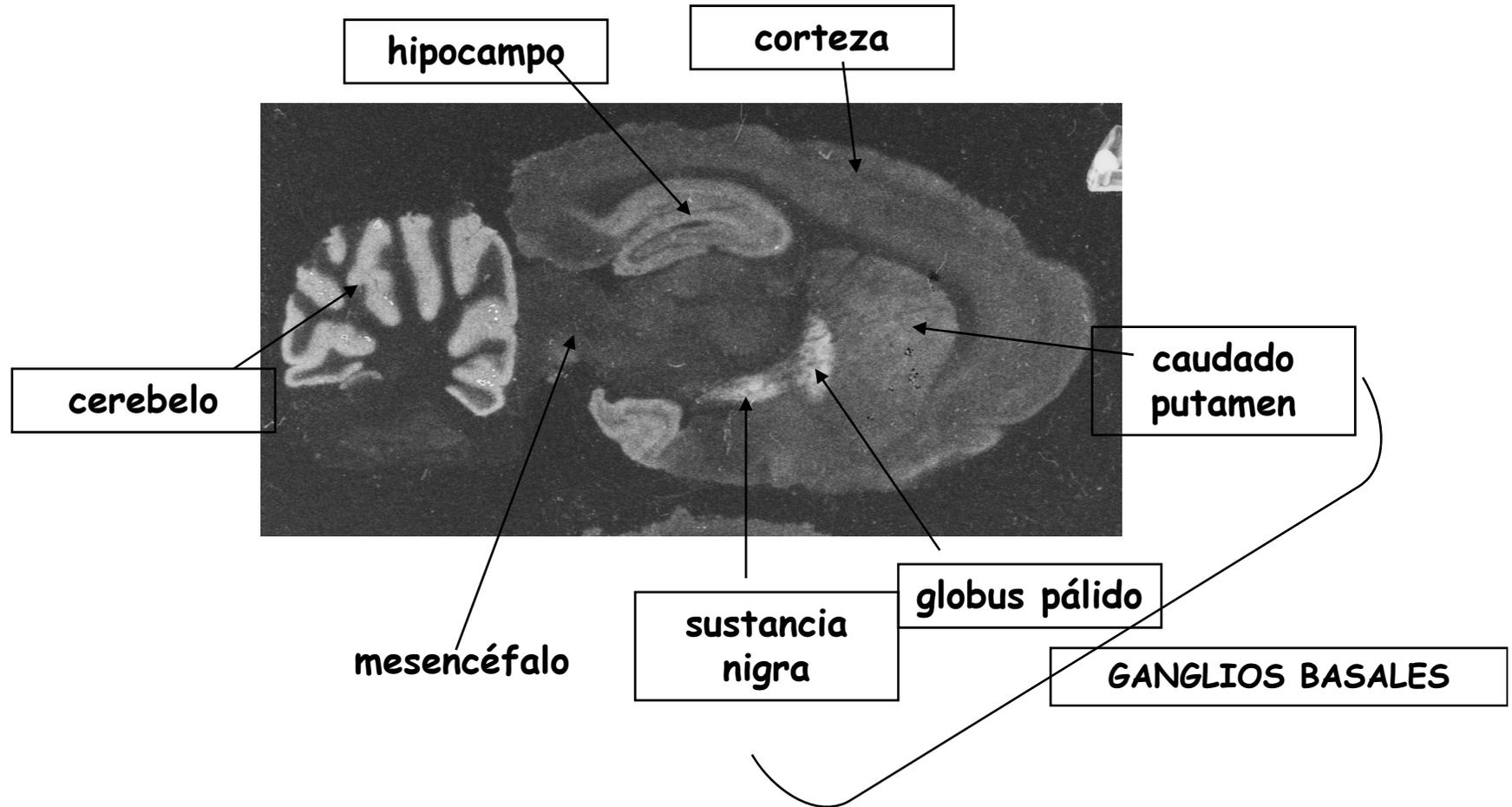
Canabinoides

Mecanismo de Acción

Los canabinoides, Δ THC y endocannabinoides inhiben la adenilato ciclasa (\downarrow AMPc) tanto en el cerebro como en la periferia, vía receptores canabinoides acoplados a proteína-G

- Inhiben también la corriente del canal de calcio tipo N, la cual puede afectar la regulación de la liberación de neurotransmisores

Distribución del receptor canabinoide CB1



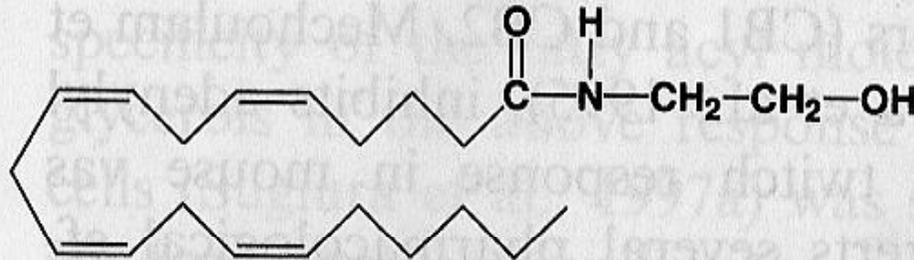
También en neuronas sensitivas periféricas

Canabinoides endógenos

- Ejercen acciones antinociceptivas similares a los opioides endógenos, especialmente en la analgesia inducida por stress
- Son producidos en áreas cerebrales involucradas en las emociones (componente emocional del dolor)
- Convergen a la estación de relevo de la PAG, donde también están presentes

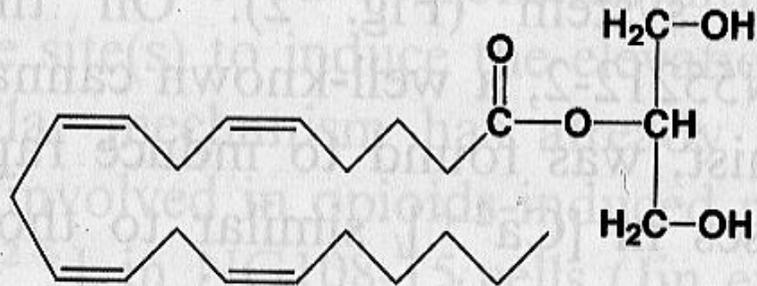
ENDOCANABINOIDES

Canabinoïdes endogènes



**N-Arachidonylethanolamine
(Anandamide)**

**ANANDAMIDA
(1992)**



**2-Arachidonoylglycerol
(2-AG)**

**2AG
(1995)**

Canabinoides endógenos

Anandamida

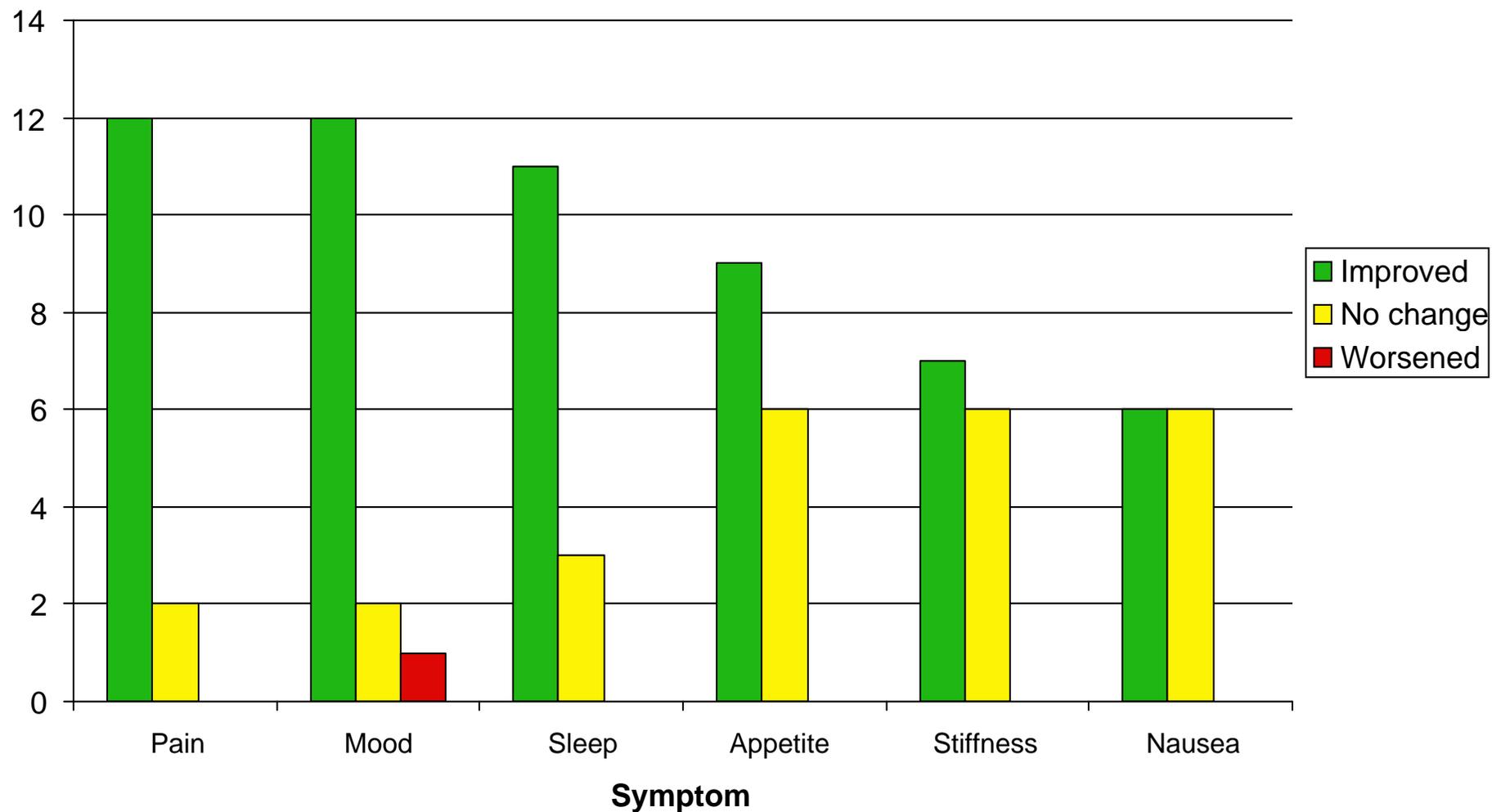
- del sánscrito: "éxtasis"
- derivado del ácido araquidónico (1992)
- acciones similares a canabinoides
 - inhibe AMPc vía receptor canabinoide
 - inhibe binding de canabinoides
 - sólo agonista parcial en CB-1
 - disminución actividad motora
 - efectos antinociceptivos

Canabinoides endógenos

2-araquidonil glicerol (2-AG)

- Agonista completo en CB-1. En cerebro está en mayores concentraciones que anandamida
- Se han encontrado compuestos adicionales no identificados

Figure 1: Perceived effectiveness of cannabis on symptoms among 15 chronic pain patients who use cannabis



Clasificación de Analgésicos

1. Opioides

- 👍 sin efecto techo, excepto agonistas parciales y agonistas/antagonistas

2. No-opioides

- 👍 AINEs: efecto techo

3. Analgésicos adyuvantes o co-analgésicos

- 👍 canabinoides
- 👍 antidepresivos tricíclicos
- 👍 antiepilépticos
- 👍 esteroides anti-inflamatorios
- 👍 calcitonina
- 👍 bisfosfonatos

4. Analgésicos emergentes

Antidepresivos tricíclicos (TCA)

- Usados tradicionalmente para manejar el dolor de la neuropatía diabética
- Múltiples mecanismos de acción → potenciación de mecanismos de inhibición descendente
- Pruebas clínicas controladas y meta-análisis demuestran el beneficio de los TCA (amitriptilina, nortriptilina, desipramina) en la neuropatía diabética
- Comienzo de analgesia es variable
 - efectos analgésicos son independientes de la actividad antidepresiva → dosis menores
- Mejoría de insomnio, ansiedad, depresión
- Desipramina y nortriptilina tienen menos efectos adversos

Antidepresivos Tricíclicos

- Inhiben recaptación de 5-HT y de NE
- Antagonistas A_1
- Antagonistas NMDA
- Liberan opioides endógenos
- Antagonistas muscarínicos
- Antagonistas histamínicos H_1 y H_2
- Antagonistas α -adrenérgicos
- Antagonistas $5-HT_{2A}$
- Bloquean canales $Na_v1.7$ en nociceptores
- Bloquean canales de Ca^{++}

Clasificación de Analgésicos

1. Opioides

- 👍 sin efecto techo, excepto agonistas parciales y agonistas/antagonistas

2. No-opioides

- 👍 AINEs: efecto techo

3. Analgésicos adyuvantes o co-analgésicos

- 👍 canabinoides
- 👍 antidepresivos tricíclicos
- 👍 antiepilépticos
- 👍 esteroides anti-inflamatorios
- 👍 calcitonina
- 👍 bisfosfonatos

4. Analgésicos emergentes

Antiepilépticos/Anticonvulsivantes

Gabapentina

Pregabalina (lyrica®)

Carbamazepina

Oxcarbazepam

Lamotrigina

Levotiracetam

Topiramato

Zonisamida

Tiagabina

Acido valproico

Moduladores de canales de Na⁺

Fenitoína
Carbamazepina
Valproato de sodio
Lamotrigina
Topiramato
Mexiletina
Lidocaina



Bloqueo canales de Na⁺
TTX-R en neuronas



Acciones antialodínicas

Clasificación de Analgésicos

1. Opioides

- 👍 sin efecto techo, excepto agonistas parciales y agonistas/antagonistas

2. No-opioides

- 👍 AINEs: efecto techo

3. Analgésicos adyuvantes o co-analgésicos

- 👍 canabinoides
- 👍 antidepresivos tricíclicos
- 👍 antiepilépticos
- 👍 esteroides anti-inflamatorios
- 👍 calcitonina
- 👍 bisfosfonatos

4. Analgésicos emergentes

Analgesia

Farmacología Emergente

Farmacología emergente

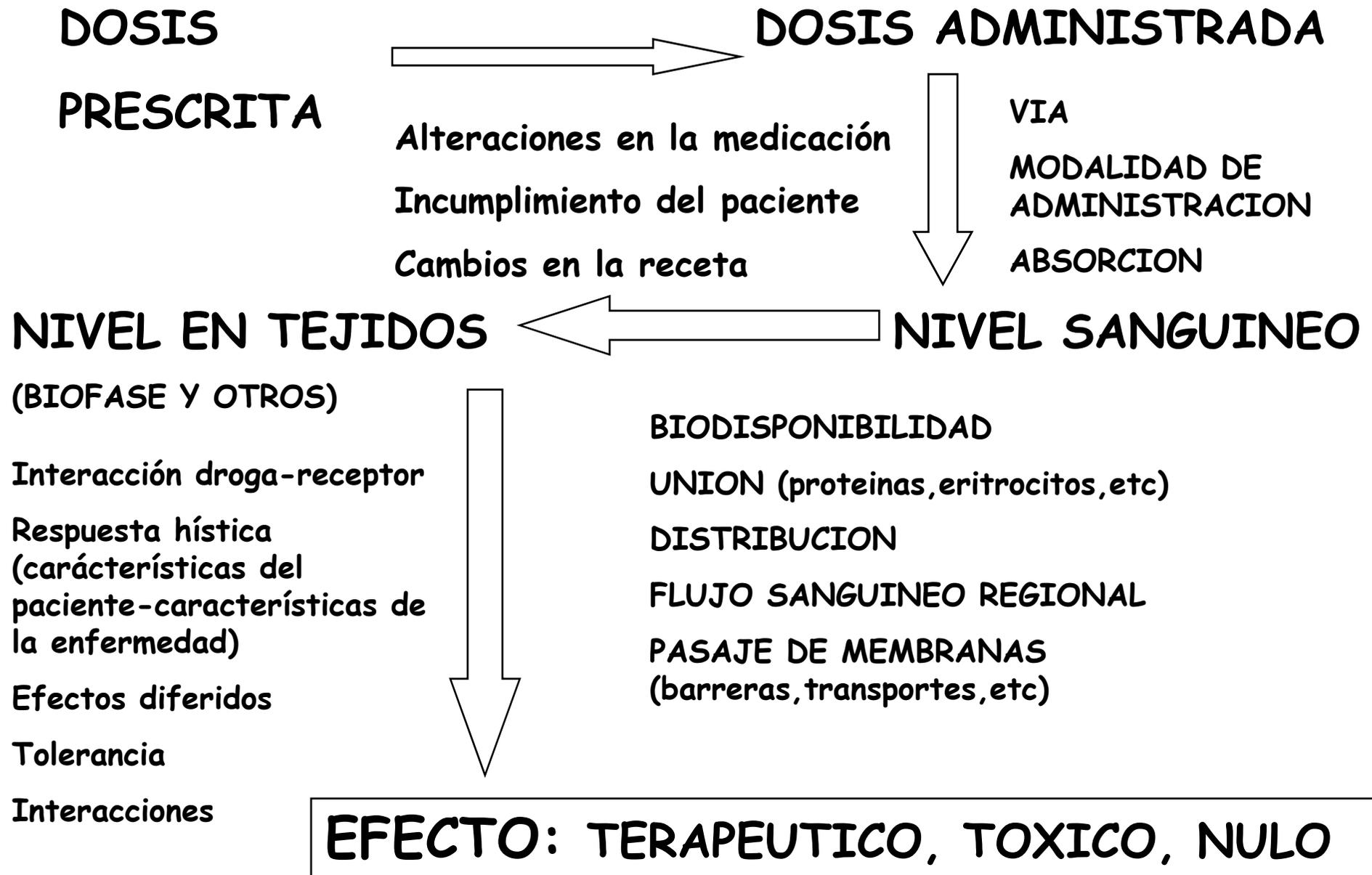
Nocicepción

Blancos analgésicos

- Canales de Na⁺ específicos de neuronas sensoriales resistentes a TTX (PN3, NAN)
- Receptores opioides
- Receptores vanilloides (resiniferatoxina, capsaicina)
- Subtipos de receptores de 5-HT
- Receptores adrenérgicos α_2
- Canales sensibles a protones (ASIC)
- Receptores de factor de crecimiento nervioso (NGF) TrKA
- Canales de Ca⁺⁺ tipo N (neuronales) y tipo T (transientes)
- Receptores de purina y canabinoides (CB₁)
- Receptores de adenosina A₁
- Receptores de Glutamato
- Receptores colinérgicos nicotínicos (Ach-N)

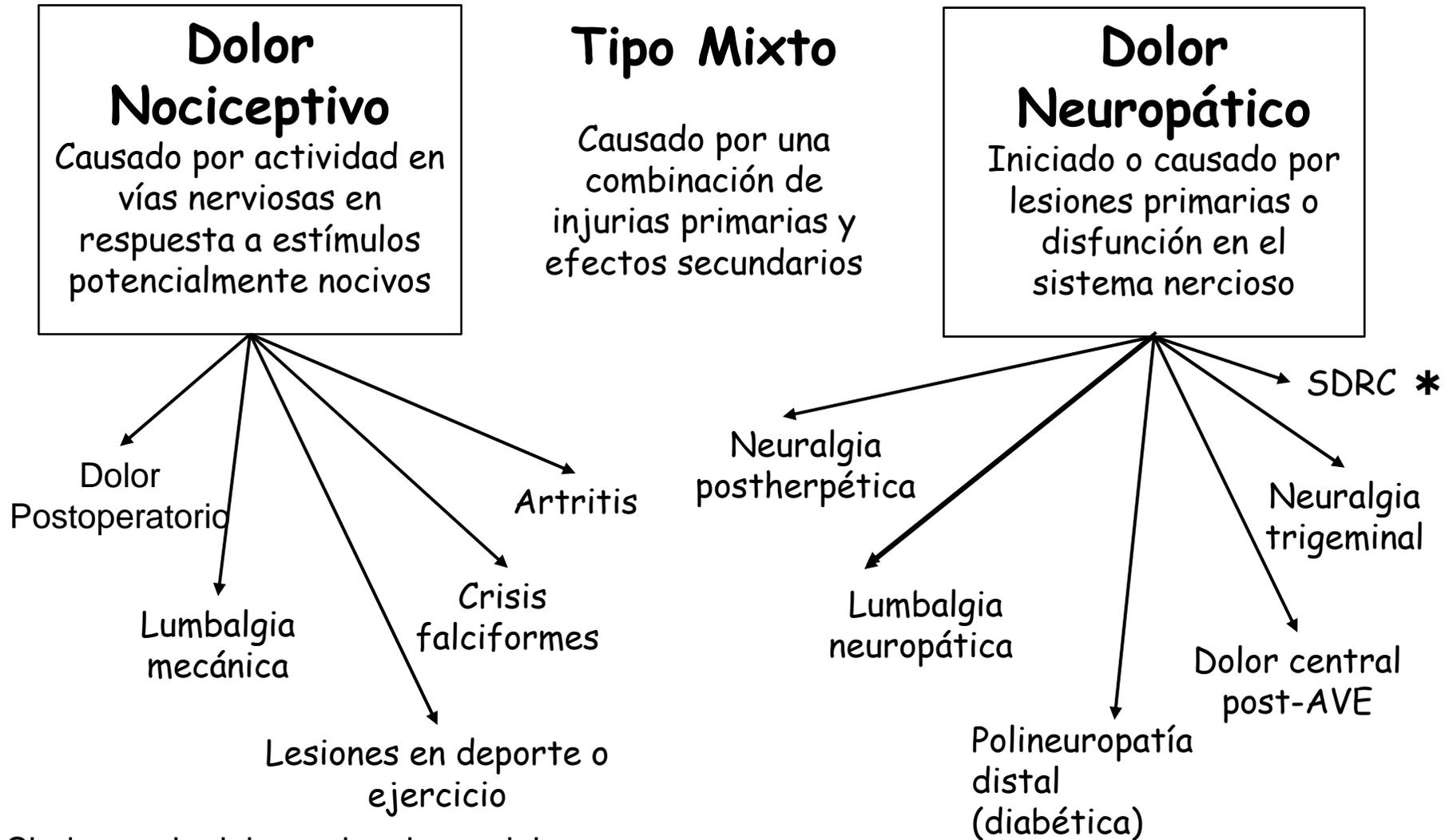
Anexo I

Tratamiento del Dolor



Anexo II

Dolor nociceptivo vs neuropático



*Síndrome de dolor regional complejo

Dolor Neuropático (Crónico)

- Dolor iniciado o causado por una lesión primaria de un nervio o una disfunción en el sistema nervioso

International Association for the Study of Pain (IASP)

Tipos de Dolor

Nociceptivo (Fisiológico)

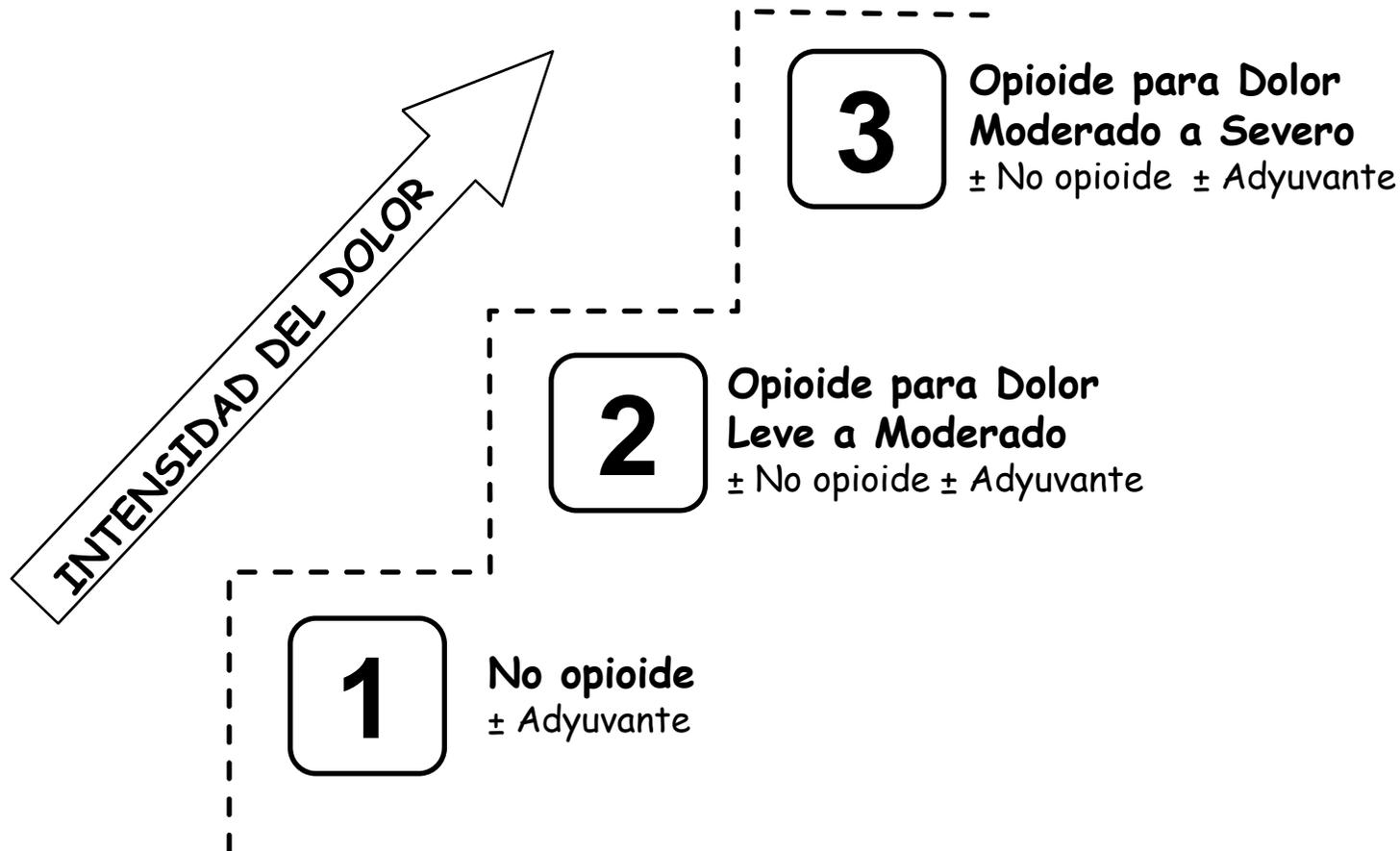
- Dolor tiene una función protectora
- Transitorio (agudo)
- Bien localizado
- Patrón "lineal" de estímulo-respuesta
- Dolor (fibras $A\delta$ y C) puede diferenciarse del tacto (fibras $A\beta$)

Neuropático (Patológico)

- Dolor es patológico, asociado con injuria nerviosa; no tiene función biológica
- Sobrepasa en duración al estímulo
- Difunde a regiones sin injuria
- Ocurre con sensibilización de los sistemas nerviosos central y periférico
- Dolor producido por fibras $A\beta$, así como $A\delta$ y C

Organización Mundial de la Salud

Escala analgésica



Analgésicos Adyuvantes

CLASE	EJEMPLOS
Anticonvulsivantes	gabapentina, valproato, fenitoína, carbamazepina, clonazepam, topiramato, lamotrigina
Antidepresivos	amitriptilina, desipramina, nortriptilina, paroxetina, citalopram, otros
Anestésicos locales	mexiletina
Corticosteroides	dexametasona, prednisona
Agonistas α_2 adrenérgicos	tizanidina, clonidina
Agonistas receptor NMDA	dextrometorfan, ketamina
Anestésicos locales tópicos	lidocaína, lidocaína/prilocaína, capsaicina
Misceláneos	baclofen, calcitonina, THC

Dolor Leve
No opioides

Dolor moderado
Opioide I

Dolor severo
Opioide II

Aspirina

Acetaminofeno

AINEs
+ Adyuvantes

Codeína

Hidrocodona

Oxicodona

Dihidrocodeína

Tramadol
+ No opioides
+ Adyuvantes

Morfina

Hidromorfona

Metadona

Levorfanol

Fentanil

Oxicodona
+ No opioides
+ Adyuvantes

¿Como Priorizar Tratamiento?

Acción Periférica		Inhibición de COX 1 y COX 2		
Acción Central		Bloqueo Canal NMDA		
Droga	Dosis	Vía	Intervalo	Usar con Precaución
METAMIZOL (Dipirona)	300-600 mg	Oral	Cada 6 hrs	
	1 gr	Endovenosa	Cada 6 hrs	
	100 mg-kg continua en 24 hrs (Dosis máxima: 4 gr/día)	Endovenosa	Infusión	
PARACETAMOL	0.5 mg	Oral	Cada 6 hrs	
KETOPROFENO	50 mg	Oral	Cada 8 hrs	Disfusión renal Discrasia sanguínea Úlcera gástrica
	100 mg	Endovenosa	Cada 6-8 hrs	
DICLOFENACO	75 mg	Intramuscular	Cada 12 hrs	Disfusión renal Úlcera gástrica
	50 mg	Oral	Cada 8 hrs	
CLONIXINATO DE LISINA	125 mg	Oral	Cada 8 hrs	Disfusión renal Discrasia sanguínea Asma bronquial
	100 mg	Endovenosa- Intramuscular	Cada 8 hrs	
KETOROLACO	10 mg	Oral	Cada 8 hrs	Disfusión renal Úlcera gástrica
	30 mg	Endovenosa- Intramuscular		
PIROXICAM	10 mg	Oral	Cada 12 hrs	
AC. ACETIL SALICILICO (*)	500 mg	Oral	Cada 4-6 hrs	

(*) En general, mal tolerado por los pacientes.

Coadyuvantes

Antidepresivos		Los antidepresivos potencian la vía inhibitoria descendente del dolor		
Droga	Dosis	Vía	Intervalo	Efectos Adversos
AMITRIPTILINA	25 mg	Oral	Cada 24 hrs	Boca seca Estreñimiento
IMIPRAMINA	25 mg	Oral	Cada 24 hrs	Visión borrosa HTA
	Iniciar 12,5 mg día			Arritmia Ortostatismo
DULOXETINA	60 mg	Oral	Cada 24 hrs	Arritmia Ortostatismo

Coadyuvantes

Anticonvulsivantes		Son estabilizadores de membrana, por lo que están indicados en dolores neuropáticos		
Droga	Dosis	Vía	Intervalo	Efectos Adversos
CARBAMAZEPINA*	100-600 mg día	Oral	Cada 8-12 hrs	Mareos Visión borrosa
FENITOINA*	100-300 mg día	Oral	Cada 8-12 hrs	Leucopenia Hepatotoxicidad Somnolencia
GABAPENTINA*	300-2400 mg día	Oral	Cada 8-12 hrs	Somnolencia Estreñimiento
PREGABALINA	75-600 mg día	Oral	Cada 12 hrs	Somnolencia

*Iniciar tratamiento con las dosis mínimas. Según respuesta y efectos adversos emplear dosis crecientes.

Dolor Moderado a Severo					
Acción Central			Estimulación de los Receptores Opiáceos		
Droga	Dosis	Dosis Techo	Vía	Intervalo	Usar con Precaución
CODEINA 6%	Iniciar con 15 mg	60 mg c/4 hrs (20 gotas c/4 hrs)	Oral	Cada 6 hrs (5 gotas c/6 hrs)	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento, Prurito
TRAMADOL	25-50 100 mg	400 mg/día	Oral	Cada 6 hrs	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento, Prurito
	100 mg	400 mg/día	Endovenosa Diluir 1 ampolla (100 mg) en 200 ml de suero fisiológico más 1 ampolla de Metoclopramida (20 mg) a pasar en 15 minutos.		
BUPRENORFINA	35 mcg/hr	35 mcg/h 52.5 mcg/h 70 mcg/h	Transdérmica (Parche)	Cada 72 hrs	Náuseas, Vómitos, Estreñimiento, Prurito

MEPERIDINA (PETIDINA, DEMEROL)
Intramuscular Vida Media= 2-3 hrs

- * Se sugiere no usar.
- * Metabolito neurotóxico en dosis repetidas. Alta adictividad.

Dolor Moderado a Severo			
Acción Central		Estimulación de los Receptores Opiáceos	
Droga	Vía	Dosis	Intervalo
MORFINA	Oral. (Solución acuosa de morfina 1%-4%)	1% 1ml = 10 mg = 20 gotas 4% 1ml = 40 mg = 20 gotas	10 a 20 gotas cada 4 ó 6 hrs 5 a 20 gotas cada 4 ó 6 hrs
	Subcutánea o intramuscular	Ampollas 1% (1 ml=10 mg)	5-10 mg c/4-6 hrs Subir dosis según respuesta
	Endovenosa	Ampollas 1% Bolus de 3 mg	Repetir cada 5 minutos hasta alivio del dolor
	Infusión continua	20 mg	En 24 hrs (aprox. 1 mg/hrs)
	Peridural	2-3 mg x catéter	Cada 24 hrs
METADONA*	Oral	Ampollas 10 mg Comprimidos 10 mg	Titular dosis según respuesta Día 1: 10 mg/día Día 2:10 mg c/12 hrs Día 3:10 mg c/8 hrs
	Subcutánea	No es aconsejable. Produce irritación local.	
	Endovenosa	5-10 mg	Cada 8 hrs
FENTANYL	Dérmica (Parches)	25 mcg / h 50 mcg / h	45 - 135 mcg / día 132 - 224 mcg / día c / 72 hrs
OXICODONA	Oral	10 - 40 mg	Cada 72 hrs

Mini test

- Las Tres ramas productivas de mayor ganancia
- Paciente de 45 años con dolor en región dorsal con vesículas dolorosas.
 - Dg: herpes zoster
 - Tratamiento?
- Paciente de 62 años, con un dolor lumbar asociado a esfuerzo físico que se irradia a extremidad
 - Dg: hernia nucleo pulposo
 - Tratamiento: lyrical® 1 c/24 hr v.o. por un mes
 - Costo del tratamiento

Fin

rzepeda@ciq.uchile.cl