

Analgésicos Opioides I

Dra. Teresa Pelissier
Medicina 2011

Dolor

Es un fenómeno dinámico

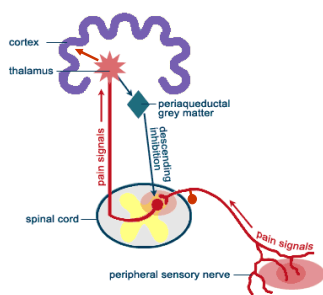
Las señales nociceptivas son moduladas en todos los niveles del sistema nervioso periférico y central

Conceptos actuales toman en cuenta factores genéticos y ambientales en el desarrollo del dolor persistente

La mantención del dolor crónico también depende de cambios en el SNC con aumento de la excitación o disminución de la inhibición de mecanismos modulatorios endógenos

T Pelissier

Vías del Dolor



- Receptor
- Vía de transmisión hacia la médula (1ª neurona)
- Sinapsis en la médula espinal
- Vías ascendentes de conducción desde la médula (2ª neurona) hasta los centros superiores
- La percepción del dolor ocurre en la corteza somatosensorial

T Pelissier

Dolor

● Tipos

- Somático
- Visceral
- Neuropático

● Intensidad

- Leve
- Moderado
- Intenso
- Insoportable

T Pelissier

Historia de los analgésicos

Del griego “an” = sin y “algos” = dolor

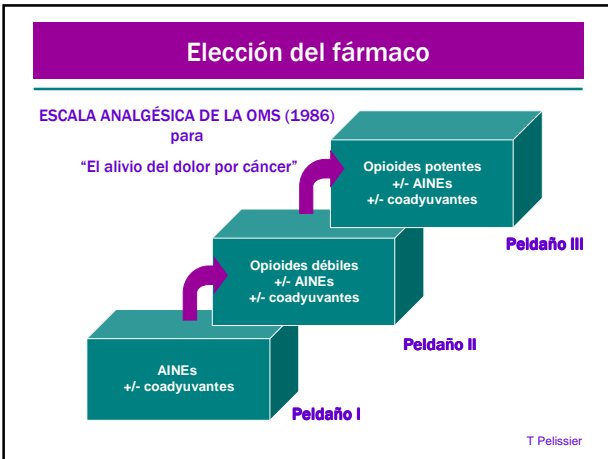
- 4000 a 700 años A. C. = cultivo del opio por sumerios, egipcios, asirios y babilonios
- 400 años A.C. = Hipócrates usó polvo de las hojas y corteza del sauce
- Historia moderna
 - siglo XIX = alcaloide del opio aislado por Surtürner: Morfina (por Morfeo, hijo de Hipnos y de Nix)
 - 1850: Morfina elección para el potoperatorio
 - Se busca una menos adictiva: heroína (1874-1898)

T Pelissier

Elección del fármaco

- Uso de una amplia variedad de fármacos
- Para tratamientos cortos o prolongados
- Para dolores agudos o crónicos
- Para usarse solos o asociados

T Pelissier



Elección del fármaco

- Dolores Nociceptivo
 - AINES (Salicílicos, paracetamol, otros)
 - **Opioides (Morfina y otros opioides)**
- Dolores Neuropático
 - **Opioides (Morfina y otros opioides)**
 - Antidepresivos, Antiepilépticos, Otros

T Pelissier

Analgésicos opioides

Mal llamados analgésicos centrales o analgésicos narcóticos

- Producen disminución del dolor y de su componente emotivo, sin pérdida de la conciencia

Opioides
Cualquier sustancia con afinidad por el receptor opioide

Opiáceos

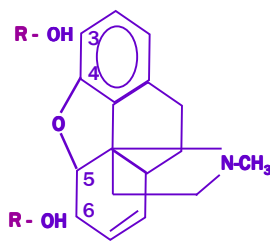
T Pelissier

Constituyentes del opio

- Más de 20 alcaloides
 - Derivados del fenantreno con acción analgésica
 - MORFINA 10 %
 - CODEÍNA 0.5 %
 - Derivados de la bencilisoquinoleína
 - PAPAVERINA 1 %, relajación músculo liso
 - NOSCAPINA 6 %, depresión centro de la tos

T Pelissier

Morfina



T Pelissier

Mecanismo de acción de opioides

- Parcialmente dilucidado
- Se unen a los receptores opioides (1973)
- Mimetizan acción de ligandos endógenos (1975)
 - péptidos opioides (endorfinas)

T Pelissier

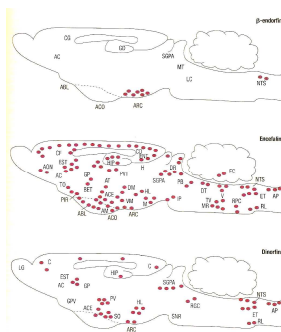
Mecanismo de acción de opiodes

- Se han clonado 4 receptores opiodes

| receptores | otras nomenclaturas | ligandos |
|------------------|--------------------------------|--------------------------|
| M | (MOP-R-OP ₃ -MOR) | β endorfina, endomorfina |
| δ | (DOP-R-OP ₁ -DOR) | encefalinas, β endorfina |
| κ | (KOP-R-OP ₂ -KOR) | dinorfina A |
| ORL ₁ | (NOP-R-OP ₄ -N/OFQ) | nociceptina FQ/orfanina |

T Pelissier

Receptores opiodes



T Pelissier

Receptores opiodes

- Receptores ligados a proteína G
 - Semejanza entre los distintos receptores (± 60%)
 - Variantes explican diferencias entre los distintos opiodes

T Pelissier

Mecanismo de acción de opioides

- Acciones por activación de los receptores
 - Inhibición de la adenilciclasa que reduce la actividad eléctrica espontánea
 - Activación de la conductancia de K^+
 - Inhibición de la conductancia del Ca^{++}
 - Inhibición de la liberación de neurotransmisor en que se ha especializado la neurona

T Pelissier

Regulación de los receptores opioides

- Desensibilización
 - Se altera el acoplamiento funcional del receptor
 - Gran diferencia entre los distintos opioides
- Endocitosis
 - Son internalizados a compartimentos intracelulares
 - Por uso crónico de opioides
- Regulación a la baja
 - Descenso neto del número
 - Más frecuente en receptores δ

T Pelissier

Dualismo farmacológico

- Dos fármacos activan varias vías neuronales por receptores diferentes y terminan ejerciendo la misma acción farmacológica
- Ocurre con los receptores opioides
- Permite clasificación farmacodinámica

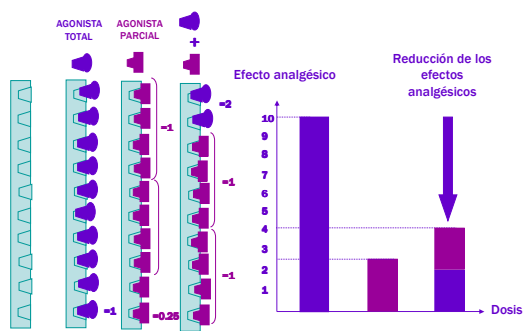
T Pelissier

Clases de agonistas

- Agonista total
 - Agonista principal del receptor μ
 - Máxima actividad intrínseca ($\alpha = 1$)
 - Diferentes potencias
 - No tiene efecto techo
- Agonista parcial
 - Agonista del receptor μ
 - Actividad intrínseca inferior a la máxima ($\alpha < 1$)
 - Efecto techo

T Pelissier

Agonista total + agonista parcial



T Pelissier

Clases de agonistas

- Agonista - antagonista mixto
 - Actúa sobre más de un tipo de receptor
 - Agonista del receptor κ
 - Agonista parcial o antagonista del receptor μ
- Antagonista
 - Afinidad por los receptores opioides
 - Sin actividad intrínseca ($\alpha = 0$)

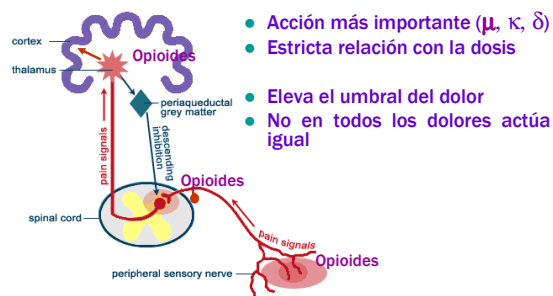
T Pelissier

Acciones farmacológicas comunes

- Comunes a la mayoría de los opioides
- La más importante: analgesia
- Se deben principalmente a la activación de los receptores μ en el SNC y en la periferia
- La anulación de estos receptores suprime casi todas sus acciones
- Siguen en importancia los receptores δ

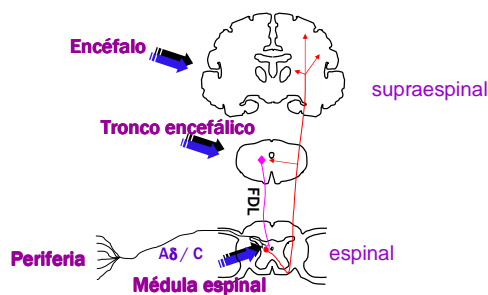
T Pelissier

1. Analgesia

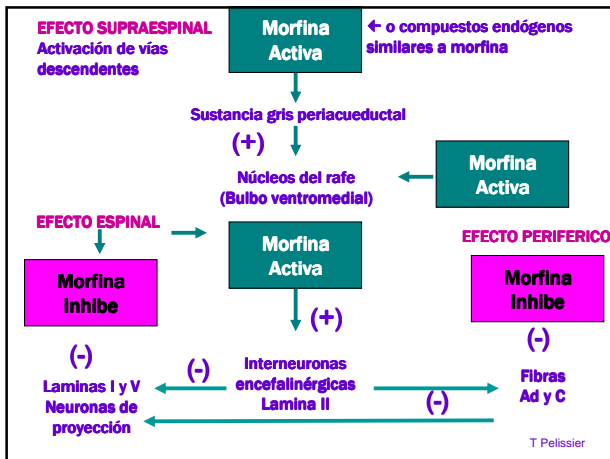


T Pelissier

1. Analgesia: sitios de acción



T Pelissier



2. Depresión respiratoria (μ , δ)

- Acompaña siempre a la acción analgésica
- Gran limitante en personas concientes
- < frecuencia, < volumen, < intercambio ventilación
- Mantiene la respuesta fisiológica de la respiración a la hipoxia
- Grado de depresión respiratoria depende de la dosis, la concentración plasmática y la vía de administración

por disminución sensibilidad del centro respiratorio al CO_2

T Pelissier

3. Otros efectos en el SNC

- Euforia (μ)
 - Sensación de intenso bienestar
 - Contribuye a la acción analgésica pero no están asociadas
- Disforia (κ)
 - desagrado, cansancio, debilidad, desorientación, nerviosismo, intranquilidad

T Pelissier

3. Otros efectos en el SNC

- **Sedación y estupor** (μ)
 - Inducen al sueño
- Alteraciones del pensamiento y de la imagen corporal (κ)
- Reducción del componente afectivo a las reacciones desagradables (κ)

T Pelissier

3. Otros efectos en el SNC

- **Acción antitusígena**
 - Relacionada con la depresión respiratoria
 - Disminuye contracción músculos espiratorios
 - No está en relación directa con la analgesia
 - Indicada sólo árbol seco

por acción directa sobre el centro tusígeno del bulbo y por la falta de reactividad del centro respiratorio

- **Hipotermia**
 - por depresión de la acción termostática del hipotálamo**

T Pelissier

3. Otros efectos en el SNC

- **Miosis de gran intensidad** (μ , κ)
 - Presente aún en pequeñas dosis

por estimulación del centro pupilo constrictor del III par

- **Acción emética** (náuseas y vómitos)
 - Mayor después 1ra administración
 - Mayor en pacientes ambulatorios
 - Náuseas y vómitos = 10 al 40%

por acción sobre la zona de gatillo del vómito ubicada en el área postrema del bulbo

T Pelissier

4. Acciones neuroendocrinas

- Importantes a dosis altas y tratamiento prolongado

por estimulación de receptores de la hipófisis e hipotálamo

- Inhiben la secreción de ACTH
- Estimulan la liberación de prolactina
- Inhiben la liberación de hormonas tiroideas

T Pelissier

5. Acciones cardiovasculares

Son complejas porque actúan en el

- Sistema nervioso central y periférico
- Directamente en el corazón y vasos
- y dependen de las condiciones del paciente, del opioide utilizado, de la dosis y vía

- Hipotensión y bradicardia

**por aumento actividad vagal y reducción actividad simpática
por liberación de histamina**

- Circulación cerebral:

- Aumento presión intracraneal

**por vasodilatación debida al aumento de PCO_2 ocasionado
por la depresión respiratoria**

T Pelissier

6. Acciones sobre el músculo liso

- Tracto gastrointestinal (μ , δ)
 - Prolongan el tiempo de vaciamiento gástrico
 - Disminuyen las ondas peristálticas
- Constipación

por aumento del tono del músculo liso

- Aumento presión biliar (más de 10 veces)

por aumento tono espasmo esfínter de Oddi

T Pelissier

6. Acción sobre el músculo liso

- Tracto urinario (μ , δ)
 - Inhibición respuesta refleja a la micción
 - Aumento del tono del esfínter
 - Retención urinaria

Más frecuente con administración espinal

T Pelissier
