

Analgésicos Opioides I

Dra. Teresa Pelissier
Medicina 2011

Dolor

Es un fenómeno dinámico

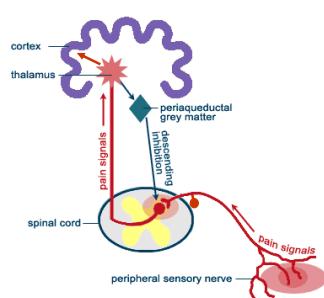
Las señales nociceptivas son moduladas en todos los niveles del sistema nervioso periférico y central

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 (1^a neurona)
- Sincapsis en la médula espinal
- Vías ascendentes de conducción desde la médula (2^a 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

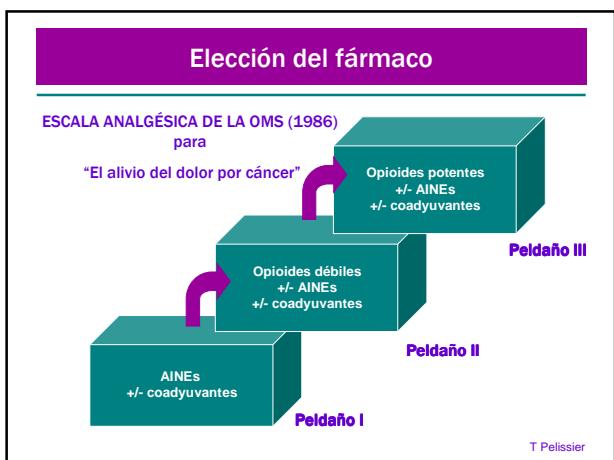
- 4000 a 700 años A. C. = cultivo del opio por sumerios, egipcios, asirios y babilonios
- 400 años A.C. = Hipócrates usó polvo de las hojas y corteza del sauce
- Historia moderna
 - siglo XIX = alcaloide del opio aislado por Surtürner: Morfina (por Morfeo, hijo de Hipnos y de Nix)
 - 1850: Morfina elección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







Constituyentes del opio

- Más de 20 alcaloides

– Derivados del fenantreno con acción analgésica

MORFINA 10 %

CODEÍNA 0.5 %

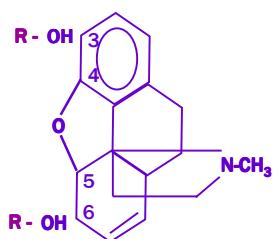
– Derivados de la bencilisoquinoleína

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

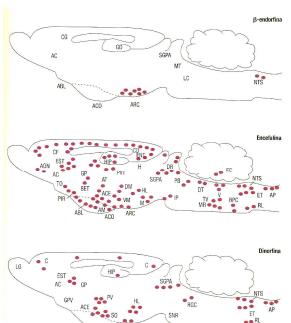
Mecanismo de acción de opioides

- Se han clonado 4 receptores opioides

<u>receptores</u>	<u>otras nomenclaturas</u>	<u>ligandos</u>
M	(MOP-R-OP ₃ -MOR)	β endorfina, endomorfinas
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 opioides



T. Belissier

Receptores opioides

- Receptores ligados a proteína G
 - Semejanza entre los distintos receptores ($\pm 60\%$)
 - Variantes explican diferencias entre los distintos opioides

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

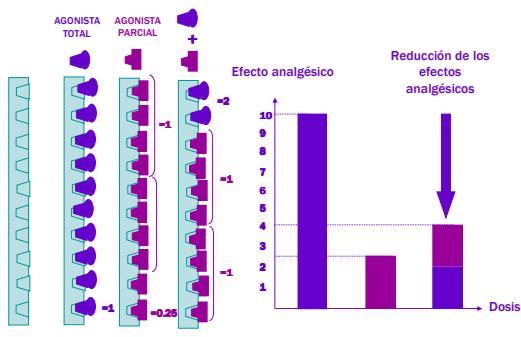
- Agonista principal del receptor μ
- Máxima actividad intrínseca ($\alpha = 1$)
- Diferentes potencias
- No tiene efecto techo

- Agonista parcial

- Agonista del receptor μ
- Actividad intrínseca inferior a la máxima ($\alpha < 1$)
- Efecto techo

T Pelissier

Agonista total + agonista parcial



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 ($\alpha = 0$)

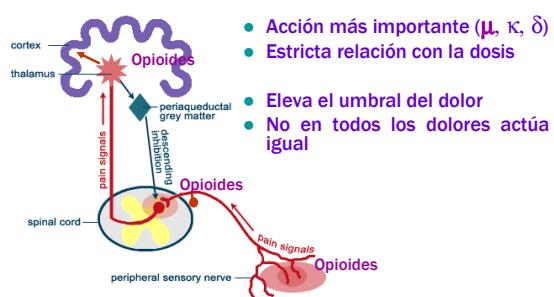
T Pelissier

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 este receptor suprime casi todas sus acciones
- Siguen en importancia los receptores δ

T Pelissier

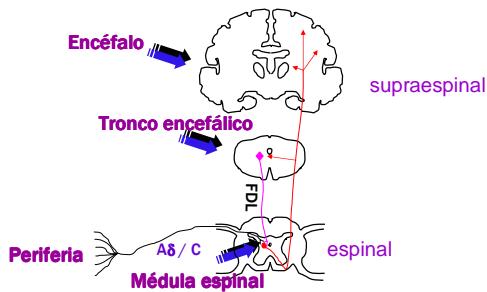
1. Analgesia



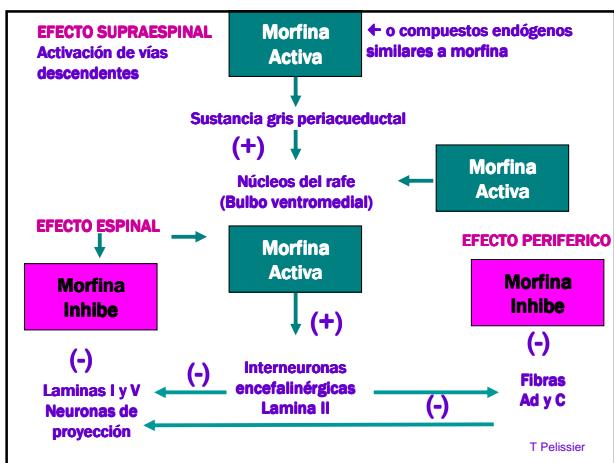
- Acción más importante (μ , κ , δ)
- Estricta relación con la dosis
- Eleva el umbral del dolor
- No en todos los dolores actúa igual

T Pelissier

1. Analgesia: sitios de acción



T Pelissier



2. Depresión respiratoria (μ , δ)

- Acompaña siempre a la acción analgésica
- Gran límite en personas conscientes
- < 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, inquietud

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 respiratorios
 - 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 intracranial
- por vasodilatación debida al aumento de PCO₂ 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
