



CEU

*Universidad
San Pablo*

BLOQUE V: FARMACOLOGÍA DEL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN
TEMA 21. FÁRMACOS ANALGÉSICOS DE ACCIÓN CENTRAL

TEMA 21. FÁRMACOS ANALGÉSICOS DE ACCIÓN CENTRAL: OPIOIDES

1. ¿Qué es el dolor?

- Introducción a la fisiología del dolor

2. Principios generales en el tratamiento del dolor

3. Analgésicos opioides:

- Receptores opioides
- Mecanismo de acción
- Fármacos disponible

BIBLIOGRAFÍA:

- Farmacología en Enfermería: Casos Clínicos. Ed. Médica Panamericana. Madrid (2012)

DOLOR: concepto

El dolor es una experiencia sensorial y emocional de carácter desagradable, normalmente asociada con **traumatismo o enfermedad**.

- Desempeña una **función de defensa**
- Es un **síntoma de alerta**
- Diferentes procesos **fisiológicos** y **emocionales** pueden modificar la sensación dolorosa (**el dolor es siempre subjetivo**)

Localización

Somático provocado por la activación de los receptores nociceptivos

(receptores localizados en el tejido muscular, piel, pleura y tejidos peritoneales).

- Bien localizado, sensación dolorosa clara y precisa.

Visceral se genera por la estimulación que provoca una inflamación, compresión (espasmos de músculo liso, isquemia, cálculos renales o biliares, lesiones en páncreas,...).

- Localización difusa, mal localizado acompañado de una intensa respuesta motora y autonómica.



Duración

- **Agudo**

- es muy intenso inmediatamente después de la lesión y va desapareciendo a medida que lo hace la causa que lo provocó (es de **naturaleza nociceptiva**).

- **La analgesia inicial debe basarse en la intensidad del dolor**

- **Crónico** (duración > 3 meses tras tratamiento adecuado).

- No tiene un papel fisiológico.

- **Se trata más del estadio de una enfermedad que de un síntoma**, aumenta de intensidad a medida que avanza el proceso patológico.

- **Se acompaña de trastornos psicoafectivos importantes (cuadros de depresión, alteraciones del sueño, aislamiento social, ..)**

CLASIFICACIÓN FISIOPATOLÓGICA DEL DOLOR

Tipo	Duración	Características	Clase	Adaptación
Agudo	Segundos	Proporcional	Nociceptivo	Retirada
Crónico	Horas/días	Hiperalgnesia Alodinia Espontáneo	Nociceptivo Neuropático	Evitación
Subcrónico	Meses/años	Hiperalgnesia Alodinia Espontáneo Parestesias	Nociceptivo Neuropático	Psicológica



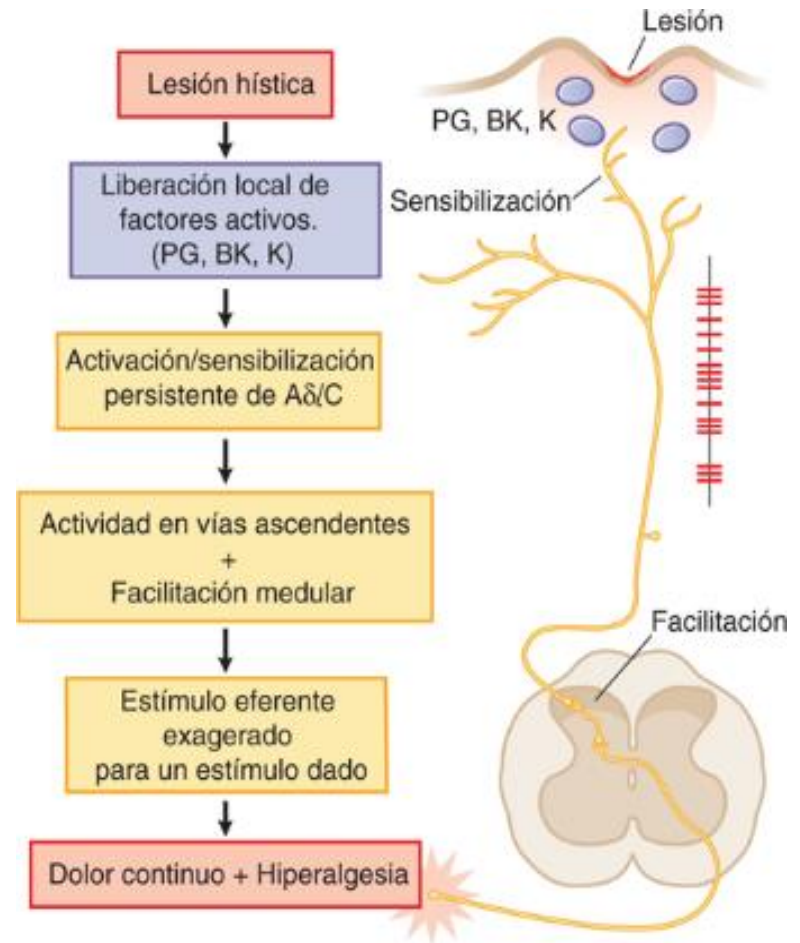
TRANSMISIÓN NOCICEPTIVA

a) **Activación de nocirreceptores (cutáneos, músculo-articulares y viscerales)**, son terminaciones de las fibras aferentes sensoriales primarias.

- **Estímulos térmicos o mecánicos**
- **Estímulos químicos (H^+ , K^+ , histamina, bradiquinina)**

Transforman estos estímulos en potenciales de acción

b) **Transmisión de la señal dolorosa por fibras $A\delta$** (señales de dolor agudo, rápido) **y C** (conducen el dolor sordo, mal localizado) **hasta la médula espinal a través de las raíces dorsales**



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 12e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

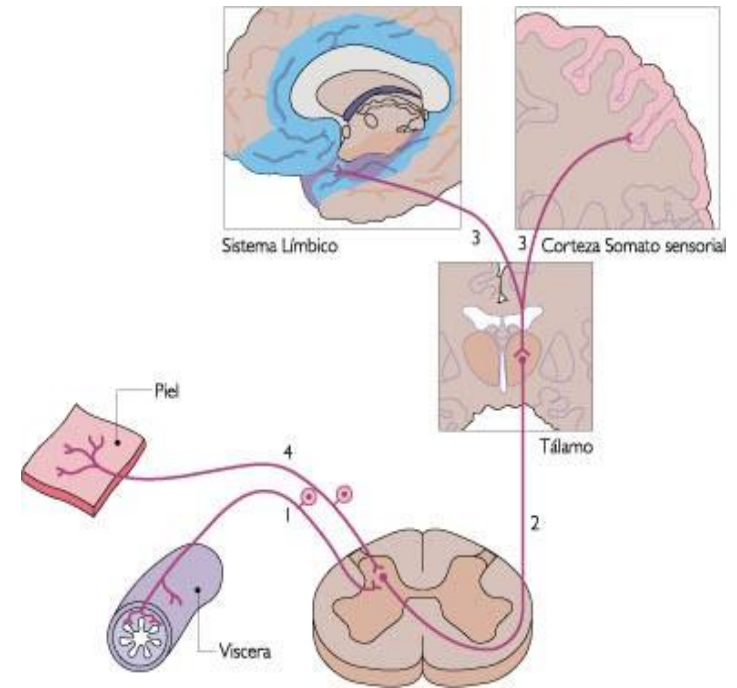


TRANSMISIÓN NOCICEPTIVA

c) **Los impulsos del dolor alcanzan la médula espinal.** Las terminaciones A δ y C liberan transmisores excitatorios:

- **Sustancia P,**
- **CGRP** (péptido relacionado con el gen de la calcitonina),
- **Glutamato**

d) y.... hacen sinapsis con neuronas de segundo orden..
conforman vías especializadas (vías espinotalámica, espinoreticular, espinomesencefálica, ...) llegando la señal dolorosa a distintas áreas cerebrales



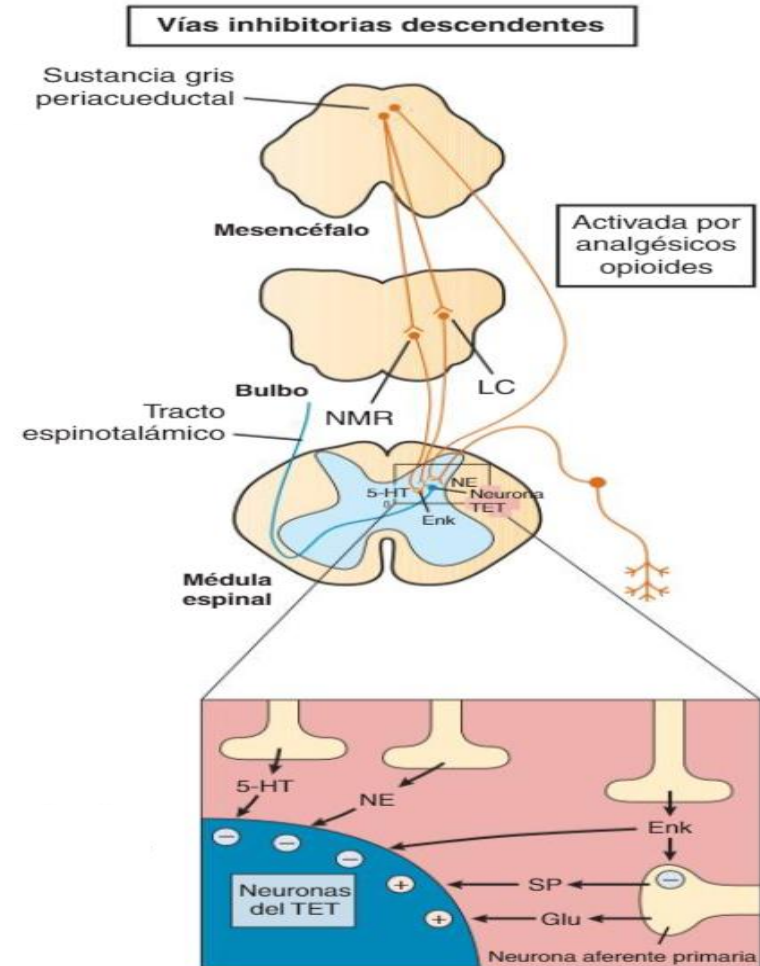
TRANSMISIÓN NOCICEPTIVA

Los **estímulos nociceptivos** activan a la vez mecanismos encargados de la **modulación inhibitoria tanto a nivel periférico, como espinal y supraespinal.**

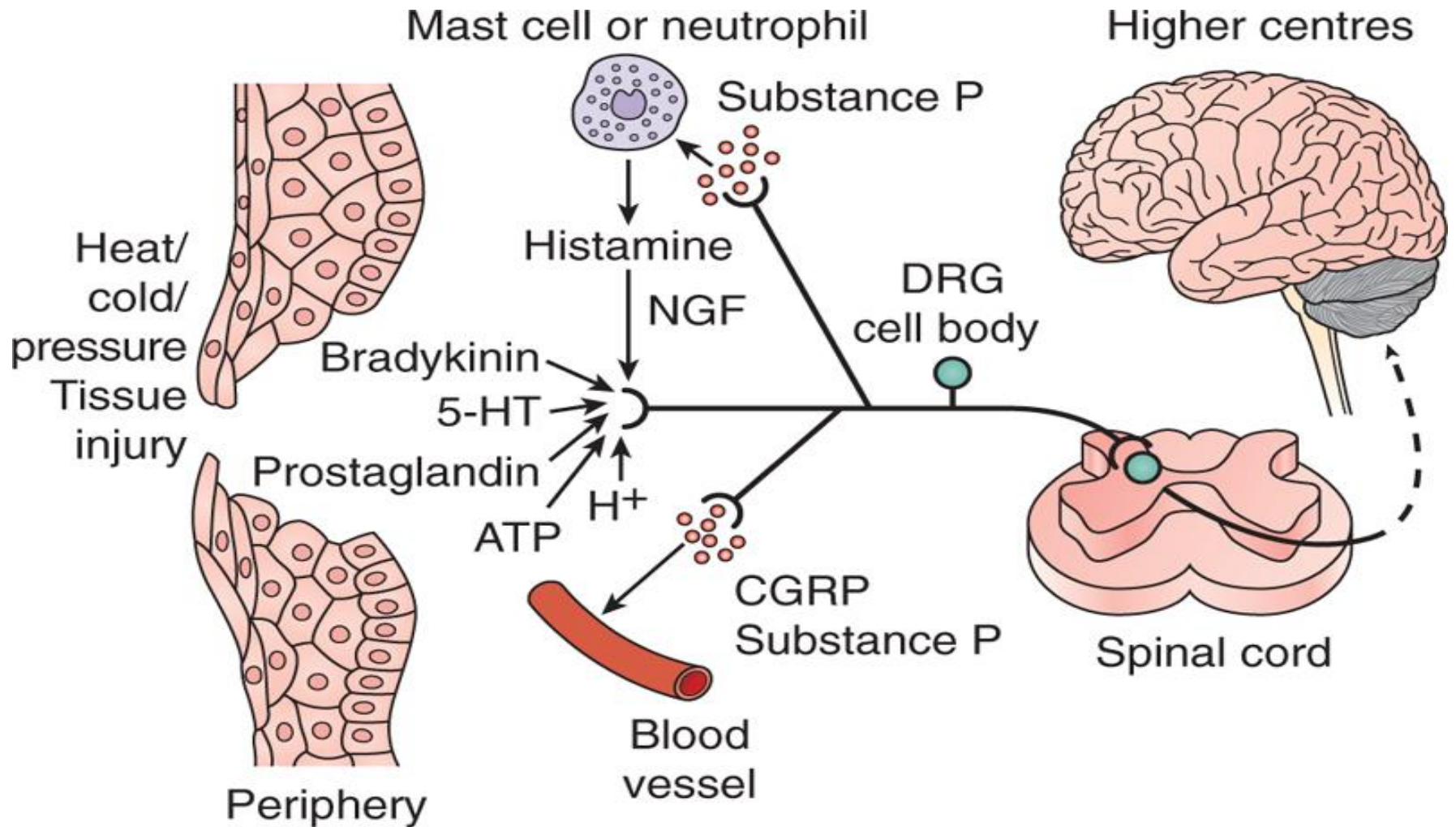
Estos sistemas están formados por transmisores y receptores capaces de **disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal.**

En el asta posterior de la médula espinal se encuentran los dos sistemas de inhibición:

- Mecanismo intrínseco espinal (interneuronas inhibitorias)
- Los sistemas descendentes supraespinales
 1. Inhibición de estímulos de alta intensidad: 5-HT, NA, **opioides endógenos (endorfinas, dinorfinas, encefalinas)** y acetilcolina
 2. Inhibición de estímulos de baja densidad: GABA



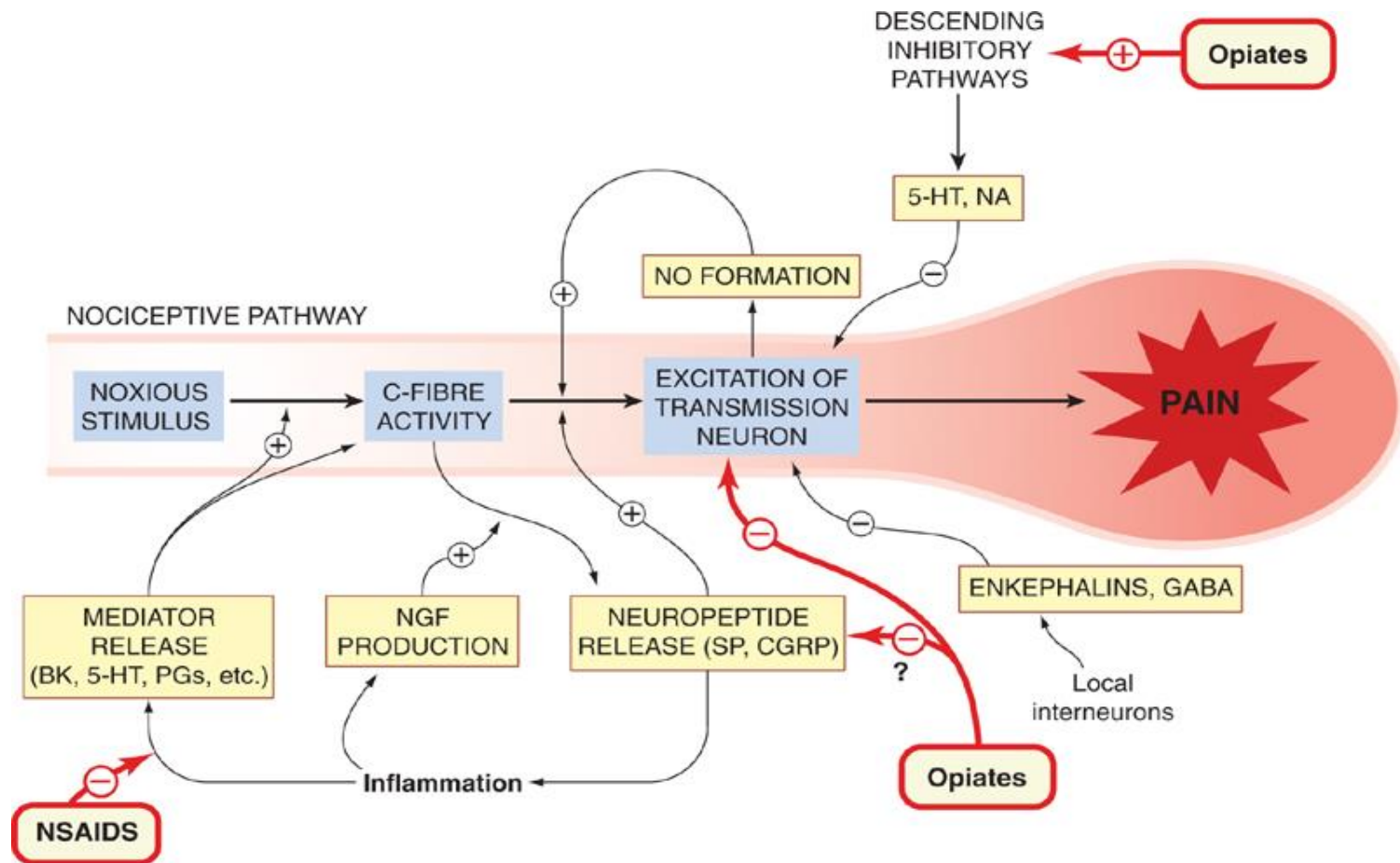
MEDIADORES IMPLICADOS EN EL DOLOR



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.



MECANISMOS MODULADORES DE LA VÍA NOCICEPTIVA



Rang et al: Rang & Dale's Pharmacology, 7e
Copyright © 2011 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier Ltd. All rights reserved.



Mecanismos neurofisiológicos

1. Nociceptivo:

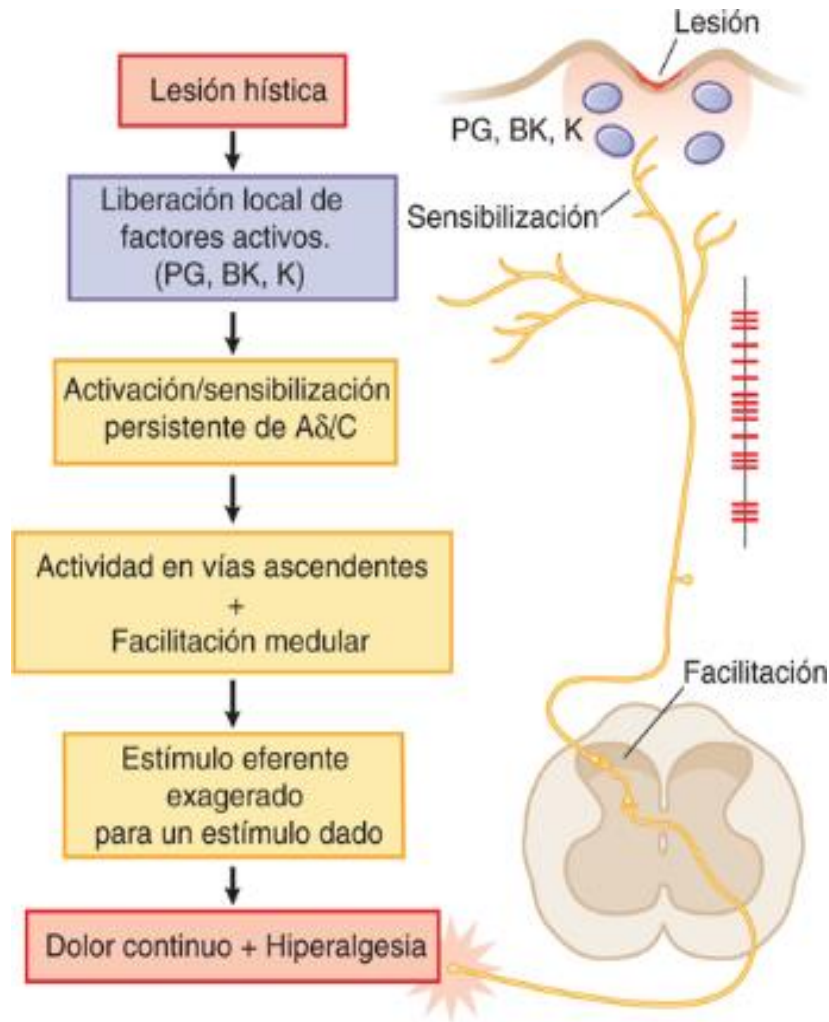
- se origina por activación o estimulación de los nociceptores somáticos o viscerales.

2. No nociceptivo:

- se origina por una lesión en las fibras nerviosas que conducen el dolor: Dolor neuropático
- Están implicados mecanismos psicológicos: Dolor psicógeno,
dolor de origen desconocido

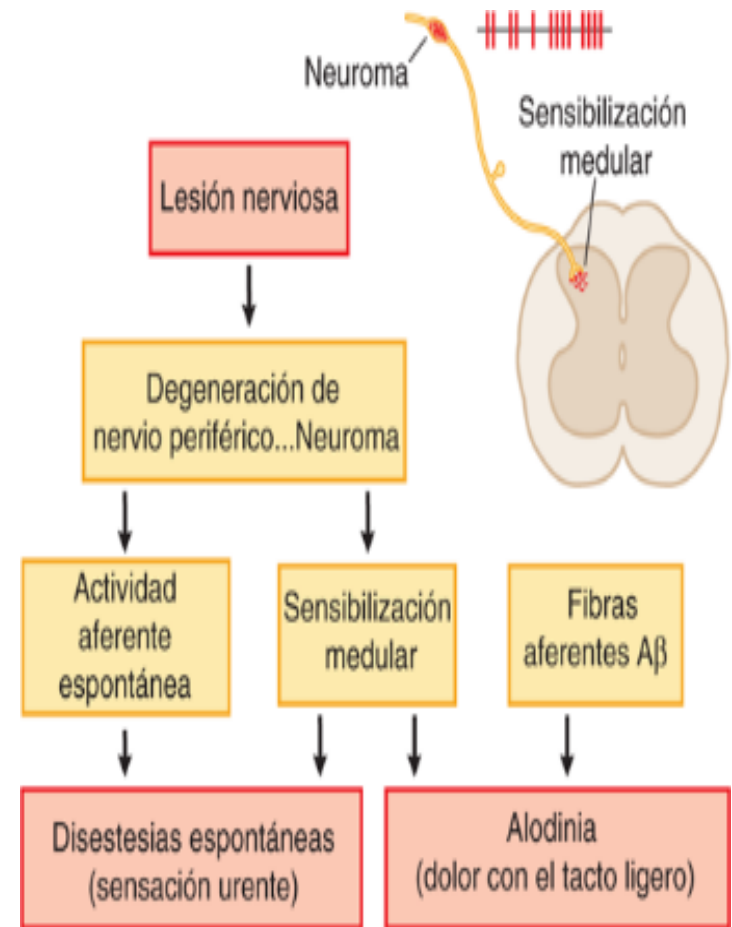


DOLOR NOCICEPTIVO



Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e*: www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

DOLOR NEUROPÁTICO

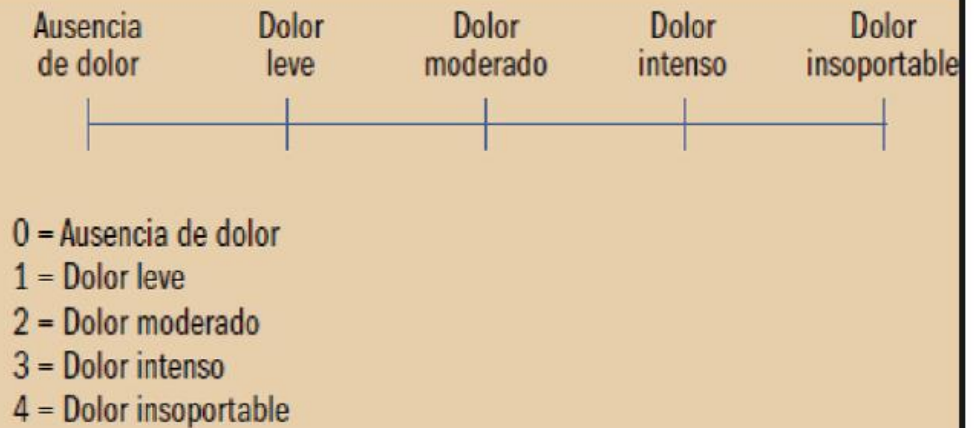


Fuente: Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann: *Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 12e*: www.accessmedicina.com
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

ESCALAS DE DOLOR

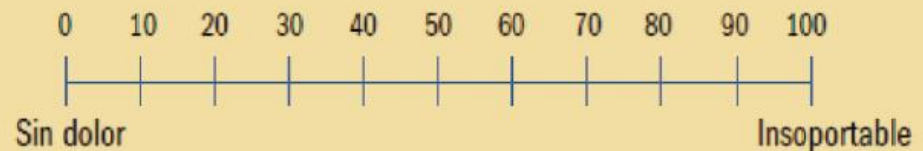
Escala verbal

Elección de la palabra que refleja la intensidad del dolor



Escala numérica

Elección de un número que indique la intensidad del dolor, en una escala de 0 a 100, correspondiendo el 0 a ausencia de dolor y el 100 al dolor insoportable



Escala analógico-visual

Línea de 10 cm de largo en la cual el paciente marca el punto que corresponde a la intensidad o alivio del dolor



PRINCIPIOS GENERALES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

- No infravalorar el dolor de un enfermo
- Identificar el origen del dolor y decidir si será útil administrar fármacos analgésicos
- Administrar analgesia a horas fijas **no a demanda**
- **Pautar medicación de rescate**
- Analgesia escalonada
- Individualización de dosis
- Utilizar preferentemente la vía oral



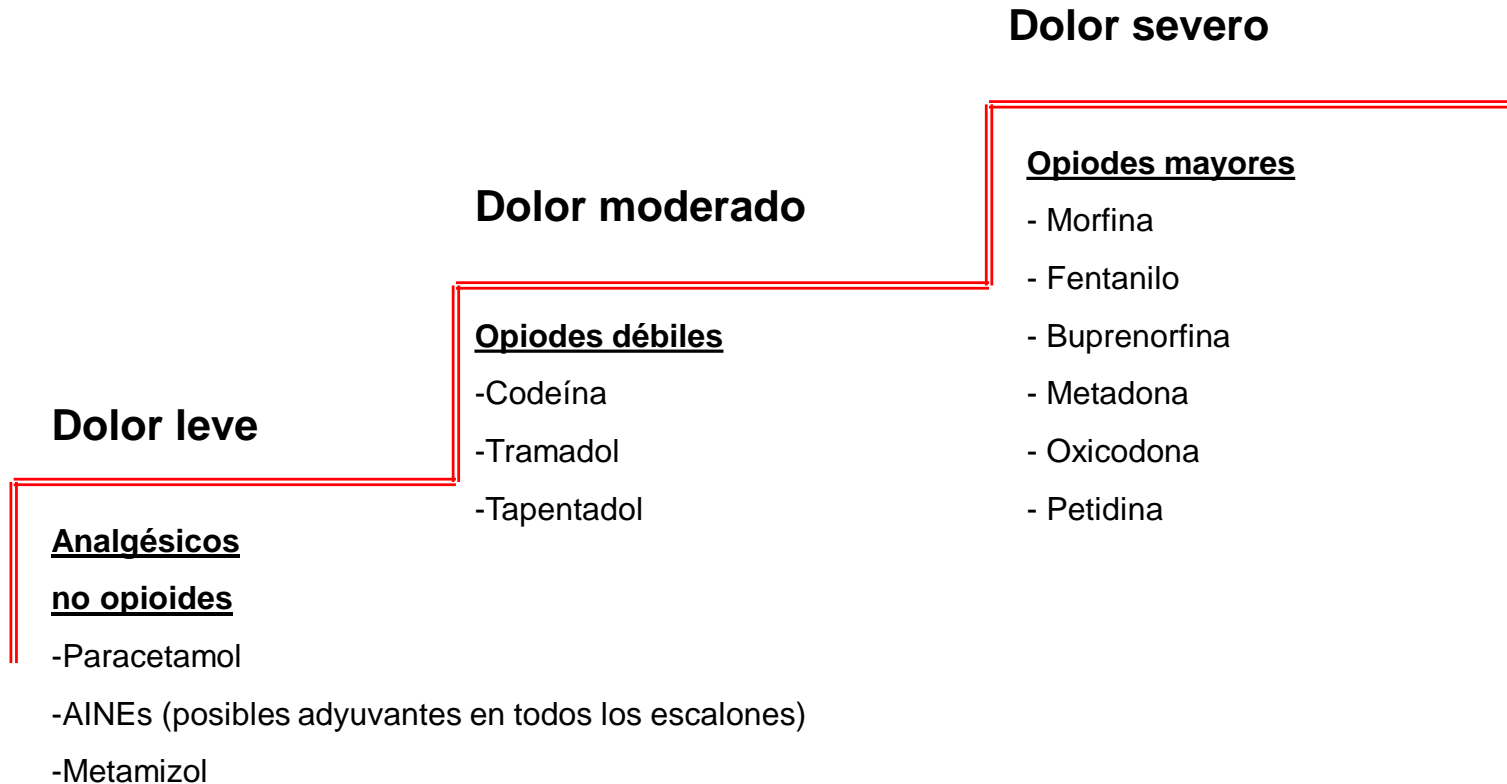
FARMACOTERAPIA DEL DOLOR

- **Analgésicos mayores**
 - Opioides mayores
 - Opiodes menores
- **Analgésicos menores**
 - AINEs, paracetamol
- **Fármacos adyuvantes**
 - Antidepresivos (amitriptilina, ISRS)
 - Antiepilépticos o anticomiciales (gabapentina, carbamacepina, topiramato)
 - Corticoides (dexametasona, metilprednisolona)
 - Benzodiazepinas



TRATAMIENTO DEL DOLOR

Escalera Analgésica OMS



***- Posibilidad de usar los fármacos adyuvantes en cualquier escalón**



UTILIZACIÓN CLÍNICA DE OPIOIDES

ELECCIÓN DEL OPIOIDE

- Eficacia
 - Amplio rango de dosis y alto techo analgésico
 - Agonista puro, mixto, parcial
- Rapidez de comienzo y duración de efecto
 - Rapidez: “medicación a demanda”
 - Larga duración: menor número de tomas/día (buprenorfina-fentanilo TTS, morfina SR)
- Efectos secundarios

FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN

El dolor continuo precisa medicación regular:

- Intervalos según duración de efecto
- Administración a demanda si aparece dolor adicional



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE ANALGÉSICOS:

- Cómodas y de larga duración de efecto:
 - Oral, sublingual y transdérmica
- De segunda elección:
 - Rectal y subcutánea
- Especiales:
 - Intravenosa, epidural (catéteres en el dolor crónico), intratecal e intraventricular



CEU

Universidad
San Pablo

FÁRMACOS OPIOIDES

Los analgésicos opioides son agonistas de los receptores opioides:

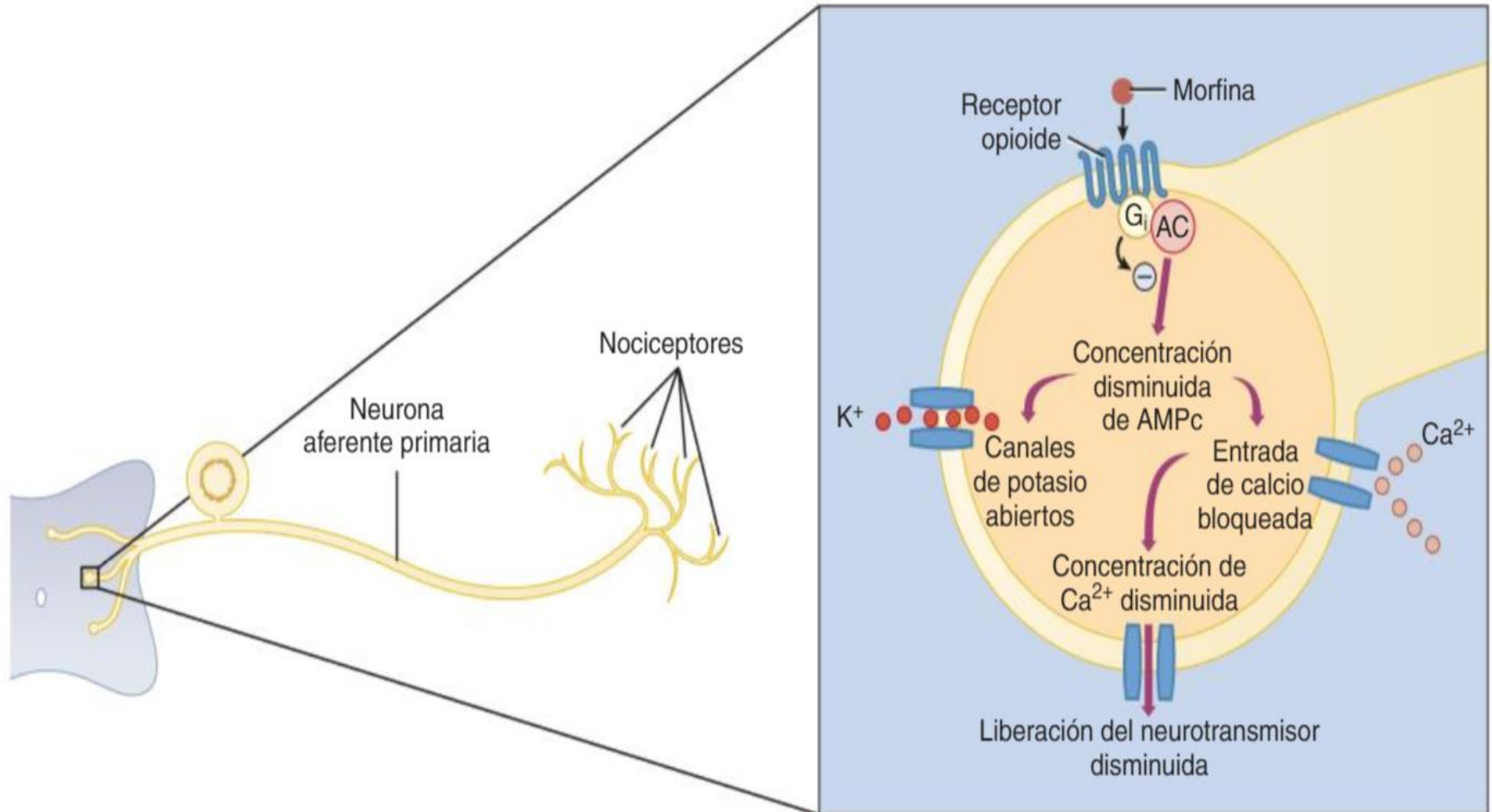
- se localizan en los tres niveles anatómicos donde se integra la transmisión nociceptiva (periférico, espinal y supraespinal) son los analgésicos más eficaces
- están ampliamente distribuidos (importantes efectos adversos)

Tabla 6-1. Principales efectos mediados por la estimulación de receptores opioides

	Receptor μ	Receptor δ	Receptor κ
Analgesia supraespinal	+++	+/-	-
Analgesia espinal	++	++	+
Analgesia periférica	++	-	++
Depresión respiratoria	+++	++	-
Euforia	+++	+	-
Dependencia	+++	+	+
Tolerancia	+++	+	+
Sedación	++	-	+
Disminución de la movilidad gastrointestinal	++	++	+

-: actividad nula; +: actividad débil; ++: actividad moderada; +++ actividad intensa.

MECANISMO DE ACCIÓN



Tomado de Brenner G.M. y Stevens C.W. (2019). Farmacología Básica. 5º ed. Ed. Elsevier

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES

- **Sedación y somnolencia**
- **Depresión respiratoria** (disminuye la respuesta al aumento de CO₂)
- **Hipotermia** hipotalámica con diaforesis
- **Miosis** (pupilas puntiformes en intoxicación)
- **Náuseas y vómitos**
 - Frecuentes en la primera administración y en posición erguida
 - Administrar antieméticos
- **Rigidez muscular**



- **Hipotensión** arterial y **bradicardia** (dosis altas)
- **Espasmos del esfínter de Oddi** (no usar en cólicos biliares)
- **Retención urinaria** (precaución en pacientes prostáticos) .
- **Estreñimiento** (disminución de la motilidad intestinal)
- **Liberación de histamina** (picor, prurito, enrojecimiento)
- **Tolerancia y dependencia**
- **Reacciones psicomiméticas** (con los agonistas-antagonistas)
- Reducción de la respuesta inmunológica y de los niveles de cortisol



PROBLEMÁTICA EN EL TRATAMIENTO CRÓNICO A OPIOIDES

- **RESPUESTA A OPIOIDES**
 - Dolor resistente a opioides
 - **Tolerancia cruzada**
- **TOLERANCIA**
- **DEPENDENCIA FÍSICA**
 - **Síndrome de abstinencia:**
 - Supresión del tratamiento de forma abrupta (**hiperexcitabilidad de rebote**)
 - Reducción de dosis
 - Administración de antagonistas
 - Se evita: reducción paulatina (reducir la dosis a medida que cede el dolor, prolongar la retirada durante 4-5 días)
- **ADICCIÓN**
 - **Distinguir la dependencia terapéutica de la pseudoadicción**
 - **Riesgo bajo (4.8%)**



ANALGÉSICOS OPIOIDES DÉBILES

- Presentan baja afinidad por los receptores μ , su efecto analgésico es moderado- intenso.
- Presentan techo analgésico, por ello se utilizan a dosis submáximas.
- Los efectos adversos son menores tanto en frecuencia como en intensidad, especialmente la dependencia
- Se utilizan, a menudo, asociados a paracetamol y AINEs en el dolor moderado



1. TRAMADOL (*Adolonta*®)

- Presentaciones farmacéuticas: oral, rectal, IV, i.m. y s.c. (administración lenta), presentaciones de liberación retardada (cada 12 h) y de liberación rápida bucodispensables.
- Presentaciones orales en combinación con paracetamol
- Agonista de los receptores μ e Inhibidor de la recaptación neuronal de NA y 5-HT
- En su metabolismo da lugar a metabolitos 2-4 veces más activos donde participa la isoforma CYP2D6.

Metabolizadores ultrarápidos: **TOXICIDAD**

Metabolizadores lentos: **eficacia analgésica menor**

- **Indicado en el dolor agudo y crónico de intensidad moderada-severa**
- **Indicado en el dolor neuropático**

EFFECTOS ADVERSOS:

- Puede dar cefalea, a dosis altas aumenta la PA y la frecuencia cardiaca
- Aparece tolerancia lenta en administración crónica



2. CODEINA

- **Indicado en dolores de intensidad moderada: asociada a ibuprofeno**
- **feno/paracetamol/AAS**
- Presentaciones farmacéuticas: oral, supositorios
- El 10% de la dosis de codeína se metaboliza a morfina por la isoforma CYP2D6

ALERTA (13.03.15) como antitusígeno. Menores de 18 años en metabolizadores ultrarrápidos

- Principal efecto adverso: **Estreñimiento**

3. HIDROCODONA

- **Indicado en dolores de intensidad moderada: asociada a paracetamol/AAS**

Duración de la acción 4h



AGONISTAS OPIOIDES POTENTES

1. MORFINA

- Produce analgesia y sedación eufórica
- No tiene techo terapéutico
- De elección en el dolor intenso:
 1. **De corta duración:** postoperatorios, dolor tras IAM, analgesia en UCI.
 2. **Crónico:** asociado a la fase terminal de estados cancerosos.
- 3. **Otras indicaciones:** insuficiencia ventricular izquierda y edema de pulmón
- Presenta un importante efecto de primer paso hepático (biodisponibilidad variable entre pacientes: 15-64%)
- En su metabolismo da lugar a **metabolitos activos**
- Su semivida de eliminación es **de 2-3 h (fármaco) y 2-7 h morfina 6-glucurónido**
- Se excreta en la orina en forma de glucurónidos (% alto) y en bilis (circulación enterohepática)



Presentaciones farmacéuticas de morfina:

- **Cloruro mórfico (10, 20 mg)**. En **bolo**, cada 15 min ó 4 h o **perfusión continua IV** (administrar lentamente) (comienzo de acción a los 6-30 min; duración 4-5 h, hasta 24 h epidural)
- **Acción rápida**, cada 4h (comprimidos efervescentes), inicio 20 min, duración 4-5 h. Si el paciente no tiene dolor se mantienen las dosis/4h, si presenta dolor se aumenta la dosis diaria total 25-50% cada 24 h hasta desaparición. Una vez controlado el dolor se pasa a:
 - **Liberación retardada**, cada 12 h (comprimidos de liberación retardada; inicio de acción a los 60-120 min) o cada 24 h

Si existen agudizaciones de dolor se suplementará con morfina rápida

- **i.m.** cada 4 h ó **s.c.** en infusión continua o intermitente cada 4 h



2. FENTANILO

- 100 veces más potente que la morfina
- No tiene techo terapéutico
- Indicado en el **dolor intenso**

Presentaciones farmacéuticas:

- **Parche cutáneo transdérmico** (su efecto comienza tras 12-24 h, y tras retirar continua 16-24 h). Se cambian /3 días. En **dolor crónico intenso** oncológico y no oncológico. Baja potencia adictiva.
- **Oral transmucosa** (comprimidos sublinguales o para chupar, películas; no se puede masticar), **PecFent** (pulverizador nasal). En **agudizaciones del dolor**
- **Solución inyectable IV, i.m. o epidural:**
 - como analgésico de corta duración en los periodos anestésicos, en el postoperatorio inmediato.
 - como analgésico durante la anestesia local o general (AG): y como coadyuvante en el mantenimiento de la AG



3. OXICODONA

- Potencia analgésica menor a la morfina, pero de mayor duración.
- Presentaciones farmacéuticas: s.c., IV, comprimidos de liberación rápida (4-5 h) y de liberación sostenida (12 h)
- Presentaciones en combinación con AAS
- Indicado en el **dolor intenso** de cualquier etiología
- Principal efecto adverso: estreñimiento

4. TAPENTADOL

- Presentación farmacéutica: comprimidos de liberación retardada
- Agonista puro de los receptores μ que también inhibe la recaptación de NA
- Indicado en el **dolor intenso crónico** de cualquier etiología (excepto el dolor oncológico)



5. **BUPRENORFINA** (opioide de segunda línea)

- Agonista parcial de los receptores μ y antagonista del receptor κ
- Inicio del efecto muy lento, pero de larga duración.
- Presenta techo terapéutico.
- Indicado en el **dolor moderado-intenso** de cualquier etiología
- Indicado junto con naloxona en el tratamiento de sustitución de la dependencia a opioides

Presentaciones farmacéuticas :

- **Ampollas** para administración i.m o IV
- **Comprimidos sublinguales**
- **Parches cutáneos transdérmicos** (cambio/72 h). Sólo en **dolor crónico** (dolor moderado-severo oncológico o dolor severo que no responda a AINEs)

Puede provocar náuseas muy intensas (hasta 8-12 h)



	INDICACIÓN CLÍNICA
<p>METADONA Presentaciones: oral, s.c.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Larga duración de acción (8h), pero el efecto analgésico es <u>MUY CORTO</u> • Dolor intenso de cualquier etiología por vía i.m. (postoperatorios, postraumáticos, neoplasias, neuríticos, por quemaduras, ...) • Tratamiento del síndrome de abstinencia a narcóticos • Pacientes ambulatorios con dependencia a opioides o con dolor crónico (vía oral)
<p>MEPERIDINA o PETIDINA (Dolantina®) Presentaciones: adultos 50-100 mg oral, i.m. o s.c. e IV lenta (1-2 min)</p>	<p>Inicio de la analgesia más rápido que morfina (3-12 min), pero menor duración (3h) y potencia analgésica (10 veces menos que morfina)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Espasmos de la musculatura lisa</u> (vías biliares, genitourinario) • Analgésico en obstetricia • Formulación oral en el dolor moderado-grave ambulatorio • <u>Tratamiento a corto plazo de dolor agudo intenso</u>



SOBREDOSIS DE OPIOIDES

Síntomas:

- Estupor hasta coma profundo por hipoxia
- Pupilas simétricas y puntiformes (miosis----- midriasis)
- Disminución de la frecuencia cardiaca
- Anuria

Signos de toxicidad neurológica (UCI): ataxia, vértigo, dificultad para hablar, confusión y aletargamiento

Tratamiento:

- **Plazo 1 h** : administrar carbón activo v.oral
- Si la **frecuencia respiratoria < 10 resp/min:** administrar **naloxona** IV directa o perfusión continua, s.c. o i.m y spray nasal
- Vigilar signos que indiquen un **síndrome de abstinencia** (efectos contrarios al opioide)
- Puede aparecer dolor intenso y efectos CV (administrar vasopresores y fluidoterapia)

