

Analgésicos Centrales I y II

Web del universitario

Esta clase se inicia con esta flor la papaverum somnifera de la cual se extrae el opio, cuyo derivado más importante es la morfina que es el fármaco paradigma de los analgésicos. Los analgésicos opioides, también se denominan centrales o anantrópicos?, pero esto no es tan así, ya que, los analgésicos periféricos (AINE) tienen una acción analgésica central tipo "opioide", y los opioides no tienen solamente una acción central sino que también periférica.

Algo de historia....

La morfina es la única molécula que tiene 6000 años comprobados de utilización terapéutica y prácticamente igual, es un ejemplo en cuanto a eficacia terapéutica y se sabe que los sumerios fueron los primeros en utilizarla.

El opio no es originario de China sino que, de Tailandia y son los ingleses que introdujeron el opio en China y aquí se produce un fenómeno importante, porque es el único caso de colonización de un pueblo a través, de un producto farmacológico. Los ingleses tenían gran interés en conquistar China porque en el siglo XV, XVI, XVII, XVIII era el gran proveedor de las especias y del camino de la seda, tenían un comercio muy dominante y con precios elevados en estos rubros, y los ingleses no sabían como entrar a China y dominarlos, entonces, los ingleses introdujeron el opio y lo vendieron muy barato, es decir, usaron el mismo mecanismo que el narcotráfico actualmente, y en menos de 25 años los ingleses dominaron, *entontecieron* al pueblo chino con el opio y una vez que se hicieron adictos con el opio empezaron a entregar todo por el opio, y en menos de 50 años los ingleses fueron dueños de China y de todo el comercio oriental.

El opio se extrae del látex blanco que proviene de la cápsula de la amapola, el cual debe ser extraído durante la noche porque el opio es muy sensible a la luz ultravioleta.

El opio tiene como principal componente a la morfina 10%, o sea, cuando hablamos de opio estamos hablando de morfina, también tiene codeína 0,5% y tebaína 0,2% y también tiene otro grupo de sustancias derivadas de la bencilisoquinoleina: papaverina (provoca relajación de la musculatura intestinal y de los esfínteres) y noscapina (antitusígeno).

Derivados Fenantrenicos:

- Morfina 10%

- Codeína 0,5%

o Tebaína 0,2%

Derivados Bencilisoquinoleina:

- Papaverina 1%

- Noscapina 6% (antitusígeno)

Acciones analgésicos opioides:

- Producen disminución del dolor y de su repercusión psicológica sin pérdida de conciencia
- Producen depresión del SNC, favoreciendo el sueño, todos los derivados opioides producen sedación lo cual es favorable en pacientes en reposo no así, en los ambulatorios, los cuales deben suspender algunas actividades como el manejo
- Fármaco tipo: morfina, alcaloide principal del opio.

La morfina su principal acción clínica es como analgésico potente, realizada a través de unión a receptores y esto se pudo determinar en forma clara, ya que, la morfina marcada siempre se unía a determinados sitios del SNC. Entonces, se concluyó que la morfina se unía a receptores que se llamaron opioides. En 1975 se descubrieron los ligandos endógenos para estos receptores, ya que, si existen ligandos exógenos (opioides), también deben existir los endógenos, esto quiere decir, que el organismo produciría sustancias que provocarían analgesia. Estos peptidos endógenos se denominaron endorfinas o peptidos opioides y la morfina lo que hace, es mimetizar las acciones de estas endorfinas.

Receptor opioide

- Distribuido ampliamente en el SNC
- En 1975 se descubrieron los ligandos endógenos
- Los ligandos endógenos son las endorfinas o peptidos opioides
- Morfina mimetiza acción endorfinas
- Tiene 7 dominios y está ligado a proteína G
- Inhiben adenil ciclasa, activan corrientes de K, suprimen corrientes de calcio

Peptidos opioides endógenos

estos peptidos opioides, estas endorfinas, se dividen en 3 tipos que tienen un origen en genes totalmente distintos, no son derivadas unas de otras. Son las **encefalinas, dimorfinas y β -endorfinas**. Los 2 primeros se producen a nivel de la sinapsis, con lo cual, su efecto es breve, por los mecanismos de recaptación e inhibición a nivel sináptico, por lo tanto, la analgesia que se obtiene con la liberación de encefalinas y dimorfinas no es más allá de 3 minutos. En cambio, la β -endorfina se produce en la hipófisis y como la mayoría de las hormonas y sustancias sintetizadas por la hipófisis caen al torrente circulatorio, se distribuyen y llegan a los distintos receptores, por lo tanto, el período de acción es mucho más largo, se inactivan muy lentamente y dan un período de analgesia alrededor de 30 minutos, esto cambia según el individuo, ya que, el SNC está adecuado a la personalidad de cada persona.

Las sustancias liberadas por la hipófisis pueden ser reguladas, los orientales, por ejemplo, pueden modificar la liberación a voluntad por medio del ejercicio, incluso hay quienes lo hacen a través de una meditación profunda a través de la meditación trascendental. El ejemplo más clásico de estimulación de la hipófisis en el hombre es en los estados de stress, principalmente el stress

positivo que es el que permite afrontar una situación determinada (el negativo nos tira para abajo y nos deprime). Por ejemplo, frente a un partido de fútbol que es una situación de stress positivo, se liberan endorfinas y se entra en un estado de analgesia, por eso que frente a una lesión durante el partido se sigue jugando y el dolor aparece a los 30 minutos después, de ahí viene el término "*se me enfrió el cuerpo*", que refleja lo que pasa con las β endorfinas, una vez pasado el stress se metabolizan, y no hay acción analgésica. El efecto analgésico puede durar horas mientras se esté en un stress constante, es por eso que los soldados que están en las trincheras y le vuelan una mano y sigue disparando con la otra, es porque no le duele al estar en un stress profundo.

Receptores de morfina

receptor	Ligando endógeno	Biología molecular	
μ (mu)	β -endorfina	MOR	OP ₃
κ (kappa)	dimorfina	KOR	OP ₂
δ (delta)	encefalinas	DOR	OP ₁

Actualmente, los receptores opioides se denominan OP y el número que acompaña a cada receptor indica el orden de clonación.

Este esquema es para recordar que las vías que llegan al SNC, comienzan en la periferia, llegan al asta posterior de la medula espinal, se forman los haces ascendentes de los cuales algunos llegan a la formación reticular, otros al tálamo y de aquí a la corteza.

Hay receptores opioides, en los axones periféricos, en el asta posterior de la médula espinal, gran cantidad en la formación reticular, y es por eso que los opioides producen sedación, es decir, bajan el tono de la respuesta a la alarma, además se encuentran en el tálamo y en la corteza. Las vías inhibitorias descendentes y que hacen sinapsis en el asta posterior, también son ricas en receptores opioides. Los opioides actúan en todo el SNC disminuyendo el tono de excitabilidad, es por eso, que tienen una acción analgésica tan potente.

Molécula de morfina

Es una molécula fenantrénica, tiene la unión de tres anillos hexagonales, habiendo uno en el plano en forma perpendicular, es decir, es esteroespecífica.

* HO

N-CH₃

La síntesis artificial de esta molécula es cara, en cambio, su obtención a partir de opio es barata, por eso que actualmente se sigue extrayendo morfina a partir de acá y las técnicas no han variado mucho.

Derivados directos de la morfina

- —
3-metil **codeína**. Se cambia este carboxilo (*) por un metilo, incluso hay un porcentaje de codeína en el opio, es decir, la metilación ocurre también acá.

- —
3-etil **dionina**

- —

n-alel, 6=0 **naloxona**; n-ciclopropil, 6=0 naltrexona. Estos 2 compuestos se obtienen de la introducción de un alelo en el nitrógeno (en el núcleo esteroespecífico de la molécula de morfina). Estas 2 moléculas tienen actividad intrínseca =0, no son analgésicos, pero desplazan del receptor a la morfina, por lo tanto, **son los fármacos de elección en la intoxicación aguda por morfina o heroína**

- —
3-6 diacetil **heroína**. Resulta del reemplazo de los 2 grupos OH por acetilos. Con la heroína se obtiene un efecto analgésico mucho mayor que la morfina, pero produce elación y sensación de euforia 10 veces más potente que la morfina, es decir, el individuo que busca la morfina o la heroína para producirse una sensación de bienestar supremo y olvidarse de los problemas del entorno, con la heroína logra este objetivo, sin embargo, la heroína tiene un problema muy serio, ya que, si un individuo de personalidad inestable recibe una inyección de heroína se hace inmediatamente adicto a heroína. **La heroína es la molécula más adictiva que existe en todo el mundo** y frente a esto la OMS prohibió la síntesis de heroína, pero desgraciadamente, sintetizar heroína es lo más fácil, basta tener morfina y hacerla hervir durante 5 minutos en un matraz corriente en presencia de ac. Acético, se acetila la morfina rápidamente, se diseca y se obtiene heroína.

La escalada de la adicción a drogas, comienza con el cannabis, luego la pasta base, después la cocaína y posteriormente la heroína. A la heroína no hay que llegar nunca, prácticamente nadie ha podido dejarla, es tremendamente adictiva, incluso se sabe que el comercio de niños en la prostitución infantil, se realiza haciéndolos dependientes de heroína; se los toma se les inyecta heroína luego a las 6 horas se les introduce una nueva dosis, y la persona pasa a ser un adicto, el individuo hace lo que le pidan con tal que le den la 3ª dosis de heroína, porque los síntomas de privación por heroína son tan terribles que el individuo siente la muerte inminente, hay transpiración profusa, dolores intestinales, temblores de piernas, visión borrosa.

Acciones de la morfina en SNC

Esta molécula se caracteriza porque **la acción principal y las reacciones adversas se producen siempre**, por lo tanto, hay que saber manejarlas.

Todas las acciones que se producen en el SNC desarrollan tolerancia

- elación (disforia), indiferencia con el medio ambiente;
por lo cual recurre a ella la gente que tiene trastorno de personalidad
- Sedación
- Analgesia por su acción a nivel de receptores
- Antitúsgena, esta acción no se usa en terapéutica, se utiliza la codeína
- Estimula centro del vómito, esto es más marcado en paciente ambulatorio que en paciente en reposo.
- Depresión respiratoria, esta es su principal reacción adversa, por la cual mucha gente temía en utilizarla. En un paciente "normal" con dolor, la depresión respiratoria por morfina no es más allá de un 10 a un 15 %. Esta depresión respiratoria es en cuanto a frecuencia y no en amplitud, por lo tanto, no es significativamente marcada, a no ser, que se trate de un individuo con una patología de depresión respiratoria previa, a este grupo de pacientes no se les puede administrar morfina, pero en individuos postoperados con respiración normal se puede administrar sin mayores problemas.
- A nivel cardiovascular, la morfina no tiene ningún efecto.

Todas estas acciones arriba nombradas presentan tolerancia, es decir, hay que ir aumentando las dosis en el tiempo para que se produzca el efecto. Esta tolerancia se desarrolla en forma muy marcada cuando el individuo está esperando el efecto de elación, pero cuando el individuo no busca el efecto de elación o bienestar sino de analgesia, el aumento de tolerancia es muy leve, es así como algunos pacientes oncológicos pueden sobrevivir 6 meses o más con una mínima dosis de morfina y haber controlado su dolor en forma perfecta.

- Miosis intensa, es el único efecto central que no presenta tolerancia, con mínimas dosis se produce miosis, que es la más intensa que se puede tener inducida por un fármaco. Es una pupila totalmente puntiforme, que no reacciona a los cambios de luz, por lo tanto, se puede llegar al diagnóstico de adicción a morfina, sobretodo en individuos con alteración de personalidad y con antecedentes de adicción a drogas. **La miosis arreflectica es el signo patognomónico de uso de morfina**, tanto es así, que en los aeropuertos de los países nórdicos donde había un gran tráfico de morfina, habían cámaras de televisión con monitores detrás, encargadas de mirar las pupilas de los individuos para ir separando los adictos, porque adicto a drogas es sinónimo en un 85% de narcotráfico de drogas. Pero esta forma de detección fracasó al poco tiempo, ya que, las personas comenzaron a utilizar atropina para obtener midriasis y así no ser descubiertas.

Acciones periféricas de la morfina

Sin tolerancia:

- A nivel del intestino delgado: contracción musculatura lisa circular y esfínteres, esto produce dificultad al vaciamiento del contenido intestinal. Cuando se administra morfina en un posoperado durante 2 o 3 días este efecto no tiene ninguna importancia, pero sí en un paciente oncológico, ya que, puede llevar a la retención intestinal, para evitar esto se da una dieta rica en fibra, con algunos elementos facilitadores del vaciamiento intestinal como la vaselina líquida, etc.
- A nivel de las células cebadas: siempre liberación de histamina, cuyo efecto variará según la sensibilidad individual a la histamina; será importante en asmáticos severos, no así en individuos tolerantes a la histamina. Este efecto puede ser manejado a través del uso de antihistamínicos.

Vías de administración

- Subcutánea
- Intramuscular
- Endovenosa
- Oral: en Chile hace 3 años, especialmente útil en pacientes oncológicos
- Epidural, intratecal
- Intraventricular. Se coloca al individuo en decúbito dorsal, se perfora la calota, se introduce un cateter 6 cms en posición horizontal al cuerpo y se cae en el tercer ventrículo. Se puede utilizar sobretodo en cánceres terminales.
- Intraarticular: explica las acciones periféricas de la morfina, especialmente a nivel de la capsula articular de la rodilla.

Las únicas vías por las cuales la morfina no se puede administrar es la sublingual y la por parches en la piel.

Metabolitos:

Derivados de la glucoronidación: glucorónido 3 morfina

Glucorónido 6 morfina (activo)

En la metabolización de la morfina hay un efecto de primer paso importante, pero uno de los metabolitos que se produce que es el glucorónido 6 morfina es activo, por lo tanto, el efecto se prolonga.

Derivados de la morfina

Codeína

- Estructura química semejante a morfina
- Agonista receptor μ opioide
- Es un analgésico de potencia de 1 a 5
- La acción antitusígena de codeína es muy marcada, se obtiene con una dosis de 10 mg que es más o menos lo que se ingiere cuando uno se toma una cucharadita del jarabe *codelasa* ; la acción analgésica se obtiene con 5 cucharaditas de codelasa.
- Produce poca dependencia, porque produce poca elación. Para obtener efecto de elación algunas personas llegan a tomarse 2 frascos de codelasa.
- Reacciones adversas frecuentes: náuseas, vómitos, constipación, somnolencia

Sucedáneos de morfina

Se pensó en obtener derivados sintéticos de morfina que fueran más baratos que morfina, que tuvieran los mismos efectos analgésicos y que no produjeran cierta elación y es así como algunos laboratorios obtuvieron:

derivados de la difenilpiperidina

- Meperidina (demerol) , el demerol es 10 veces menos adictivo que la morfina, por lo tanto, la dosis terapéutica de meperidina vía ev es 100mg, (la morfina la dosis ev habitual es 10 mg, oral 20mg). Prácticamente no tiene grandes efectos colaterales, produce elación, sensación de disminución del cansancio en forma más o menos marcada.
- Fentanilo, flufentanilo, estas moléculas son 100 veces más analgésicas que morfina, pero como son muy liposolubles atraviesan la barrera hematoencefálica muy rápidamente y se metabolizan intensamente, con lo cual, su acción es breve. De estos fármacos hay parches, a través de los cuales se obtiene una liberación sostenida, lográndose un efecto analgésico que dura 72 horas.
- Difenoxilato (lamotil) 20 mg
- Loperamida (capen) 2 mg

Derivados de difenilheptano

- Metadona (amidona). Tiene un poder analgésico similar a la morfina (10 mg), tiene una vida media más larga que la morfina, pero la ventaja más grande es que los síntomas de privación en un individuo adicto a metadona aparecen en forma más tardía que en morfina. Con morfina y heroína los síntomas de privación aparecen a la frecuencia que el individuo se estaba administrando, por ejemplo, si se administraba cada 4 horas, a las 4 horas que dejó de administrarse la molécula los síntomas de privación aparecen, en cambio, con metadona los síntomas de privación aparecen a las 72 horas. Para los

tratamientos de desintoxicación a morfina o heroína, a los individuos se los vuelve adictos a metadona, y en vez de inyectarles morfina o heroína se les inyecta metadona cuando empiezan recién los malestares de privación (alrededor de las 24 horas), y poco a poco se va distanciando las dosis de metadona y así el individuo se va estabilizando, este período dura entre 1 o 2 meses. Y una vez que la persona se hace adicta a la metadona, se la reemplaza por benzodiazepinas hasta hacerla adicta a ellas que son más fáciles de tratar que la metadona, hasta llegar a nada. Todo este proceso dura alrededor de 1-1,5 años.

- Propoxifeno (darvon) 75-100mg.

Derivados de tebaína

La tebaína es un derivado del opio y la buprenorfina es un derivado de la tebaína, o sea, está en la capsula de la amapola

- Buprenorfina (temgesic ®). Tiene la particularidad de la administración sublingual, con un poder analgésico muy alto, porque se necesita una dosis de solamente 0,2 mg.

Tramadol

Esta molécula se utiliza habitualmente como analgésico en los casos de dolor; se dice que no es un opioide lo que es un error muy importante, ya que, es un tipo de opioide que actúa con el receptor μ (μ), por lo tanto, tiene todos los efectos a nivel del sistema límbico? (creo que eso se dijo, la grabación no se entendía bien), pero más atenuados, también como tiene un efecto en la recaptación de noradrenalina y serotonina, neurotransmisores que juegan un rol importante en los procesos inhibitorios del dolor, los laboratorios harían hincapié en este efecto que en el que tiene sobre el receptor μ , entonces han logrado que el tramadol se venda en nuestro medio sin receta médica. Resumiendo:

- Mecanismo de acción: receptor opioide agonista $\mu < \delta$ y κ ; antagoniza recaptación de NOR A y 5-HT (serotonina).
- Efecto a nivel de tubo digestivo menor que morfina
- Inactivación hepática, sólo 20%
- Dosis oral 50mg-100mg liberación sostenida c/6-8horas
- Naloxona: antagonista parcial
- RAM: náuseas, vómitos, hipotensión ortostática

Irritación emocional

Efecto euforizante (dependencia?)

En un paciente con dolor lo primero que se hace es una escalera del dolor en cuanto a la intensidad:

- Leve Frente a estos dolores se usan AINES

- Moderado
- Severo este tipo de dolores se tratan con opioides
- Insoportable

Uso de opioides en clínica

Hay varios pasos para tratar un dolor:

- Hay una premisa importante si se quiere suprimir un dolor: si el enfermo dice que le duele → significa que le duele, o sea, hay que creerle al paciente, ya que hay cambios a nivel del sistema límbico que lo hacen más sensible.
- La OMS estableció 4 pasos en el manejo del dolor

1º paso: frente a dolor leve, se recurre a AINES con acción analgésica potente y menor acción antiinflamatoria. Si esto no es suficiente se va al 2º paso.

2º paso: AINE + opioide débil (codeína, al hablar de opioide débil estamos hablando de codeína)

3º paso: opioide potente (morfina, demerol, metadona) y/o AINE, aquí hay que evaluar si el AINE es beneficioso o no (generalmente, basta con usar el Opioide). Cuando se llega al tercer paso en oncología, y la morfina empieza a ser insuficiente, siempre se piensa en tolerancia y en aumentar la dosis y no se piensa en complicaciones de la patología misma como invasión del tumor de otros troncos nerviosos u otras zonas más sensibles, esto ha sido demostrado por estudios a doble ciego.

4º paso: Opioides espinales por medio de bombas de infusión.

Además de estos 4 pasos, hay que tener fármacos coadyuvantes como los antidepresivos como la aminotriptilina que tiene un efecto analgésico importante; benzodiazepinas.

- Los fármacos analgésicos de cualquier tipo, deben ser administrados a horas fijas y no cuando al paciente le empieza a doler, ya que, es más difícil suprimir un dolor que evitar que se produzca.
- Para manejar opioides hay que evitar los siguientes prejuicios
- La morfina es peligrosa
- La morfina oral no es efectiva
- La morfina va transformar al enfermo en adicto; si se trata de un paciente con un neo terminal interesa que el paciente no tenga dolor, más que si se transformará en adicto o no.
- La morfina sólo se utiliza en el paciente moribundo, lo cual también es un error, ya que, se utiliza en post-operados, en pacientes con neo recuperables.
- El paciente se suicidará con morfina.