

OPIOIDES

Alfonso Herrero. Servicio de Urgencias del CHN

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos opioides han proporcionado a la medicina una importante herramienta para lograr calmar el dolor. Aunque esta sea su principal acción, pueden ser también objeto de abuso debido a sus propiedades psicoactivas.

Aunque muchas veces se utilizan de forma intercambiable, los términos opioide y opiáceo tienen significados distintos. Los opiáceos, son todos aquellos derivados naturales (alcaloides) que se obtienen del opio, un polvo marrón obtenido del jugo extraído de las capsulas de la semilla de la planta *Papaver somniferum*. Los alcaloides naturales (opiáceos) contenidos en la planta son tres: la morfina, la codeína y la papaverina. Por su parte los opioides son todos aquellos compuestos químicos que poseen una actividad similar a los opiáceos y que se obtienen en laboratorio. Estos podemos dividirlos en semisintéticos como la heroína y los sintéticos (metadona, petidina o fentanilo)¹.

La mayor parte de los opioides son propensos a la adicción y el abuso, siendo este el gran problema para su uso de forma rutinaria. Por poner un ejemplo, desde 1999 en Estados Unidos se ha cuadruplicado la cantidad de opioides recetados a pesar de que la cantidad de dolor comunicada por los pacientes no ha cambiado². Este abuso además de representar una importante carga económica, es causante de múltiples fallecimientos diarios. Según el National Institute on Drug Abuse en marzo de 2018 más de 115 estadounidenses perdían la vida cada día debido a una sobredosis de opioides³.

FARMACOLOGIA

En 1973, los grupos de investigación liderados por Snyder (Baltimore), Terenius (Uppsala) y Simón (Nueva York) descubrieron casi simultáneamente la existencia de receptores opioides. Seguidamente se descubrieron los diferentes tipos. En 1975, Hughes y Kosterlitz (Aberdeen) descubrieron la existencia de los péptidos opioides endógenos. Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y, en la periferia, por ejemplo, en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones⁴.

Hasta la actualidad se han aislado cuatro subtipos distintos de receptores opioides en humanos: mu (μ , OP3, MOR), delta (δ , OP1, DOR), kappa (κ , OP2, KOR) y nociceptina (nociceptina/orfanina FQ, OP4, NOR). Aunque todos ellos presentan una gran similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteína G, poseen distintos ligandos endógenos y producen algunas acciones similares⁵.

Tanto los opiáceos como los opioides desarrollan sus efectos a través de su unión en los receptores específicos previamente nombrados, siendo estos por tanto los responsables de producir varios grados de efectos farmacológicos. Las drogas se disocian desde estos receptores sin sufrir ningún cambio permitiendo que una única molécula interactúe con un elevado número de receptores⁵. Este modelo asume que la respuesta producida por una droga depende del porcentaje de receptores que han sido ocupados (a un mayor grado de ocupación mayor es la respuesta).

La mayor parte de opioides como la morfina, metadona, heroína, petidina, tapentadol y fentanilo son agonistas sobre los receptores μ y desarrollan potentes efectos analgésicos. Otros tienen una acción analgésica más leve (codeína, pentazocina, y dextropropoxifeno). Los opioides también poseen efectos psicotrópicos y pueden ocasionar euforia y alucinaciones. Otros efectos que producen, y que en algunos casos son utilizados en la práctica clínica con indicación terapéutica son: estreñimiento (antidiarreico), emesis, íleo, sedación, depresión del sistema nervioso central, supresión del reflejo de la tos (antitusígeno), y depresión de la respiración.

En las siguientes tablas se recogen las funciones de los receptores según subtipos, así como la clasificación en base a su relación con los receptores⁶.

SUBTIPO DE RECEPTOR	FUNCIONES	ALTA AFINIDAD POR...
μ (mu)	Analgesia supraespinal. Sedación. Depresión respiratoria. Enlentecimiento del tránsito gastrointestinal. Efecto antidiurético. Bradicardia. Euforia	Encodorfina > Encefalinas > Dinorfinas
δ (delta)	Analgesia espinal y supraespinal. Depresión respiratoria. Analgesia inducida por estrés. Hipotensión	Encefalinas > Endorfinas y Dinorfinas
κ (kappa)	Analgesia espinal y supraespinal en respuesta a estímulos mecánicos y viscerales. Disminuye reflejos visceromotores. Favorece diuresis.	Dinorfinas >> Endorfinas y encefalinas

CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES EN BASE A SU RELACIÓN CON LOS RECEPTORES OPIOIDES		
Agonistas puros	Afinidad fundamentalmente por los receptores μ y con actividad intrínseca. Desencadenan una respuesta biológica máxima.	Morfina, meperidina, fentanilo, oxicodona, hidromorfona, metadona, heroína
Agonistas parciales	Menor actividad intrínseca que los agonistas puros, pudiendo comportarse como antagonista en presencia de estos. No desencadenan una respuesta biológica máxima. Pueden comportarse como antagonistas.	Buprenorfina
Agonistas - antagonistas	Activan un receptor y bloquean otro. Generalmente tienen actividad agonista sobre los receptores κ , pero ejercen un efecto antagonista sobre los receptores μ .	Pentazocina, nalbufina, butorfanol
Antagonistas	Gran afinidad por los receptores μ , pero sin actividad intrínseca. Bloquean los receptores opioides impidiendo que los agonistas se unan a ellos.	Naloxona, naltrexona
Opioides atípicos	Actúan sobre receptores opioides, pero también sobre el sistema monoaminérgico.	Tramadol (sistema serotoninérgico), tapentadol (sistema noradrenérgico)

INDICACIONES DEL USO DE OPIOIDES

De manera general los opioides se emplean para tratar el dolor moderado e intenso que no responde a la analgesia común. Las diferentes modalidades para las que se acepta su uso son:

1. Dolor monofásico agudo y severo: dolor agudo se considera al de duración menor a tres meses. Se recomienda uso de opioide de corta acción y elevada potencia, como por ejemplo la morfina endovenosa.
2. Dolor agudo menos intenso: se recomienda la buprenorfina sublingual o bien morfina oral de acción corta, valorando también las formas de liberación sostenida.
3. Dolor de intensidad moderada, tanto agudo como crónico: opioides menores con AINEs.
4. Dolor crónico estable: agonistas de μ de acción prolongada.
5. Dolor irruptivo: exacerbaciones agudas de dolor intenso, de inicio brusco, con buen control basal.
6. Dolor neuropático: producido por acción directa nerviosa. clásicamente se ha considerado refractario al tratamiento con opioides. No obstante, con dosis elevadas se puede conseguir su control.

Además, determinados opioides tienen otros usos como es el caso de la codeína (antitusivo) o la morfina, que se utiliza en el edema agudo de pulmón.

EFECTOS ADVERSOS

El efecto más peligroso para la vida que pueden generar los opioides es la dificultad respiratoria inducida por opioides, que es la causa principal de lesiones y muerte por abuso y uso indebido de opioides. Además, pueden causar estreñimiento, ya que la estimulación de receptores μ a nivel intestinal produce disminución del peristaltismo, así como retraso en el vaciado gástrico. También dentro de las complicaciones frecuentes podemos encontrar náuseas y vómitos, así como sedación o somnolencia.

Ante una sobredosis por opioides que cause depresión respiratoria, entre otros efectos secundarios (explicados en el capítulo de intoxicación por opioides) se debe administrar Naloxona. Este medicamento es un antagonista de los receptores opioides.

Los efectos de los medicamentos opioides pueden además potenciarse cuando se toman con otros fármacos y sustancias que producen un efecto sedante, incluido el alcohol. Un patrón frecuente de abuso y uso indebido incluye el uso concurrente de benzodiazepinas (como alprazolam o diazepam) y relajantes musculares esqueléticos (como carisprodol o ciclobenzaprina) en combinación con un opioide. Cuando se utilizan de manera inapropiada o sin saberlo a dosis altas con un opioide, esta combinación tóxica de medicamentos aumenta el riesgo de dificultad respiratoria inducida por opioides e incluso puede provocar la muerte. Su capacidad para eliminar estos medicamentos por vía renal disminuye, lo que los predispone a una sobredosis. El riesgo es tan grave que en 2016 la Food and Drug Administration exigió que los fabricantes incluyeran advertencias en el etiquetado de analgésicos opioides, productos para la tos que contienen opioides y benzodiazepinas para alertar a los médicos y a los pacientes sobre el riesgo de efectos adversos graves y muerte asociado con el uso combinado.

TOLERANCIA Y DEPENDENCIA

La tolerancia se define como el estado de adaptación a la administración repetitiva del fármaco produciendo una disminución de la duración e intensidad de los efectos farmacológicos, obligando a incrementar la dosis para obtener el mismo efecto. Para su prevención y tratamiento se puede optar por aumentar un 25% la dosis, rotar el opioide o cambiar la vía de administración.

Por su parte, dependencia es el fenómeno tras el uso prolongado de opioides que se caracteriza por la aparición de un síndrome de abstinencia producido por la interrupción brusca del tratamiento, reducción rápida de la dosis o uso de antagonistas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES ANALGÉSICOS OPIOIDES

Tramadol

Se utiliza en el control moderado tanto agudo (sobre todo post-operatorio) como crónico. Además, posee acción sobre el dolor neuropático. La vía de

administración es oral, incluyéndose formas de liberación retardada. También existe la posibilidad de administración intravenosa.

La biodisponibilidad es del 70% que aumenta con dosis repetidas. La vida media es de 4-6 horas y la excreción es renal. La acción de este fármaco se produce por varios mecanismos: inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina interaccionando además con los receptores opioides (no selectivo). Puede producir convulsiones, siendo muy infrecuente la depresión respiratoria. La dosis máxima es de 400mg/día.

Fentanilo

Utilizado para control del dolor tanto crónico como agudo, especialmente el dolor irruptivo. Además, tiene mejor perfil para control del dolor neuropático, con respecto a otros opioides. También se utiliza como anestésico. Hay fórmulas de uso transdérmico, transmucoso y oral, así como intravenoso y epidural.

La vida media es de 1-2 horas si la administración es intravenosa y entre 16-22 horas si es transdérmica. La vía de excreción es renal y la concentración plasmática puede aumentar con la fiebre y el calor.

El fentanilo es 100 veces más potente que la morfina y como hemos dicho antes, de elección en dolor irruptivo. El parche hay que cambiarlo cada 72 horas y rotar el lugar de administración.

Morfina

La morfina está indicada para control del dolor severo tanto agudo como crónico. Además de disminuir la sensación de disnea. La vía de administración puede ser oral, incluyendo la forma de liberación mantenida, y subcutánea, intramuscular, intravenosa o intratecal.

La biodisponibilidad es del 20-30%, convirtiéndose en un metabolito activo. La vía de excreción es renal.

Como datos de interés, es poco eficaz en el control del dolor neuropático, así como alivia el componente afectivo del dolor.

Oxicodona

Útil en el control del dolor moderado a severo, agudo y crónico. También eficaz en el manejo del dolor neuropático. Siendo la vía de administración más frecuente la oral, incluida la forma de liberación mantenida (estos comprimidos no deben romperse, masticarse o triturarse).

La biodisponibilidad es del 60-87%. Los comprimidos de liberación retardada tienen absorción bifásica: una fase rápida de 0,5 horas y otra fase lenta de 7 horas, que corresponde a la absorción de mayor cantidad. La vida media es de 4,5 horas y la excreción es renal.

Tapentadol

Se utiliza en el control de dolor moderado y severo, tanto agudo como crónico, así como para el control post-operatorio. La vía de administración es oral y tiene formulas de liberación prolongada.

La biodisponibilidad es del 32% y la vida media es de 4 horas, siendo la excreción renal.

El mecanismo de acción es dual. Por un lado es agonista de los receptores μ y por otro lado es inhibidor de la recaptación de noradrenalina. La dosis máxima es de 500mg al día. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.

TITULACIÓN DE OPIOIDES

El ajuste de dosis se hará siempre de forma individualizada, lenta y progresiva hasta conseguir la dosis eficaz mínima. Para ello se recomienda iniciar la titulación a dosis bajas de un opioide de liberación rápida. Posteriormente se calculará la dosis diaria total sumando todas las dosis, tanto las pautadas como las de rescate que haya necesitado el paciente. Una vez conseguido un buen control analgésico con una dosis estable de liberación rápida, se recomienda pasar a una formula de liberación mantenida-

ROTACIÓN DE OPIOIDES

Se define como el cambio de opioide de tercer escalón o de vía de administración al no conseguir buen control del dolor, o por la aparición de una toxicidad inaceptada, y está basada en la distinta respuesta individual.

Para ello se utilizan las tablas de bioequivalencia⁷ para la introducción del nuevo opioide y se disminuye un 25-50% para minimizar problemas de tolerancia cruzada indicando rescates.

Morfina	20 mg/día	40 mg/día	80 mg/día	120 mg/día	160 mg/día
Tramadol (mg/d)	100	200	400	-	-
Oxicodona (mg/d)	10	20	40	60	80
Oxicodona/naloxona (mg/d)	10/5	20/10	40/20	60/30	80/40
Fentanilo TTS (mcg/h)	-	12,5	25	50	75
Tapentadol (mg/d)	50	100	200	300	400
Buprenorfina (mcg/h)	17,5	-	35	52,5	70
Metadona (mg/d)	10	20	40	50	80
Hidromorfona (mg/d)	2	4	8	-	16

TTS: transdérmico.

Conversión a morfina oral	Ratio
Morfina vo	x1
Morfina sc	x2
Morfina ev	x3
Oxicodona vo	x2
Hidromorfona vo	x5
Fentanilo ev	÷10
Fentanilo transdérmico	x24 y ÷10
Buprenorfina transdérmica	÷0,583
Conversión morfina oral a metadona oral	Ratio
Morfina 30-90 mg/d	÷4
Morfina 90-300 mg/d	÷8
Morfina >300 mg/d	÷12

Bibliografía.

1. Goodman & Gilman (eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed. Chap. 17, pp. 407-36. Charney DS, Mihic SJ, Harris RA. Hipnóticos y sedantes. McGraw-Hill-Interamericana, 2003.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Opioid overdose: understanding the epidemic. 2017. www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html
3. National Institute on Drug Abuse. Opioid overdose crisis. 2018. www.drugabuse.gov/drugsabuse/opioids/opioid-overdose-crisis
4. Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 569-619
5. Backer RC, Zumwalt R, McFeeley P, Veasey S, Wohlenberg N. Carisoprodol concentrations from different anatomical sites: three overdose cases. J Anal
6. Ford M, Hoffamn R. Emergency aspects of drug abuse. Opioids and designer drugs. Emergency Medicine Clinics of North America. Vol. 8, N°3, August 1990, 495-511.
7. Guía rápida de manejo del dolor agudo en Urgencias. SEMES