

● ● ● | OPIOIDES



Carme Busquets
Unitat de Dolor.
Hospital Clínic. Barcelona

Los opioides ...



“Entre los remedios que el todopoderoso Dios ha tenido a bién dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio”

Thomas Sydenham
(1624 - 1689)



OPIOIDES

- Generalidades
- Funciones y mecanismos de los opioides
- Clasificación
- Efectos secundarios
- Opioides disponibles
- Consideraciones
- Conclusiones



OPIOIDES ---- OPIÁCEOS

- **Opioides:** sustancias que, derivadas o no del opio, actúan sobre los receptores opioides. Ej. Metadona (es un producto sintético)
- **Opiáceos:** sustancias derivadas del opio, tengan o no actividad similar a la morfina. Ej. Papaverina. Es un opiáceo pero no es un opioide (no tiene actividad de tipo morfínico).



EVOLUCIÓN DEL PAPEL DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

- Desde 1980 hasta la actualidad:
 - Aumento de los tratamientos con opioides en dolor agudo y crónico.
 - Cambio de valoración en el uso de estos fármacos respecto al dolor crónico, especialmente el no oncológico.

El infratratamiento sigue siendo el mayor problema.



POSICIÓN ACTUAL DE LA TERAPIA CON OPIOIDES

- Considerada como:
 - 1ª línea de tratamiento en dolor moderado-intenso
 - dolor postoperatorio
 - en cáncer y SIDA
 - Opción clara en pacientes con dolor no oncológico moderado-intenso.
 - ¿existen alternativas?
 - ¿será eficaz el tratamiento?
 - ¿controles intensivos?
 - ¿es el tratamiento adecuado?

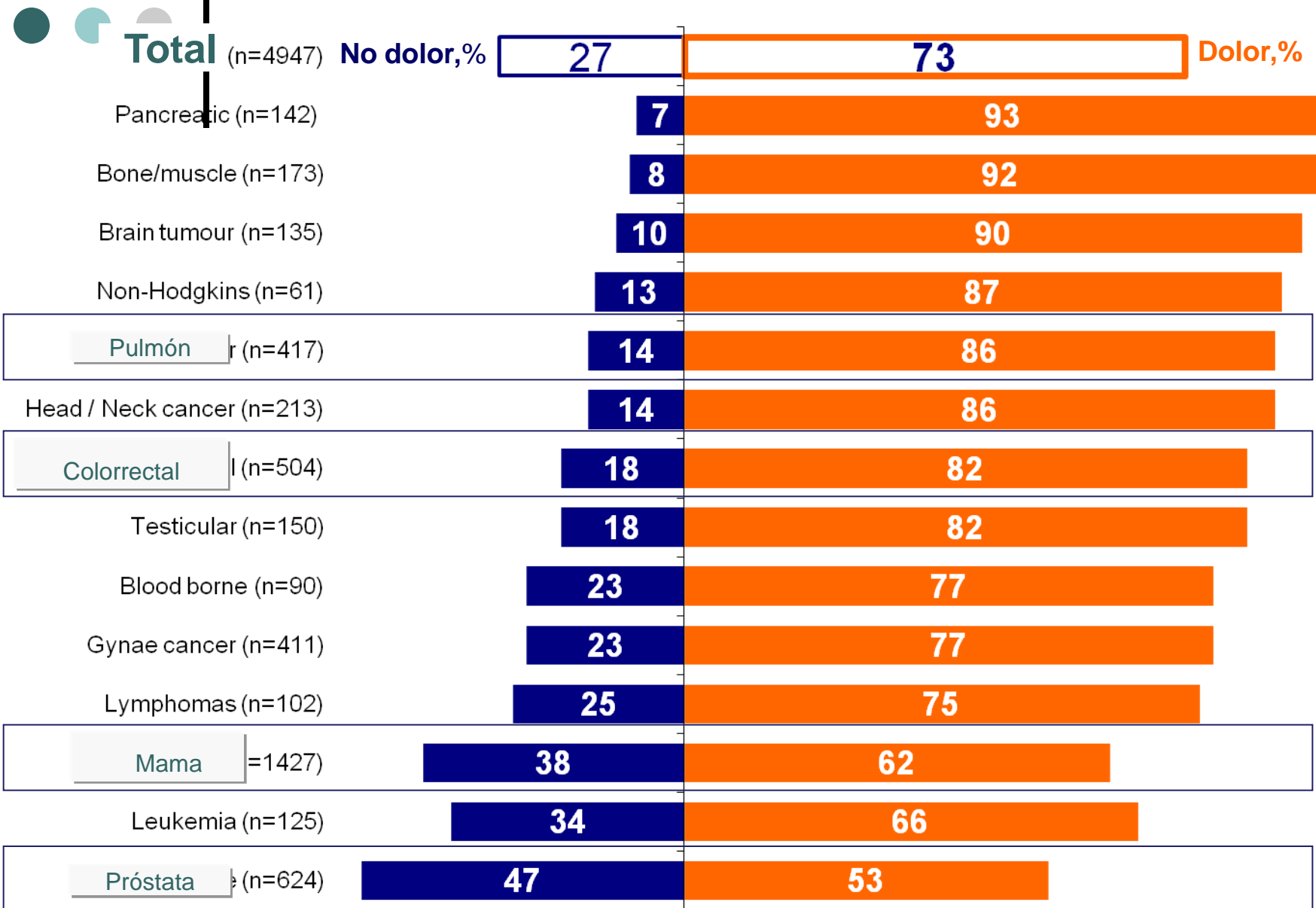


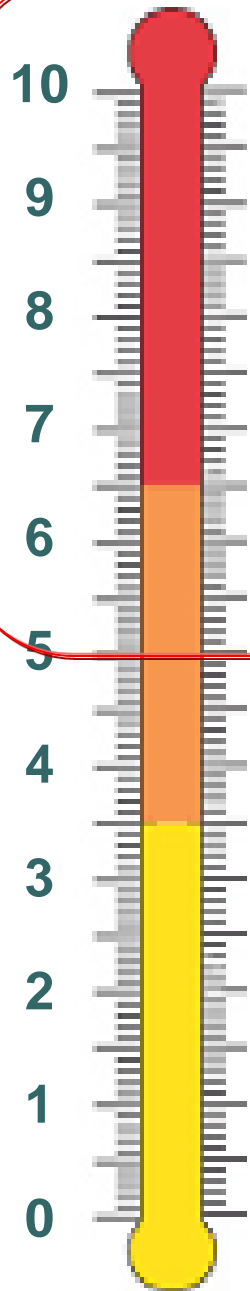
1 de cada 5 europeos sufre dolor crónico

- 1/3 de quienes los sufren padecen dolor intenso
- Duración media → 7 años
- Impacto en la calidad de vida en 2 de cada 5 pacientes
- ≈ 2/3 de ellos → Control inadecuado del dolor en algún momento

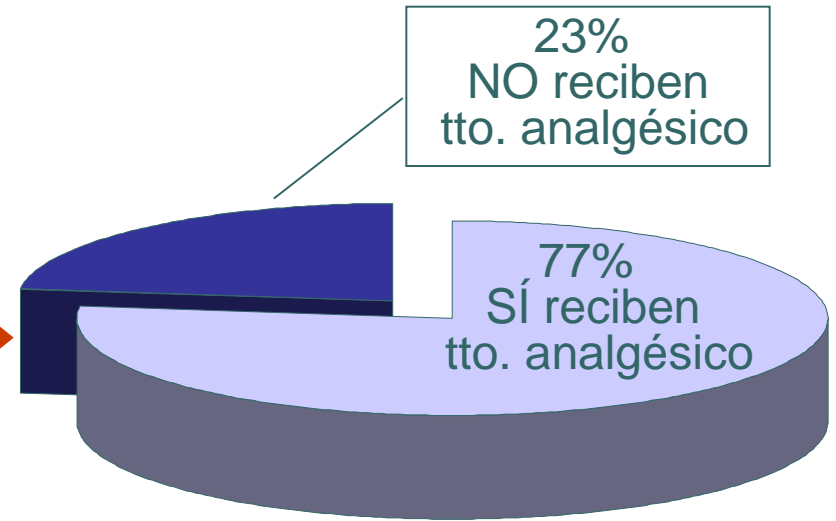
- **España → El 12% de los adultos sufren dolor crónico**
 - **Los pacientes tardan más tiempo en controlar el dolor**
 - **Menor uso de opioides mayores que en Europa (1% vs 5%)**

Dolor oncológico → Presente en ≈ 2/3 de los pacientes





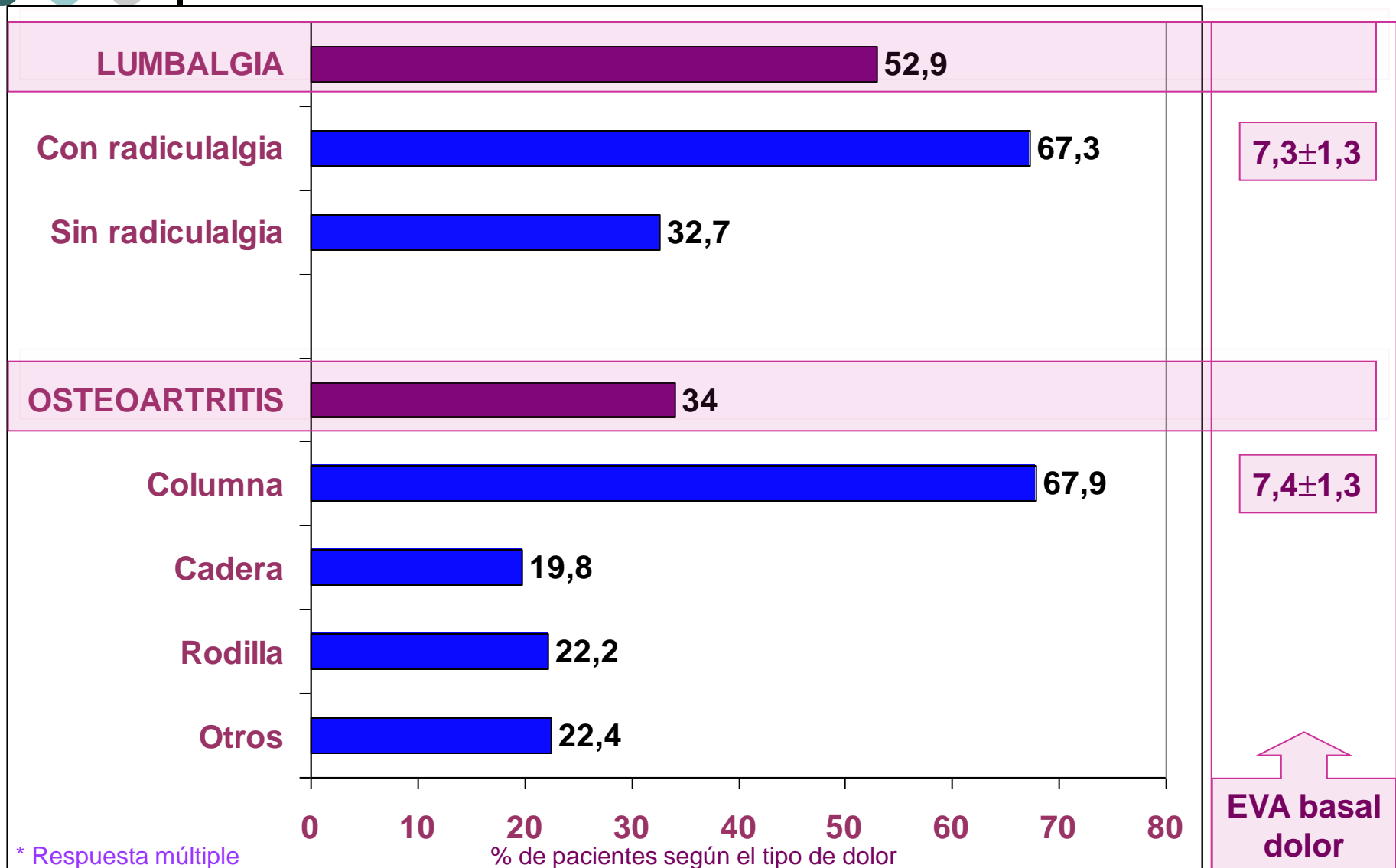
(95%) Dolor moderado - severo



≈1 de cada 4 pacientes con dolor oncológico moderado – intenso no recibe tratamiento para el dolor

Prevalencia según el tipo de dolor crónico no oncológico

*1







ANALGÉSICOS OPIOIDES

- Los receptores opioides y los péptidos opioides endógenos, constituyen el Sistema Opiode endógeno, cuya función es la modulación inhibitoria de los impulsos nociceptivos.
- La analgesia es consecuencia de la interacción con los receptores opioides tanto en los sistemas aferentes como eferentes de la sensibilidad dolorosa
- Por técnicas de radioligandos se han aislado tres tipos de receptores: **μ , k , d**



FUNCIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVACIÓN DE RECEPTORES OPIOIDES

<u>Función</u>	<u>Receptor</u>	<u>Localización</u>
○ Analgesia	m, d, k	Supraespinal y espinal
○ Depresión Resp.	m, d	Tronco cerebral
○ Mot. Gastrointestinal	m	S. mioentérico, espinal
○ Motilidad vesical	m	S.N.autónomo, espinal
○ Diuresis	m: inhibición k: estimulación	Hipotálamo-hipófisis, Riñón (k)



FUNCIONES RELACIONADAS CON LA ACTIVACIÓN DE RECEPTORES OPIOIDES

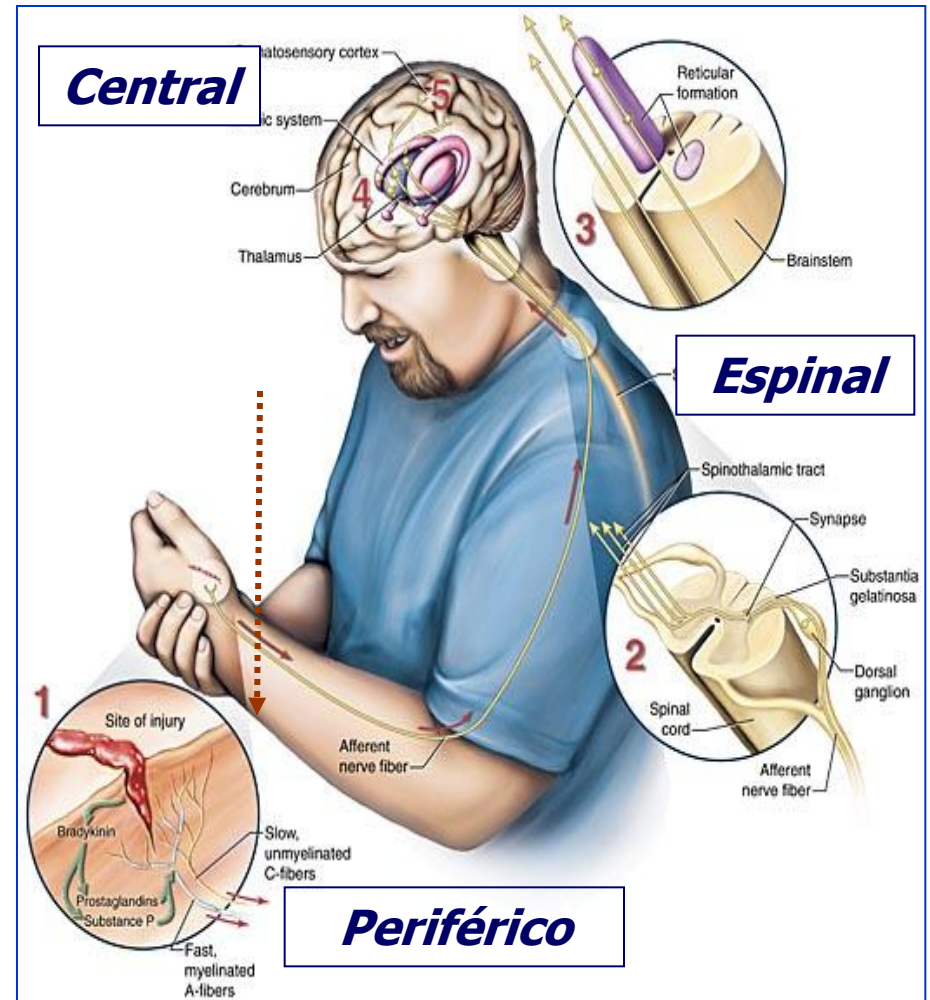
<u>Función</u>	<u>Receptor</u>	<u>Localización</u>
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Repuestas endocrinas</u> ○ Estimulación de: ○ Hormona de crecimiento ○ ACTH ○ Prolactina ○ Inhibición de LH 	<ul style="list-style-type: none"> ○ d ○ m, k ○ m, k ○ m (d ?) 	
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Conducta</u> ○ ○ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ m: euforia y sedación ○ k: disforia, sedación psicomimeticos. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Corteza, sistema límbico.
<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Dependencia física</u> ○ 	<ul style="list-style-type: none"> ○ m: intenso, d (?) ○ k: moderada. 	

Opioides: mecanismo de acción

- Activación de receptores opioides
 - Central
 - Espinal
 - Periférico
- La activación de los receptores opioides por los agonistas induce →

- **Analgesia**

- **Y efectos adversos**





CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LOS OPIOIDES

Agonistas puros

Morfina

Codeína

Dihidrocodeína

Meperidina

Tramadol

Fentanilo

Metadona

Oxicodona

Oxicodona/Naloxona

Hidromorfona

Tapentadol

Agonistas parciales

Bruprenorfina

Agonista-antagonista

Pentazocina

Antagonistas puros

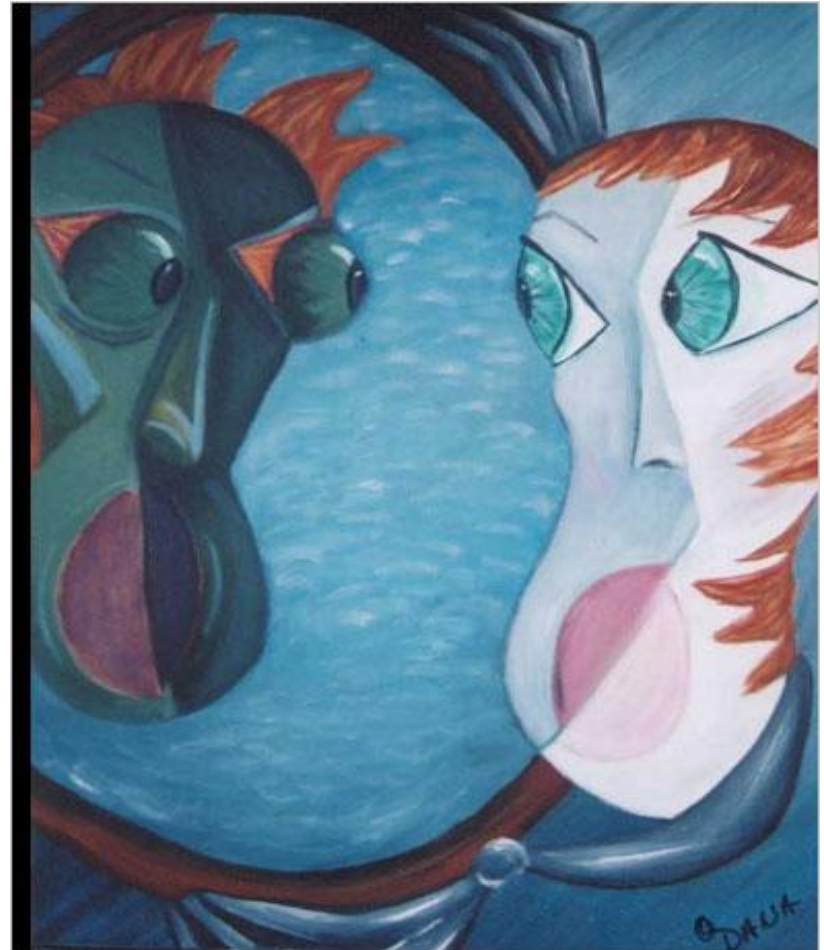
Naloxona

Naltrexona

Efectos secundarios

- Nauseas o vómitos
- *Estreñimiento*
- Mareo y somnolencia
- Boca seca
- Prurito

Retirada en 20-35%



1. Furlang et al CMAJ 2006; 174:1589-1594.
2. More, McQuay. Arthritis Res Ther 2005; 7: 1046-1051.



OPIOIDES MAYORES (tercer escalón OMS)

Morfina

Fentanilo

Buprenorfina

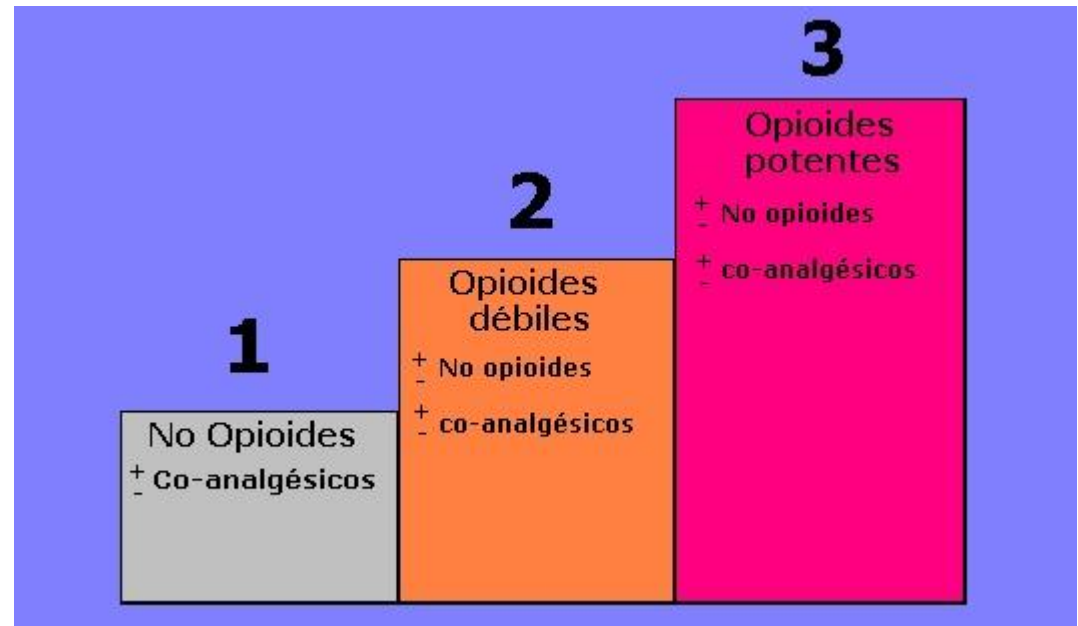
Metadona

Oxicodona

Oxicodona/Naloxona

Hidromorfona

Tapentadol





DOSIS EQUIPOTENTES

● Opioide	Potencia
○ Morfina	1
○ Fentanilo	100
○ Hidromorfona	5
○ Oxycodona	2
○ Tapentadol	2,5



NUEVOS OPIOIDES

- **OXICODONA/NALOXONA (Targin)**
 - **Comp: 5/2,5,10/5, 20/10, 40/20 mg**
 - **c/12 horas**
 - **Potencia x 2 –morfina-**
- **HIDROMORFONA (Jurnista)**
 - **Comp: 4-8-16-32 mg.**
 - **c/12 – 24 horas**
 - **Potencia x 5 –morfina-**
- **TAPENTADOL**
 - **Opioide + inhibidor noradrenalina (Palexia-Yantil)**
 - **Comp: 50-100-150-200-250 /12 hores**
 - **Potencia: x 2,5 morfina (100 mg/dia = 40 mg/dia morfina)**

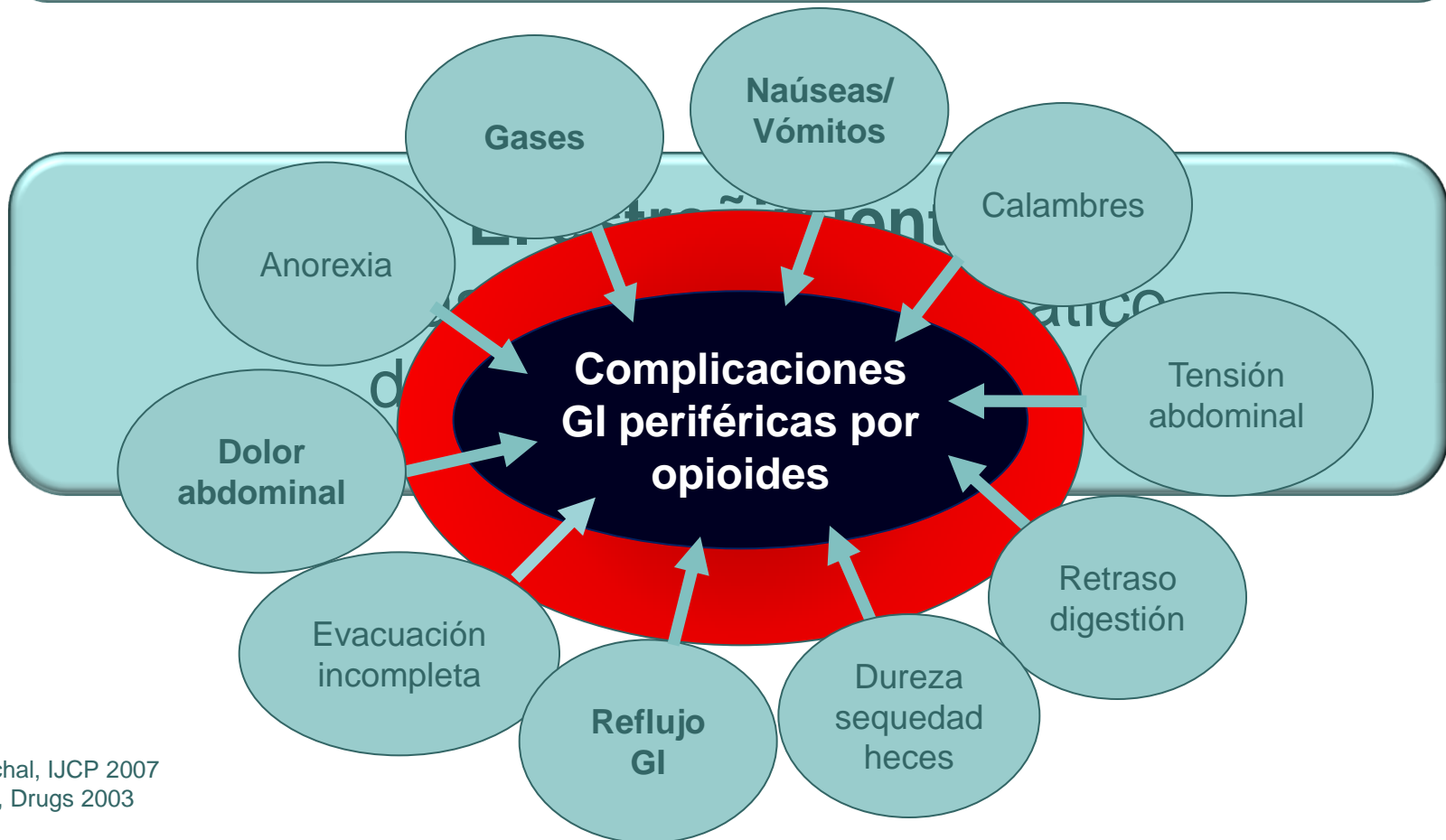


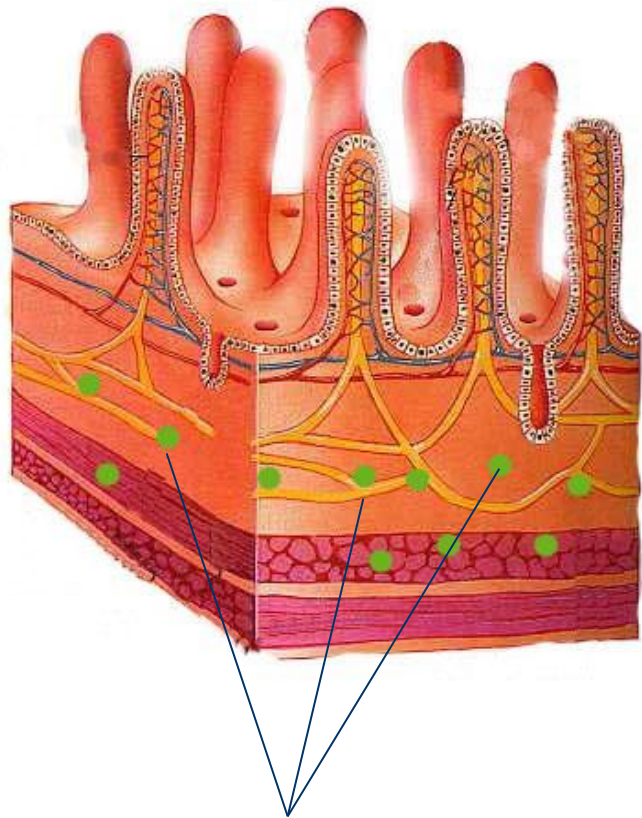
OXICODONA

- Biodisponibilidad del 60%-80%, $V_{1/2}$ de 3-5h, en presentación liberación normal con una acción rápida de 45´
- *Potencia el doble que la morfina*
- Presentación de lib. Retard (5-10-20-40mg)/12h
- Presentación de lib. Rápida (10-20 mg)
- Efectos 2º similares a la morfina, parece producir menos alucinaciones y más estreñimiento

Disfunción intestinal inducida por opioides

El estreñimiento
el más común y problemático





Receptores opioides

Localizados en los plexos mientérico y submucoso

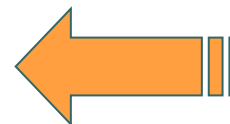
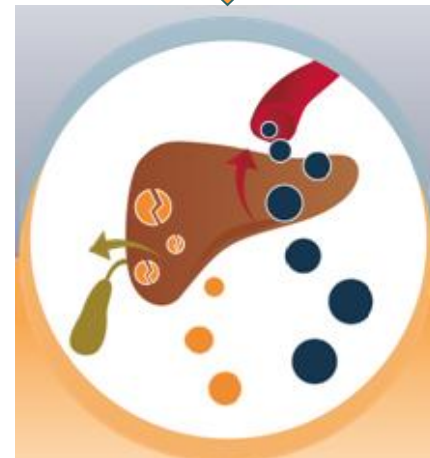
Activación de los receptores opioides periféricos

- **Supresión de la peristalsis propulsiva**
- ↑ la absorción de líquidos
- ↓ las secreciones intestinales
- ↑ el tono del esfínter anorectal

Disfunción intestinal inducida por opioides

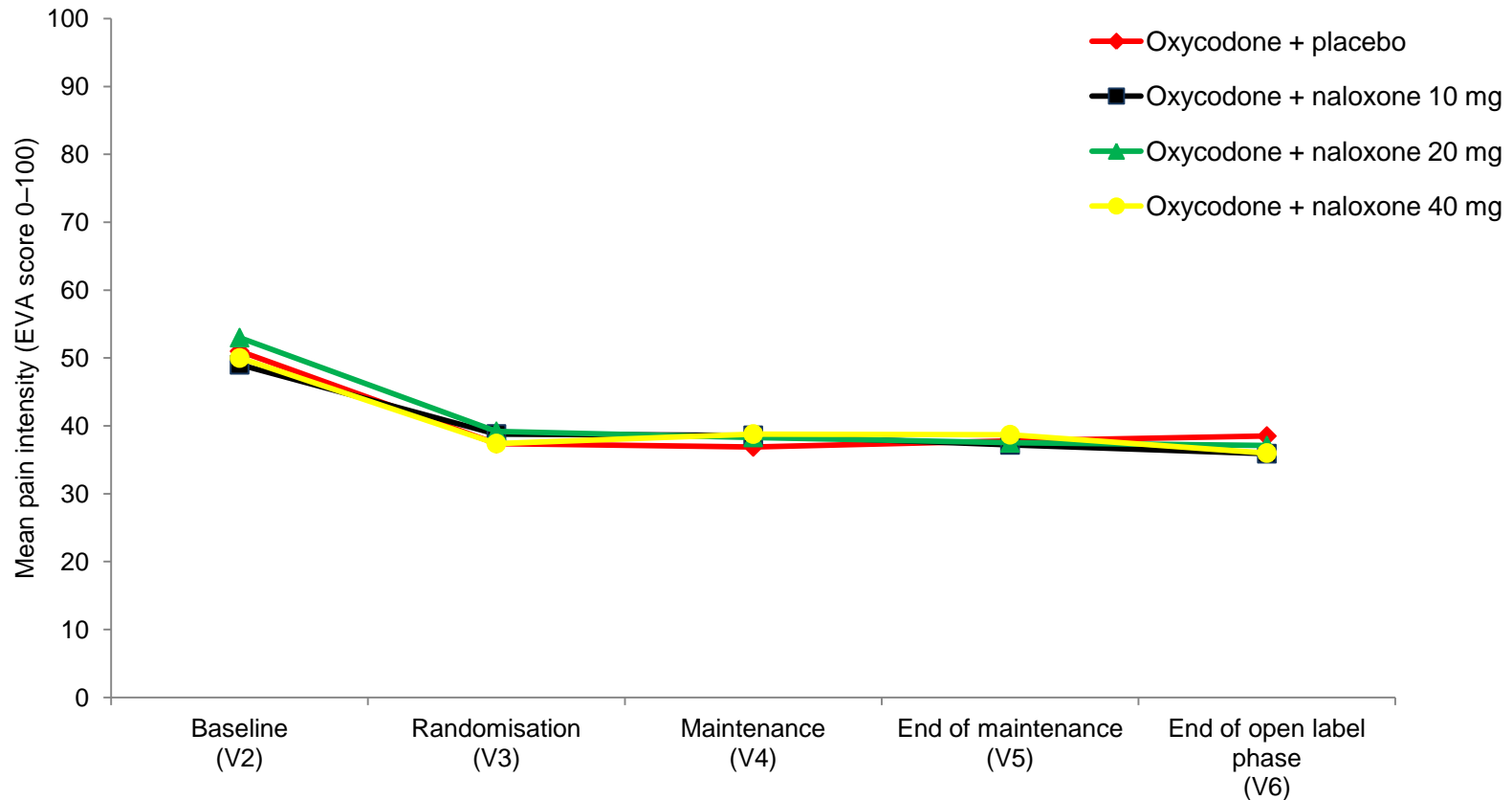


Mecanismo de acción/ Targin



Fase II. Intensidad del dolor y dosis de naloxona

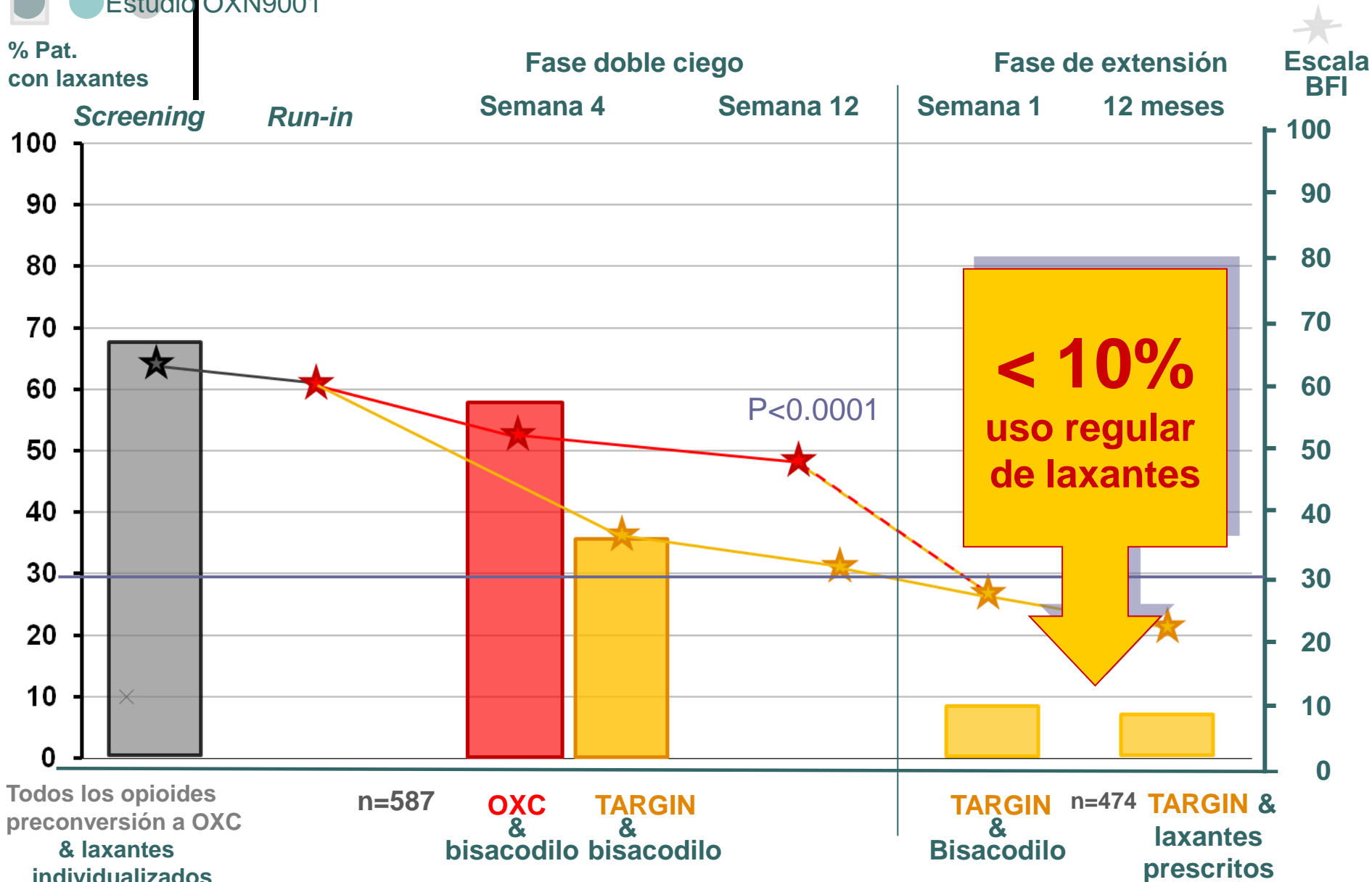
OXN2401



Mejoría de la función intestinal y uso de laxantes

Estudio OXN9001

% Pat. con laxantes

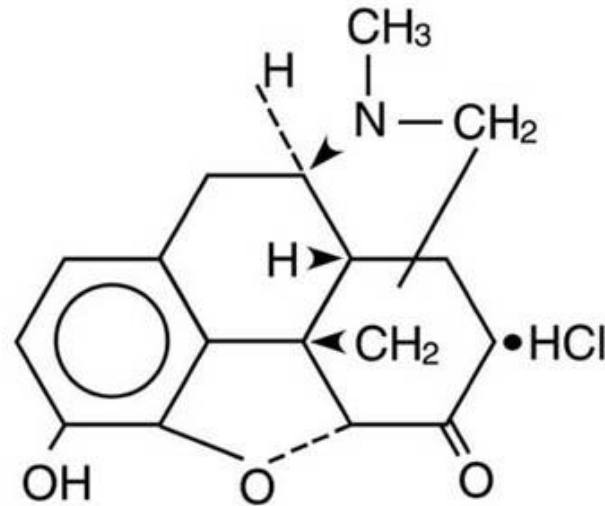


Presentaciones TARGIN®

Oxicodona LP/naloxona LP



Hidromorfona - JURNISTA® -



- La hidromorfona es un **agonista μ puro** sin techo terapéutico, ampliamente utilizada para el control del dolor crónico¹
- La vía principal de metabolización es la glucuronización¹
 - No se transforma en 6-glucurónido que se puede acumular en presencia de insuficiencia renal y producir insuficiencia respiratoria y otros efectos secundarios
- La hidromorfona tiene menos interacciones farmacológicas porque se metaboliza minimamente por el **citocromo P450**²

1 Murray A, Hagen N.

Proceedings of the Symposium "Updates of the Clinical Pharmacology of Opioids with Special Attention to Long Acting Drugs" Hydromorphone. J Pain Symptom Manage 2005; 29:S57-S66

2 Armstrong SC, Cozza KL.

Pharmacokinetic Drug Interactions of Morphine, Codeine, and Their Derivatives: Theory and Clinical Reality, Part I. Psychosomatics 2003; 44(2): 16771. 29:S57-S66.



JURNISTA®

○ Principio Activo

- Hidromorfona

○ Eficacia

- Eficacia demostrada en el tratamiento del dolor crónico*, incluyendo pacientes no tratados previamente con opioides¹

○ Seguridad

- Perfil de efectos adversos favorable, comparable a otros opioides μ
- Las propiedades farmacocinéticas de Journista se conservan en presencia de alcohol²

○ Tecnología

- Sistema de liberación osmótica Push-Pull

○ Utilidad Clínica

- 1 toma al día, 24h de analgesia continua
- Facilidad de uso y pauta
- Facilita el cumplimiento terapéutico
- Mejora la calidad de sueño^{1,3}

•Ver FT

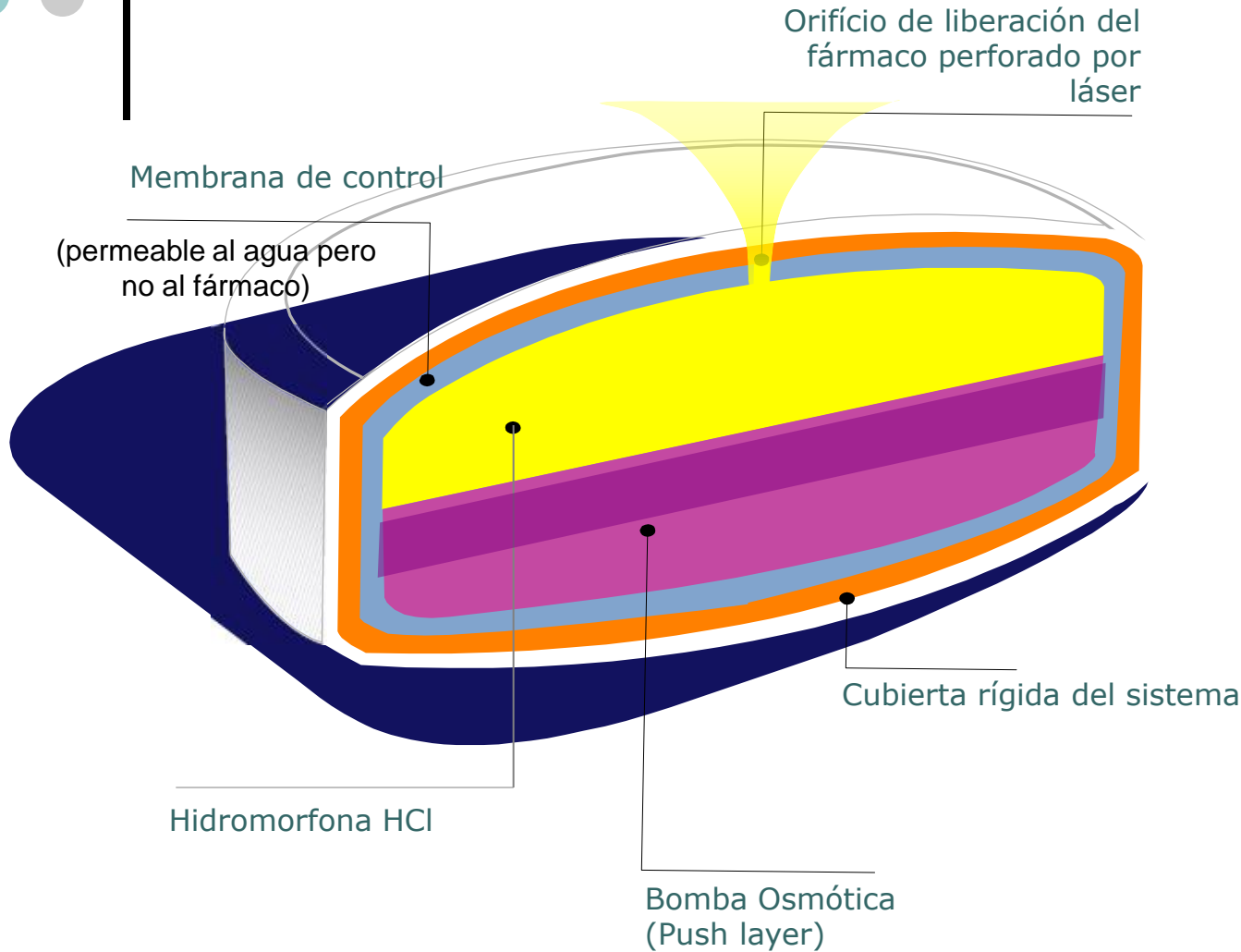
1. Hale M, Tudor JC, Khanna S, et al. Clin Therapeutics. 2007;29(5):874-88

2. Sathyan G, Curr Med Res Opin 2008; 24: 297–305

3. Wallace M, Skowronski R, Khanna S, et al. Current Med Res Opin. 2007;23(5):981-89

JURNISTA

Tecnología Osmótica "Push-Pull"



Mientras el agua se absorbe en el trayecto gastro-intestinal, la "bomba osmótica" actúa como un pistón presionando la capa que contiene HM y liberando lentamente HM a través del orificio localizado en la capa externa del sistema. El ritmo de liberación de HM es igual al ritmo en que el agua entra en el centro del sistema. Como el gradiente osmótico se mantiene constante, consecuentemente la tasa de liberación de la HM también es constante.

Tipos de dolor que causan alteraciones del sueño





Conclusiones

- **Jurnista** es seguro en pacientes sin tratamiento previo con opioides
- **Jurnista** ha demostrado una **mejoría de la calidad del sueño**, así como de otros parámetros de calidad de vida
- **Jurnista una vez al día** es un fármaco **eficaz y seguro**
- **Jurnista** ha mostrado, en los ensayos clínicos, un adecuado control del dolor y una mejora en la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico, proporcionando **24 h de analgesia real**



jurnista 32 mg

jurnista 16 mg

jurnista 8 mg

jurnista 4 mg

Dosis de
titulación

Desde
Aines





Tapentadol – Palexia® Yantil®

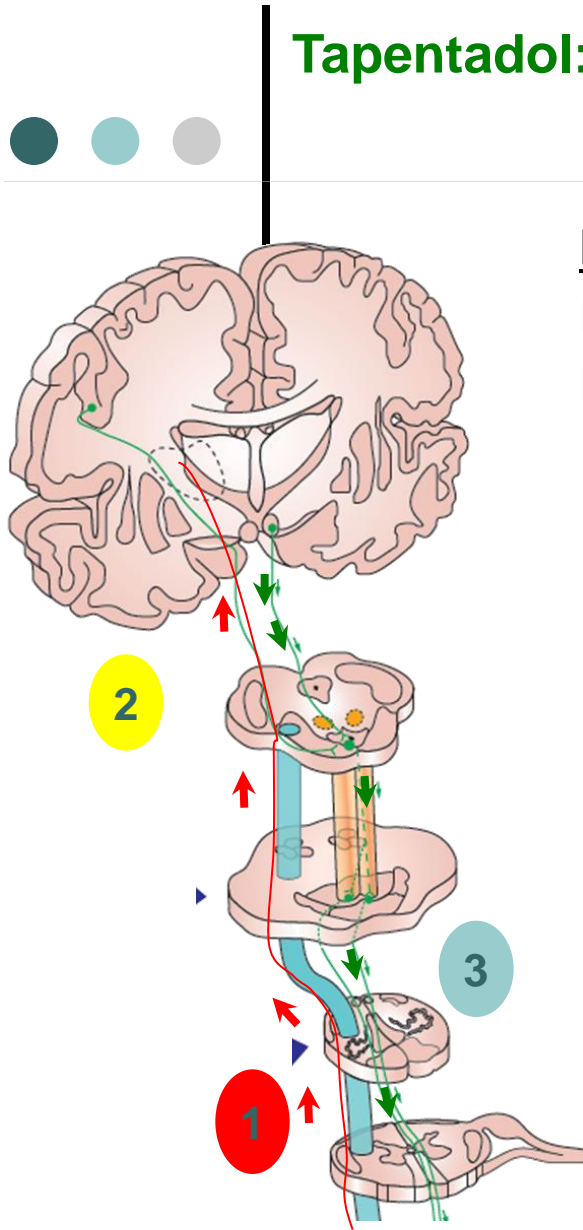
- **Comprimido de liberación prolongada** de un color distinto para cada formato de dosis (**50 mg, 100mg, 150mg, 200mg, 250mg**).
- **Vía oral, 2 veces al día.**
- **analgésico de acción central potente** con propiedades **opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de la noradrenalina.**



Características farmacológicas

- Mecanismo de acción dual: agonismo μ e inhibición de la recaptación de la noradrenalina es una sola molécula
- No es un profármaco: tiene actividad analgésica por sí mismo
- Bajo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas
- Metabolismo por glucuronización

Tapentadol: sinergia espinal / supraespinal de MOR-NRI



Nivel medular: 1

Inhibición presináptica espinal

Inhibición postsináptica

- ▶ Disminuye la transmisión ascendente del dolor

Nivel supraespinal: 2

Potenciación vías inhibitoras descendentes

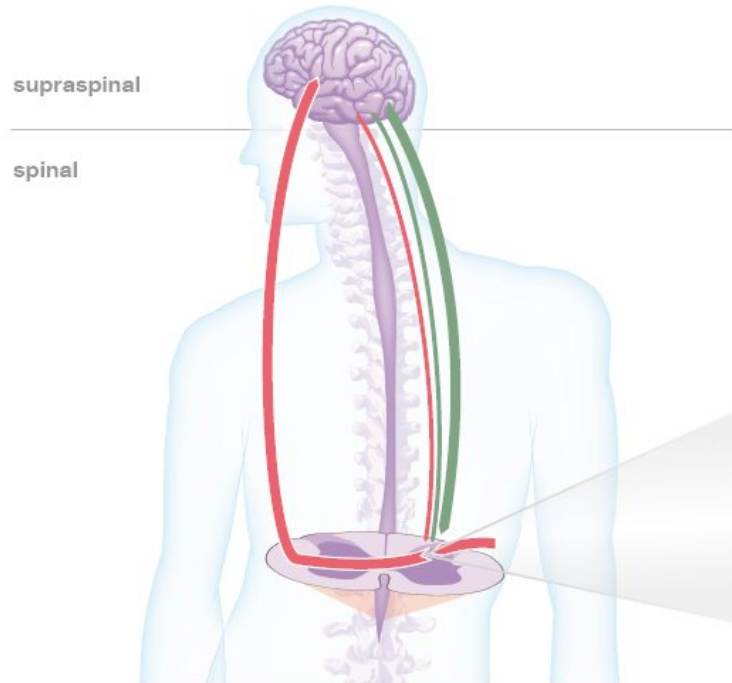
- ▶ Modifica el balance entre la facilitación y la inhibición descendente (vía NA / $\alpha 2$ -AR)

Nivel medular: 3

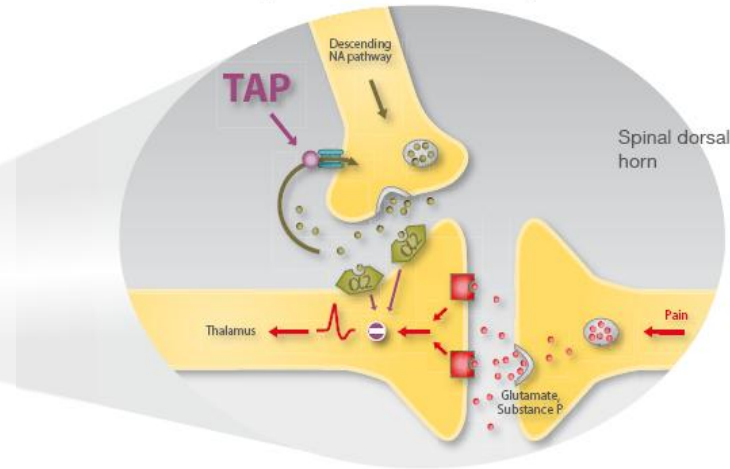
Bloquea la recaptación de NA/inhibición mediada $\alpha 2$ -AR

- ▶ Potencia el control inhibitorio

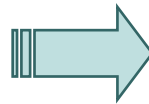
Tapentadol presenta un mecanismo de acción dual único: agonismo de los receptores μ -opioides (MOR) e inhibición de la recaptación de NA (NRI)



Inhibición de la recaptación de la NA a nivel espinal



- Inhibición de la recaptación de NA (acción analgésica mediada por receptores $\alpha 2$)



Potencia la inhibición de la señal dolorosa

Aportación terapéutica de tapentadol retard

- Mecanismo de acción dual:

mecanismo MOR-NRI: inhibidor de recaptación neuronal de NA

Sinergia mecánica y anatómica

mayor impacto del efecto NRI sobre modelos de dolor crónico neuropático.

útil en amplio espectro de dolor: **modelos de dolor agudo nociceptivo, modelos de dolor crónico inflamatorio/neuropático**

- menor incidencia de efectos adversos, especialmente relacionados con el componente μ opioide y una menor tasa de interrupción del tratamiento que permite una mayor adherencia al mismo.

mejora la calidad de vida de los pacientes y el aspecto emocional relacionado con el dolor



Con receta de estupefaciente

Envases de 60 comprimidos

50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg

2 veces al día

Múltiples opciones para una mejor dosificación



CAUSAS DEL FRACASO EN EL CONTROL DEL DOLOR

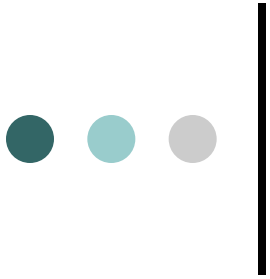
- Falta valoración de las características, intensidad y tipo de dolor
- Falta de formación de los profesionales en el manejo del dolor y su tratamiento
- Los prejuicios sobre el uso de opioides por parte de los pacientes, de los familiares y de los profesionales.

CONCLUSIONES



- Los opioides son analgésicos potentes
- No están exentos de efectos secundarios





EFICACIA



SEGURIDAD

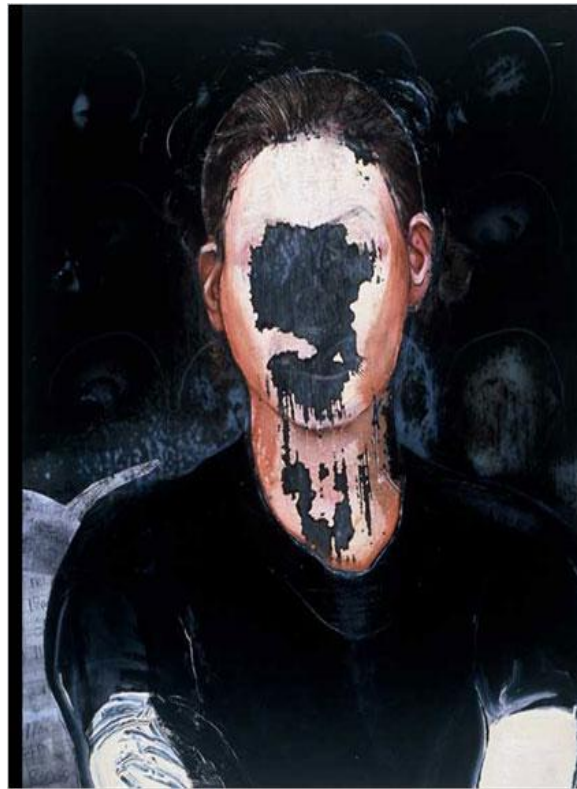
DOLOR



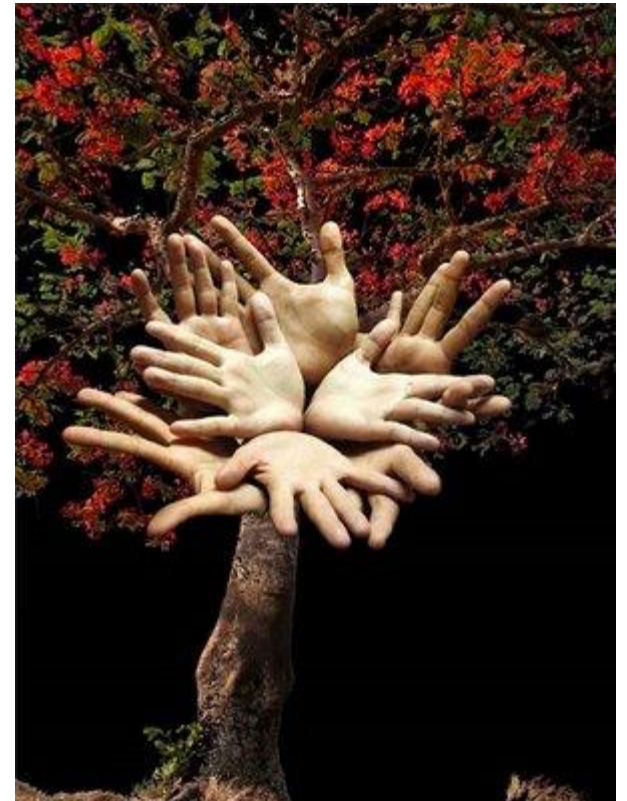
CLAVES



La valoración



el conocimiento



el tratamiento

IASP 2004-5: “ El tratamiento del dolor debería ser un derecho humano”



- ● ● Governments around the world, including those in low and middle income countries, should take urgent action to stop the unnecessary suffering of millions of people from severe but treatable pain

Human Rights Watch said today
(World Hospice and Palliative Care
Day on October 11)

(New York, October 10, 2008)





El dolor més ben tolerat és el que
tenen els altres.

J.Bonica