

**ANALGESICOS
FENANTRENICOS**

Escalante Cuba Nataly Carla¹
Fernández Yujra Lidia Eugenia²

RESUMEN

Los analgésicos opioides fenantrénicos son fármacos derivados del opio ,que presentan propiedades analgésicas potentes al interactuar con receptores denominados mu (u), kappa (k) y Delta (&), siendo sus principales representantes la morfina y la codeína, el primero tiene su acción por antagonismo del receptor mu (u) mayor que el resto de los receptores opioides, sin embargo los efectos colaterales que presenta como las náuseas, vómitos, depresión respiratoria, mareos, coma, miosis y farmacodependencia han hecho que su uso sea muy limitado. Esta droga se contraindica en pacientes con asma y con lesiones cerebrales.

Por su parte, la codeína con acción analgésica 10 veces menor al opio tiene poca afinidad por los receptores opioides, requiriendo combinarse con AINES para mejorar dicha acción, por lo que su uso se limita en dolor leve y moderado, además de la sedación de la tos y está contraindicado en personas con depresión respiratoria, asma e hipersensibilidad al medicamento, debiendo tomarse precauciones en el uso de pacientes embarazadas, insuficientes hepáticos o renales, ya que el uso prolongado podría llevar a farmacodependencia..

PALABRAS CLAVES

Morfina. Codeína. Metilmorfina.
Alcaloides Naturales

OPIOIDES

INTRODUCCION

Los analgésicos opiodes son fármacos obtenidos de la amapola (*Papaver somniferum*) a partir de una sustancia lechosa líquida, que luego se deseca, obteniéndose un polvo con más de 20 alcaloides organizados en dos grupos: los derivados fenantrénicos y los benzilisoquinolinicos.¹ Estos fármacos comparten propiedades semejantes uniéndose a receptores opiodes como las encefalinas, endorfinas y dinorfina, lo que les dan sus propiedades analgésicas e hipnóticas. Los representantes sobresalientes del grupo de los fenantrénicos, que se analizará en este capítulo son: la morfina y la codeína, que corresponden a hipnoanalgésicos naturales con acción sobre el músculo liso con acción analgésica diferenciada.

MORFINA

La morfina o *tevainina (dimetilmorfina)* es el principal alcaloide del opio descubierto por el boticario Sertürner en 1806, quien utilizó el nombre de morfina haciendo referencia a *Morfeo* (Dios de los sueños).² Este fármaco es el analgésico más potente en el tratamiento del dolor de intensidad grave y moderada y su acción se facilita a través de la activación de receptores opiodes específicos.^{3,9}

Mecanismo de acción

Para comprender la acción del opio, es necesario delimitar la labor de los receptores para opiodes entre los que se encuentran:

- Mu (μ) que se activa por la morfina y ocasiona analgesia supraespinal, depresión respiratoria, miosis, disminución de la motilidad intestinal, euforia, sedación, hipotermia y farmacodependencia.
- Kappa (k), derivado de la ketaciclozina y media la analgesia

¹ Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA
² Univ. Tercer Año Facultad de Odontología UMSA

espinal, sedación, miosis y depresión de reflejos motores

- Omicron (o) que se activa por la SFK 10,047 o N-alilnormetazocina, receptor que no es tomado en cuenta porque guarda relación con alucinógenos como la ketamina y se ha vinculado al glutamato, pero es responsable de la presencia de discoria, alucinaciones, midriasis, taquicardia y activación respiratoria.

de neurotransmisores, y activación de canales de potasio en la neurona postsináptica de las vías conductoras del dolor, con la consiguiente hiperpolarización, que aparentemente bloquea la transmisión del dolor.⁵ La morfina actúa a nivel del sistema nervioso central (SNC), modificando la percepción del dolor; imitando a los pépticos opioides endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas), mediante la interacción con receptores específicos opioides.^{6,11}

Receptor Opioide	Función	Afinidad por péptidos opioides endógenos
μ (mi)	Analgesia espinal y supraespinal, depresión respiratoria, sedación, euforia, miosis y reducción de la motilidad intestinal	Endorfinas*encefalinas*dinorfinas
δ (delta)	Analgesia espinal y supraespinal, depresión respiratoria, reducción del componente emocional, reducción de la motilidad intestinal	Encefalinas*endorfinas*dinorfinas
K (kappa)	Analgesia espinal y supraespinal, disforia, alucinaciones, sedación, miosis y depresión respiratoria	Dinorfinas*endorfinas*encefalinas

- Delta (δ), encargado de la analgesia supraespinal y espinal.

Fuente: Katzung G. *Farmacología básica y clínica. Analgésicos opioides y antagonistas*

La morfina presenta su acción analgésica en regiones donde el encéfalo presenta péptidos opioides como la met-enkefalina y leu-enkefalina que interactúan con el receptor opioide,⁴ encontrándose además un cuarto receptor denominado delta (δ) que hace que los péptidos muestren mayor afinidad que la morfina. De igual forma el hallazgo de β - endorfina (1 y 2) con afinidad para el receptor μ y la dinorfina A con afinidad por el receptor K y de sus subtipos, han permitido una mejor comprensión de la acción de la morfina.

Las acciones directas se relacionan al cierre del canal del calcio en la región pre sináptica de las neuronas primarias encargadas de la conducción de señales nociceptivas, disminuyendo la liberación

Farmacocinética

La morfina se administra por diferentes vías, absorbiéndose a los 15 minutos por vía IM y SC, mientras que por vía oral la absorción es en un tiempo aproximado de 1 h., distribuyéndose por los tejidos a los 5 min., de ser administrada. Su difusión es de 1-6,2 l/kg, alcanzando concentraciones máximas en bilis y orina a las 3 h, llegando a una vida media de 1,7-4,5. Una vez ingresado al torrente circulatorio se une a proteínas en un 12 a 34% requiriéndose un nivel óptimo proteico en sangre, ya que en casos de hipoalbuminemia, su fijación estará considerablemente disminuida. Se metaboliza en el hígado a partir del ácido glucorónico y su excreción se realiza por orina en un 12%, bilis 7%,

puediendo existir recirculación enterohepática que permite la reabsorción de la droga.⁷

El tiempo de vida, hace que su uso repetitivo durante el día en casos de pacientes con dolor crónico lleve a la dependencia, por lo que se recomienda el uso oral, aunque su biodisponibilidad baja se constituye en una limitante terapéutica, mientras que la vía parenteral requerirá de dosis mayores, para el efecto deseado, con todos los efectos colaterales consiguientes.

Algunos estudios han permitido describir el uso sublingual de esta droga, disminuyendo así el paso de metabolización hepática, disminuyendo de este modo la dosis y el tiempo de administración, así como los efectos indeseables. En estos casos se menciona la administración conjunta de antidepresivos que mejoran el efecto analgésico de la morfina.

Acciones Farmacológicas

La acción más importante de la morfina es la sedación del dolor moderado a severo de carácter agudo o crónico, acción producida por bloqueo de la sensación dolorosa a nivel del sistema nervioso central (SNC). De igual forma su acción sobre el aparato digestivo es de suma importancia, provocando aumento del tono y disminución de la motilidad intestinal.⁸ Sin embargo ésta droga no solo produce acciones en los sistemas antes mencionados, encontrándose también efectos sobre el sistema neuroendócrino estimulando la secreción de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), somatotrópica, prolactina y la hormona antidiurética e inhibiendo la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH).

A nivel del aparato respiratorio la morfina provoca depresión respiratoria por su

acción sobre los receptores μ y δ situados en las neuronas de los núcleos bulbo protuberancial.

Otros efectos resultantes del uso de la droga son: la sedación o euforia, liberación de histaminas endógenas, estimulación anómala de los centros reguladores del movimiento a nivel central, etc.

Efectos colaterales

Los efectos colaterales, corresponden principalmente a la farmacodendencia cuando su uso es prolongado, además de inhibición del centro respiratorio provocando en los recién nacidos parálisis respiratoria y en los adultos condiciona la presencia de enfisema pulmonar, recomendándose tener cuidado en casos de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). De igual forma la depresión del centro oculomotor a nivel central provocará miosis, que en casos de intoxicación o coma medicamentoso se convierte en dilatación pupilar marcada.

En el aparato digestivo, el estreñimiento se produce como resultante de bloqueo de la motilidad, asociándose a disminución de secreciones biliares y pancreáticas.⁹ La reducción del metabolismo hepático en ancianos, puede llevar a intoxicación por morfina, debiéndose ajustar la dosis.

Por su parte en el aparato cardiovascular presentará vasodilatación por liberación de histamina, depresión del centro vasomotor y la disminución contráctil de los músculos de los vasos sanguíneos.

Se recomienda igualmente tomar precauciones en mujeres embarazadas, niños y personas que tengan insuficiencia hepática y renal.

Vías de Administración y Dosis

Intravenosa	2-15 mg (0.05-0.2 mg/kg en pacientes pediátricos; máximo 15 mg); Inducción dosis de 1 mg/kg IV
Oral	10-30 mg cada 4 horas si es necesario; liberación lenta, 15-60 mg cada 8-12 horas
Intramuscular/subcutánea	2.5-20 mg (0.05-0.2 mg/kg en pacientes pediátricos; máximo 15 mg)
Rectal	10-20 mg cada 4 horas
Intratecal	Adultos, 0.2 a 1.0 mg
Epidural	Adultos, 3 a 5 mg

Fuente: *Physician's D. Farmacología. Montvale, NJ: Medical Economics.*

CODEINA

La codeína también denominada metilmorfina es un alcaloide natural que se encuentra en el opio, denominada así por su origen (*cabeza de adormidera*). Fue descubierta en 1832 por Pierre Robiquet, químico francés como una prodroga que se convierte metabólicamente en morfina.¹⁰ Este medicamento tiene poca afinidad por los receptores opioides por lo que su potencia y eficacia analgésica son inferiores al de la morfina, razón por la cual se indica en casos de dolor leve y moderado, requiriendo la mayor parte de las veces la asociación con otros medicamentos (ASA, acetaminofen) para potenciar su acción.^{11,14}

El efecto principal de la codeína es la sedación de la tos, teniendo también acción sedante del SNC de baja intensidad, así como la disminución de la motilidad intestinal.¹²

Farmacocinética

Este medicamento se administra por vía oral, absorbiéndose rápidamente por el tracto gastrointestinal, luego de haberse fijado levemente a las proteínas plasmáticas (10%) alcanza su concentración máxima al cabo de 1 h. Su vida media es de 3-5 horas metabolizándose en el hígado a través de reacciones de O-desmetilación, N-desmetilación y conjugación con glucurónido, dando origen a la morfina y norcodeína que se excretan por la orina.^{13,10} Puede haber excreción por leche materna lo que limita su uso en la lactancia.

Efectos colaterales

La codeína es un irritante gástrico por lo que su uso en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica o hemorragia digestiva están limitados. Del mismo modo al ser sedante de la tos, no se recomienda su uso en pacientes portadores de asma bronquial o rinitis alérgica. Este medicamento como ya se mencionó anteriormente, provoca sueño leve, recomendándose no manejar vehículos durante su uso.¹⁴

Al igual que la morfina su uso prolongado puede llevar a farmacodependencia.

Formas de presentación y Dosis

Codeína ,formas de presentación	Dosis	
Comprimidos de 28.7 mg	Adulto:	15 - 30 mg/6 horas (máximo 120 mg/día).
Comprimidos retard de 50 mg	Niños (6 - 12 años):	Mitad de la dosis del adulto.
Solución de 10 mg/ 5 ml (2 mg/ml)	Niños (2 - 6 años)	Cuarta parte del adulto
Jarabe de 10 mg/ 5 ml (2 mg/ml)		

Fuente: *Tamez R. Departamento de toxicología. Antitúsigenos Facultad de Medicina U. A. N. L.*

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Analgésicos Opioides. Cap 23. 10^{ma} edición. México. Editorial Mc Graw-Hil Interamericana. 2003:577 – 596.
2. Patiño N. Farmacología Médica. Analgésicos Opioides. Cap. 22. 1^{ra} edición. México. Editorial Médica Panamericana. 2008: 280 – 283.
3. Flores J., Armijo J., Farmacología Humana. Fármacos analgésicos opioides. Cap. 25. 4^{ta} edición. Barcelona-España. Editorial Elsevier. 2003: 461 – 468.
4. Katzung G. Farmacología básica y clínica. Analgésicos opioides y antagonistas.. Cap. 31 10^a edición. México. Editorial El Manual Moderno S. A. 2007: 503 – 516.
5. Trlpathi K.D.; Farmacología en Odontología Fundamentos. Analgésicos y antagonistas opioides. Cap. 24 1^{ra} edición. Madrid-España. Editorial Médica Panamericana. 2008: 352 – 361.
6. Page C. Curtis P. Walker M. Farmacología Integral. Fármacos en Odontología. Cap. 20. 3^{ra} edición. Madrid-España. Editorial Harcourt Brace de España S. A. 1998: 383 – 397.
7. Velásquez.; Lorenzo P.; Moreno A.; Farmacología Básica y Clínica. Fármacos analgésicos opioides. Cap. 12. 18^{va} edición. España. Editorial Médica Panamericana. 2008: 213 – 222.
8. Rang H.P.; Dale M.M.; Ritter J.M.; Moore P. K.; Farmacología. Analgésicos. Cap. 40. 5^{ta} edición. Madrid España. Editorial Elsevier S.A. 2004: 571 – 579.
9. Page C. Curtis P. Walker M. Farmacología Integral. Fármacos y sistema nervioso central. Cap. 7. 3^{ra} edición. Madrid-España. Editorial Harcourt Brace de España S. A. 1998: 148 – 149.
10. Alfonso R. Farmacia. Drogas Analgésicas, Antipiréticas y antiinflamatorias. Cap. 83. 20^a edición España. Editorial Médica Panamericana S. A. 2003: 1717 – 1720.
11. Pérez H. Farmacología y Terapéutica Odontológica. Analgésicos opiáceos. 2^{da} edición. Editorial Médica Celsus. 2005: 189 – 198.
12. Lullman H. Farmacología texto y atlas. Fármacos antinociceptivos. 6^{ta} edición. Madrid-España. Editorial Médica Panamericana. 2010: 194 - 198.
13. Litter M. Compendio de Farmacología. Hipnoanalgésicos naturales y sintéticos. Antagonistas de los opiáceos. Cap. 13 9^{na} edición. Editorial El Ateneo. 2010: 158 – 167.
14. Ciancio S. Farmacología Clínica para Odontólogos. Analgésicos. Cap. 5. 3^{ra} edición. España Editorial Manuel Moderno. S. A. 1990: 108 – 114.
15. Physician's D. Farmacología. Montvale, NJ: Medical Economics. 49a edición. 1995. Fecha de acceso: 02 de octubre del 2012; disponible en: <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia/morfina.htm>
16. Tamez R. Antitusígenos. Departamento de toxicología. Facultad de Medicina U. A. N. L. Fecha de acceso: 02 de octubre del 2012; disponible en : <https://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:ZJmw0xMDvQoJ:etableros.com/farmacologia/farma/diapos/files/antitusigenos.ppt+antitusigenos+departamento+de+toxicologia>