

# EFECTOS ADVERSOS MAS FRECUENTES Y MANEJO

Para abordar en este módulo los efectos adversos de los analgésicos opioides repasaremos muy brevemente la farmacología de los opioides, ya que tanto los efectos terapéuticos como tóxicos dependerán del receptor opioide activado. Importa por tanto conocer que receptor opioide es activado por un fármaco para conocer sus principales efectos.

## **Farmacología opioide. Clasificación de opioides**

### **Efectos clínicos y reacciones adversas**

### **Manejo de efectos adversos**

### **Interacciones relevantes**

Los opioides son un grupo de fármacos con afinidad por el receptor opioide, una molécula que se encuentra localizada a lo largo de todo el sistema nervioso, mayoritariamente en las neuronas del SNC, a la que se fija de forma selectiva no solo la morfina sino todos los analgésicos opioides

Los productos que alivien el dolor, previa fijación a dichos receptores se llaman analgésicos opioides

*Opiáceo*: derivado del opio

*Opioide*: cualquier sustancia exógena o endógena que tenga afinidad por dichos receptores

Como consecuencia de la activación de dichos receptores causan analgesia de elevada intensidad, el estímulo de los receptores opioides reduce la actividad neuronal y la liberación de neurotransmisores excitadores, tanto en las vías ascendentes de la



transmisión del dolor como en las descendentes inhibitorias

Se conoce la existencia de 4 receptores opioides:  $\mu$  ,  $\kappa$  ,  $\delta$  y orl 1 (este ultimo tiene la particularidad de que no se une a opioides convencionales y se cree puede estar relacionado con la aparición de hiperalgesia

La activación de unos u otros receptores marcara los efectos terapéuticos y tóxicos

Receptor		Efectos	Ubicación
$\mu$	$\mu$ 1	<b>Analgesia supraespinal</b> , sedación, náuseas, vómito, constipación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Áreas asociadas con la percepción del dolor: área periacueductal, tálamo medio, área gris periventricular.</li> </ul>
	$\mu$ 2	<b>Depresión respiratoria</b> , sedación, dependencia	
$\kappa$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analgesia espinal</li> <li>Sedación</li> <li>Depresión respiratoria débil</li> <li>Miosis</li> <li>Tolerancia débil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se concentran en las capas profundas de la corteza, donde las células que se proyectan al tálamo, modulan el influjo sensorial a la corteza.</li> </ul>	
$\delta$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depresión respiratoria</li> <li>Analgesia débil supraespinal</li> <li>Náuseas, vómito, prurito</li> <li>Tolerancia débil</li> <li>Activa M. liso</li> <li>Funciones secretoras endocrinas y exocrinas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel gastrointestinal.</li> <li>SNC, sobre todo en áreas límbicas pudiendo mediar efectos eufóricos y alteraciones del comportamiento afectivo.</li> </ul>	

Por tanto, cada uno de los fármacos opioides presentara un efecto diferente según el receptor opioide que active

**Clasificación de los opioides:** en función de su afinidad por los receptores

	Receptor $\mu$	Receptor $\delta$	Receptor $\kappa$
<b>Agonistas:</b>			
morfina	++	+	++
codeína	+	+	+
metadona	+++	++	
fentanilo	+++	+	
tramadol	+		
<b>Agonistas/antagonistas</b>			
pentazocina	--	++	++
<b>Agonistas parciales</b>			
buprenorfina	+++ / ---	+	--
<b>Antagonistas</b>			
naloxona	---	--	--
naltrexona	---	--	--

**Agonistas puros:** interaccionan fundamentalmente sobre el receptor  $\mu$ , con mayor o menor selectividad, la característica principal es que no tienen “techo terapéutico” ( máxima actividad intrínseca ), van a producir analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, náuseas, vómitos , estreñimiento, aumento presión vías biliares, dependencia física, sedación, y un conjunto de acciones endocrinológicas.

**Agonistas-antagonistas: actúan** preferentemente sobre el receptor  $\kappa$  , mientras que sobre  $\mu$  serán agonistas parciales o antagonistas, producen menos depresión respiratoria , menos estreñimiento, ,no presión sobre vías biliares, menos euforizante pero produce disforia y efectos psicotomiméticos que han limitado su uso

**Agonistas parciales:** se unen también a  $\mu$  pero su actividad sobre él es mucho menor (menor actividad intrínseca), menor techo terapéutico. En presencia de un agonista puro se comportan como antagonista, ejemplo , la buprenorfina, mucha afinidad por el receptor  $\mu$  pero baja actividad intrínseca, se comporta como antagonista en presencia de un agonista puro

**Antagonistas:** tienen afinidad por los tres tipos de receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca, desplazan a los agonistas y sirven para evitar o suprimir los efectos de los agonistas.

### **Efectos clínicos de los opioides**

La analgesia es el principal efecto clínico y justifica la indicación de su uso, atenua la percepción desagradable asociada al dolor, (tonalidad afectiva del dolor), lo cual hace que la analgesia opioide sea tan poderosa. Tienen *amplio espectro de reacciones adversas, previsibles y relacionadas con su mecanismo de acción:* digestivos, SNC, endocrino, cardiovascular, urinarios, piel y tejidos

## **EFFECTOS ADVERSOS. MANEJO**

## - EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES

**Nauseas y vómitos:** se pueden prevenir con antieméticos (metoclopramida, domperidona), se desarrolla rápida tolerancia, en la mayoría de las ocasiones se evita con 5 días de medicación antiemética. En casos severos rebeldes puede valorarse la indicación de un antiD2 tipo haloperidol a dosis bajas

**Estreñimiento:** al estreñimiento no se desarrolla tolerancia, se recomienda tratamiento precoz del estreñimiento:

Medidas higiénico dietéticas: incrementar ingesta de frutas, verduras, fibra, líquidos.

Primera línea de tratamiento: asociación de un estimulante de la motilidad intestinal con un laxante reblandecedor o emoliente

**Somnolencia y sedación:** se produce al inicio del tratamiento y se desarrolla rápida tolerancia, suele disminuir al tercer día, si persiste después del tercer día debe revisarse el tratamiento, disminuir la dosis o cambiar opioide/vía de administración

El estreñimiento es un efecto adverso constante

Tratarlo desde el inicio de la terapia con opioides

## - EFECTOS ADVERSOS MAS INFRECIENTES

**Depresión respiratoria:** es el efecto adverso más peligroso, aumenta con el sueño y se contrarresta con el dolor, la posibilidad de aparición de depresión respiratoria está aumentada en aquellos pacientes con mayor trabajo respiratorio. La tolerancia a la depresión respiratoria es rápida, se presenta en pacientes que toman el opioide por primera vez o en pacientes que llevan tiempo sin recibirlo y han perdido la tolerancia. El riesgo es mayor en pacientes debilitados, ancianos y especialmente con patología respiratoria.

**Confusión, delirio, alucinaciones** (más frecuentes en ancianos): revisar el tratamiento por posibles interacciones farmacológicas, reducir la dosis o realizar rotación

de opioide

**Disforia:** si es intensa revisar tratamiento, reducir dosis, o rotación de opioides

**Vértigo:** se puede tratar con sulpirida y si persiste reducir dosis o rotar opioide

**Mareos y sudoración:** suele ser leve y desaparece en unos días. Si la sudoración es intensa y se esta utilizando la vía transdérmica cambiar a otra vía

**Retención urinaria:** poco frecuente. Sondaje vesical evacuador y/o pequeñas dosis de naloxona

**Mioclonias:** disminuir dosis, si persisten asociar convulsivante a dosis bajas

**Sequedad de boca:** suele persistir durante todo el tratamiento lo que produce molestias a los pacientes, es conveniente la hidratación de la boca (agua, caramelos, fruta)

Endocrino: **disfunción hormonal y sexual**

Ojos: **constricción de la pupila**

Cardiovascular: **hipotension, bradicardia, edema periférico**

**Sistema inmunológico:** la administración prolongada de opioides puede tener un efecto inmunosupresor

Depresión respiratoria: efecto adverso mas grave

Especial precaución: inicio del tratamiento, ancianos y pacientes con mayor trabajo respiratorio

## OTROS EFECTOS ADVERSOS:

**Tolerancia** (necesidad de incrementar la dosis) y **dependencia física:** aparece tras la administración repetida de cualquier opioide, por ello se debe reducir la dosis paulatinamente

**Adicción:** se desarrolla lentamente después de un tiempo de exposición, es difícil de predecir. Se debe al uso descontrolado, compulsivo y continuado de opioides. Se suele

cronificar y tiene alto riesgo de recaída

**Hiperalgnesia:** es el aumento de la sensibilidad al dolor, aparece en algunos pacientes y se confunde con la tolerancia, por lo que se suele aumentar la dosis cuando en realidad hay que disminuirla y valorar su retirada

Importante la rotación de opioides para prevenir la tolerancia y la hiperalgnesia

## INTERACCIONES RELEVANTES:

Principales **interacciones** de los opioides :

### Farmacodinámicas:

Potenciación de los efectos **depresores de SNC**, cuando se administra con otros fármacos depresores del SNC ( hipnóticos, ansiolíticos, neurolépticos, antidepresivos , anestésicos o alcohol).

Otra interacción de tipo farmacodinámico potencialmente peligrosa es con los IMAO, así como casos de interacción por potenciación de la **neurotransmisión**

**serotoninérgica** entre ISRS / IRSN y opioides (tramadol, tapentadol, hidromorfona, fentanilo, oxicodona).

También precaución con la interacción entre opioides y pregabalina y gabapentina, aumento del riesgo de **depresión SNC**

ISRS: Inhibidor selectivo recaptación de serotonina

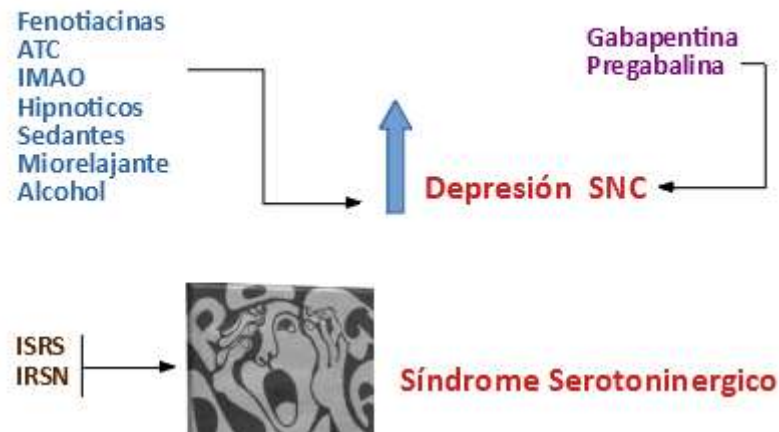
IRSN: Inhibidor recaptación de serotonina y noradrenalina

### Farmacocinéticas

Son menos frecuentes ya que son sustratos pero no inhibidores del complejo hepático del citocromo P-450, cuando exista la posibilidad de interacción por esta vía la alternativa

mas segura es la morfina y la hidromorfona

## INTERACCIONES DE OPIOIDES



Ojo!! interacción con ISRS e IRSN , especialmente con tramadol y tapentadol por su doble mecanismo de acción: riesgo síndrome serotoninérgico

Ojo!! interacción con pregabalina y gabapentina: aumento del riesgo depresión respiratoria

## IDEAS CLAVE

Los efectos terapéuticos y tóxicos de los opioides dependerán de los receptores activados.

Los opioides tienen efectos adversos inmediatos (nauseas, sedación ...) y efectos adversos constantes (estreñimiento..)

En caso de efectos adversos persistentes, reducir dosis o rotar opioide.

Precaución con la medicación concomitante que aumente el riesgo de depresión del SNC o síndrome serotoninérgico.