



**DOREAL LAB**

# Farmacología de los analgésicos opioides

**Dra. Lucía T. Hipólito**

Prof. Titular Dpt. Farmacia y Tec. Farmaceutica y Parasit.

Instituto Universitario de de Biotecnología y

Biomedicina (BIOTECMED)

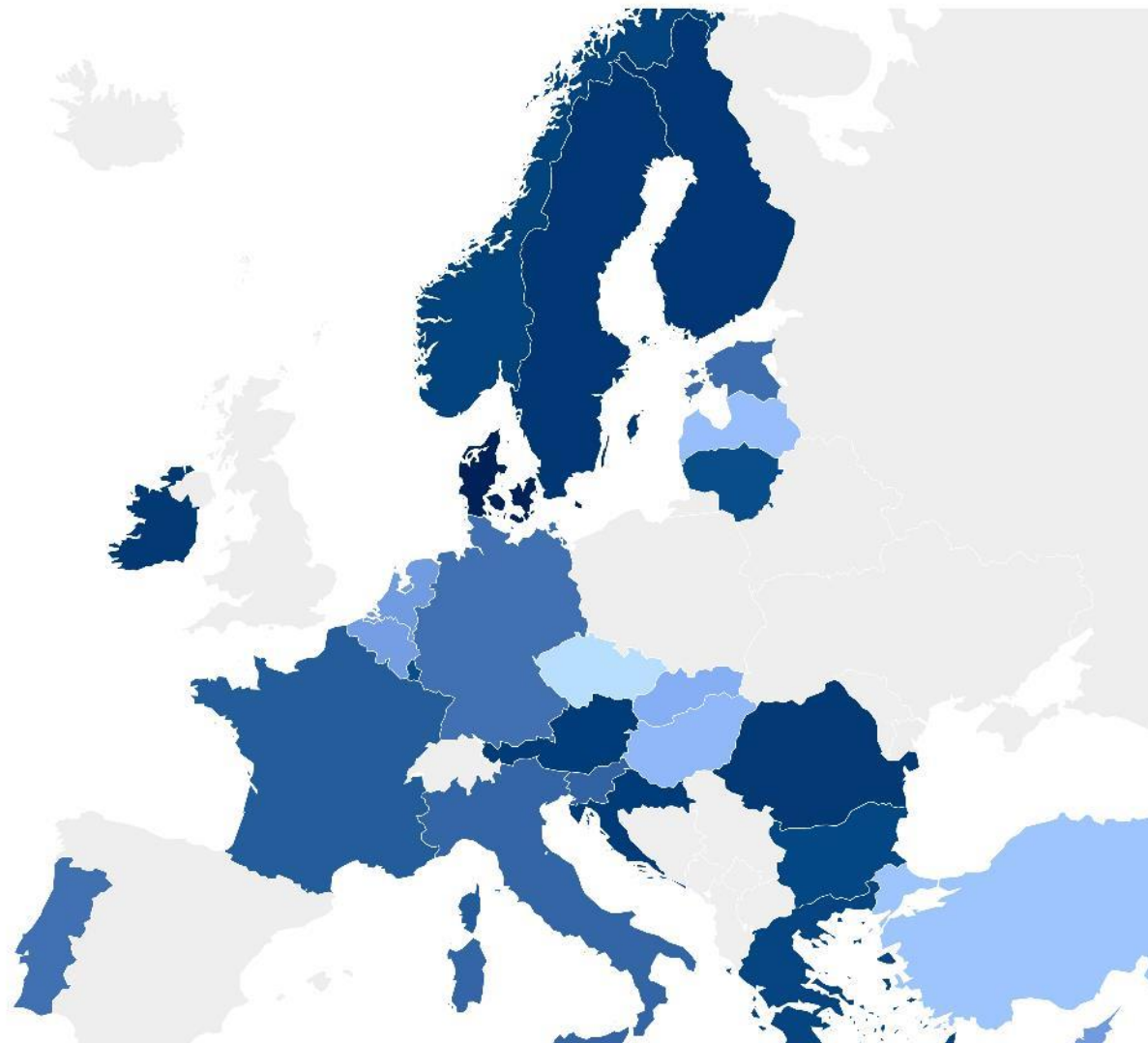
Universitat de València



# Índice

1. Imagen rápida de la situación actual en Europa y España.
2. El sistema opioide endógeno y analgesia: pequeño recuerdo farmacológico
3. Fentanilo: características farmacológicas, farmacocinéticas, toxicidad y sobredosis
4. Uso farmacológico del fentanilo, presentaciones del fentanilo aprobadas en España.  
Toxicidad y sobredosis. Tratamiento para la sobredosis
5. El Sistema opioide endógeno y recompensa: el trastorno de consumo de opioides.
6. Factores que modifican la farmacología de los opioides: dolor como factor de riesgo
7. Conclusiones

Figure. Proportion of drug-induced deaths cases with opioids mentioned, 2021 or most recent available data



Se estimó que los opioides, incluida la heroína y sus metabolitos, a menudo en combinación con otras sustancias, estaban presentes en las tres cuartas partes (**74 %**) de las **sobredosis mortales notificadas en la Unión Europea**. Cabe señalar que en los informes de toxicología de las muertes inducidas por drogas se encuentran comúnmente **múltiples drogas**.

Cuando están disponibles, los datos indican que el **fentanilo y los derivados del fentanilo se vincularon con 49 muertes en 2021 en Europa**. Con la inclusión de datos de **Alemania**, este número puede ser mayor, llegando a una estimación mínima de **137 muertes**. Sin embargo, el análisis preliminar sugiere que muchas de estas muertes podrían estar asociadas con fentanilo de origen medicinal en lugar de fentanilo producido ilícitamente.

Share with opioids (percent)

25 50 75 100

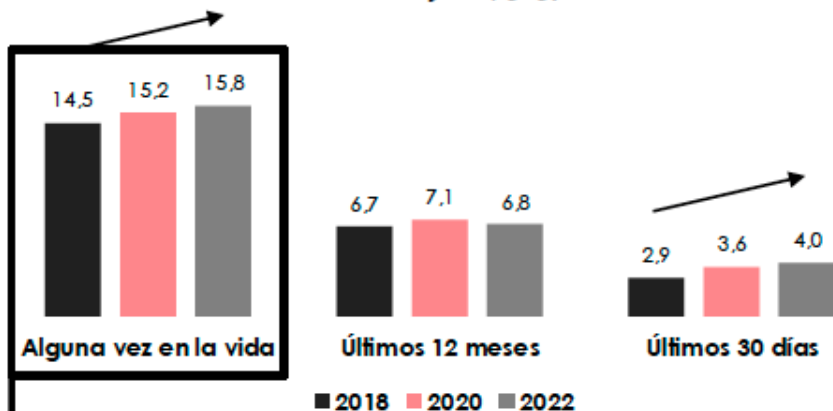
Although information on toxicology is not available for data reported through the general mortality registers (preferred source) in Spain and Poland, available data from the alternative source (forensic special mortality registers) suggest that most drug-induced deaths in these countries involved opioids.

# Analgésicos opioides



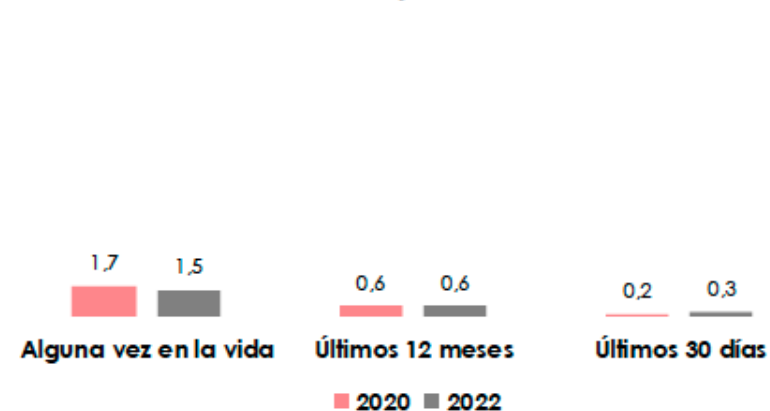
## Prevalencia de consumo (%)

con o sin receta



## Prevalencia de consumo (%)

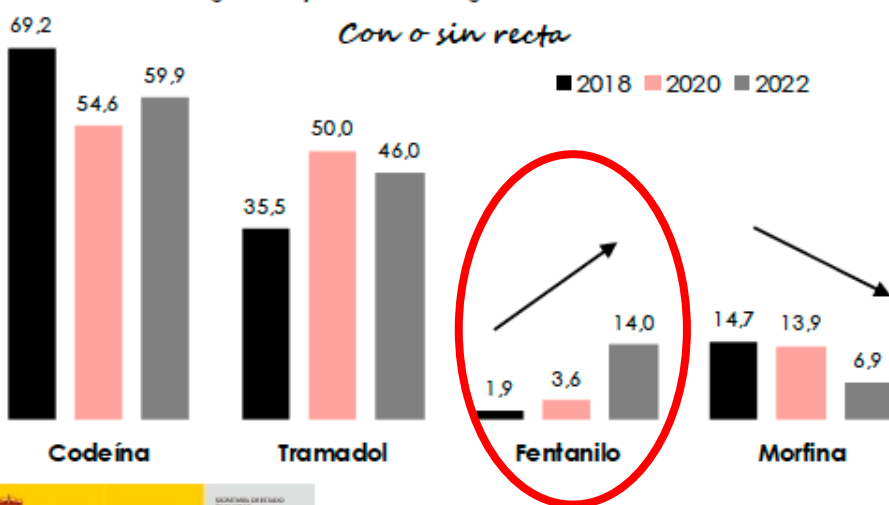
sin receta



## Prevalencia de consumo entre los que han consumido alguna vez en la vida (%)

Según tipo de analgésico consumido

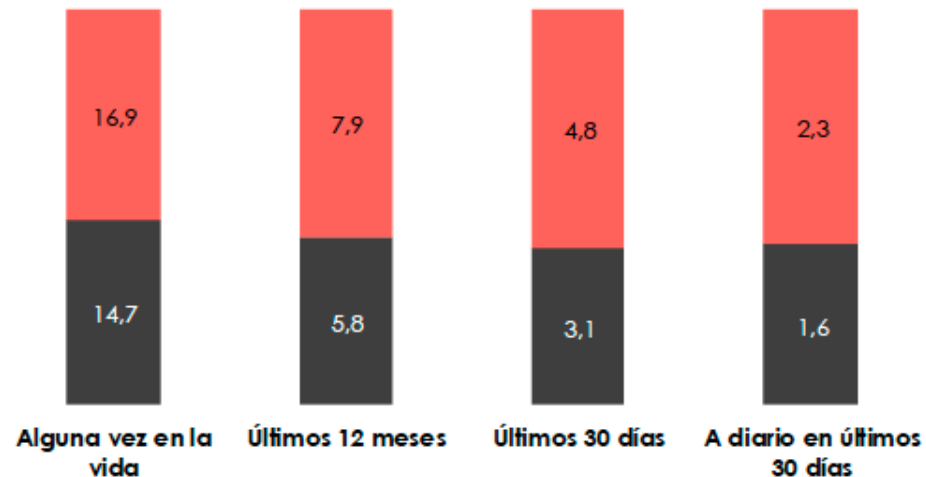
Con o sin receta



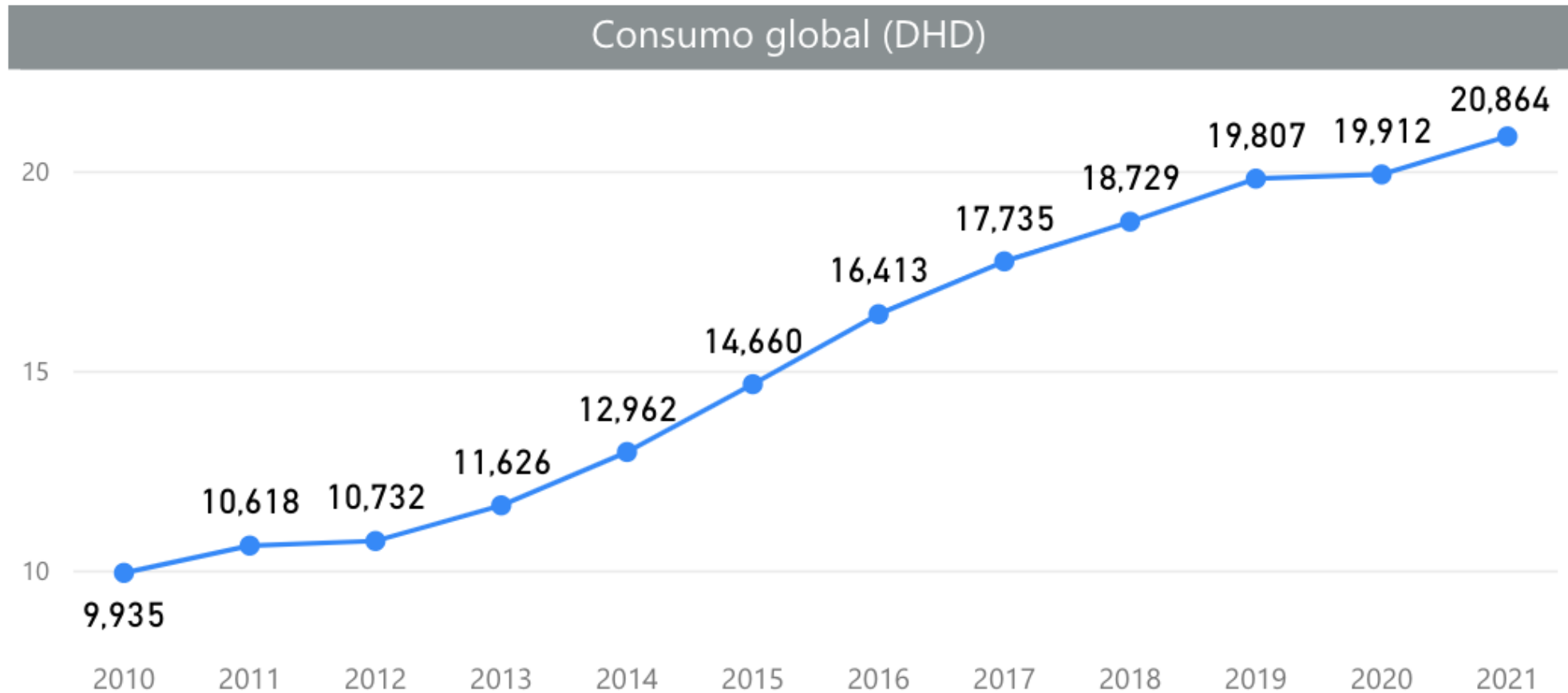
## Prevalencia de consumo en 2022 (%)

Con o sin receta, según sexo

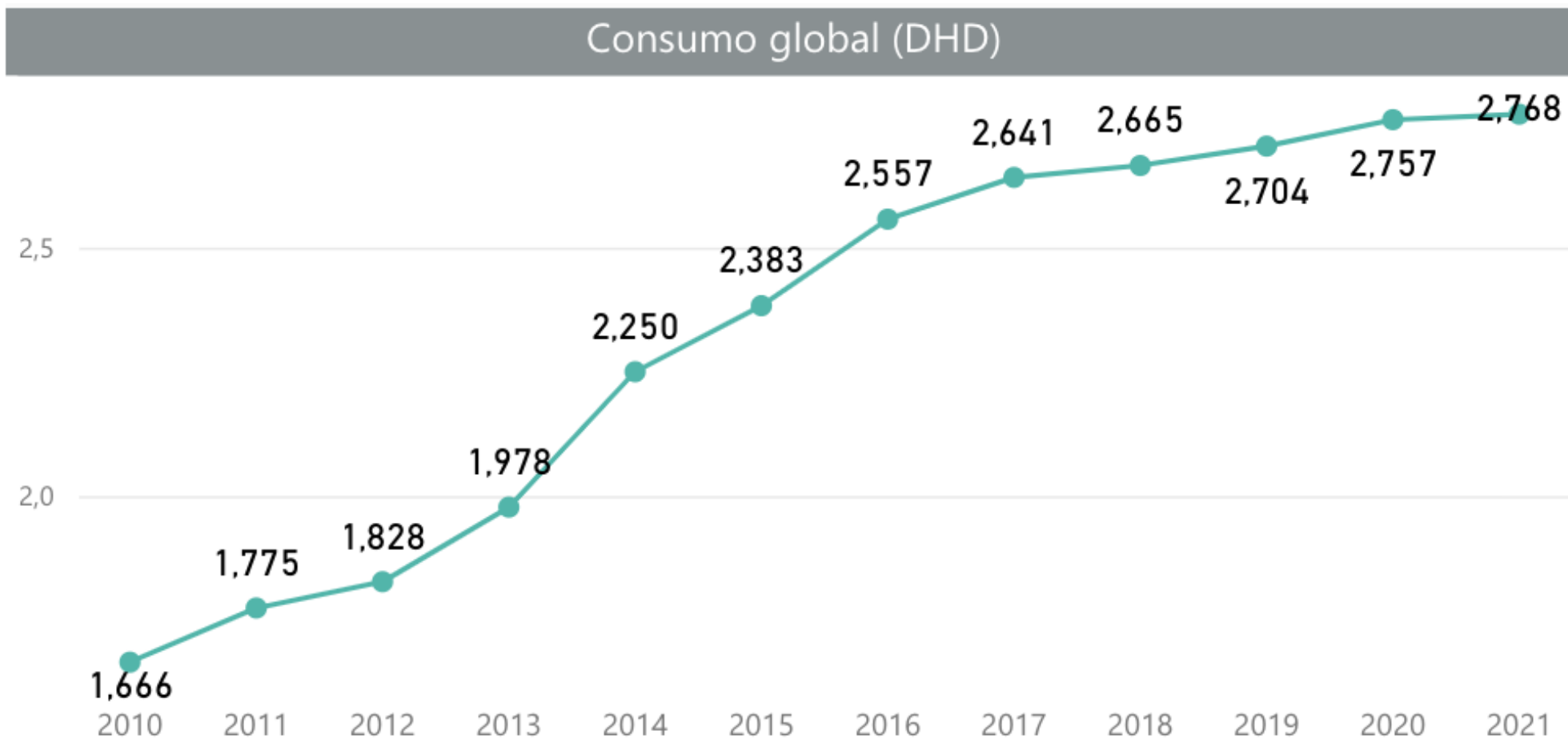
Mujer Hombre



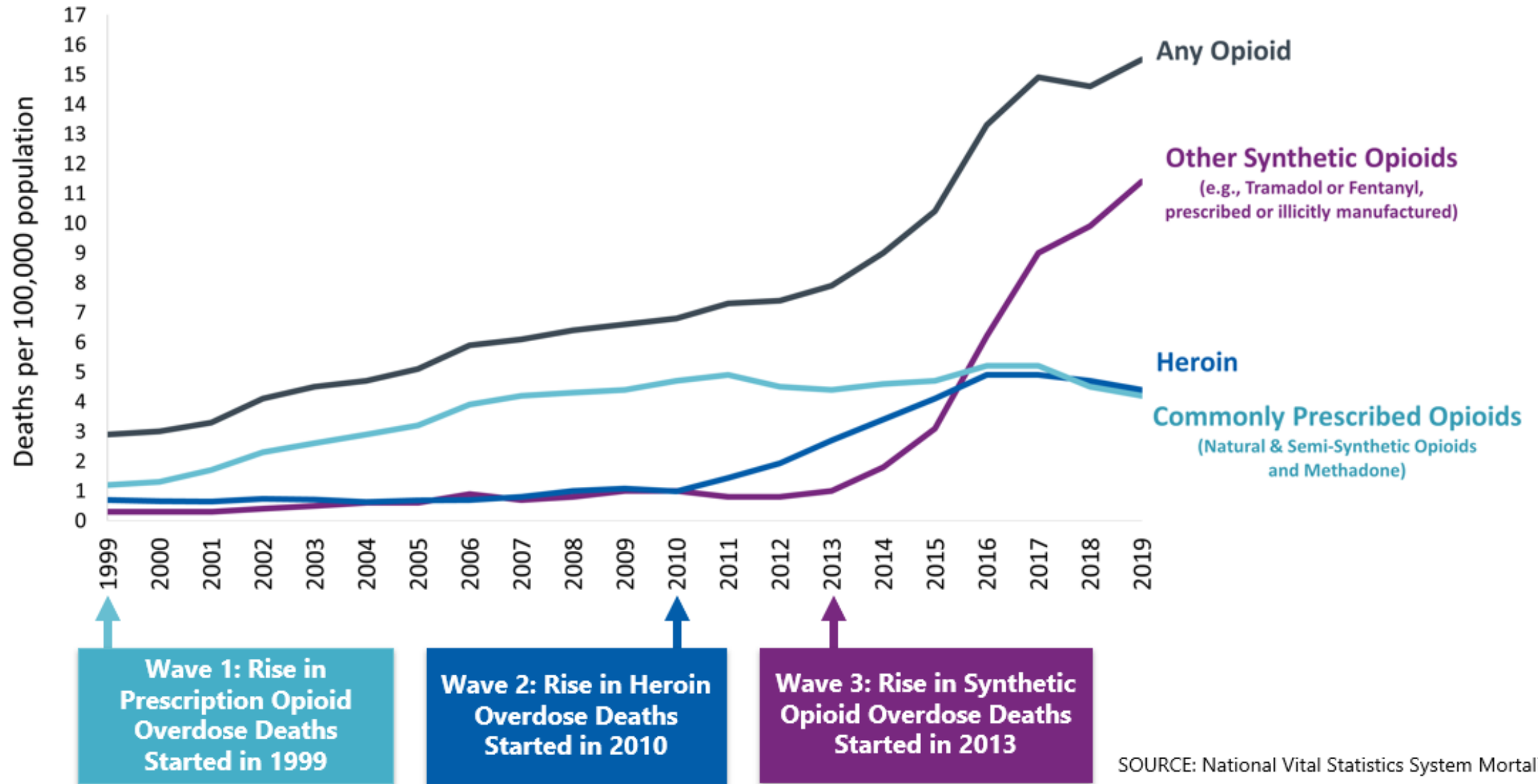
## Evolución del consumo global de opioides (DHD, dosis diarias definidas) en España. (Datos de la AEMPS, Observatorio de uso de medicamentos)



## Evolución del consumo global de fentanilo y derivados (DHD, dosis diarias definidas) en España. (Datos de la AEMPS, Observatorio de uso de medicamentos)



# Three Waves of the Rise in Opioid Overdose Deaths



SOURCE: National Vital Statistics System Mortality File.

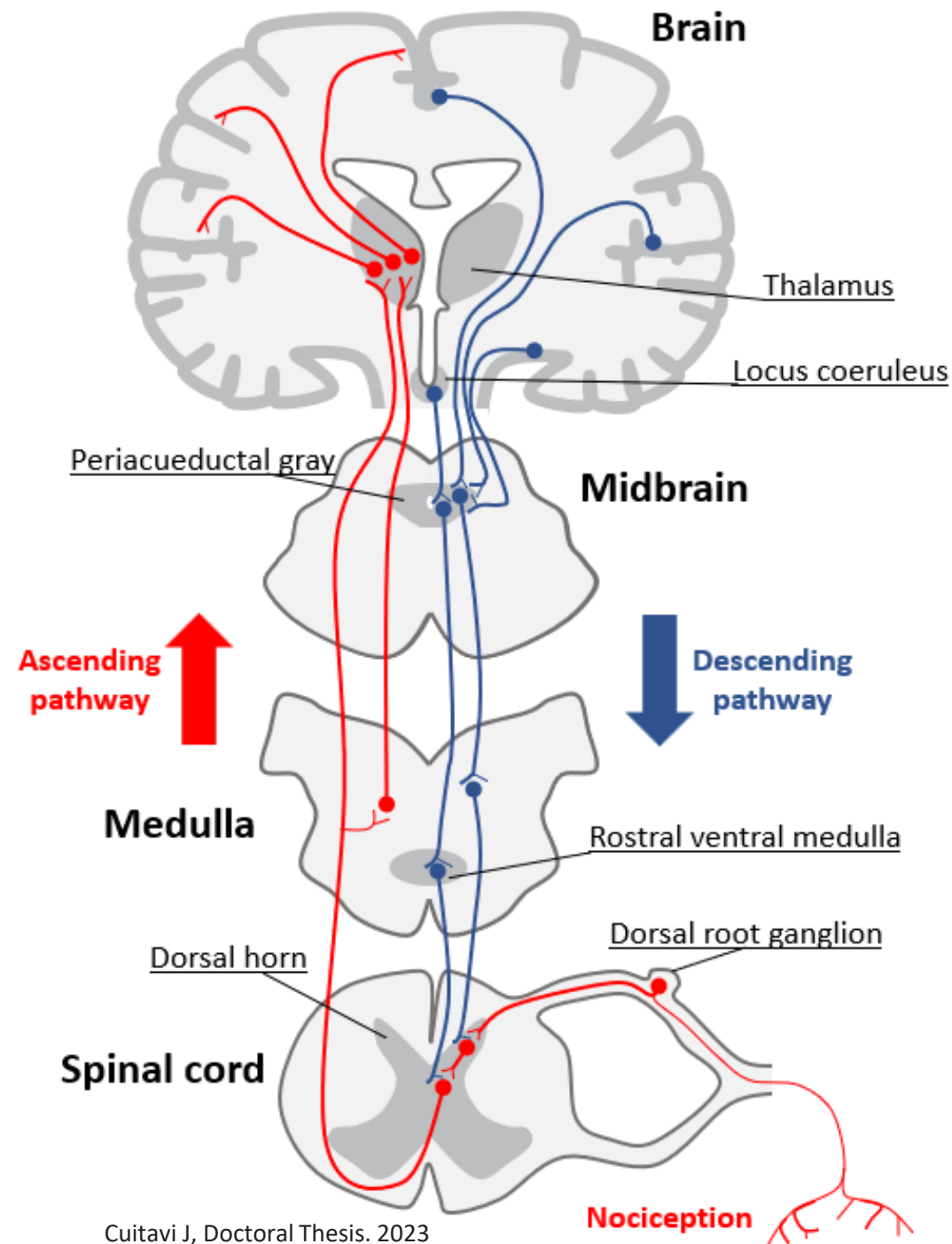
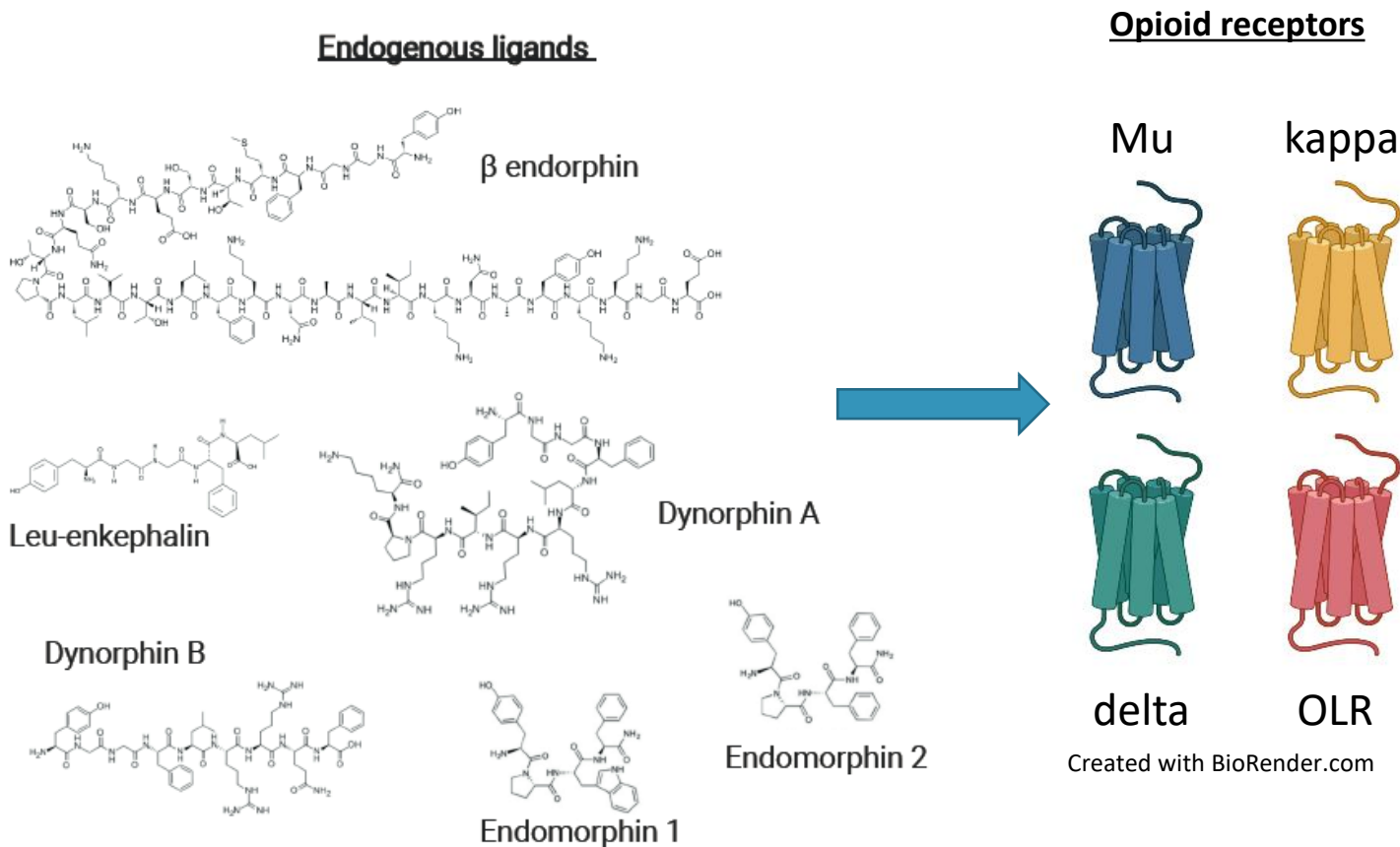


***“Opioides: componentes clave en la analgesia y la adicción” MJ Kreek (1937-2021)***

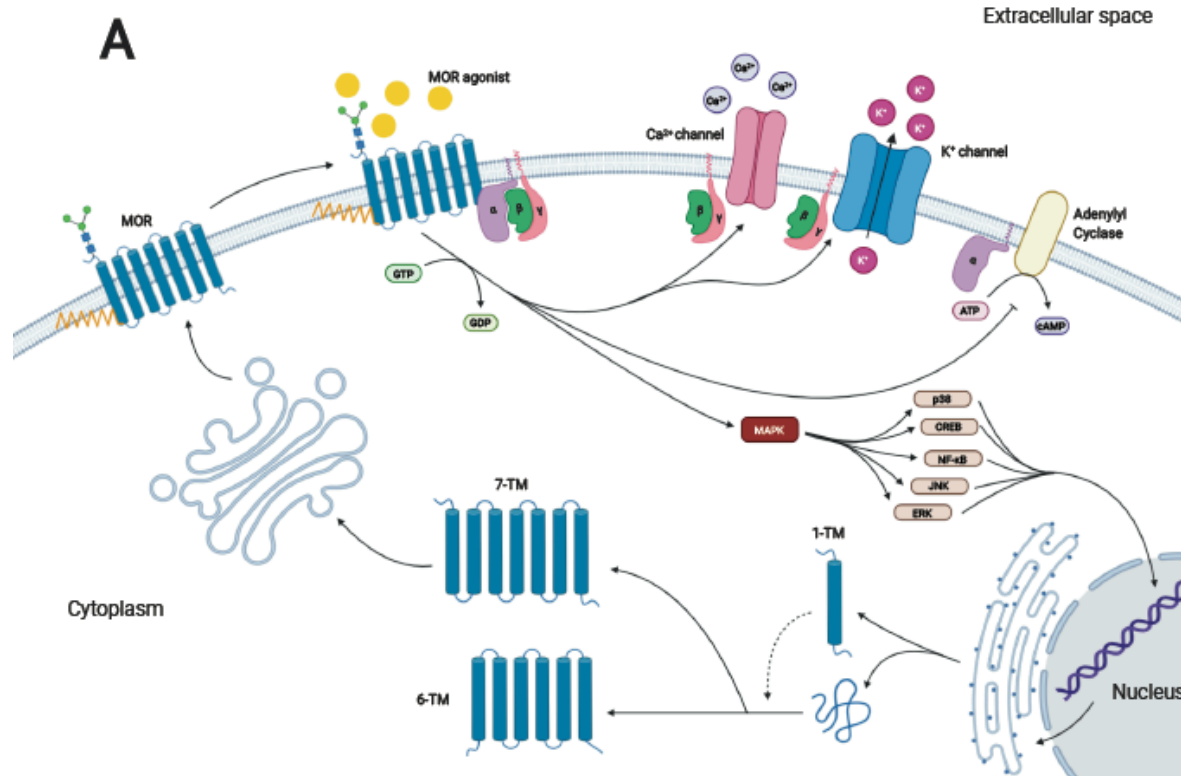




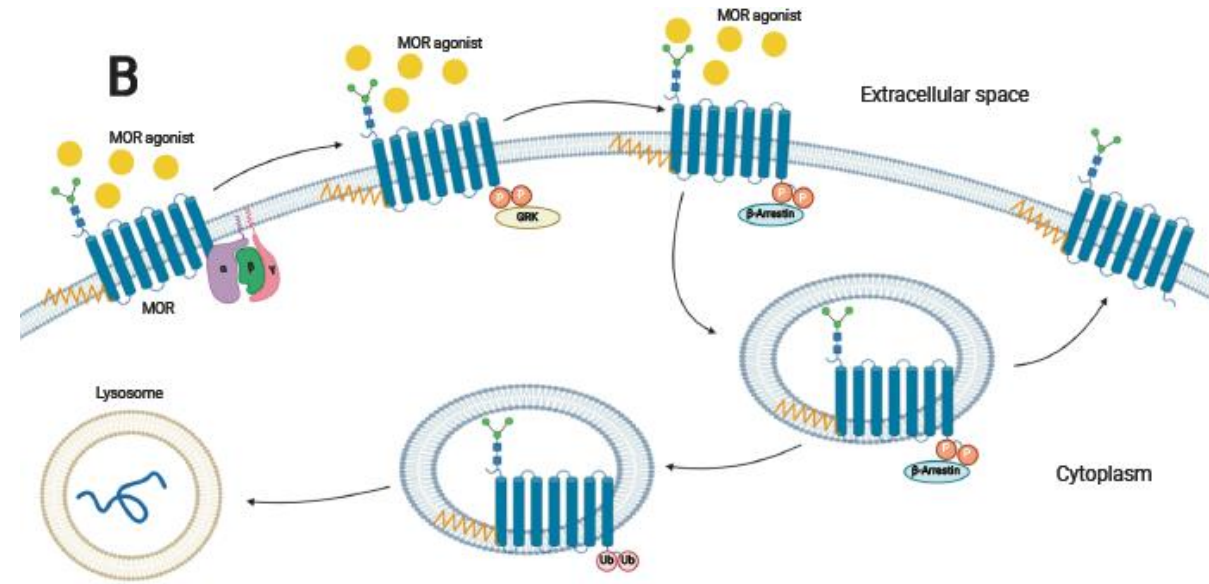
La activación de los receptores opioides mu, delta y kappa en diferentes niveles del sistema nervioso inhiben la transmisión de la señal dolorosa



A. La activación de los receptores mu hiperpolariza la membrana e inhibe la liberación de neurotransmisores a través de la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje o a través de la activación de los canales de potasio



Created with BioRender.com

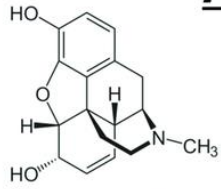


Created with BioRender.com

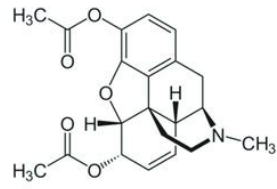
B. Tras activarse los receptores son fosforilados e internalizados. Tras su internalización pueden ser reciclados a la superficie o degradados en lisosomas.



## Agonists

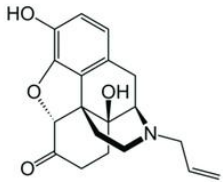


**Morphine**

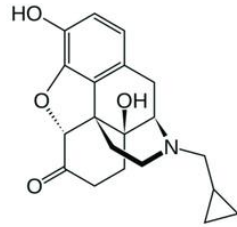


**Heroin**

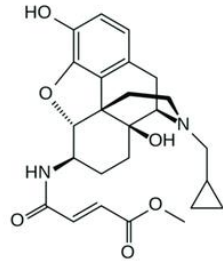
## Antagonists



**Naloxone**

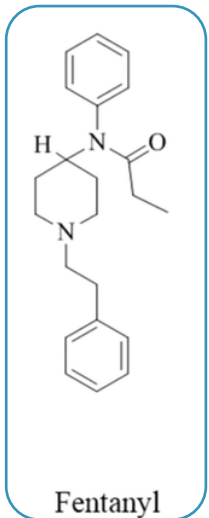


**Naltrexone**

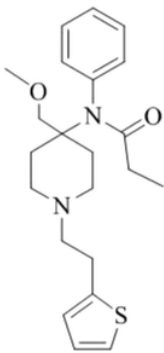


**$\beta$ -funaltrexamine**

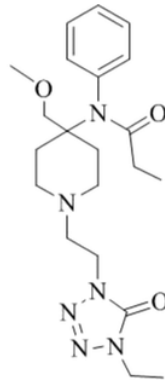
Eisenstein TK. The Role of Opioid Receptors in Immune System Function. *Front Immunol.* 2019 Dec 20;10:2904.



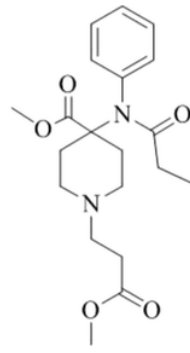
**Fentanyl**



**Sufentanil**



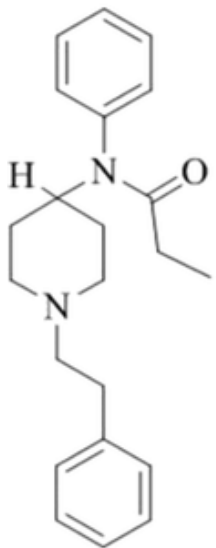
**Alfentanil**



**Remifentanyl**



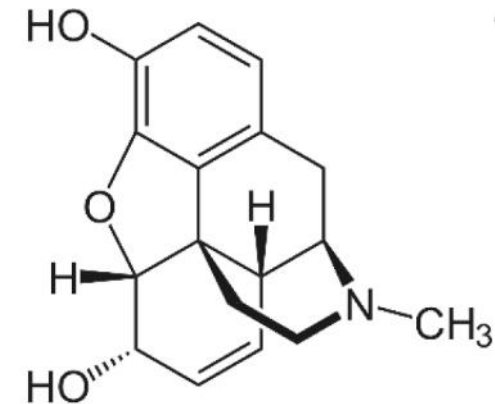
Source: ©Jassen



## FENTANILO

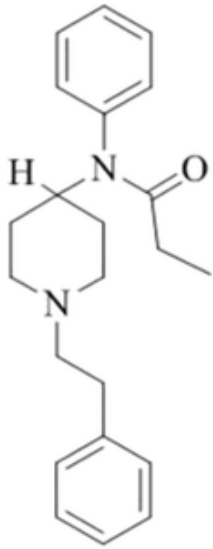
*N*-(1-(2-feniletíl)-4-piperidinil)-*N*-fenilpropanamida

- Opioide sintético derivado de la fenilpiperidina.
- Lipofílico coeficiente de partición octanol/agua > 700 (Lötsch et al., 2013).
- Peso molecular 336 Da
- Agonista de los receptores mu: 1.35nM Ki (Volpe, et al. 2011).
- $T_{1/2}$  = 2-4 h
- Inicio de su acción rápido y duración muy corta
- 100 veces más potente que la morfina (50 para IM., 400 para IV) (Finch and DeKornfeld, 1967; Terenius, 1974; van den Hoogen and Colpaert, 1987)
- Cruza rápidamente la barrera hematoencefálica ( $t_{1/2}$  plasma/cerebro = 5 min)
- Secretado desde el SNC a través de la barrera hematoencefálica a través de glicoproteínas P



## Morphine

- Alcaloide natural extraído del látex de las cápsula del *papaver somniferum*
- coeficiente de partición octanol/agua= 6 (Lötsch et al., 2013).
- Agonista de los receptores mu: 1.2nM Ki (Maguire et al., 1992).
- $T_{1/2}$  = 2 h
- Inicio de su acción más lento y duración del efecto más largo.
- Biodisponibilidad oral de 20-30%



## FENTANILO

*N*-(1-(2-feniletíl)-4-piperidinil)-*N*-fenilpropanamida

- **Alta variabilidad farmacocinética inter- e intra-paciente**
- Modelo tricompartmental, elevado  $V_d$  aparente
- $T_{1/2}$  = 2-4 h. (estudios indican que puede variar entre 219–853 min)
- Cruza rápidamente la barrera hematoencefálica ( $t_{1/2}$  plasma/cerebro = 4-5 min)
- Se une a proteínas plasmáticas (70-100%, AEMPS CIMA fichas técnicas). La fracción libre aumenta con la acidosis
- Linealidad en los parámetros dependiente de la dosis entre 100 y 1000 mcg.

## METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

- Se metaboliza en microsomas hepáticos mayoritariamente a norfentanil a través del CYP450 3A4.
- 7-10% inalterado se elimina por orina y 1% apox por heces.
- Otras rutas metabólicas no conocidas pueden alcanzar importancia clínica (Ziesenitz VC, et al. J Clin Pharmacol 2015)
- Interacción farmacocinética con muchos fármacos

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

- Vías más comunes: IV, IT, IM, transdérmica, transmucosa, intranasal, oral.
  - Biodisponibilidad oral: 20-30% (sufre efecto de primer paso hepático)
  - Biodisponibilidad transdérmica: 92%
  - Biodisponibilidad transmucosa: 65%

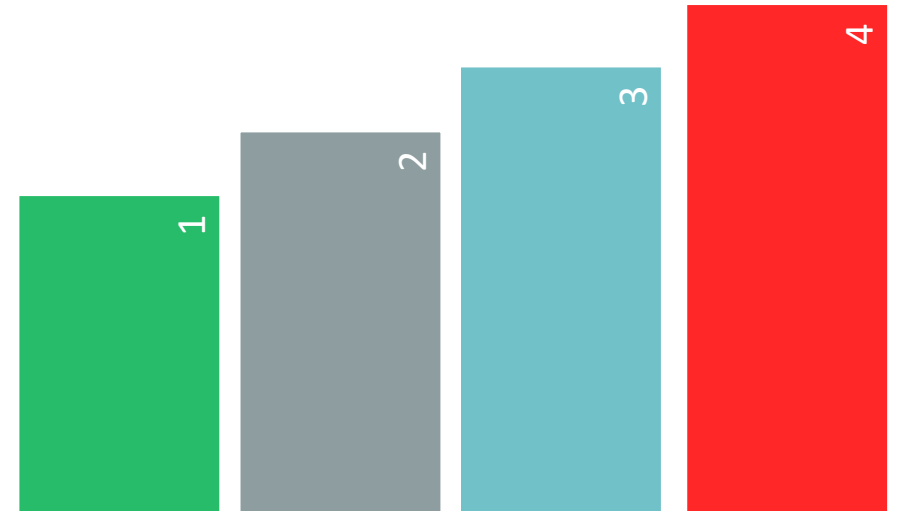
# USOS MÉDICOS DEL FENTANILO

## ANESTESIA

- Asociado con neurolépticos (droperidol) “neuroleptoanalgesia” como componente analgésico en la anestesia para actos quirúrgicos.
- Analgésico complementario en anestesia local (Dosis 0,35 a 1,4 mcg/kg infusión IV o IM)
- Analgésico complementario en anestesia general (Dosis 2 a 50 mcg/kg infusión IV o IM)
- Como anestésico combinado con O<sub>2</sub> en pacientes de alto riesgo (Dosis 50 a 150 mcg/kg infusión lenta IV o IM)

## DOLOR DE ALTA INTENSIDAD O IRRUPTIVO

Inicio rápido, desde segundos a pocos minutos, una corta duración de los episodios, que no suelen superar los 60 minutos, un pico de dolor intenso y una tendencia a repetirse varias veces a lo largo del día, con tres episodios diarios de promedio (Portenoy RK, Hagen NA. Oncology (Williston Park) 1989)



# DOSIS ANALGÉSICA SEGÚN VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

## *Vía transmucosa oral*

Actiq®: 200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 mcg de citrato de fentanilo

Effentora®: 100, 200, 400, 600 y 800 mcg de citrato de fentanilo

Breakyl® Onsolis®: 200, 400, 600, 800 y 1.200 mg de citrato de fentanilo

## *Vía transmucosa sublingual*

Abstral®: 100, 200, 300, 400, 600 y 800 mcg de citrato de fentanilo

Avaric®: 67, 133, 267, 400, 533 y 800 mcg de citrato de fentanilo

## *Vía intranasal*

Instanyl®: 50, 100 y 200 mcg

PecFent®: 100 y 400 mcg

## *Vía transepidérmica*

La selección de la dosis deberá establecerse por los antecedentes opioides del paciente (posible tolerancia) y estatus médico. En este caso se realiza una conversión de dosis equianalgésica de morfina del tratamiento anterior (oral o IM) en mg/día a fentanilo en mcg/h

<b>Morfina Oral 24 horas (mg /día)*</b>	<b>Fentanilo Parches (mcg / h)</b>
<135	25
135 – 224	50
225 – 314	75
315 – 404	100
405 – 494	125
495 – 584	150
585 – 674	175
675 – 764	200
765 – 854	225
855 – 944	250
945 – 1034	275
1035 - 1124	300

*\* En trabajos clínicos a dosis de 10 mg IM o 60 mg oral de morfina cada 4 horas por 24 horas (60 mg/día dosis total IM o 360 mg/día dosis total oral) fue considerado aproximadamente equivalente a 100 mcg de fentanilo parches*

# TOXICIDAD Y SOBREDOSIS: TOXICIDAD NEURORESPIRATORIA

*Opioid toxidrome*, los tres signos de la sobredosis de opioides:

- pupilas puntiformes;
- pérdida de consciencia; y
- dificultades respiratorias.

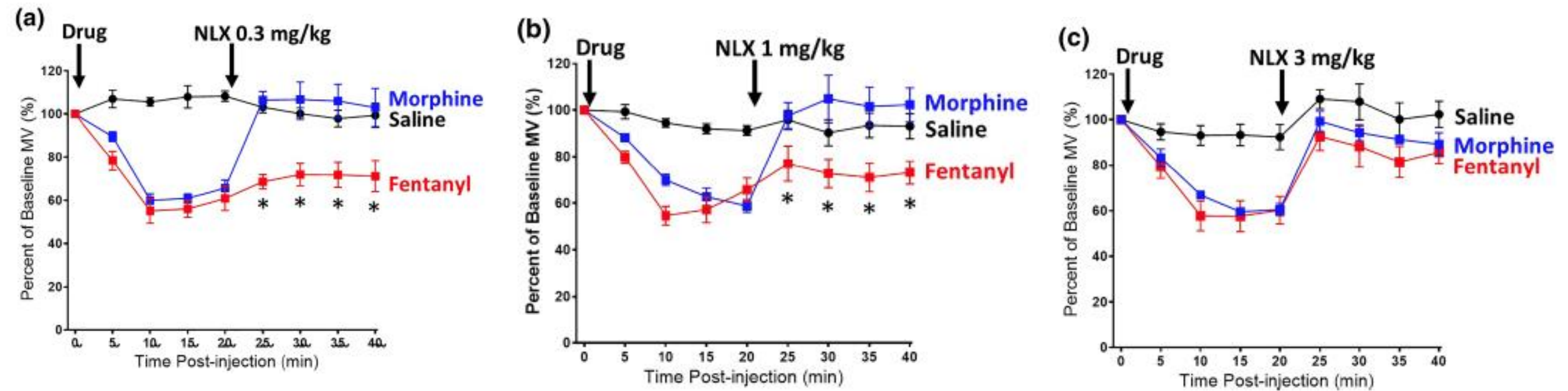
## Tratamiento con Naloxona

- Dosis mayores y repetidas de naloxona pueden ser necesarias
- Datos preclínicos soportan esta idea, además de que se considera que la naloxona no permite un óptimo tratamiento de la rigidez torácica.
- Otras alternativas en investigación: antagonistas delta, agonistas CB2, prazosin (agonista Alpha 1), CX717 (ampakine), Befiradol (Agosnita 5-HT<sub>1A</sub>), anticuerpos monoclonales y vacunas

## Toxicidad neurorespiratoria

- Depresión respiratoria central:
  - Activación de receptores mu del complejo pre-Bötzinger
  - Activación de recptores mu periféricos
  - Reducción de la actividad de las neuronas inspiratorias pontinas y alteraciones de la frecuencia de activación tónica de las neuronas espiratorias.
- Rigidez torácica por opioides (Síndrome del tórax leñoso o *wooden chest syndrome*)
  - Aunque mediado centralmente no se conoce el mecanismo exacto
  - Datos en animales de experimentación, implican a las vías glutamatérgicas, noradrenérgicas e incluso dopaminérgicas del sistema nervioso central



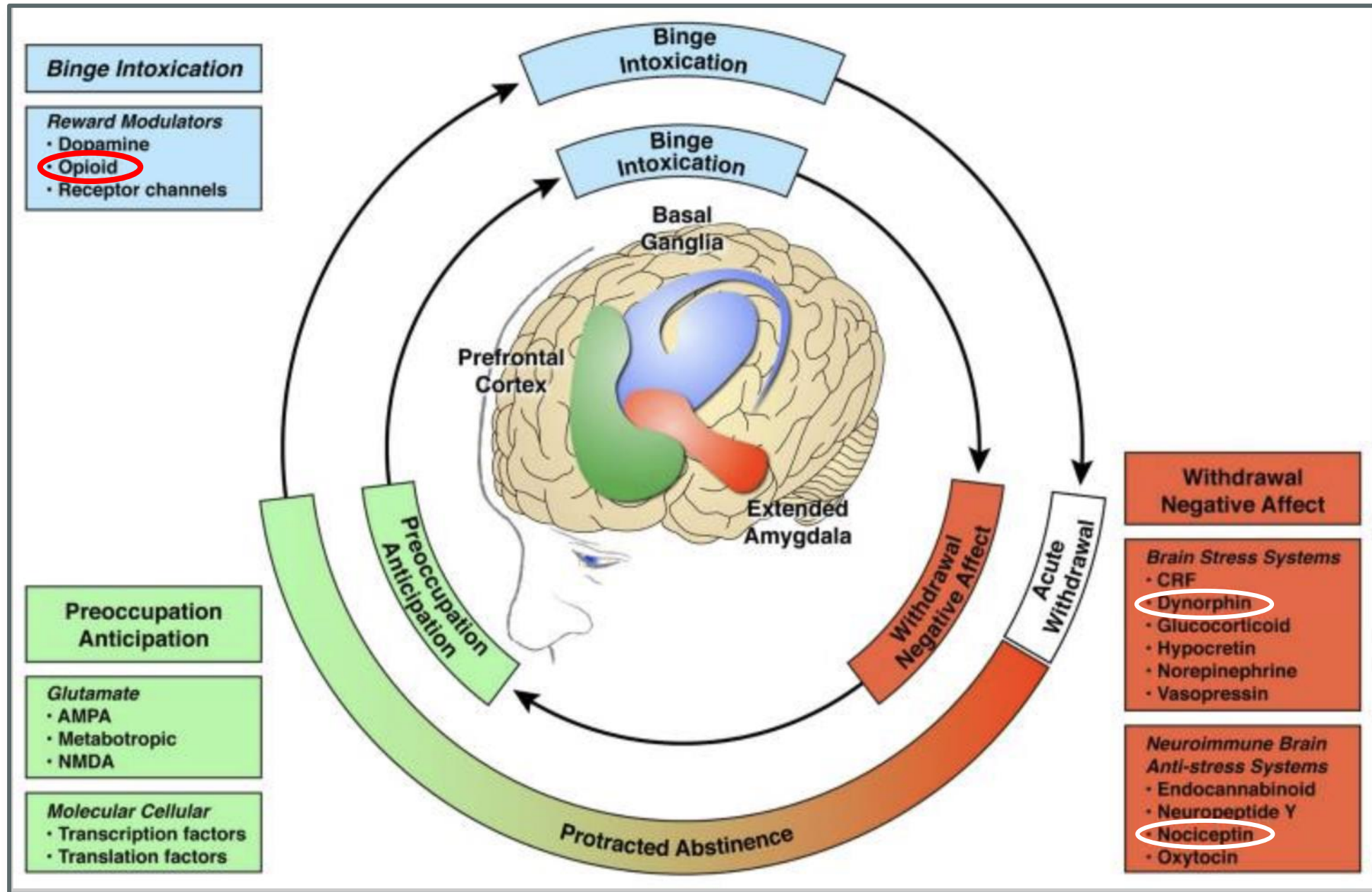


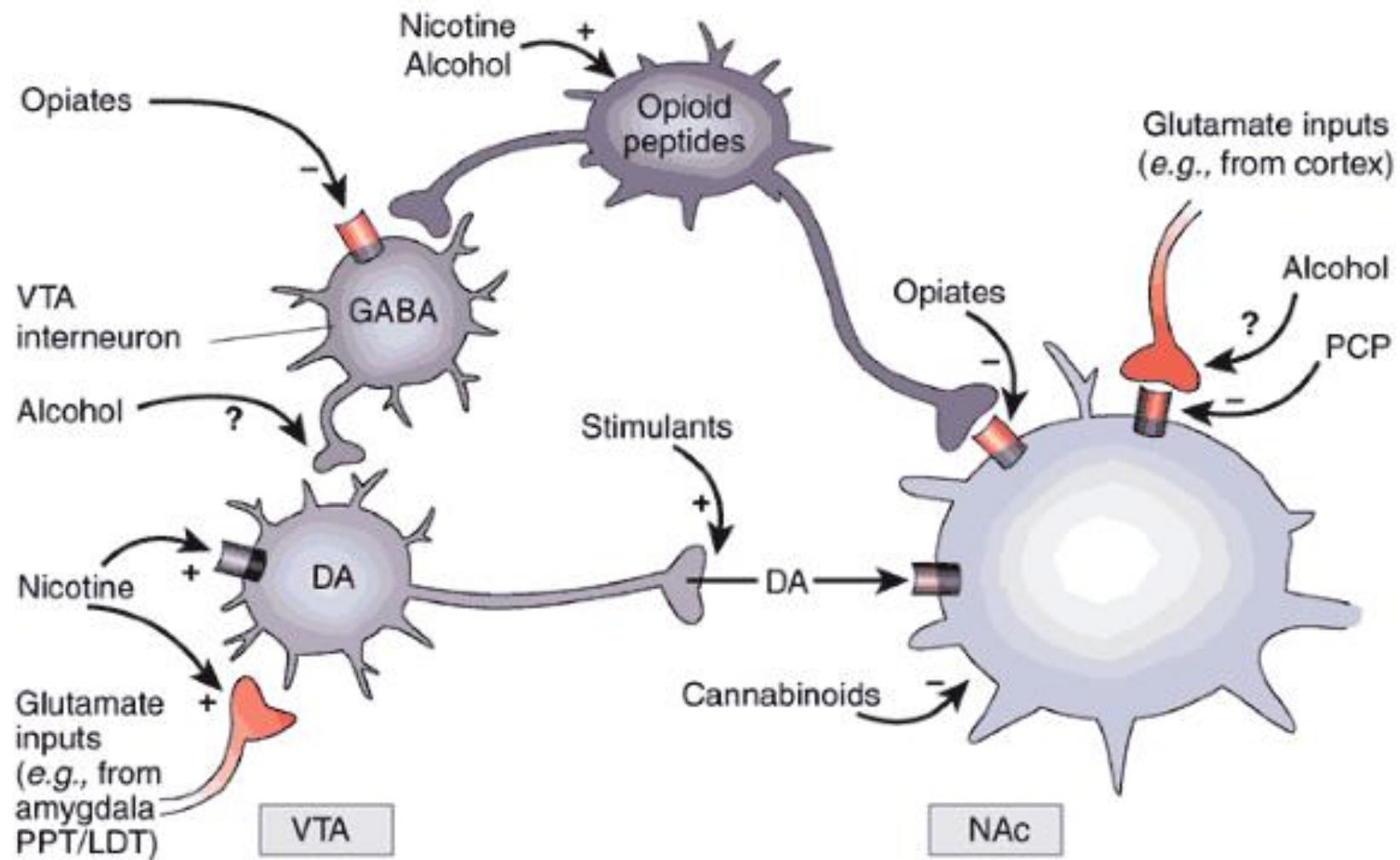
**FIGURE 4** A higher concentration of naloxone is required to reverse respiratory depression by fentanyl than by morphine. Data are from Hill et al. (2020) in which respiration was monitored in freely moving mice by plethysmography and drugs injected intraperitoneally



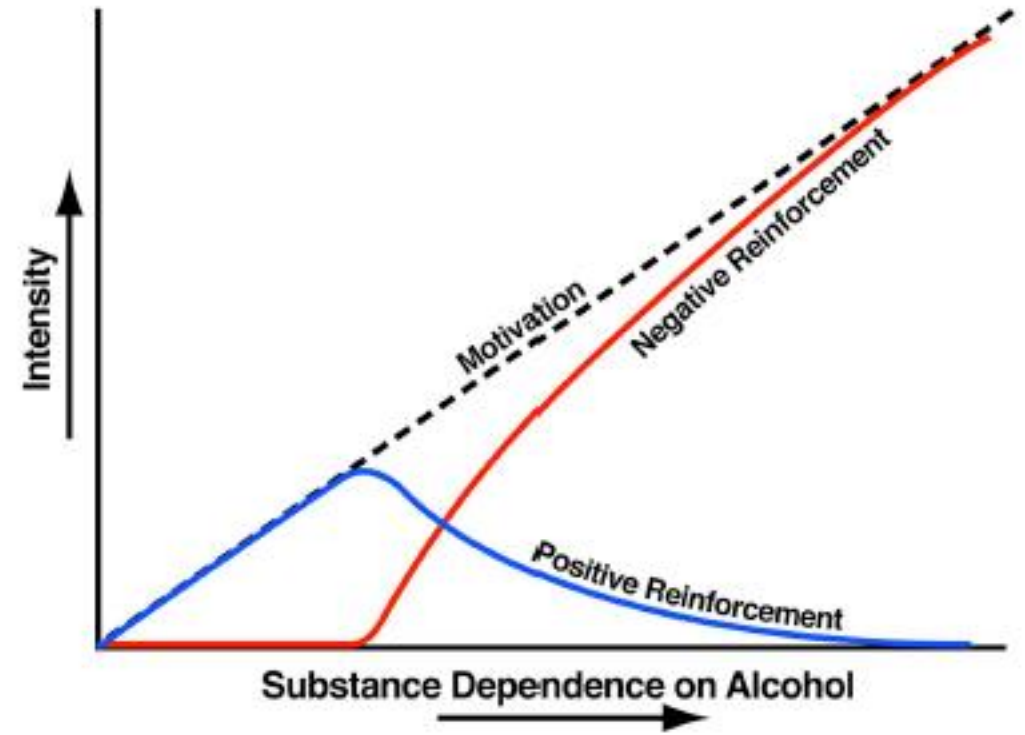
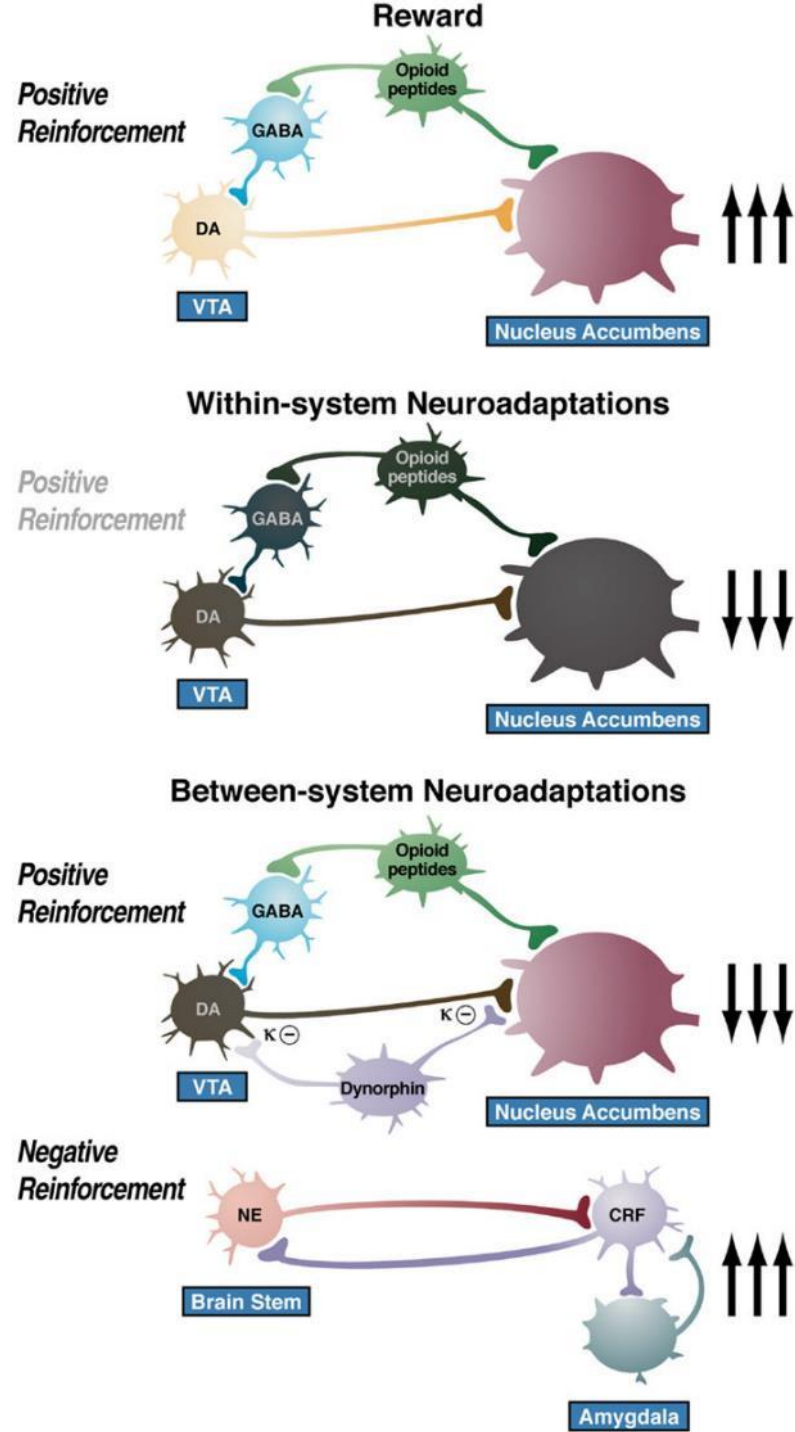
***“Opioides: componentes clave en la analgesia y la adicción” MJ Kreek (1937-2021)***







Ann Thomson



**FIGURE 1 | Theoretical framework relating addiction cycle to motivation for drug seeking.** The figure shows the change in the relative contribution of positive and negative reinforcement constructs during the development of substance dependence [taken with permission from Ref. (61)].

## FACTORES QUE PUEDEN PROMOVER EL CONSUMO DE OPIOIDES

- Factores ambientales:
  - Factores sociales
  - Factores psicosociales
  - Acceso al opioide
- Factores dependientes del opioide usado
  - Dosis
  - Vía de administración
  - Tipo de opioide
  - Policonsumo: alcohol, benzodiazepinas...
- Factores dependientes del individuo
  - Genéticos
  - Estados afectivos negativos
  - Dolor
  - Sexo

**Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study**

Andrew Schrepf<sup>a,\*</sup>, Daniel E. Harper<sup>a</sup>, Steven E. Harte<sup>a</sup>, Heng Wang<sup>a</sup>, Eric Ichesco<sup>a</sup>, Johnson P. Hampson<sup>a</sup>, Jon-Kar Zubieta<sup>b</sup>, Daniel J. Clauw<sup>a</sup>, Richard E. Harris<sup>a</sup>

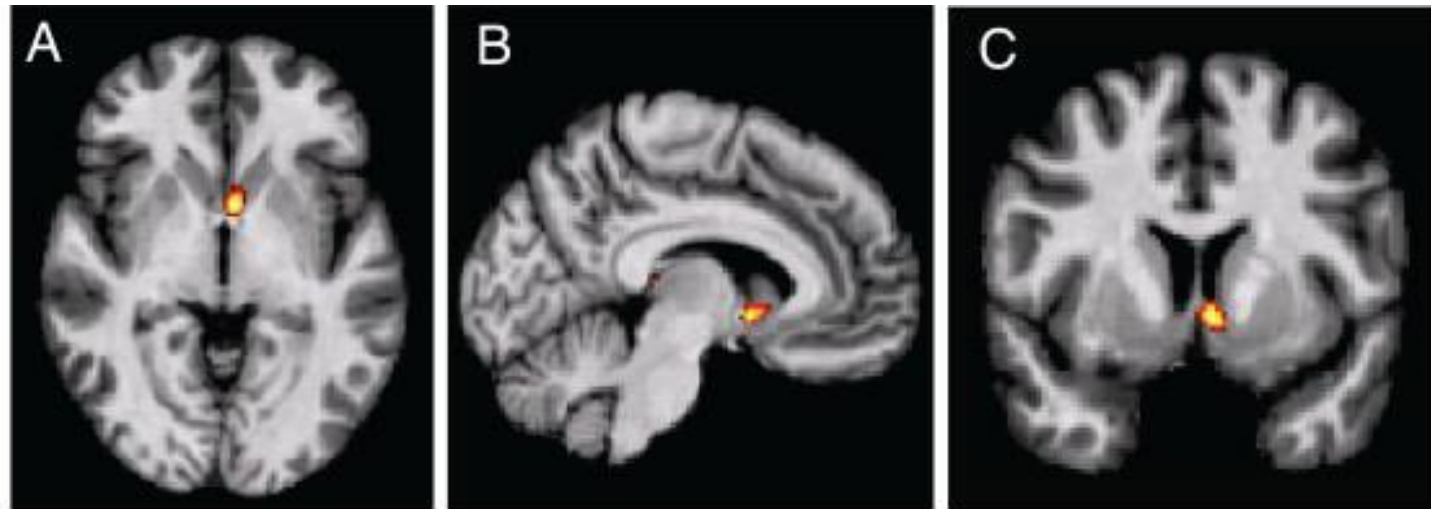
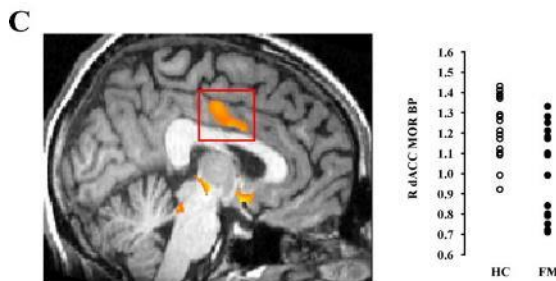
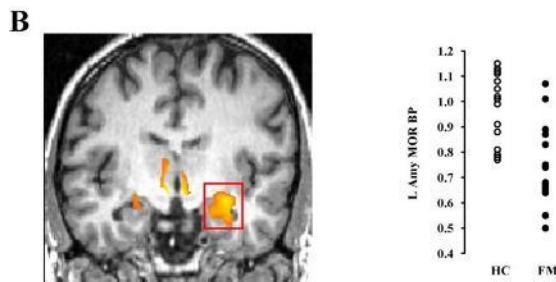
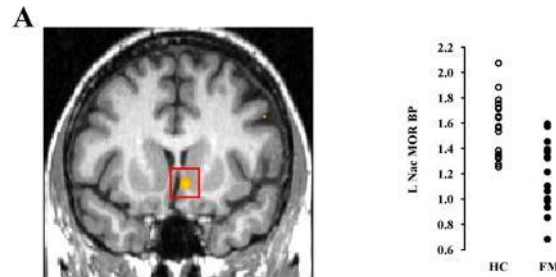
DosSantos et al. *Molecular Pain* 2012, **8**:74  
<http://www.molecularpain.com/content/8/1/74>

**SHORT REPORT**

**Open Access**

**Reduced basal ganglia  $\mu$ -opioid receptor availability in trigeminal neuropathic pain: A pilot study**

Marcos Fabio DosSantos<sup>1,3</sup>, Ilkka Kristian Martikainen<sup>1,2</sup>, Thiago Dias Nascimento<sup>1</sup>, Tiffany M Love<sup>2</sup>, Misty Dawn Deboer<sup>1</sup>, Eric C Maslowski<sup>5</sup>, André Antonio Monteiro<sup>4</sup>, Maurice Borges Vincent<sup>3</sup>, Jon-Kar Zubieta<sup>2</sup> and Alexandre F DaSilva<sup>1,2\*</sup>



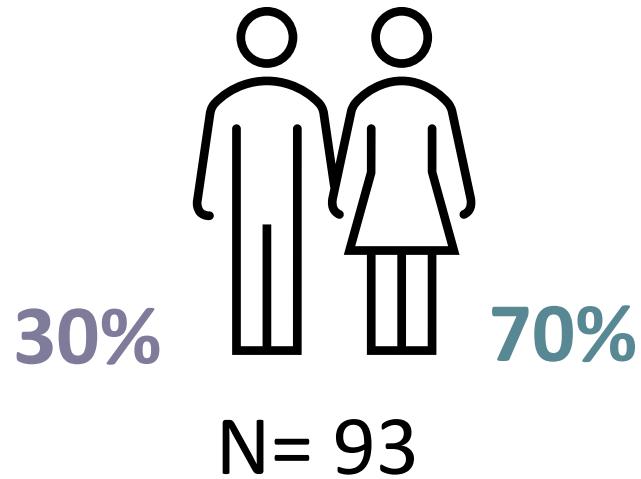


**DOREAL LAB**

# LOS PACIENTES CON DOLOR QUE PRESENTAN NIVELES DE ANSIEDAD MODERADOS Y SEVEROS TIENEN MAYOR PUNTUACIÓN EN EL COMM



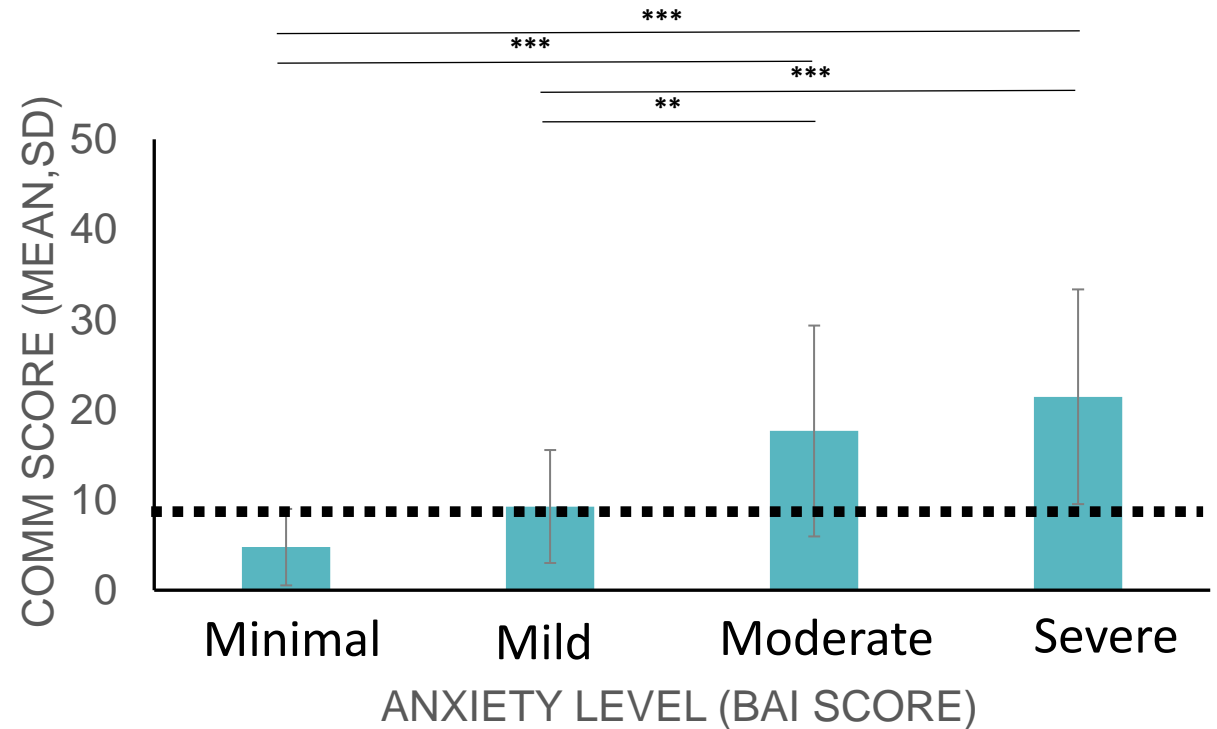
Vicente Monsalve, Ana Mínguez, José De Andrés



Pacientes con dolor no oncológico  
Sin diagnóstico de cáncer

Con prescripción de un opioide

Con más de 6 meses de evolución de dolor



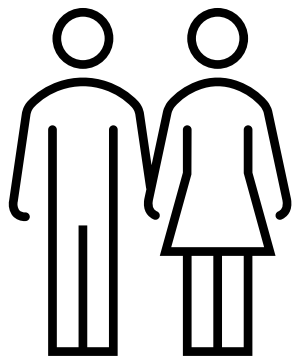
One-way ANOVA  $F(3,92)= 16.221$ ;  $\eta^2=0,353$ ;  $p< 0.001$   
Bonferroni \*\* ( $0.001<p<0.01$ ); \*\*\* ( $p<0.001$ ).





# LOS PACIENTES CON DOLOR QUE PRESENTAN DEPRESIÓN DE LEVE A SEVERA MOSTRARON UN MAYOR PUNTAJE EN EL COMM

DOREAL LAB



30%

70%

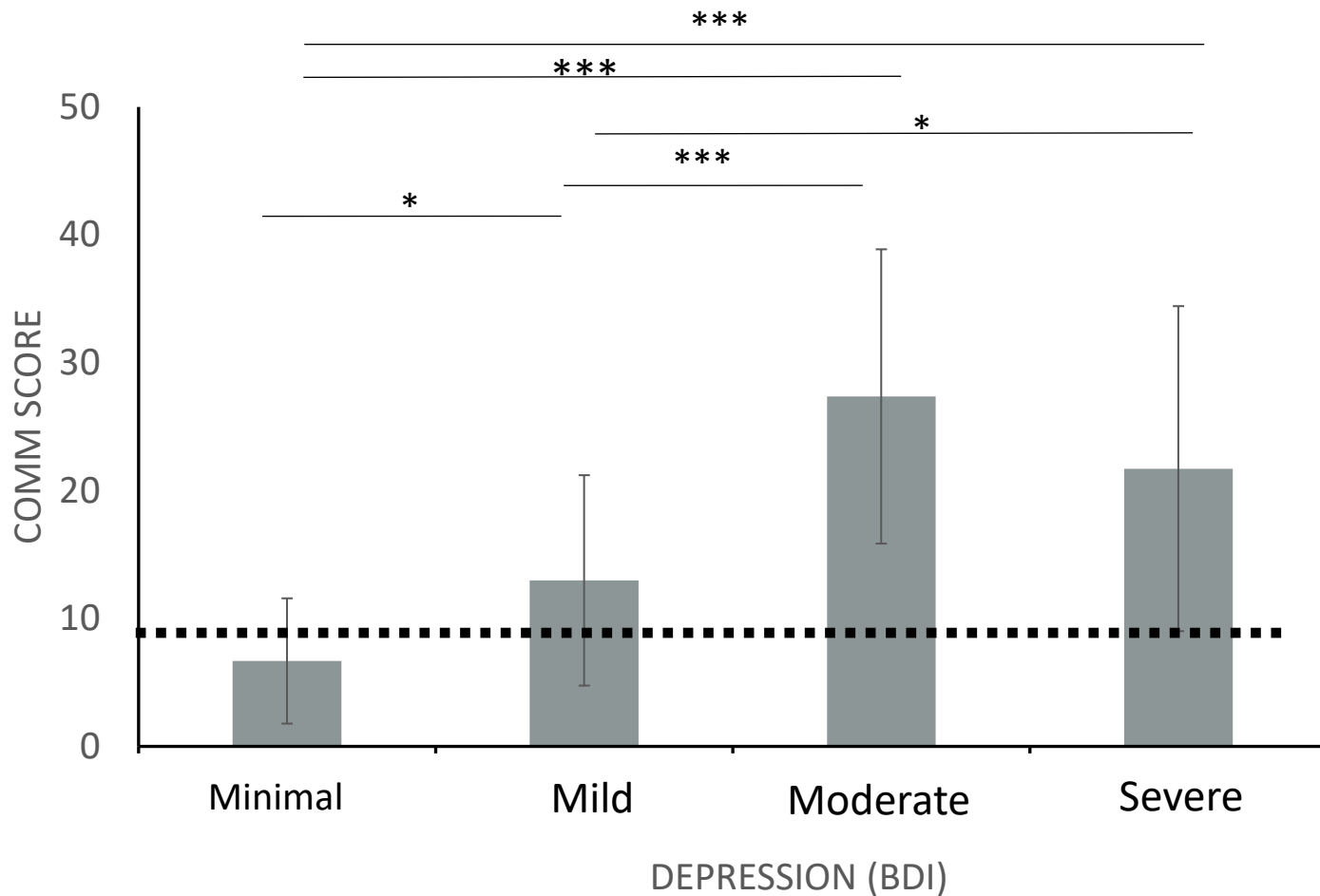
N= 93

Pacientes con dolor no oncológico

Sin diagnóstico de cáncer

Con prescripción de un opioide

Con más de 6 meses de evolución de dolor



One-way ANOVA  $F(3,92)= 25.428$ ;  $\eta^2=0,462$ ;  $p< 0.001$

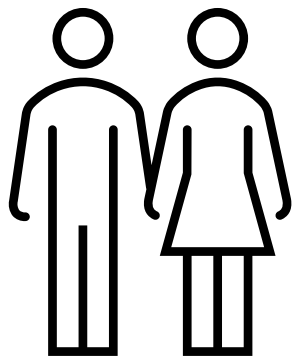
Bonferroni \* ( $p< 0.05$ )\*\* ( $0.001<p<0.01$ ); \*\*\* ( $p<0.001$ ).



## LA ANHEDONIA SE CORRELACIONA CON UN MAYOR PUNTAJE EN EL COMM EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO

DOREAL LAB

N= 93



30%

70%

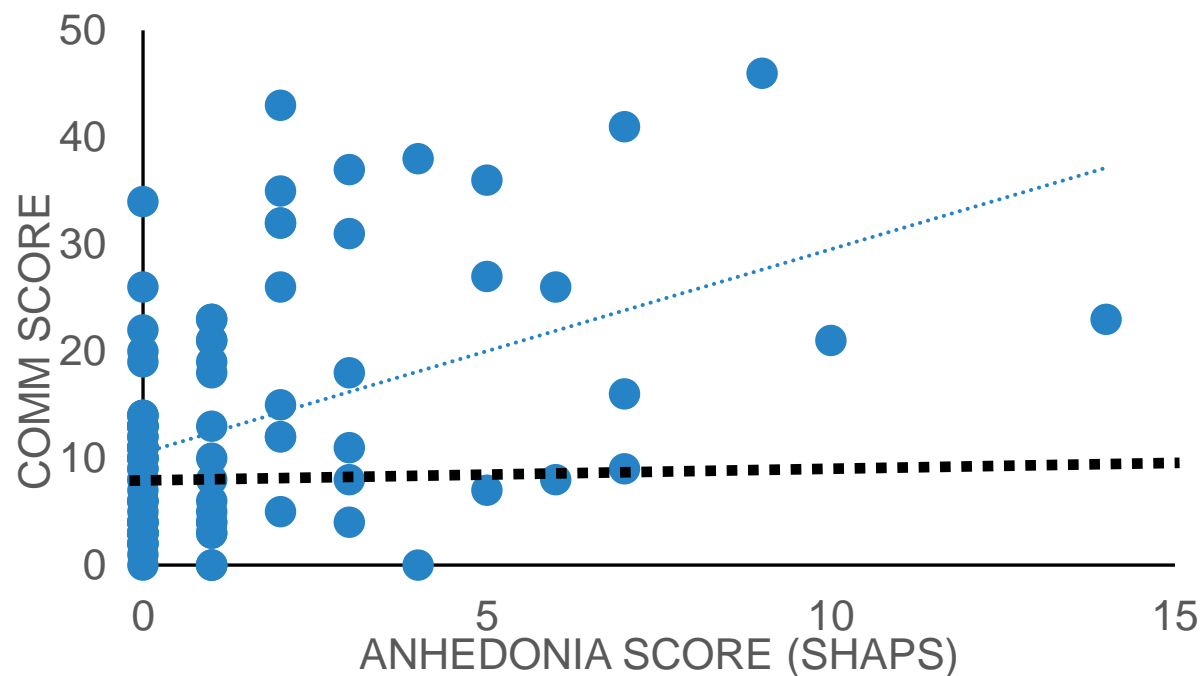
N= 93

Pacientes con dolor no oncológico

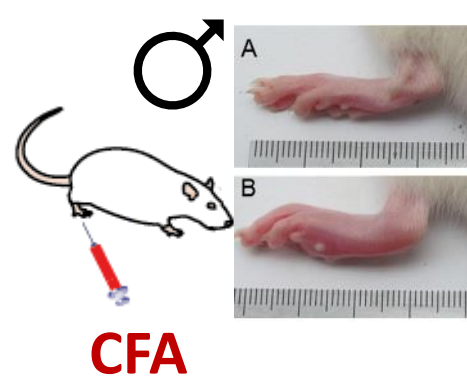
Sin diagnóstico de cáncer

Con prescripción de un opioide

Con más de 6 meses de evolución de dolor



# EL DOLOR MODIFICA LA RESPUESTA DEL SMCL A LA ADMINISTRACIÓN DE UN OPIOIDE



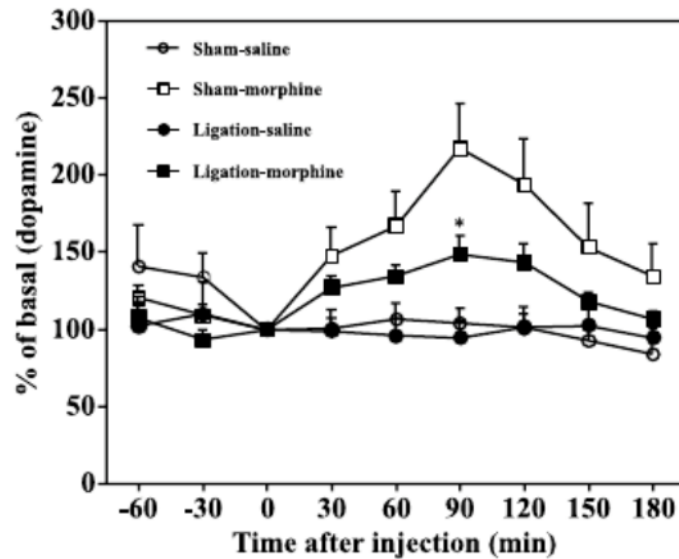
The Journal of Neuroscience, September 2, 2015 • 35(35):12217–12231 • 12217

Journal of Neurochemistry, 2002, 82, 1192–1198

Suppression of the morphine-induced rewarding effect in the rat with neuropathic pain: implication of the reduction in  $\mu$ -opioid receptor functions in the ventral tegmental area

Satoru Ozaki, Minoru Narita, Michiko Narita, Masahiko Iino, Junichi Sugita, Yumiko Matsumura and Tsutomu Suzuki

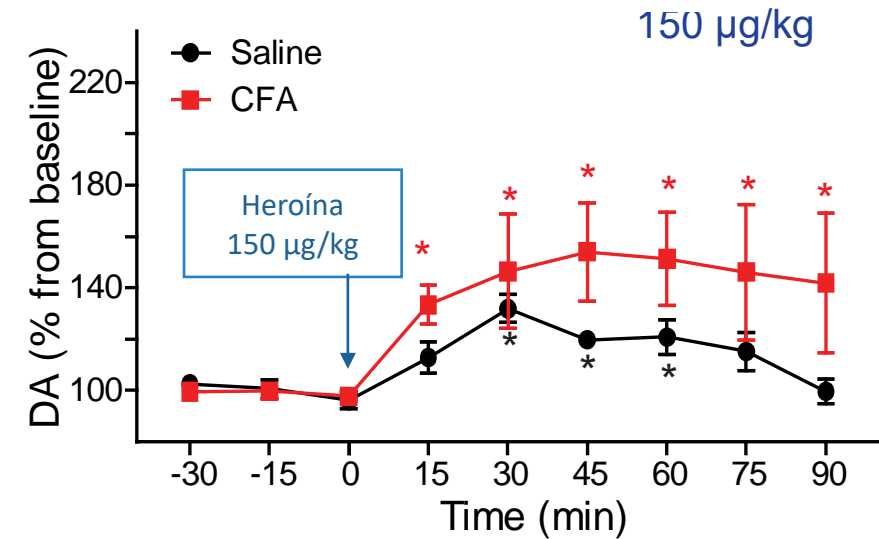
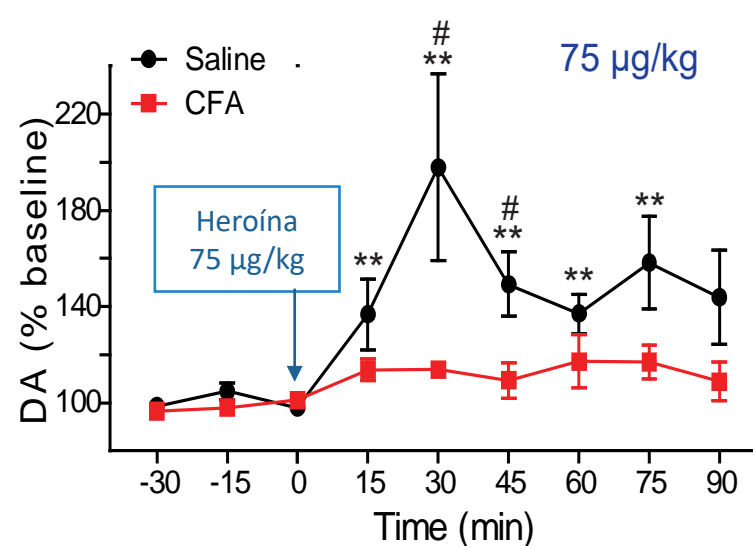
Department of Toxicology, School of Pharmacy, Hoshi University, Tokyo, Japan



Behavioral/Cognitive

## Inflammatory Pain Promotes Increased Opioid Self-Administration: Role of Dysregulated Ventral Tegmental Area $\mu$ Opioid Receptors

Lucia Hipólito,<sup>1</sup> Adrienne Wilson-Poe,<sup>1</sup> Yolanda Campos-Jurado,<sup>2</sup> Elaine Zhong,<sup>1</sup> Jose Gonzalez-Romero,<sup>1</sup> Laszlo Virag,<sup>1</sup> Robert Whittington,<sup>1</sup> Sandra D. Comer,<sup>3</sup> Susan M. Carlton,<sup>4</sup> Brendan M. Walker,<sup>3</sup> Michael R. Bruchas,<sup>5</sup> and Jose A. Morón<sup>1</sup>

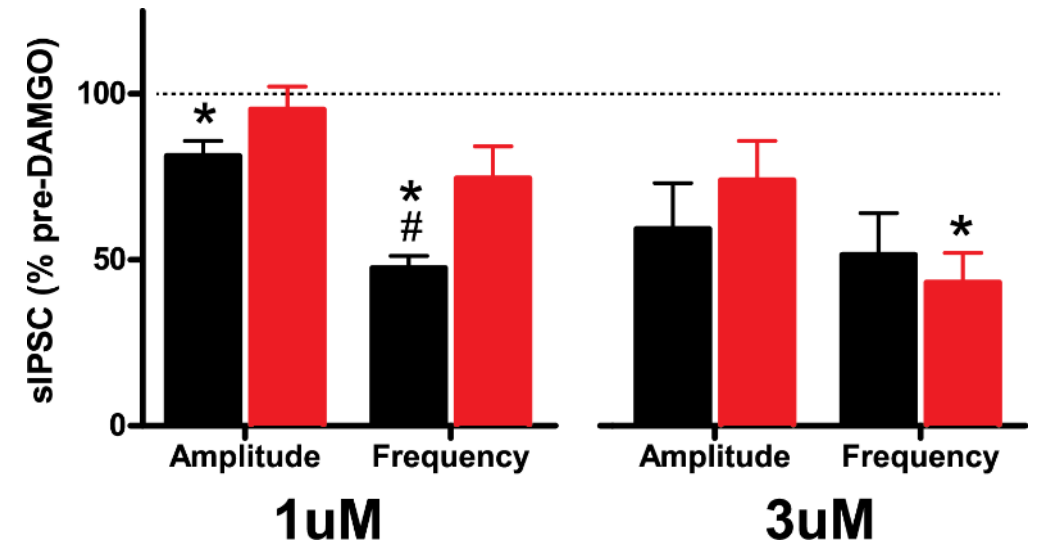
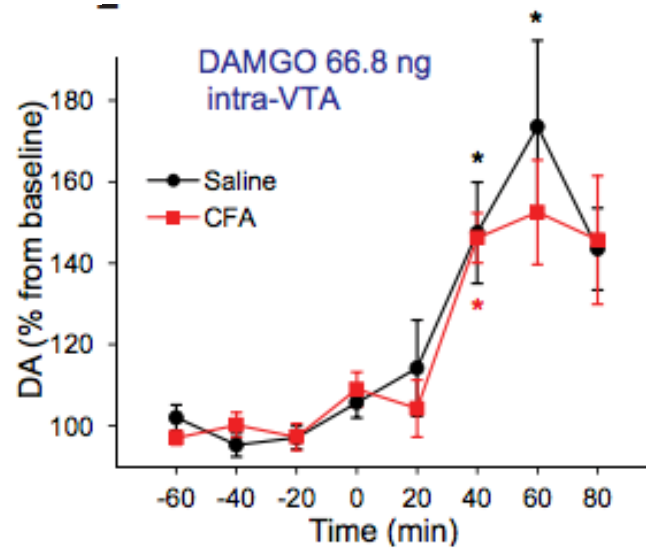
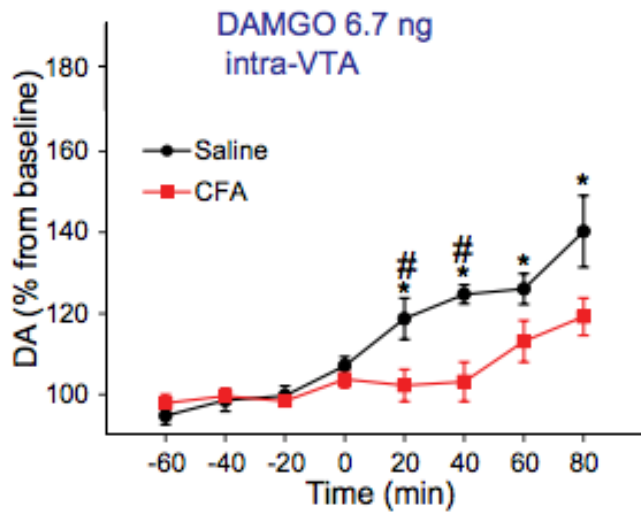
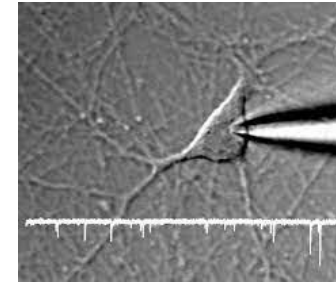


Fuentes: Ozaki et al; J of Neurochem 2002; Hipólito et al J Neurosci 2015

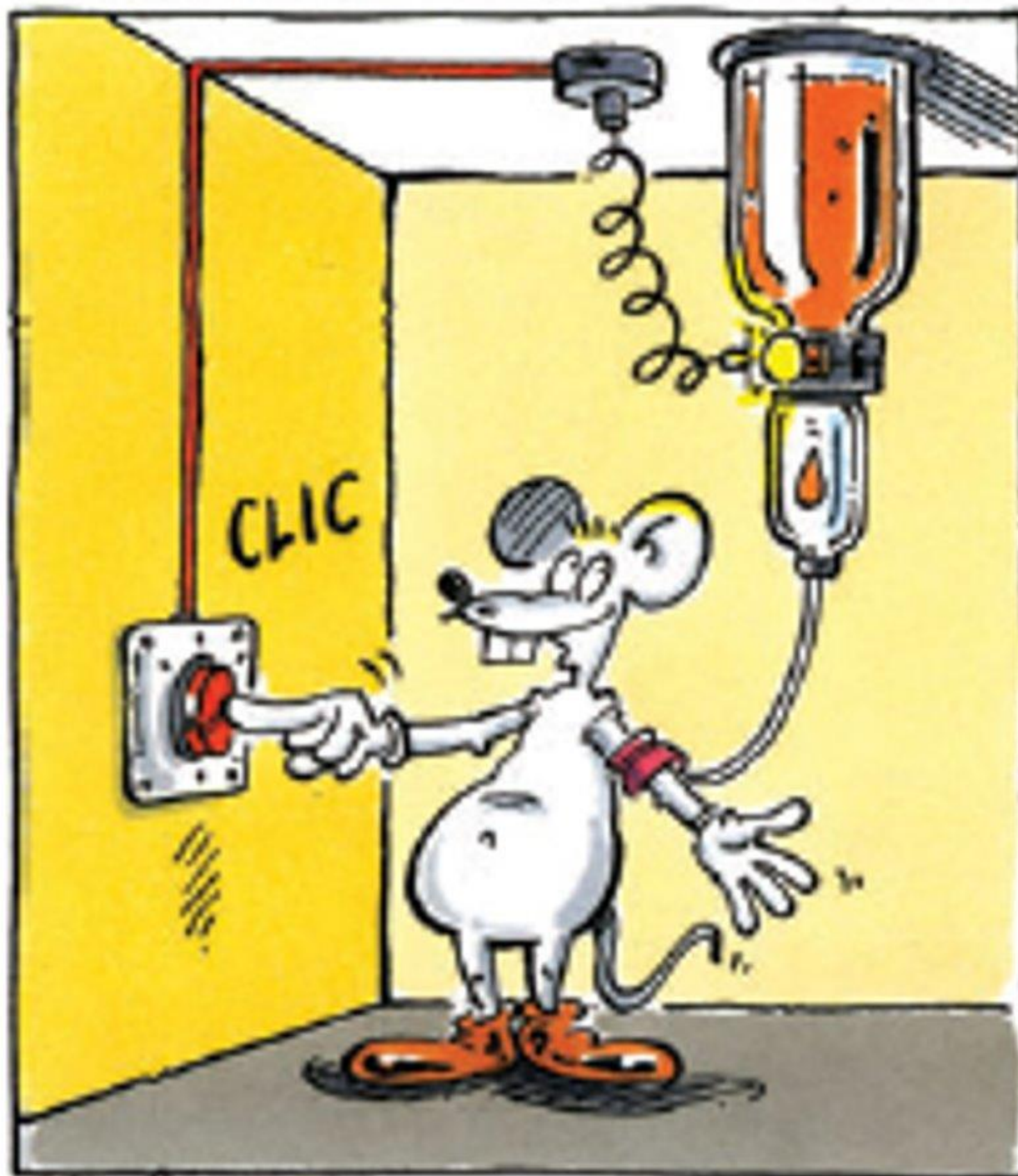
# EL DOLOR DESENSIBILIZA LA RESPUESTA MEDIADA POR EL RECEPTOR MU: ALTERACIONES DE LA FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES



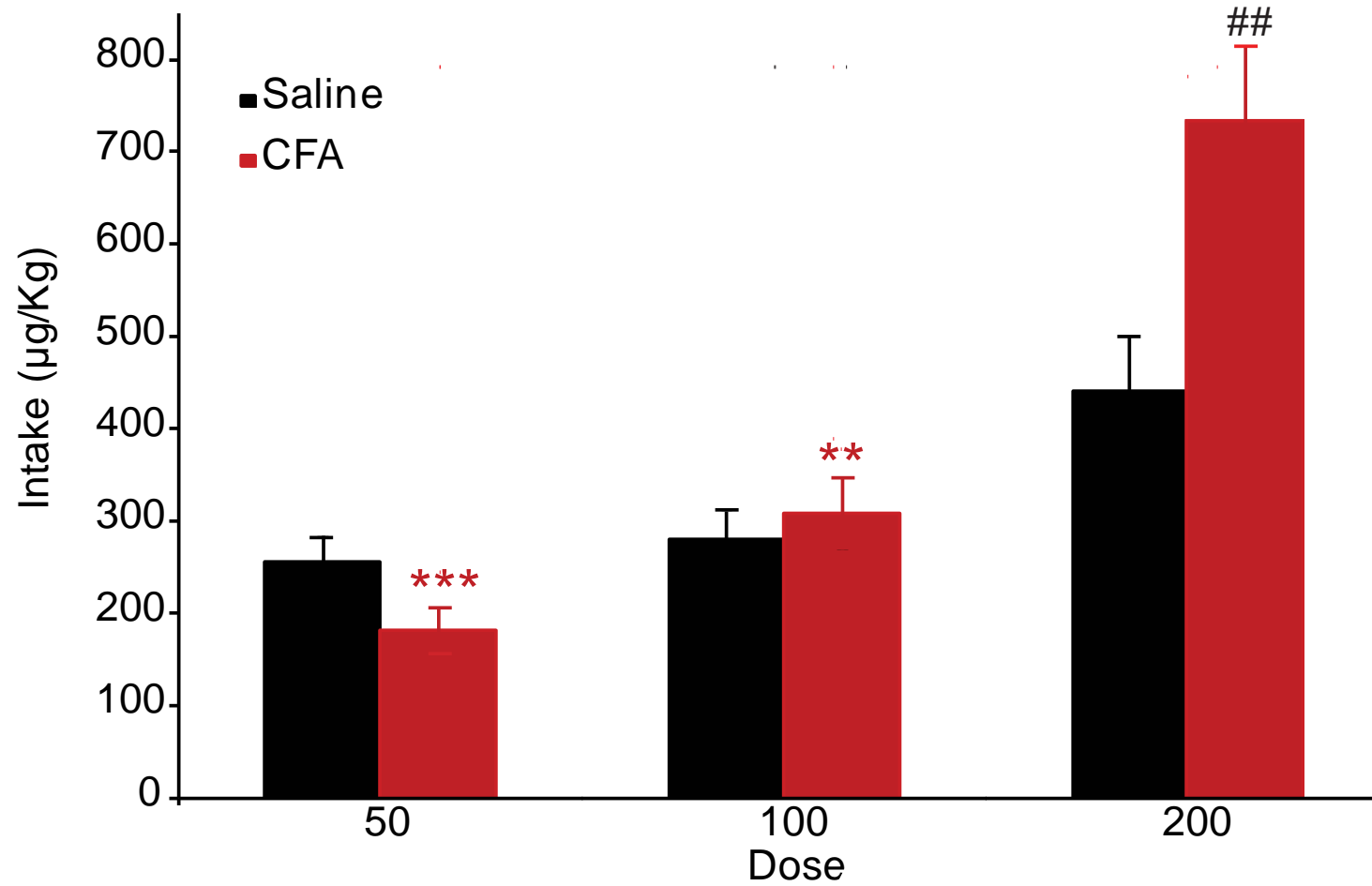
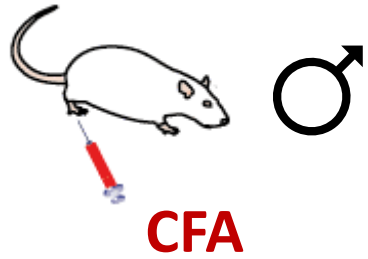
DOREAL LAB



Datos preclínicos de microdiálisis y de electrofisiología revelan una desensibilización de receptores opioides en el VTA



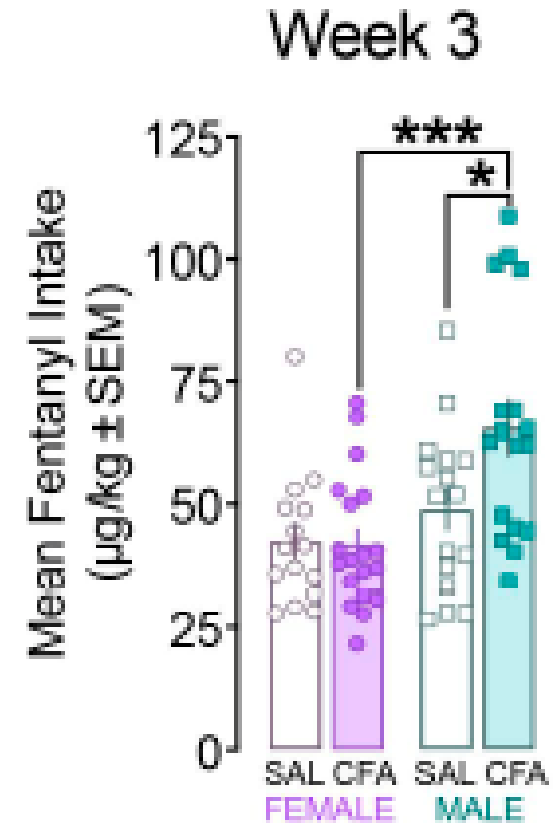
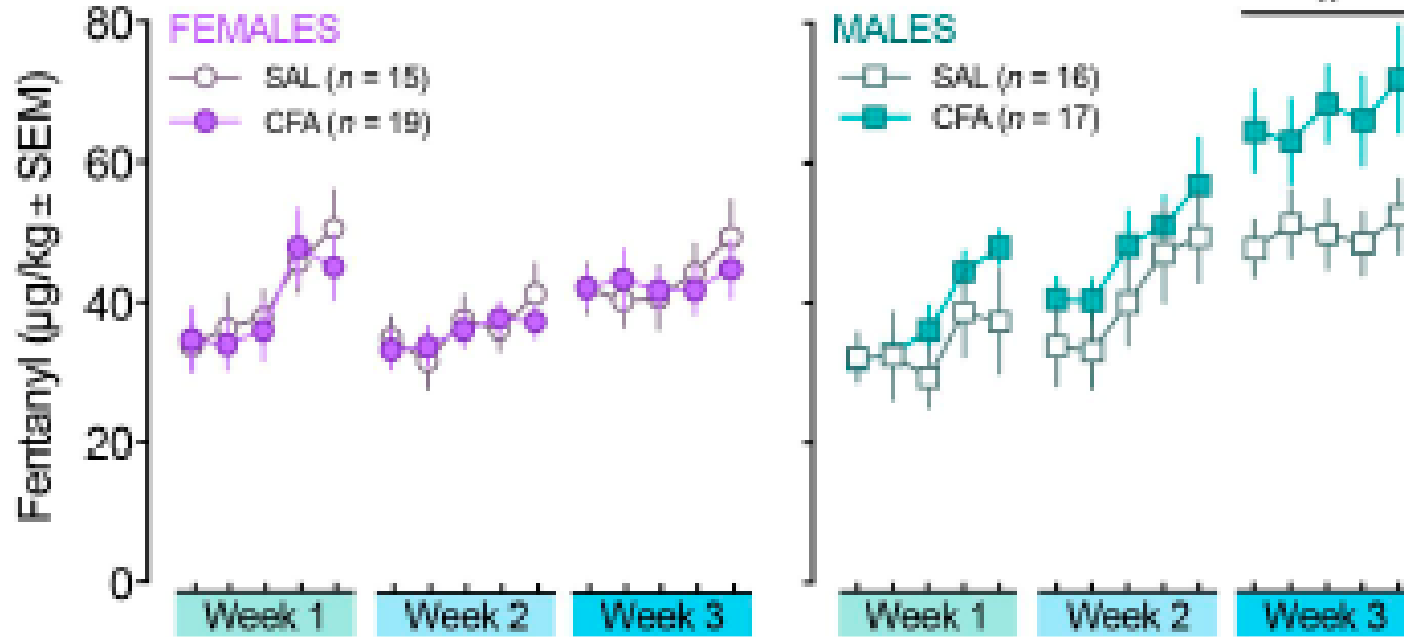
# EL DOLOR PROMUEVE EL CONSUMO DE HEROÍNA A DOSIS MÁS ELEVADAS



EL DOLOR PROMUEVE EL CONSUMO DE FENTANILO A LAS TRES SEMANAS SOLO EN MACHOS.



### Daily Fentanyl Intake Normalized to Body Weight





ARTICLE

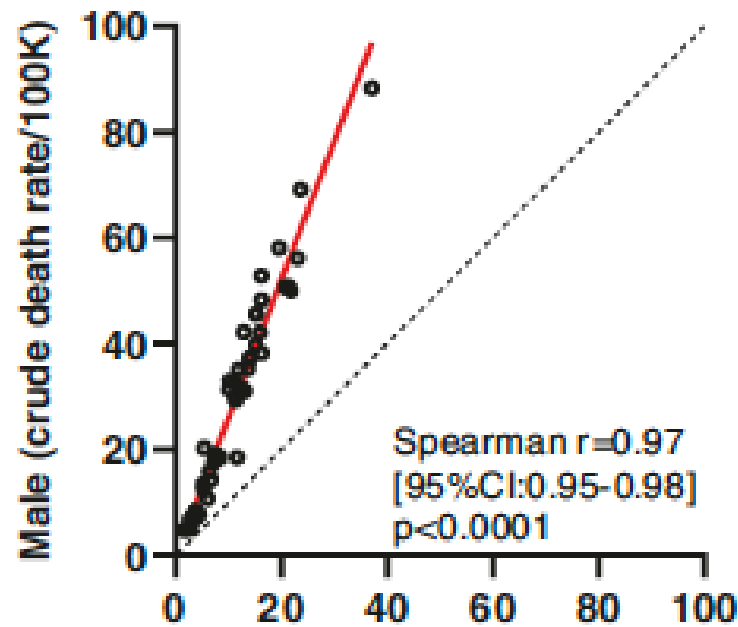
Check for updates

# Overdose mortality rates for opioids and stimulant drugs are substantially higher in men than in women: state-level analysis

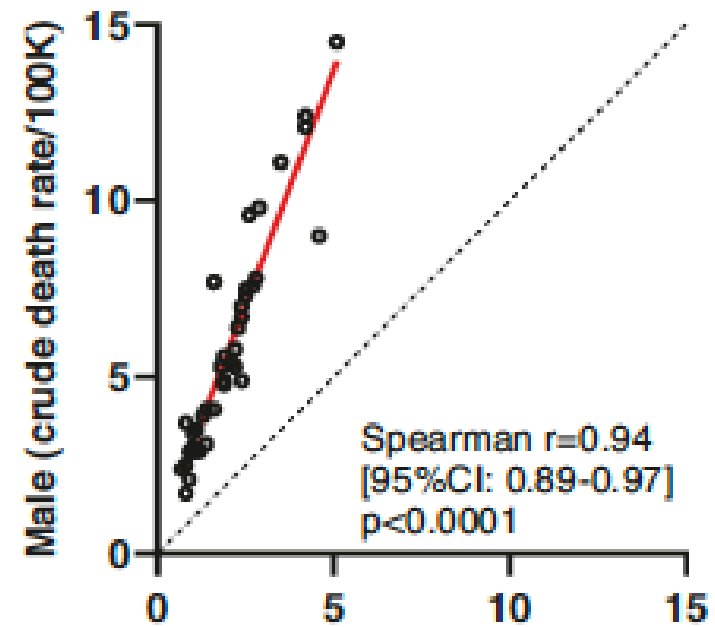
Eduardo R. Butelman<sup>1</sup>✉, Yuefeng Huang<sup>1</sup>, David H. Epstein<sup>1,2</sup>, Yavin Shaham<sup>2</sup>, Rita Z. Goldstein<sup>1</sup>, Nora D. Volkow<sup>1,2</sup> and Nelly Alia-Klein<sup>1</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to American College of Neuropsychopharmacology 2023

## B. Synthetic opioids: Overdose mortality



## C. Heroin: Overdose mortality



Female (crude death rate/100K)



## Ideas para llevar a casa

1. Uso racional del fentanilo: garantías de seguridad y efectividad.
2. Mejor conocimiento de la PK/PD del fentanilo y los factores que condicionan su variabilidad, con el fin de mejorar la dosificación. Mantenimiento de dosis bajas.
3. Se hace necesario indagar en los mecanismos que median la depresión respiratoria inducida por fentanilo para desarrollar herramientas terapéuticas más efectivas para el rescate de una sobredosis.
4. Los receptores  $\mu$  median la analgesia, la euforia y el refuerzo/motivación
5. El dolor inflamatorio y el neuropático que cursan con comorbilidades del estado afectivo negativo, pueden ser un factor que promueva el escalado en la dosis de opioide.
6. Harm reduction, reducción del daño, es una estrategia que puede salvar vidas.



[www.uv.es/doreal](http://www.uv.es/doreal)

@doreal\_lab

### DOREAL

Jesús Lorente Erenas

Paula Andrés Herrera

Javier Cuitavi Martín

Diana Serrano Herrera

Félix Padilla

David Messeguer

Yolanda Campos

Coque González



## Colaboradores

Washington University in St. Louis

SCHOOL OF MEDICINE



Moron-Concepcion lab

Niko Massaly (UCLA)

Nisa Ibrahim

Yolanda Campos-Jurado

Jessica Higginbotham



## Agencias financiadoras



Proyectos Financiados

PNSD 2019I038

MICINN PID2019-109823RB-I00

GVA

### NEUROPHARAD

Ana Polache

Luís Granero

Teodoro Zornoza

María José Cano



José De Andrés

Ana Mínguez

Vicente Monsalve

