

3. Segundo escalón de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Gómez Fernández M

Cuello Azcárate JJ

Lomo Montero FJ

Licenciado Especialista en Anestesiología y Reanimación. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

E-mail: mgfes@hotmail.com

RESUMEN

El objetivo de este artículo es resumir los datos relativos a la farmacodinámica, farmacocinética, las posibles interacciones medicamentosas, efectos adversos, pautas de dosificación y equipotencia con otros analgésicos opioides de los fármacos englobados dentro del segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS. Asimismo, repasamos los puntos clave que debemos tener en cuenta a la hora de prescribir un opioide en un paciente con dolor.

PALABRAS CLAVE

Opioides débiles. Codeína. Dihidrocodeína. Tramadol.

ORIGINAL

El segundo escalón o peldaño de la escalera analgésica de la OMS está constituido por los opioides débiles (codeína, dihidrocodeína y tramadol) asociados con los fármacos del primer escalón (analgésicos no opioides y coadyuvantes), y está indicado para los dolores de intensidad moderada¹.

Existen estudios que demuestran que la combinación de un opioide con una sustancia no opioide como la aspirina ofrece efectos analgésicos añadidos. Así pues, la combinación de un no-opioide con un opioide puede ofrecer un alivio más efectivo

que cualquier medicamento por sí solo. Otros autores objetivaron que los opioides débiles no resultan ser superiores a dosis completas de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)². Este hecho ha llevado a plantearse la pregunta de si es necesario que haya una categoría de segundo peldaño o si bastaría con ampliar la categoría de dolor “de leve a moderado” como primer peldaño y dolor “agudo” como segundo. Esta pregunta es fundamentalmente académica. En términos prácticos, los clínicos han descubierto la utilidad de disponer de tres peldaños de dolor y una gama de opciones.

Dos de las características principales de los fármacos incluidos en este grupo es que tienen techo analgésico, 400 mg/día para el tramadol y 240 mg para la codeína y dihidrocodeína, y no precisan receta de estupefacientes, por lo que, dentro de los opioides, son ampliamente prescritos.

PRINCIPIOS GENERALES PARA EL USO DE OPIOIDES.

Antes de comenzar el tratamiento con un opioide, debemos tener presente una serie de consideraciones.

La primera cuestión que se nos plantea, es qué fármaco elegir; la potencia del analgésico la determina la intensidad del dolor a tratar. Usaremos la vía de administración más rápida para el dolor agudo (parenteral, transmucosa) y las más cómodas y de mayor duración, con menores oscilaciones en los niveles plasmáticos, para el dolor crónico. La dosis debe ser individualizada para cada paciente, comenzando con dosis pequeñas y aumentando en función de la tolerabilidad hasta alcanzar aquella que nos permita el alivio del dolor con mínimos efectos indeseables. Los incrementos serán de un 25-30 % de

la dosis total diaria y siempre requerirán reevaluar las características del dolor, la aparición de efectos secundarios y el estado funcional global del paciente. La administración será a intervalos regulares según la vida del fármaco, nunca a demanda.

Debemos esperar la aparición de efectos indeseables, informar al paciente y prevenirlos. La mayoría presentan tolerancia y desaparecen en unos días; no así el estreñimiento, que es el más frecuente a largo plazo; debemos insistir en una dieta adecuada rica en fibra, y administrar laxantes (lubricantes, osmóticos), estimulantes del peristaltismo, o enemas como último recurso. Las náuseas y vómitos, otro de los efectos secundarios de los opioides que con mayor frecuencia se presentan y que ocasionan el abandono del tratamiento, deben tratarse antes de su aparición con metoclopramida, clorpromacina, haloperidol... Los pacientes que muestran excesiva sedación y somnolencia pueden requerir disminuir la dosis del fármaco o cambiar de opiáceo o vía de administración. La confusión y el delirio son más frecuentes en ancianos; suelen desaparecer con la disminución de la dosis, aunque en ocasiones precisa la administración de haloperidol. También se da con mayor asiduidad en aquellos la retención urinaria. El efecto secundario más temido, la depresión respiratoria, es poco frecuente, y el dolor contrarresta su aparición; se relaciona fundamentalmente con la administración espinal y parenteral. También se relaciona con la vía espinal la aparición de prurito, que desaparece con la administración de naloxona a bajas dosis o antihistamínicos. Los mareos y sudoración desaparecen en unos días. La sequedad de boca suele persistir durante el tratamiento y es molesta. Se ha de comenzar hidratando la boca con agua fresca con limón, manzanilla fresca sola o con limón, chupando fruta o caramelos sin azúcar³⁻⁸.

La naloxona, el antídoto para la sobredosis de opiáceos, es un antagonista competitivo del receptor opioide μ que invierte todos los signos de intoxicación con opiáceos. Es activa cuando se administra vía parenteral, intranasal, o vía pulmonar, pero tiene una biodisponibilidad insignificante tras la administración oral debido a un extenso metabolismo de primer paso⁹.

Debemos asociar coadyuvantes, en función de las características del dolor, que nos permitan un efecto ahorro de dosis de opioide: paracetamol y AINEs si existe componente de inflamación aguda, anticonvulsivantes en el dolor neuropático, benzodiacepinas si existe ansiedad e insomnio...

Es importante recordar que no deben mezclarse opioides débiles (codeína, dihidrocodeína y tramadol) con opioides potentes.

CODEINA Y DIHIDROCODEINA.

La codeína y la dihidrocodeína son los derivados metilado y dihidrogenado de la morfina, respectivamente. Ambas presentan mucha menor afinidad por los receptores μ , por lo que su potencia y eficacia analgésica son inferiores a las de la morfina. Igualmente, deprimen menos el sistema nervioso central (SNC) y no ocasionan farmacodependencia. Su analgesia es muy útil en dolores de tipo medio o moderadamente intensos, bien solos o asociados a antipiréticos y AINEs. Se absorben bien por vía oral con una biodisponibilidad del 50 % para la codeína y del 20 % para la dihidrocodeína¹⁰.

La codeína es un profármaco que debe metabolizarse a morfina por la enzima hepática CYP2D6 para alcanzar la mayor parte de su efecto analgésico. Debido al polimorfismo genético del CYP2D6 algunos pacientes no pueden metabolizar la codeína con eficacia y por lo tanto obtener el alivio del dolor, mientras que se experimentan todos los efectos secundarios.

La dosis habitual es de 30-60 mg/4-6 h. Dosis máxima: 240 mg/24h. La dihidrocodeína tiene una dosis máxima de 120 mg/12 h.

Sus principales indicaciones son el dolor leve a moderado, aunque fundamentalmente como antitusígeno. En ancianos se recomiendan dosis menores por un mayor efecto depresor respiratorio y riesgo de retención urinaria.

TRAMADOL.

El tramadol tiene una débil-moderada afinidad por los receptores opioides, más por los μ que por los δ o los κ . En consecuencia, su acción analgésica es moderada (entre codeína y buprenorfina); pero no toda ella es antagonizable por naloxona, por lo que se acepta que en la acción participa algún otro mecanismo: la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina. El tramadol es una mezcla racémica de sus dos enantiómeros (+) y (-). Cada enantiómero presenta una potencia diferente para unirse a los receptores μ y para inhibir la recaptación de aminas. Cuando se combinan, provocan una acción complementaria y sinérgica en relación con el efecto antiálgico (este efecto mixto, lo

hace interesante en el tratamiento de dolor con componente neuropático); en cambio, los enantiómeros ejercen efectos contrapuestos en lo que concierne a la depresión respiratoria o a la actividad anticinética gastrointestinal, por lo que la combinación produce, en conjunto, menor depresión respiratoria y anticinética que otros fármacos opioides. Al igual que la codeína, parece que tiene escasa potencialidad adictógena, aunque también produce tolerancia.

Se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 68 %. Uno de sus metabolitos es el O-desmetiltramadol, también activo, cuya semivida es superior a la del tramadol (7-9 frente a 5-6 h). Esta desmetilación requiere la acción del CYP2D6, estando sometida a un polimorfismo genético. Se elimina vía renal (30 % como fármaco y 60 % como metabolito activo), por lo que hay que disminuir dosis en caso de insuficiencia hepática y renal severa¹⁰⁻¹¹.

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es rara la depresión respiratoria, la retención urinaria o el estreñimiento. Ocasionalmente se han descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos (p. ej., epilépticos). Deben evitarse los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) por la posibilidad de desencadenar un síndrome serotoninérgico¹².

En la práctica clínica, la vía preferente de administración es la oral; sin embargo en pacientes con náuseas-vómitos, dificultades para la deglución... se puede administrar de forma subcutánea junto con metoclopramida, levomepromazina, haloperidol y midazolam. La titulación de la dosis se debe realizar con cuidado para evitar y disminuir los efectos adversos. Se recomienda la administración concomitante de antieméticos como la metoclopramida (10 mg), aunque éste inhibe la CYP2D6 y teóricamente puede atenuar su analgesia. El ondansetrón, antagoniza tanto a nivel periférico (intestino) como central (SNC y médula espinal) el receptor 5-HT₃, que es el mismo que utiliza el tramadol a nivel espinal para producir parte de su efecto analgésico¹³.

Una forma sencilla de comenzar sería con 5-10 gotas (12,5-25 mg) de tramadol cada 6-8 h, e ir aumentando en función de respuesta. Las cápsulas de 50 mg también pueden ser utilizadas para ajuste

de la dosis. La dosis inicial es generalmente 25-50 mg/8 h, pero en los ancianos, caquéticos, o en la insuficiencia hepática o renal, se recomienda iniciar con la mitad de dosis. Los ajustes suelen realizarse con incrementos del 25-50 %. Otra posibilidad es comenzar con formulaciones de liberación modificada, siendo con este enfoque habitualmente la dosis inicial más elevada (50-100 mg/12 h)^{11,14}.

Las asociaciones de paracetamol-tramadol y de paracetamol-codeína o ibuprofeno-codeína pueden ser beneficiosas en algunos casos concretos cuando no resulta eficaz el uso de los componentes por separado, aunando el inicio de acción más rápido del paracetamol con la mayor duración del tramadol¹⁵. La incidencia de efectos adversos parece ser menor en el caso de la primera combinación. En general, parece que estas asociaciones aumentan la duración pero no la intensidad de la analgesia.

CONCLUSIONES

La elección del fármaco final se reducirá a buscar un equilibrio entre los posibles efectos adversos y el efecto analgésico deseado. Como con todos los opioides, se debe empezar bajo e ir despacio, recordando tres puntos clave: antieméticos durante la primera semana (puesto que las náuseas son frecuentes y presentan tolerancia), asociar laxantes, y llevar un ascenso paulatino hasta conseguir una dosis final eficaz y bien tolerada. Para ello, manejaremos las distintas presentaciones: solución oral, comprimidos, comprimidos de liberación prolongada...

A menudo no es posible predecir de antemano cómo un individuo va a tolerar un opioide en particular, pero el antecedente por ejemplo de intolerancia a la codeína nos puede ayudar a excluir ésta y el tramadol en aquellos pacientes que son metabolizadores pobres. Para dichos pacientes, en ocasiones comenzar con una dosis baja de morfina puede ser una buena opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief: with a guide of opioid availability [internet]. 2nd. Ed. Geneva: World Health Organization, 1986. [acceso el 19 de diciembre de 2013]. Disponible en:
<http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>
2. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 1994; 12 (12): 2756-65.
3. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008 Mar; 11 (2 Suppl): S105-20.
4. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD006605
5. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009; 10: 113-30.
6. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2008 Mar; 11 (2 Suppl): S5-S62.
7. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et. al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I - Evidence Assessment . *Pain Physician.* 2012; 15: S1-S66.
8. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et. al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 - Guidance. *Pain Physician.* 2012; 15: S67-S116.
9. Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med.* 2012; 367(2): 146-55.
10. Flórez J, director. Fármacos analgésicos opioides. En: *Farmacología humana.* Barcelona: Masson; 1997. p. 435-53.
11. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep.* 2009; 61(6): 978-92.
12. Vizcaychipi MP, Walker S, Palazzo M. Serotonin syndrome triggered by tramadol. *Br J Anaesth.* 2007; 99 (6): 919.
13. Arcioni R, della Rocca M, Romanò S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans. *Anesth Analg.* 2002; 94(6):1553-7.
14. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Tombesi P, Sartori S, Maltoni M. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review. *Palliat Med.* 2011; 25 (5): 410-23.
15. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clinical Drug Investig.* 2010; 30 (10): 711-38.