

4. Tercer escalón de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Gómez Fernández M

Lomo Montero FJ

Cuello Azcárate JJ

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

E-mail: mgfes@hotmail.com

RESUMEN

En la actualidad, los opioides son los analgésicos más eficaces para el tratamiento del dolor moderado y grave tanto en el dolor crónico oncológico como no oncológico. A través de los años, se ha desarrollado un verdadero arsenal de compuestos que nos permiten afrontar diferentes situaciones de dolor. Sin embargo, su uso sigue estando limitado por el desconocimiento del adecuado manejo por los profesionales sanitarios y el recelo de muchos pacientes ante creencias erróneas.

En el presente artículo, revisamos las características principales de los opioides mayores que conforman el tercer escalón o peldaño de la escalera analgésica de la OMS.

PALABRAS CLAVE

Opioides potentes. Rotación opioide. Equivalencia. Tolerancia.

ORIGINAL

Los opioides mayores, y en especial la morfina, han sido utilizados para el tratamiento del dolor oncológico desde hace décadas. Desde los años 90, numerosos artículos médicos se han publicado promocionándolos como un tratamiento seguro para los pacientes con dolor crónico no oncológico. En la actualidad, se estima que un 90 % de pacientes con dolor crónico consumen opioides¹.

Sin embargo, aún existen barreras para el uso eficaz de estos fármacos, relacionadas con el paciente (miedo a la adicción, tolerancia, efectos secundarios, renuncia a informar del dolor, mal cumplimiento del tratamiento, coste ...); relacionados con el médico (evaluación inadecuada del dolor, lagunas en los conocimientos sobre dosificación y manejo de los efectos secundarios...); y barreras institucionales (requisitos que regulan la prescripción y administración de opioides, falta de tiempo o continuidad de atención del paciente...).

Los fármacos de este grupo, a excepción de la buprenorfina, no tienen efecto techo y precisan de receta de estupefacientes para su dispensación.

BUPRENORFINA.

Es un agonista parcial, 30 veces más potente que la morfina. Su interacción con los receptores opioides es muy firme y difícil de disociar. Por esto mismo: a) si se produce dependencia, el cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada, y b) en caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza con dificultad sus efectos, siendo preciso extremar las técnicas de reanimación o recurrir a fármacos analépticos. Causa menor depresión respiratoria aunque cuando se produce ésta, no se revierte con naloxona.

Tiene techo analgésico (buprenorfina 140 µg/h), por lo que sólo se usa a dosis bajas. La insuficiencia renal no afecta a la metabolización del fármaco. Sí lo hace la insuficiencia hepática. Parece más indicado en dolor crónico no oncológico. No precisa receta de estupefacientes. Su biodisponibilidad oral es muy baja, aumentando a más del 50 % con la administración sublingual. Disponemos de dos presentaciones: parches 35, 52.5 ó 70 µg/ h (se

pueden cortar para adecuar la dosis) que se administran cada 72 h (6 % en pacientes ancianos o debilitados); sublingual (0.2 mg): la dosis normal es de un comprimido cada 8 h, que podrá aumentarse, según la intensidad del dolor, a uno o dos comprimidos sublinguales cada 6-8 h².

La buprenorfina es un agente de desintoxicación para la dependencia a opiáceos y se ha mostrado al menos equivalente a la metadona. La literatura demuestra que es eficaz para el mantenimiento de opiáceos a largo plazo; su menor potencial de abuso y el buen perfil de seguridad lo hacen especialmente atractivo para su uso en Atención Primaria³.

MEPERIDINA (PETIDINA).

Es 10 veces menos potente que la morfina, pero posee igual actividad como agonista para producir analgesia, depresión respiratoria y fármaco-dependencia. Por vía oral, la biodisponibilidad es baja debido a su abundante metabolismo de primer paso; lo habitual es administrarla por vía parenteral para dolores agudos (50-100 mg, 1-3 veces/día). No se aconseja su uso en dolor crónico por acúmulo de metabolitos tóxicos (normeperidina) que pueden producir delirio, mioclonías y convulsiones (cuando se producen, no revierten con naloxona). Tiene además propiedades anticolinérgicas (taquicardia, menos miosis); también produciendo mayor grado de hipotensión, por lo que suele ser mal tolerado⁴.

MORFINA.

La morfina es el opioide prototipo, bien estudiado y versátil, ya que se puede administrar vía oral, parenteral, rectal, intraespinal y epidural (Tabla 1). Se metaboliza en el hígado y un 2-10 % se excreta a nivel renal. No tiene techo analgésico, y el dolor antagoniza sus efectos adversos más graves⁴.

La morfina está sujeta a gran variabilidad cuando se administra por vía rectal, por su primer paso de metabolismo hepático. La vía intravenosa presenta tolerancia rápida; la vía epidural se utiliza fundamentalmente en el postoperatorio, y la infusión intratecal para dolor postoperatorio o dolor crónico mediante la infusión con bomba o reservorio intradural.

En el mercado disponemos de comprimidos de liberación rápida que se administran cada 4-6 h y comprimidos de liberación retardada que se administran cada 12 h. En un paciente sin opioides previos comenzaremos con dosis bajas, (ej.: 10 mg de morfina de liberación rápida cada 4 h) y subiremos con incrementos de un 25-50 % de la dosis diaria

previa hasta conseguir la desaparición del dolor. Si comenzamos con morfina de liberación rápida cada 4 h, el paso a formulación retardada se realiza manteniendo la misma dosis total diaria, pero dividida entre dos. El mantenimiento lo realizaremos con la mínima dosis efectiva. Si se precisa dosis de rescate, usaremos un opioide de acción rápida comenzando por una dosis del 10 % de la total diaria. Para la elección del fármaco en estos casos, conviene recordar que la morfina oral de liberación rápida tarda unos 30 min en comenzar su efecto analgésico, mientras que el fentanilo transbucal lo observamos desde los 10 min de su administración. Si necesita cuatro o más dosis de rescate al día, debemos subir la dosis basal del opioide. En los casos en los que la retirada fuese posible, se hará paulatinamente, en varias semanas, reduciendo progresivamente la dosis en 25-50 % respecto a la anterior, tanto más lentamente cuanto más tiempo lleve el paciente en tratamiento opioide⁵.

FENTANILO.

El fentanilo es un agonista opioide sintético. Su acción principal es la analgesia. Se puede administrar vía intravenosa, transdérmica, transmucosa o epidural/intratecal. Los parches de fentanilo para utilizar por vía transdérmica están diseñados para liberar una $\mu\text{g}/\text{h}$ por cm^2 de forma constante durante 72 h. La cantidad liberada desde el parche tiene una gran variabilidad interindividual, dependiendo de diversos factores: la permeabilidad de la piel; el estado de la piel (hidratación, irritación, irradiación previa, vello, higiene); el aclaramiento corporal del fármaco y la zona del cuerpo donde se coloca el parche. Por ello hay que advertir a los pacientes que apliquen el parche sobre la piel limpia, seca y sin vello. Si comenzamos con el parche sin haber administrado opioide previo, suele iniciarse con el de 25 μg (12 μg en el anciano, y en ellos puede verse alargado el efecto 96 h). El efecto analgésico de la primera dosis de parche puede no ser el adecuado en las primeras 24 h. Por lo tanto, en las primeras 12 h tras el cambio a parche transdérmico de fentanilo, el paciente debe continuar recibiendo regularmente las dosis previas de analgésicos. Los parches se pueden cortar⁶⁻⁷.

Para las crisis de dolor incidental o irruptivo⁸, disponemos en el mercado de diferentes opciones: el fentanilo transmucoso oral y bucal, - comprimidos sublinguales presentan una acción más rápida y menos duradera que por vía transdérmica -; recientemente se han comercializado nuevas preparaciones de fentanilo transmucoso de administración nasal.

OXICODONA.

Oxicodona es un producto semisintético derivado de la tebaína (alcaloide del opio), agonista puro y sin techo terapéutico. El efecto terapéutico es principalmente analgésico, ansiolítico y sedante. Muestra una mayor biodisponibilidad que la morfina, sin que se vea afectada por la ingesta de alimentos o la edad (ancianos). Salvo en casos de insuficiencia hepática o renal grave, no es necesario reducir dosis.

Se comercializa con solución para administración intravenosa y en perfusión continua, cápsulas de liberación rápida y solución oral.

También existen comprimidos de liberación prolongada con un mecanismo bifásico, con una liberación inicial relativamente rápida y otra más prolongada que determina la duración de acción de 12 h⁹. Se han comercializado comprimidos de oxicodona que llevan asociados naloxona, que se supone evita el desarrollo del estreñimiento inducido por opioides sin reducir la analgesia. La dosis habitual de inicio es 5 mg/12 h, ajustando en función del dolor y la presencia de efectos secundarios.

HIDROMORFONA.

La hidromorfona es un derivado semisintético de la morfina, con una potencia unas 10 veces superior a ésta.

Se han comercializado dos preparaciones que utilizan un sistema de liberación diferente, el sistema OROS[®] y el sistema Palladone[®], aunque la farmacodinamia y los resultados clínicos entre ambas parecen ser similares.

El sistema OROS[®] utiliza la tecnología osmótica Puhs-Pull la cual consiste en un núcleo y una membrana semipermeable que lo recubre. El núcleo está dividido en dos compartimentos: a) uno en el que se localiza el principio activo, y b) otro con agentes osmóticos que actúan de émbolo de éste. La membrana del compartimento que contiene el principio activo presenta un orificio para la liberación del fármaco. En el tracto gastrointestinal, el agua atraviesa la membrana semipermeable a un flujo constante y origina la formación de una suspensión de hidromorfona y la expansión de la capa osmótica, desplazando el principio activo hacia el exterior. La cubierta del comprimido puede aparecer en las heces. El sistema Palladone[®] consiste en una cápsula de liberación modificada que puede administrarse mediante gránulos en la comida o a través de una sonda nasogástrica, si fuera necesario¹⁰.

En paciente sin tratamiento opioide previo iniciar 4 mg/día (preferiblemente en dosis única nocturna, asociado durante la primera semana con antiemético y siempre con laxante).

TAPENTADOL.

El tapentadol es un nuevo analgésico oral con un mecanismo de acción dual opiáceo e inhibidor de la recaptación de noradrenalina que actúa a nivel central. Está indicado para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos, presentando un perfil de eficacia similar a otros analgésicos opioides, pero con un perfil de seguridad más favorable, debido a la menor incidencia de efectos secundarios, principalmente de tipo gastrointestinal. Tiene una baja biodisponibilidad (32 %) por metabolismo de primer paso dando lugar a metabolismos inactivos, con una excreción rápida renal. No se recomienda su uso en insuficiencia renal grave por falta de estudios, precisando disminuir la dosis en insuficiencia hepática moderada.

El ajuste de dosificación recomendado es incrementando la dosis en 50 mg cada tres días, hasta alcanzar la cantidad que controle el dolor de modo adecuado. No hay estudios sobre dosis superiores a 500 mg/ día, por lo que, aunque por ser un agonista puro no tiene techo de dosis, no se recomienda la administración de dosis superiores en ficha técnica¹¹⁻¹².

METADONA.

La metadona, clásicamente relacionada con los tratamientos de desintoxicación, actualmente es un fármaco importante en el tratamiento del cáncer, en el dolor crónico no oncológico y en el dolor neuropático refractario al tratamiento. También es muy útil en la rotación de opioides en dolor oncológico.

Es un opioide sintético, con actividad sobre el receptor NMDA, alta biodisponibilidad oral, eficacia analgésica y bajo coste, pero con una vida media larga e impredecible, y grandes variaciones interindividuales farmacocinéticas, por lo que sólo se recomienda su uso por personal experto en su manejo.

En tratamiento crónico, la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos, de ahí que, en tratamientos prolongados, la semivida se prolongue y la frecuencia de administración sea menor¹³⁻¹⁴.

ROTACION DE OPIOIDE.

La rotación del opioide se hace cuando:

1. Los efectos secundarios son intolerables a pesar del buen control del dolor.
2. El dolor no está suficientemente controlado pero sería imposible aumentar la dosis por los efectos adversos.
3. Desarrollo de tolerancia, fenómeno en el que la exposición repetida a un opioide disminuye el efecto terapéutico del fármaco o hace necesario aumentar la dosis para mantener el mismo efecto.

Antes de realizar la rotación, se analizará el tipo de dolor, se asociarán fármacos adyuvantes o bien se cambiará la vía de administración.

Para la rotación de opioide nos guiaremos por las tablas de conversión, aunque son sólo orientativas (Tabla 2).

Se recomienda reducir la dosis del nuevo opioide en un 25-50 %, excepto cuando se cambia de morfina a fentanilo transdérmico, que no requiere reducción puesto que las tablas equianalgésicas incluyen un factor de seguridad en su cálculo. Cuando se cambia de morfina a metadona, se requiere una reducción mayor, de un 75 %, por presentar la metadona mayor potencia de la esperada. Hay que monitorizar los efectos adversos y ajustar la dosis según la clínica, principalmente en ancianos con fracaso de órganos o en caso de dolor intenso.

La rotación de opioides en el dolor oncológico es común, aunque su prevalencia y la eficacia en el dolor crónico no oncológico es desconocida. Se observó que la rotación de opioides puede dar como resultado un mejor efecto analgésico a dosis equipotentes menores en pacientes con cáncer, sin embargo, no existe evidencia disponible de tal efecto en dolor crónico no oncológico¹⁵⁻¹⁷.

CONCLUSIONES

Recientemente se han introducido nuevos analgésicos en la clínica que persiguen mejorar la eficacia/potencia analgésica y la reducción de efectos secundarios. A este respecto, los opioides continúan siendo el pilar (pero no el único) analgésico y han sido importantes las mejoras en su perfil clínico.

La rotación de opioides se muestra como una herramienta útil en el manejo de la toxicidad de

estos fármacos y en los casos de dolor de difícil control.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Torres LM. Uso, indicaciones y experiencia con buprenorfina en parche transdérmico. *Dolor* 2003; 18: 109-14.
3. Ducharme S, Fraser R, Gill K. Update on the clinical use of buprenorphine: in opioid-related disorders. *Can Fam Physician*. 2012; 58 (1): 37-41.
4. Flórez J, director. Fármacos analgésicos opioides. En: *Farmacología humana*. Barcelona: Masson S.A; 1997. p. 435-53.
5. Silva César M, Aldámiz-Echevarría Iraurgi B, Lamelo Alfonsín F, Vidán Martínez L: Manejo del dolor oncológico. En: *Guías para la consulta de Atención Primaria*. 3ª ed. A Coruña: Casitérides S.L; 2008. p. 927-937.
6. Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol*. 2009; 5 (4): 230-41.
7. Torrejón González M, Fernández Bueno J, Sacristán Rodea A. Uso de fentanilo en pacientes oncológicos terminales. ¿Está justificado su amplio uso?. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29(3): 69-73.
8. Escobar Álvarez Y, Biete i Solá A, Camba Rodríguez M, Gálvez Mateos R, Mañas Rueda A, Rodríguez Sánchez CA, et. al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor*, 2013; 20 (2): 61-8.
9. Vidal MA, Calderón MA, Torres LM. Eficacia clínica de oxicodeona. La presentación de 5 mg en el esquema terapéutico del ascensor analgésico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008; 15(3): 160- 9.
10. García B, Latorre S, Torre F, Gómez C, Postigo S, Callejo A, et al. Hidromorfona: una alternativa en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010; 17 (3): 153-61.
11. Ficha técnica de Tapentadol retardado. Madrid: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de sanidad, política social e igualdad. Dic 2010.
12. Torres Morera LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011; 18(5): 283-90.

La escalera analgésica de la OMS ¿El dolor paso a paso?

13. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer. 2001; 9(2): 73-83.
14. Cardona Aristizabal EY, Kassian Rank A. Evaluación del uso de metadona en el tratamiento del dolor neuropático. Rev Soc Esp Dolor. 2009; 16 (5): 265-69.
15. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer. Med Clin (Barc) 2010; 135 (13): 617-22.
16. Kraychete DC, Sakata RK. Uso y rotación de opioides para el dolor crónico no oncológico. Rev Bras Anesthesiol. 2012; 62(4): 1-5.
17. 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 (3 Suppl.): S1-65.

TABLAS Y FIGURAS

ORAL	1
SUBCUTANEA	1/3
INTRAVENOSA	1/2
EPIDURAL	1/15
INTRADURAL	1/60

Tabla 1: Equivalencia de la morfina según la vía de administración.

Fármaco	Dosis equivalente (mg)	Factor de conversión aproximado
Morfina oral	30 mg	1
Morfina SC, IM, IV	10-15 mg	2:1 a 3:1
Oxicodona	15 mg	2:1
Metadona	variable	variable
Hidromorfona	6 mg	5:1
Fentanilo transdérmico	12.5 µg /h	
Buprenorfina transdérmica	35 µg /h	
Codeína	300-360 mg	1:10 a 1:12
Dihidrocodeína	300-360 mg	1:10 a 1:12
Tramadol	300 mg	1:10
<i>Metadona:</i> marcadas diferencias entre individuos entre su semivida plasmática, la potencia analgésica y la duración de acción.		
<i>Tapentadol:</i> 40 mg/ día de morfina oral equivalen a 100 mg/día de tapentadol		

Tabla 2: Equivalencia aproximada entre opioides.