

### Uso de los opioides en pacientes con dolor oncológico

S. Duce Tello<sup>a</sup>, B. Rollán Arribas<sup>b</sup>, E. López Martínez<sup>c</sup> y J. Camarasa Pérez<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Médico de familia. EAP Orcasitas. Madrid.

<sup>b</sup>Médico de familia. EAP Lucero. Madrid.

<sup>c</sup>Médico de familia. EAP Cea Bermúdez. Madrid.

<sup>d</sup>Médico psiquiatra. CSM Pontones. Madrid.

Los opioides representan la mejor arma terapéutica para el control del dolor en el paciente oncológico. Más de la mitad de los pacientes con dolor oncológico precisarán, a lo largo de su seguimiento, tratamiento con opioides del 3.º escalón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ser controlados.

El tipo de interacción con los receptores opioides determina las distintas acciones farmacológicas y sus efectos adversos. Pero además las sustancias opioides pueden interactuar sobre otros sistemas de neurotransmisores y otros receptores.

La codeína y el tramadol constituyen el segundo nivel de la escala de la OMS, eficaces en dolor moderado. Se caracterizan por tener techo analgésico. Dentro de este grupo se incluye a la buprenorfina.

La morfina, la oxicodona, el fentanilo y la metadona son igual de eficaces para el control del dolor. La selección de uno u otro depende de la vía de administración, el coste del fármaco y los efectos secundarios. La morfina es el opioide mayor de elección aunque no existen estudios concluyentes.

El tratamiento del dolor oncológico debe incluir siempre dosis de opioides de rescate para control del dolor irruptivo.

Debemos de tener siempre en cuenta los efectos secundarios de los opioides y prevenirlos.

La rotación o el cambio de opiáceos es una alternativa terapéutica para mejorar la relación entre la eficacia analgésica y la aparición de efectos secundarios de tratamiento opiáceo.

*Palabras clave:* opioides, dolor, cáncer.

Opioids are the best therapeutic armamentarium for the control of pain in the oncology patient. More than half of the cancer patients with pain will need treatment with opioid treatment (WHO step 3) during their follow-up to be controlled.

The type of interaction with the opioid receptors determines the different drug actions and their adverse effects. However, opioid substances can also interact on other neurotransmitter systems and other receptors.

Codeine and tramadol make up the second level on the WHO scale, and are effective in moderate pain. They are characterized by having an analgesic ceiling effect. Buprenorphine are included within this group.

Morphine, oxycodone, phentanyl and methadone are as effective to control pain. Choosing one or the other depends on the administration route, drug cost, side effects. Morphine is the opioid of choice, although there are no conclusive studies.

Treatment of cancer pain should always include rescue opioid dose to control irruptive pain.

We should always keep the side effects of opioids in mind and prevent them.

Rotation or change of opiates is a therapeutic alternative to improve the relationship between analgesic efficacy and appearance of side effects of opiate treatment.

*Key words:* opioids, pain, cancer.

#### INTRODUCCIÓN

El 30-40% de los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento activo refieren dolor. En enfermedad oncológica avanzada este porcentaje llega a ser del 70 al 90%<sup>1</sup>.

Los opioides representan la mejor arma terapéutica para el control del dolor en el paciente oncológico. Más de la mitad de los pacientes con dolor oncológico precisarán, a

Correspondencia: S. Duce Tello.

C/ Toledo, 126, 2.º H. 28005 Madrid.

Correo electrónico: susanaduce@hotmail.com

Recibido el 15-02-07; aceptado para su publicación el 18-09-07.

lo largo de su seguimiento, tratamiento con opioides del 3.º escalón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para ser controlados<sup>2</sup>. Sin embargo, diversos estudios demuestran que estos pacientes no reciben el tratamiento analgésico adecuado. El consumo de morfina en España, un indicador sugerido por la OMS para valorar el control del dolor oncológico en un determinado país, permanece por debajo de los países de nuestro entorno a pesar de los progresos realizados en los últimos años<sup>3</sup>.

Es importante conocer las características, las acciones y los efectos secundarios de los principales opioides para controlar el dolor en los pacientes oncológicos.

## OPIOIDES

Los opiáceos son fármacos naturales o semisintéticos derivados del jugo extraído del opio. Los opioides son un grupo de sustancias que alivian el dolor fijándose a receptores opioides específicos del sistema nervioso central (SNC), periférico y entérico. Aunque existen numerosos receptores opioides, sólo se han identificado varios tipos: mu, delta, kappa, sigma, épsilon, y de algunos de ellos se diferencian subtipos. Lo más probable es que cada individuo tenga diferentes cantidades y subtipos de receptores.

El tipo de interacción con estos receptores (excitación o inhibición) determina las distintas acciones de los fármacos opioides y sus efectos adversos. Pero además, las sustancias opioides pueden interactuar sobre otros sistemas de neurotransmisores y otros receptores. Esto explica que un paciente pueda responder tras un cambio de opioides y que al desarrollar reacciones adversas intolerables, pueda ser sustituido un opioide por otro.

La intensidad farmacológica de los opioides está determinada por su capacidad de llegada a los distintos receptores y existe una serie de factores que influyen sobre su acción: la mayor liposolubilidad, la alcalosis del medio y la menor unión a proteínas plasmáticas dan mayor acceso al receptor.

## CLASIFICACIÓN

Los opioides, según interactúan con el receptor opioide, se clasifican en: agonistas puros, agonistas parciales, agonistas/antagonistas mixto y antagonistas.

1. Agonistas puros: son fármacos que interactúan fundamentalmente con el receptor mu. En consecuencia, cuando se administran producen analgesia, euforia, depre-

sión respiratoria, miosis, náuseas, vómitos, estreñimiento, aumento de la presión en las vías biliares, dependencia física, sedación, alteraciones endocrinas (liberación de prolactina, GH, inhibición de ACTH, LH/FSH). Se caracterizan por su gran afinidad por el receptor opioide y su actividad intrínseca.

a) Opioides mayores: se caracterizan por no tener techo analgésico, es decir, el grado de analgesia crece casi ilimitadamente con la dosis y podría alcanzar un techo antiálgico muy alto de no ser por sus efectos adversos. Son la morfina, el fetanilo, la oxicodona y la metadona.

b) Opioides menores: se caracterizan por poseer techo analgésico. Son la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol.

2. Los agonistas parciales, tales como la buprenorfina. Se caracterizan por su aumentada afinidad por el receptor opioide, pero con actividad intrínseca parcial. Si los administramos con morfina estos fármacos pueden desplazar a la morfina. Tienen techo analgésico.

3. Agonistas/antagonistas: se caracterizan por activar al receptor opioide kappa y por comportarse como agonistas/antagonistas débiles del receptor mu. Su representante es la pentazocina. Tienen techo analgésico bajo y producen disforia y psicomimesis, que limitan mucho su utilización.

4. Antagonistas puros: presentan alta afinidad por los receptores opioides y no tienen actividad intrínseca. Compiten con los agonistas por el receptor, desplazando a éstos, y sirven para evitar sus efectos secundarios. Son la naloxona y la naltrexona.

## OPIOIDES MENORES (tabla 1)

Constituyen el segundo nivel de la escala de la OMS, eficaces en dolor moderado. Son la codeína, la dihidrocodeína y el tramadol. Se caracterizan por tener techo analgésico: a partir de determinada dosis no existe mayor analgesia y sí efectos secundarios. Aunque es un agonista parcial, la buprenorfina también posee techo analgésico, por este motivo se incluye dentro de este grupo.

### Codeína

El hígado la transforma en morfina, pero posee acción analgésica por sí misma. Se convierte en morfina por el citocromo CYP2D6. Existe un escaso número de personas que carecen de este citocromo, por lo que la codeína puede resultar ineficaz.

**Tabla 1. Presentación de opioides menores**

Principio activo	Dosis	Presentación
Codeína	30 mg cada 6-8 horas vía oral. Máximo 350 mg/24 horas	Comp 10-30-50 mg Codeisan® peridretas®
Tramadol	50 mg/8 horas vía oral, rectal, intramuscular, intravenosa. Máximo 400 mg/día 20 gotas = 4 pulsaciones = 1 comp de 50 mg	Comp 50 mg Comp retard/12 horas 50-100 mg Comp retard/24 horas 50, 100, 150 y 200 mg; gotas 2,5 mg = 1 gota solución <i>puff</i> 12,5 mg; supositorios 100 mg, Amp 100 mg = 2 ml.
Buprenorfina	Sublingual: 0,2-0,4 mg/6-8 horas Transdérmica	Buprex® comp 0,2 mg Transtec® parches 37,5; 52,5; 70

Amp: ampollas; Comp: comprimidos.

Es antitúrgica y antidiarreica con dosis de 10 mg cada 8 horas. La dosis analgésica mínima es de 30 mg cada 6 horas. La dosis máxima es de 350 mg al día. Sus efectos secundarios son mareo, náuseas, vómitos, estreñimiento y sedación, que se relaciona con la dosis.

### Tramadol

Es un agonista opiáceo puro débil de receptores mu que modifica la actividad serotoninérgica y noradrenérgica de las vías nerviosas descendentes moduladoras del dolor, por lo que es efectivo en el dolor neuropático. Su potencia es 5-10 veces menor que la de la morfina y ligeramente superior a la de la codeína.

La dosis inicial debe ser de 50 mg cada 6-8 horas y la dosis máxima de 400 mg (equivalente a 8 comprimidos de 50 mg). Se realizarán incrementos del 50% de la dosis en 48 horas si no se controla el dolor.

Los efectos secundarios son similares a los otros opioides, aunque de menor intensidad, siendo muy bajo el riesgo de depresión respiratoria. Es más eficaz y produce menos estreñimiento y menos depresión respiratoria que otros opioides menores, pero produce más vómitos en personas mayores<sup>4</sup>.

En insuficiencia renal se deben disminuir dosis o evitarlo, ya que puede interactuar con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina por su metabolismo hepático.

Se puede usar vía oral, rectal, subcutánea o intravenosa, con una relación entre dosis de 1:1, es decir, la dosis subcutánea no precisa ajuste de dosis respecto a la vía oral.

La sustitución por opiáceo mayor se realizará con dosis equianalgésicas.

### Buprenorfina

Es un opioide agonista parcial. No precisa receta de estupefacientes, ya que tiene techo analgésico (al contrario que el resto de los opioides mayores).

Se aplica sobre piel intacta por encima de la cintura a primera hora del día y se cambia a los 3 días. El calor excesivo aumenta su absorción. Tras su aplicación, se necesitan de 12 a 24 horas para tener niveles mínimos eficaces en la circulación, por lo que durante las primeras 24 horas de su aplicación se debe prescribir medicación de rescate. Tras retirar el parche, la concentración sanguínea del fármaco disminuye en 30 horas, por lo que no se recomienda administrar otro opioide en las 24 horas posteriores a su retirada.

Siempre se debe prescribir medicación de rescate para tratar los episodios de dolor irruptivo con buprenorfina sublingual a dosis de 0,2 mg. Si se necesitan más de 0,6 mg al día, hay que aumentar la dosis del parche a la siguiente concentración o poner 2 parches de la misma concentración. Nunca se deben colocar más de 2 parches sea cual sea la concentración.

Al suspender el parche de buprenorfina, existe escasa información sobre la dosis de inicio de otros opioides. La experiencia es limitada en tratamientos de más de 2 meses de duración. No existen estudios comparativos entre la

buprenorfina transdérmica y otros opioides de segundo y tercer escalón. Existe poca evidencia que nos permita afirmar que la buprenorfina transdérmica sea una alternativa frente a lo ya existente<sup>5</sup>.

### OPIOIDES MAYORES

La morfina, la oxycodona, el fentanilo y la metadona son igual de eficaces para el control del dolor<sup>6</sup>. La selección de uno u otro depende de la vía de administración, el coste del fármaco y los efectos secundarios.

La morfina es el opioide mayor de elección en el dolor moderado e intenso en pacientes oncológicos, aunque no existen estudios concluyentes<sup>7</sup>.

Todos los fármacos de este grupo no tienen techo analgésico, por lo que si no se consigue control del dolor se debe aumentar la dosis. La dosis apropiada es la cantidad de opioide que controla el dolor con mínimos efectos secundarios. Si se presenta tolerancia analgésica, se puede superar aumentando la dosis o cambiando el fármaco por otro opioide. La rotación o el cambio de opiáceos es una alternativa terapéutica para mejorar la relación entre la eficacia analgésica y la aparición de efectos secundarios de tratamiento opiáceo.

### Morfina

Se trata de un opioide natural extraído de la planta *Papaver somniferum*. Es el prototipo de analgésico opioide por su buena eficacia analgésica, unida a su gran hidrosolubilidad, que le permite ser usada por vía parenteral, y su buena biodisponibilidad (15-60%), por la que puede ser administrada por vía oral. Se metaboliza en el hígado y se elimina el 10% por vía renal.

Se metaboliza por glucoronoconjugación 3 o 6 dando lugar a dos metabolitos:

1. Morfina 6 glucorónico (M6G): es un metabolito con gran afinidad por el receptor mu y con gran potencia analgésica. Se ha relacionado con sus efectos secundarios clásicos. Su excreción renal depende del aclaramiento de creatinina, por lo que en caso de insuficiencia renal sus concentraciones aumentan y pueden aumentar la toxicidad.

2. Morfina 3 glucorónico (M3G): es un metabolito sin efecto analgésico pero que se ha relacionado con el cuadro de neurotoxicidad por morfina.

La morfina está disponible en forma oral, rectal, subcutánea, intravenosa y espinal. La vía oral es la más recomendable para su administración. La vía alternativa en caso de pérdida de vía oral es la subcutánea, que resulta tan eficaz como la intravenosa para el control del dolor. No existe indicación para la administración intramuscular<sup>8</sup>.

El efecto comienza a los 10-15 minutos de la administración intravenosa, a los 15 minutos de la dosis subcutánea, a los de 20-30 minutos en presentaciones orales de liberación rápida y a las 4 horas en las presentaciones de liberación sostenida.

La duración del efecto es de 4 horas para formulaciones parenterales y orales de liberación rápida y de 8-12 horas

para las formulaciones de liberación sostenida. Además, existe una nueva presentación oral de liberación sostenida de 24 horas de duración.

Para calcular la dosis inicial que necesita un paciente se administra 0,05 mg/kg cada 4 horas si no ha existido tratamiento previo con opiáceos y si son ancianos, o 0,1 mg/kg cada 4 horas si ha existido tratamiento previo. Se permitirán rescates en caso de dolor irruptivo, incluso de un comprimido cada hora. Se calcula así la dosis diaria total (DDT). Si el paciente necesita tres o más rescates al día se aumenta un 50% la DDT. Cuando se controla el dolor se pasa la DDT a dosis de morfina de liberación controlada cada 12 o 24 horas.

La dosis de rescate, cuando el dolor está controlado, es del 10-15% o 1/6 parte de la DDT<sup>9</sup>. Es importante destacar que aunque el paciente tenga un buen control del dolor, siempre tiene que tener acceso a una dosis de rescate para controlar el dolor irruptivo.

### Formas de presentación

Las principales formas de presentación de la morfina son (tabla 2):

#### 1. Solución acuosa de morfina:

a) Fórmula magistral que puede ser preparada por el farmacéutico: se disuelve 1 g de sulfato de morfina en 1 l de suero fisiológico y se añaden unas gotas de edulcorante. De esta forma, cada ml de esta solución contiene 1 mg de morfina y se comienza por 10 mg cada 4 horas.

b) Se ha comercializado la solución oral de morfina (Oramorf<sup>®</sup>), que permite ajustar mejor las dosis para el dolor irruptivo, sobre todo si estamos en rangos extremos: dosis muy bajas o muy elevadas, y permite prescindir de fórmulas magistrales.

2. Sulfato de morfina de liberación intermedia: sveredol 10 mg y 20 mg, comprimidos recubiertos. Los comprimidos se pueden machacar o fraccionar.

La dosis de sveredol total es de la mitad de mg de la dosis total de cloruro mórfico. Se usa al inicio del tratamiento para calcular la dosis que necesita el paciente. También puede usarse para conseguir la supresión de un episodio aislado de dolor agudo en un paciente en tratamiento con morfina de liberación controlada (dosis de rescate). El principal inconveniente del uso de la morfina de liberación rápida es el tiempo transcurrido desde la ingesta hasta el inicio de la acción (20-30 minutos), con un pico máximo de actuación a los 40-60 minutos. Por lo tanto, cuando se alcanzan valores máximos en el plasma, el dolor ya ha desaparecido en un porcentaje alto de los pacientes.

3. Sulfato de morfina de liberación controlada (MST, SKENAN<sup>®</sup>). Su efecto analgésico comienza a las 4 horas, es máximo a las 6 horas y dura 12 horas. No se puede machacar ni fraccionar porque pierde su condición de liberación retardada. En los últimos años ha aparecido la morfina de liberación cada 24 horas (UNICONTINUS<sup>®</sup>), y no existen diferencias en cuanto a la duración de su efecto y su potencia analgésica relativa con respecto a la morfina de liberación cada 12 horas.

4. Cloruro mórfico al 1 y al 2%. Se puede administrar vía subcutánea o intravenosa. La dosis administrada por vía oral es la mitad de la que se debe administrar por vía subcutánea, la tercera parte de la administrada por vía intravenosa y una décima parte de la administrada por vía espinal. Para la administración subcutánea se calcula la mitad de la DDT vía oral y se reparte cada 4 horas. Para su administración intravenosa se calcula un tercio de la DDT. Se pautan rescates de 1/6 parte de la DDT calculada.

**Tabla 2. Presentación de opioides mayores**

Principio activo	Presentación
Morfina oral	Se disuelve 1 g de sulfato de morfina en 1 l de suero fisiológico y se añaden unas gotas de edulcorante.
Solución oral	
Fórmula magistral	Unidosis de 5 ml: presentaciones:
Oramorf <sup>®</sup>	2 mg/ml en 5 ml (10 mg),
Liberación rápida	6 mg/ml en 5 ml (30 mg),
Sveredol	20 mg/ml en 5 ml (100 mg)
Liberación sostenida	Solución: con presentaciones
12 horas	2 mg/ml (frasco de 100 ml) y una de 20 mg/ml (frasco de 20 ml, permite administrar en gotas con la equivalencia de 16 gotas 1 ml, 4 gotas = 5 mg de morfina)
sostenida 24 horas	10 mg, 20 mg MST Continus comprimidos 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg SKENAN cápsulas de liberación controlada de 10, 30, 60, 100 y 200 mg. Se presenta en microgránulos por lo que puede administrarse en SNG MST Unicontinus cápsulas 30, 60, 90, 120, 150, 200 mg
Cloruro mórfico al 1 y 2%	Ampollas al 1% (10 mg en 1 ml), ampollas al 2% (20 mg en 1 ml y 40 mg en 2 ml)
Fentanilo transdérmico	DUROGESIC matrix 12,5, 25, 50, 100. Un parche de 25 equivale a 60 mg de morfina y uno de 100 a 240 mg de morfina.
Fentanilo transmucoso (CFOT)	Actiq <sup>®</sup> 200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600 mg
Oxicodona	(Oxynorm cap 10, 20, 5 mg; Oxicontin comprimidos de liberación prolongada de 10, 20, 40 y 80 mg)
Metadona	Metasedin comprimidos 5 mg Ampollas 10 mg

CFOT: citrato de fentanilo oral transmucoso; SNG: sonda nasogástrica.

### Efectos adversos

Los efectos secundarios<sup>10</sup> (tabla 3) de los opioides son poco frecuentes. La toxicidad de los opioides está relacionada con el fenómeno de tolerancia y con la acumulación de sus metabolitos tóxicos. Se denomina tolerancia a la disminución de la respuesta a un fármaco debido a su uso continuado. La toxicidad de los opioides se produce por la acumulación de sus metabolitos sin poder analgésico pero con un importante efecto neurotóxico. Se ha relacionado al metabolito M3G con la neurotoxicidad inducida por opioides (NIO). También se puede producir toxicidad por la propia acción neurotóxica de los opioides a dosis altas.

Los efectos secundarios se dividen en efectos dependientes de la dosis de morfina e independientes de ésta (tabla 3).

1. Depresión respiratoria. Es el efecto secundario más grave que se corrige con la administración de naloxona. Sin embargo, este efecto secundario es muy poco frecuente.

2. Náuseas y vómitos. Aproximadamente entre uno y dos tercios de los pacientes que toman opioides padecen náuseas y vómitos<sup>11</sup>. Ésta es una complicación común de la exposición temprana a opioides y normalmente desaparece durante la primera semana de tratamiento. Existen dos mecanismos principales que provocan este efecto secundario de los opioides. El mecanismo predominante parece ser la estimulación de la zona impulsora de quimiorreceptores del SNC, donde la dopamina es el neurotransmisor principal. Por ello, la cobertura antiemética adecuada con haloperidol 15-20 gotas en dosis nocturna durante los primeros días de toma de opioides suele ser eficaz en la eliminación de este efecto secundario. Otro mecanismo es la reducción de la motilidad gastrointestinal, que incluye la evacuación gástrica retardada, por lo que, si persisten los vómitos, podemos asociar metoclopramida o domperidona.

3. Somnolencia. Aparece tolerancia en 2-3 días. Si aparece, se debe disminuir la dosis en un 10-20%, pero si al disminuir la dosis aumenta el dolor, se debe rotar el opiáceo o asociar metilfenidato-rubifén de 5 a 10 mg en desayuno y comida.

4. Estreñimiento. Es una causa frecuente de náusea crónica y se observa entre el 40 y el 70% de los pacientes que toman opioides. Es posible la aparición de casos de estreñimiento grave provocado por opioides. En casos extremos se puede presentar como un íleo y una pseudoclusión intestinal grave. El estreñimiento nunca presenta tolerancia, por lo que siempre se debe prescribir un laxante solo o asociado (tipo osmótico, parafina, estimulante del peristaltismo). No se debe prescribir fibra. Si a los 2-3 días no se produce deposición, se utilizarán microenemas o enemas. Por colostomía se pueden poner enemas, nunca supositorios.

5. Boca seca. Se debe proceder a la hidratación de la mucosa bucal.

6. Sudoración. Se debe disminuir la dosis diaria total del opiáceo. Si no cede o persiste el dolor al disminuir la dosis se asociará dexametasona 2-4 mg/día o tioridazina 10 gotas por la noche.

**Tabla 3. Efectos adversos de la morfina**

<p>Dependientes de dosis de morfina:  Náuseas, vómitos, somnolencia  Aparecen siempre a partir de determinada dosis  Se caracterizan por fenómeno de tolerancia  Desaparecen a los pocos días o al disminuir dosis.</p>
<p>Independientes de la dosis:  Estreñimiento, alucinaciones  Aparecen con independencia de la dosis administrada  No desaparecen porque no existe fenómeno de tolerancia</p>

**Tabla 4. Síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides**

<p>La presencia de uno o varios de estos síntomas es indicativo de NIO:  Alteración cognitiva, se necesita conocer la puntuación basal de alguna prueba de valoración mental para poder establecer la aparición de cambios en la memoria, el lenguaje, las praxias, las gnosias y/o la capacidad de juicio  Delirium: se trata de un cuadro caracterizado por el descenso del nivel de atención (el paciente no repite adecuadamente 5 números de una sola cifra), alteración del nivel de conciencia, no está alerta sino somnoliento, apático, hay una alteración cognitiva y puede haber o no alteraciones de la percepción: alucinaciones, ilusiones. Requiere por tanto monitorizar sistemáticamente el nivel de atención, el nivel de conciencia y la alteración cognitiva. Si el delirium es hiperactivo y se acompaña de agitación importante, es un motivo frecuente de visita a un servicio de Urgencias  Alucinaciones: preguntar siempre si ha visto cosas raras, animales o personas que no hay o ha oído que le hablen o ha notado que le toquen. Si no lo preguntamos explícitamente el paciente no nos lo va a contar  Mioclonias: si tiene movimientos repentinos, rápidos, breves e involuntarios de uno o varios miembros o del abdomen, como la sensación que tenemos a veces cuando nos estamos quedando dormidos y parece que nos caemos. Sin tratamiento puede llegar a convulsionar  Alodinia: aparece dolor ante un estímulo no doloroso  Hiperalgnesia: dolor desproporcionado al estímulo que lo desencadena</p>
<p>NIO: neurotoxicidad inducida por opioides.</p>

7. NIO: es un síndrome que da lugar a alteración cognitiva, confusión, delirio y alucinaciones, mioclonias, convulsiones e hiperalgnesia secundaria al efecto neurotóxico de los opioides sobre el sistema nervioso<sup>12</sup> (tabla 4). Los mecanismos implicados en la NIO no resultan claros, pero los metabolitos de los opioides están implicados en ellos. El más estudiado ha sido el M3G. El empleo precoz de analgésicos opioides y su uso a dosis crecientes a lo largo de la enfermedad ha hecho aumentar la frecuencia de NIO en los últimos años.

Son factores de riesgo para desarrollar NIO la edad avanzada, las dosis elevadas de opioides, los tratamientos prolongados, la alteración cognitiva o el delirium previo, la deshidratación, la insuficiencia renal, el dolor neuropático incidental, las interacciones medicamentosas (psicofármacos, antiinflamatorios no esteroideos), el estrés psicológico importante, la somatización y el abuso de sustancias.

No existe ninguna prueba diagnóstica, por lo que se recomienda monitorizar estos síntomas de manera sistemática en todos los pacientes en tratamiento con opioides. Si no monitorizamos sistemáticamente estos síntomas y pen-

samos en la posible NIO, al atender un paciente con alo-dinia o con hiperalgesia subiremos la DDT del opioide, con lo que agravaremos la NIO.

El tratamiento de la NIO siempre será hidratar por vía oral o vía parenteral si ésta no está disponible. Si el dolor está controlado se disminuirá la dosis del opioide un 20-50% de la DDT y si persiste el dolor se asociará un adyuvante o se rotará el opioide.

### Fentanilo

Se trata de un opiáceo agonista de los receptores mu con una potencia analgésica 80 veces mayor que la morfina. Las características lipofílicas del fentanilo hacen que se acumule en tejido graso y de allí se libere de forma continua desde el parche al tejido subcutáneo, y de ahí al torrente sanguíneo. Por otro lado, al atravesar muy bien las membranas permite su administración transoral y transdérmica.

Su baja afinidad por el receptor hace que su efecto dure poco tiempo.

### Fentanilo transdérmico

Sólo está indicado si el dolor es muy estable, la intensidad apenas cambia a lo largo del día, ni entre el reposo y la actividad, y si hay riesgo de incumplimiento terapéutico. Está contraindicado en pacientes con dolor progresivo o inestable<sup>13</sup>.

Se aplica sobre piel intacta por encima de la cintura a primera hora del día y se cambia a los 3 días. Los niveles plasmáticos se consiguen a las 2-3 horas y sus efectos analgésicos se inician a las 8 horas. Se forma un depósito intradérmico de manera que después de retirar el parche los niveles plasmáticos tardan unas 16 horas en descender al 50 por ciento. Por lo tanto, al iniciar el tratamiento se debe pautar morfina de liberación normal las primeras 8 horas desde que se pone el parche y tener en cuenta la existencia de analgesia las 12-16 horas siguientes tras la retirada del mismo.

Siempre se deben prescribir dosis de rescate para tratar los episodios de dolor irruptivo con morfina de liberación normal o con citrato de fentanilo oral transmucoso (CFOT). Errores muy frecuentes son no dejar dosis de rescate, dejarla con un fármaco que no sea un opioide potente o dejar una dosis insuficiente para aliviar el dolor irruptivo.

Entre los efectos adversos del fentanilo transdérmico en estos pacientes, con frecuencia aparece fiebre tumoral que hace aumentar la absorción del fentanilo, apareciendo cuadros de NIO. Si aparece fiebre hay que bajarla rápidamente y/o retirar el parche, ya que se aumenta la absorción del fentanilo por vaso de dilatación periférica. Siempre se deben evitar fuentes de calor sobre el parche ya que la sudoración excesiva produce una pobre adhesión de éste. Existe evidencia de que el fentanilo transdérmico produce menor estreñimiento que la morfina<sup>14</sup>. En ocasiones, un cambio de morfina oral a fentanilo puede mejorar una situación de estreñimiento pertinaz que no responde a laxantes.

Es una buena alternativa en caso de insuficiencia renal.

**Tabla 5. Forma de administración citrato de fentanilo oral transmucoso**

<p>El paciente consume una unidad de CFOT en aproximadamente 15 minutos</p> <p>Siempre se inicia la dosis con CFOT de 200 µg, independientemente de la dosis del opioide de base</p> <p>Se rota la cabeza del "chupa chups" por toda la mucosa de las mejillas</p> <p>No chupar ni masticar, ya que la absorción en ese caso será digestiva</p> <p>No guardar los comprimidos una vez utilizados</p> <p>Si la boca está seca, utilizar un poco de agua para humedecer</p> <p>Antes de la administración del medicamento, evitar la ingesta de bebidas ácidas como colas, zumos o café, ya que al disminuir el pH de la mucosa oral, disminuye la absorción del medicamento</p> <p>El paciente espera 15 minutos. Si entonces la analgesia no es la adecuada puede repetir una segunda unidad de la misma dosis</p> <p>No se pueden utilizar más de 2 unidades para un mismo episodio de dolor</p> <p>Se puede consumir un máximo de 4 unidades/día</p> <p>Si en varios episodios de dolor irruptivo no se consigue el efecto analgésico deseado con una sola unidad, se aumenta la dosis a la siguiente concentración</p> <p>Si aparecen más de 4 episodios de dolor irruptivo durante más de 4 días consecutivos, se debe aumentar la dosis del opioide de acción prolongada</p>
---

CFOT: citrato de fentanilo oral transmucoso.

### Citrato de fentanilo oral transmucoso

El CFOT es efectivo para el dolor irruptivo en pacientes estabilizados con morfina oral o con un opioide alternativo del tercer escalón<sup>15,16</sup>.

El paciente debe estar con una DDT basal de morfina mínima de 60 mg o con fentanilo 50 µg/h durante al menos 1 semana. Produce un rápido alivio de la analgesia a los 5-15 minutos, con una corta duración de acción de 2 horas debido a la baja afinidad por el receptor opioide del fentanilo.

Tras su administración, un 25% se absorbe rápidamente a través de la mucosa oral y el 75% restante es deglutido y de éste otro 25% se absorbe en el tracto digestivo; por tanto, la biodisponibilidad es del 50%. Una absorción a través de la mucosa oral evita el primer paso hepático y consigue un rápido inicio de la analgesia en 5-15 minutos; tiene una duración del efecto analgésico de 2 horas.

La dosis de inicio y la forma de administración se pueden ver en la tabla 5.

Sus efectos secundarios son similares a los de otros opioides. Produce somnolencia en el 28% de los casos, vértigo en el 14%, náuseas en el 10% y cefalea en el 5%.

A pesar de su elevada eficacia, presenta los inconvenientes de la necesidad de titulación y de una correcta aplicación, con las dificultades que eso implica en los pacientes oncológicos en situación terminal.

### Oxicodona (tabla 6)

Es un opioide semisintético derivado de la tebaína clasificado como agonista puro con afinidad para los receptores mu y kappa.

No existe ninguna ventaja clínica de la oxicodona sobre otros opioides potentes que justifique su mayor coste, por lo que no debe de ser utilizado como tratamiento de pri-

**Tabla 6. Comparación entre oxycodona y morfina**

Oxycodona	Morfina
Comprimidos bifásicos: acción inmediata y prolongada	Comprimidos de liberación prolongada
Acción predominante kappa	Acción predominante mu
No cambio absorción con alimentos grasos	Cambio absorción alimentos grasos
Biodisponibilidad 60-80%	Biodisponibilidad 15-65%
Metabolismo P450. Interacción fármacos	Metabolismo vía glucoronconjugación. Metabolitos tóxicos. No interacción.
No ajuste dosis mayores de 65	Ajuste dosis mayores de 65

mera línea. Puede utilizarse como fármaco para tratamiento del dolor intenso no controlado con morfina o en caso de intolerancia a ésta<sup>17</sup>.

La oxycodona es más lipofílica que la morfina y por vía oral tiene un menor metabolismo hepático, por lo que su biodisponibilidad es mayor (60-87%). La biodisponibilidad no se ve afectada con la ingesta de alimentos o con la edad (ancianos) y por tanto sus concentraciones plasmáticas presentan menor variedad que las de la morfina. Se metaboliza en el hígado por el sistema enzimático del citocromo P450 2D6, por lo que este sistema puede interaccionar con inhibidores (sertralina, fluoxetina, ciclosporina y rifampicina). Hay que disminuir la dosis en insuficiencia hepática.

Su eliminación se realiza por vía renal. La eliminación del fármaco se reduce muy poco en personas mayores, por lo que no es necesario reducir la dosis. Por esta razón se puede utilizar en insuficiencia renal moderada.

Se comercializa en comprimidos de liberación combinada: la fórmula galénica permite en un mismo comprimido una liberación rápida (que da lugar a un inicio del efecto a los 15-45 minutos) y una segunda liberación lenta y sostenida que hace que el efecto se mantenga al menos 12 horas (dosis cada 12 horas).

Permite una titulación más rápida de la dosis, en 24 horas, para el control del dolor.

Presenta menor incidencia de alucinaciones, náuseas y prurito que la morfina<sup>18</sup>.

La dosis de inicio es:

1. En pacientes con dolor severo no controlado con opioides débiles (400 mg de tramadol) la dosis inicial es de 20 mg cada 12 horas.

2. En paciente virgen de opioides o en anciano debilitado, la dosis de inicio es de 10 mg/12 horas.

3. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática evolucionada se ajusta la dosis de la mitad o a un tercio. En caso de tratamiento con morfina habrá que dividir por dos la dosis diaria.

Diez miligramos de oxycodona de liberación retardada cada 12 horas equivalen a 20 mg de morfina de liberación sostenida. La dosis se aumenta cada 24-48 horas en un 30-40% para el control del dolor.

**Tabla 7. Equivalencia entre morfina y metadona**

DDT de morfina	DDT de metadona
30-90 mg	(1/4) 7,5-22 mg
90-300 mg	(1/8) 11-37 mg
Más de 300 mg	(1/12) 25 mg

DDT: dosis diaria total.

Los efectos adversos son los típicos de los opioides: somnolencia en el 37% de los casos, náuseas en el 32%, vómitos en el 8%, mareo en el 12%, cefalea en el 7%, prurito en el 5% y ortostatismo en el 5%<sup>19</sup>.

### Metadona

Es un opioide clasificado como agonista puro de los receptores mu. Además de interactuar con este receptor, posee una afinidad por el receptor opioide delta que inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Además, es capaz de unirse a receptores de N-metil-D aspartano del transmisor excitador del glutamato. Este hecho puede explicar que la metadona sea eficaz en dolores que no responden a otros opioides y en los casos en que exista tolerancia a la morfina.

Se usa como alternativa a dolores intensos que no han respondido a otros opiáceos o en situaciones de toxicidad por opiáceos<sup>20</sup>.

Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 85%. La semivida de eliminación es de 15 a 20 horas, pero con una administración continuada la semivida varía mucho de un individuo a otro, entre 13 y 100 horas. Su concentración en sangre aumenta lentamente, por lo que pueden aparecer efectos adversos con retraso y, si se administran nuevas dosis a intervalos fijos y cortos, pueden originar una alta acumulación de metadona. Se metaboliza en el hígado sin originar metabolitos activos. Se elimina por vía renal. Tiene un uso complejo por prolongada vida media y por su cinética imprevisible con una variabilidad interindividual (hasta en un mismo individuo existe variabilidad si se administra de forma prolongada).

Se recomienda al iniciar el tratamiento con metadona que sea la evolución de cada paciente la que marque la dosis y el ritmo de administración.

La dosis equianalgésica de morfina y metadona aparece en la tabla 7. La dosis de metadona oral es la mitad de la dosis subcutánea. En caso de sobredosificación habrá que disminuir un tercio la dosis y repartirla cada 12 horas.

### ¿CUÁNDO UTILIZAR OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO?<sup>21</sup>

En 1982, la OMS propuso un programa mundial con el objetivo de mejorar el tratamiento del dolor oncológico. Un grupo multidisciplinar de expertos internacionales presentó una guía clínica preliminar en 1984 y la versión final fue publicada en 1986<sup>21</sup>. La escalera analgésica de la OMS permite elegir el fármaco más adecuado para el tra-

tamiento del dolor oncológico, ver la respuesta al tratamiento y homogeneizar los criterios de tratamiento cuando el paciente es atendido por los distintos profesionales sanitarios en Atención Primaria, Atención Especializada o Urgencias, permitiendo así la utilización de opioides con criterios más objetivos.

Esta escalera define una secuencia de tratamiento en relación con la intensidad del dolor y la eficacia de los analgésicos. Progresar desde los analgésicos no opioides hasta los opioides débiles y luego hasta los opioides potentes. La terapia paliativa oncológica y los fármacos coadyuvantes, así como otros tratamientos sintomáticos, podían ser integrados en cualquiera de los escalones. La utilización de un nuevo escalón terapéutico obedece a la ineficacia de los fármacos del escalón previo para el control completo del dolor.

La situación actual del tratamiento del dolor, los avances en el conocimiento de su fisiopatología, su evaluación continuada y la aparición de nuevos fármacos y nueva tecnología hacen que el seguimiento de la escalera analgésica de la OMS se convierta en una barrera y en un retraso para el adecuado tratamiento de muchos cuadros dolorosos, ya que obliga al paciente a recorrer unos escalones farmacológicos hasta llegar a encontrar el fármaco más adecuado para su dolor.

Para paliar las controversias respecto a la aplicación de la escalera analgésica de la OMS, en el año 2002 la Sociedad Española del Dolor propuso sustituir el concepto escalera por el de "ascensor analgésico": se utilizará el fármaco necesario según la intensidad del dolor, sin necesidad de escalonar el tratamiento. Es decir, ante un dolor severo, el tratamiento se realizará directamente con fármacos opioides mayores, sin necesidad de pasar por los escalones inferiores<sup>22</sup>.

En la minoría de pacientes que obtienen una analgesia inadecuada o sufren efectos secundarios intolerables pese al uso óptimo de opioides sistémicos, se pasa al cuarto escalón de la escalera analgésica de la OMS: se llama así a la administración de fármacos de tercer escalón por otras vías. Si la supervivencia esperada es mayor de tres meses, se recomienda la administración espinal de analgésicos, si es menor de tres meses se administra la morfina vía subcutánea<sup>23</sup>.

## ROTACIÓN DE OPIOIDES

En pacientes en tratamiento con opioides potentes en los que se ha realizado una correcta valoración del dolor y un adecuado ajuste farmacológico, si no se consigue un adecuado control del dolor o sufren efectos intolerables antes de conseguir un alivio adecuado del dolor, se recomienda sustituir el opioide de tercer escalón por otro alternativo o utilizar otra vía de administración, como la subcutánea. Es una alternativa para mejorar la relación entre eficacia analgésica y la aparición de efectos secundarios<sup>24</sup>.

En la rotación de opioides se debería utilizar una dosis equianalgésica. Sin embargo, debido a un fenómeno de tolerancia cruzada incompleta, la dosis del nuevo opioide deber reducirse entre un 25 y un 50% como fórmula para

**Tabla 8. Rotación de opioides**

<p>Cálculo de la DDT del opioide que se está tomando  Cálculo de la dosis equianalgésica del nuevo opioide  Reducción del 30-50% de la dosis equianalgésica resultante para evitar tolerancia cruzada. En ancianos, hepatópatas, insuficiencia renal y hepática considerar mayor reducción de la dosis. En casos de dolor intenso considerar menor reducción  Calcular siempre dosis de rescate (1/6 parte de la DDT)</p>
DDT: dosis diaria total.

garantizar la inocuidad. La selección de un opioide alternativo es empírica. Existen pocas pruebas clínicas que indiquen que un opioide tenga superioridad terapéutica sobre otro. Por ejemplo, si un paciente requiere cambiar de morfina a otro opioide, éste puede cambiarse por hidromorfona, oxycodona, fentanilo o metadona<sup>25</sup>.

Las pautas para realizar una rotación de opioide serían las que figuran en la tabla 8.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cleeland CS, Gonin R, Hartfield A, Edmonson MD, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994;330:592-6.
- Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehman KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief. A 10 year prospective study. *Pain.* 1995;63:65-76.
- Rispau Falgás A, Soler Vila M, García Bayo I, Vallés Plasencia A, Saladich Puig R, Martínez Alemany V. Cómo utilizamos los fármacos opioides en los pacientes neoplásicos. *Aten Primaria.* 1999;24:537-9.
- Leppert W, Luczak J. The role of tramadol in cancer pain treatment – a review. *Support Care Cancer.* 2005;13:5-17.
- Jonson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29:297-326.
- Davis MP, Walsh D, Lagman R, Le Grand SB. Controversies in pharmacotherapy of pain management. *Lancet Oncol.* 2005;6:696-704.
- Hanks GW, De Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, Mcquay H, et al. Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento del dolor oncológico: recomendaciones de EAPC. *Med Pal.* 2002;1:22-9.
- Elsner F, Radbruch L, Loick G, Gastner J, Sabatowski R. Intravenous versus subcutaneous morphine titration in patients with persisting exacerbation of cancer pain. *J Palliat Med.* 2005;4:743-50.
- Ryan M, Moynihan TJ, Loprinzi CL. As-needed morphine: yes, but at what dose and at what interval? *J Clin Oncol.* 2005;23:3849-52.
- Bruera E, Kim HN. Cancer pain. *JAMA.* 2003;290:2476-9.
- Hanks G, Cherny N. Opioid analgesic therapy. En: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* (2nd ed). New York, NY: Oxford University Press; 1998. p. 331-5.
- Centeno C, Bruera E. Tratamiento y prevención del síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides. *Med Pal.* 1999;6:56-66.
- Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs.* 2001;15:2289-307.
- Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper M, Grond S, et al. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med.* 2000;14:111-9.
- Potter M. Opioids for management of breakthrough pain in cancer patients. *Am Fam Physician.* 2006;74:1855-7.
- Pascual López L. Novedades terapéuticas en el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer. *FMC.* 2004;11:407-13.
- Sanz Ortiz J. Oxycodona. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12:525-31.
- Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997;73:37-45.

19. Mundipharma Pharmaceuticals. Oxycontin (hidrocloruro e oxiconona). Monografía del producto. Mundipharma. 2004. p. 35.
20. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2001;19:2898-904.
21. OMS World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996.
22. Torres LM, et al. *Rev Soc Esp del Dolor.* 2002;9:289-90.
23. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, Mcquay H, et al. Morfina y opiáceos alternativos para el tratamiento de dolor oncológico: recomendaciones de la EAPC. *Med Pal.* 2002;1:22-9.
24. Benitez-Rosario MA. Diagnosis and treatment of cancer pain. *Aten Primaria.* 2006;38 Suppl 2:29-37.
25. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol.* 2003;21 Suppl 9:87-91.