

Los fármacos opioides en atención primaria

El tratamiento del dolor crónico de moderado a intenso, y en ocasiones también del dolor agudo, exige la administración de opioides por vía oral. La eficacia de este tipo de terapéutica depende, por una parte, de una adecuada valoración de las características del dolor, siempre diferente de un paciente a otro y de la correcta selección de opioide y del establecimiento de dosis y pautas terapéuticas correctas. En términos generales, los opioides tienen un mecanismo de acción y unos efectos farmacológicos cualitativamente parecidos cuando son administrados tanto por vía oral como parenteral, pero pueden diferir notablemente en cuanto a su farmacocinética, lo que añade otro factor de variación interindividual y, en ocasiones, intraindividual de particular relevancia en la administración oral.

**M.L. Valiente Millán^a, F. Salinas Ruiz^b
y M.A. Verdejo González^c**

^aMédico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Sierrallana. Servicio de Urgencias. Torrelavega. Cantabria.

^bMédico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Avenida del Cid. Burgos.

^cEspecialista en Farmacología Clínica. Gerencia Atención Primaria. Vigo.

El término «opioide» es de tipo genérico para los compuestos naturales derivados del opio y fármacos sintéticos y semisintéticos que producen sus efectos mediante su combinación con receptores opioides y son antagonizados por la naloxona.

Características

Los analgésicos opiáceos son un grupo de fármacos con las siguientes características:

1. Su acción analgésica deriva de la interacción con receptores farmacológicos específicos llamados receptores opioides (μ , κ y δ), ampliamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico:

– De forma aferente, interactúan con las neuronas de la primera sinapsis en el asta posterior medular, con los haces espinotalámicos, mesencéfalo y diencefalo, disminuyendo la transmisión del estímulo doloroso.

– En el SNC actúan sobre la corteza cerebral y el sistema límbico, interfiriendo la percepción del estímulo nociceptivo y evitando la afectividad asociada a los procesos y estados de dolor.

– De forma eferente, inhiben la liberación de neurotransmisores presinápticos y la actividad neuronal postsináptica.

El fármaco opioide se une a estos receptores y deprime la transmisión del estímulo porque reduce la excitabilidad de la neurona y la cantidad de neurotransmisor liberado. Esto se debe al aumento de la conductancia del potasio en la neurona, que la hiperpolariza y acorta los potenciales eléctricos dependientes. También se alteran los potenciales eléctricos dependientes del calcio.

2. Producen una serie de efectos psicológicos subjetivos, independientes de su acción analgésica, que pueden llevar a conductas de autoadministración.

Así, se describen cuadros de intenso bienestar y euforia asociados a la acción sobre los receptores μ y síntomas disfóricos con sensación de cansancio, debilidad, desorientación, intranquilidad y nerviosismo asociados a la acción sobre receptores κ .

3. La depresión respiratoria acompaña de forma constante a la acción analgésica, en relación con la dosis,

los valores plasmáticos y la potencia analgésica del fármaco empleado. Se produce una reducción del ritmo respiratorio –no se afecta la amplitud respiratoria– por acción sobre el centro respiratorio, en la protuberancia, debido a la interacción con receptores μ y δ .

4. Otras acciones centrales incluyen las siguientes: hipotermia de origen hipotalámico con diaforesis y miosis por desinhibición del núcleo de Edinger-Westphal perteneciente al nervio motor ocular común. En situaciones de hipoxia grave, puede no apreciarse por quedar enmascarado por midriasis.

Clasificación

Farmacológicamente, y atendiendo a las interacciones con los distintos receptores, los fármacos disponibles en atención primaria se dividen en (tabla 1):

Agonistas puros

Presentan afinidad para unirse a los receptores celulares que inducen cambios en la célula estimulantes de la actividad psicológica. Son fármacos que aparentemente no presentan efecto techo para la analgesia: a medida que la dosis se incrementa, el efecto analgésico aumenta como una función lineal hasta que se alcanza dicha analgesia o aparecen efectos secundarios. En la práctica, la aparición de dichos efectos secundarios impone un límite en la dosis de un agonista puro. La eficacia viene definida por la máxima respuesta obtenida por la administración del agente activo. En la práctica, ésta es determinada por el grado de analgesia producida siguiendo una dosificación ascendente dentro de un rango limitado por el desarrollo de efectos adversos. En cambio, la potencia refleja la relación dosis-respuesta. En la potencia influyen factores farmacocinéticos y el

grado de actividad intrínseca del fármaco en el receptor. Los fármacos agonistas puros son los siguientes: morfina, metadona, meperidina, tramadol, codeína, dihidrocodeína y dextropropoxifeno.

Agonistas parciales

Son fármacos con una baja actividad intrínseca (eficacia), de forma que su curva dosis-respuesta presenta un efecto techo menor que el máximo efecto producido por un agonista puro. La buprenorfina es el principal representante de este grupo. Incrementando la dosis de dicho fármaco por encima de su valor máximo no se obtiene una mayor respuesta. Cuando se administra un agonista parcial junto con un antagonista, el desplazamiento del agonista puede causar una reducción neta de la acción farmacológica que puede ser suficiente para generar un síndrome de abstinencia agudo.

Agonistas-antagonistas mixtos

Son fármacos que producen efectos agonistas sobre un receptor y efectos antagonistas sobre otros. Presentan un efecto techo para la analgesia. La pentazocina es el prototipo de este grupo: se comporta como agonista κ y como antagonista μ débil. Cuando se administra un agonista-antagonista junto con un agonista, el efecto antagonista sobre los receptores μ puede desencadenar un síndrome de abstinencia.

Antagonistas

Son fármacos sin acción farmacológica intrínseca pero pueden interferir con la acción de un agonista. Los antagonistas competitivos se unen a los mismos receptores y compiten por los receptores, mientras que los no

TABLA 1
Clasificación de los analgésicos opioides

AGONISTAS	AGONISTAS-ANTAGONISTAS	AGONISTAS PARCIALES
Usados convencionalmente en:	Pentazocina	Buprenorfina
Dolor moderado	Butorfanol	
Codeína	Nalbufina	
Dihidrocodeína	Meptazinol	
Dextropropoxifeno		
Tramadol		
Dolor intenso, vida media corta		
Morfina		
Oxicodona		
Meperidina		
Diacetilmorfina (heroína)		
Fentanilo		
Dolor intenso, vida media larga		
Metadona		

competitivos bloquean los efectos de los agonistas de otras formas. Son la naloxona y la naltrexona.

Clínicamente, los opioides se pueden clasificar atendiendo al tipo de interacción con sus receptores, la intensidad de dolor en el que se usan convencionalmente y su vida media. Esta clasificación ha remplazado la antigua división de los agonistas opioides en opioides menores y mayores incorporada en la escala analgésica del dolor propuesta por la OMS.

Farmacocinética

Los opiáceos se absorben en el tracto gastrointestinal, las mucosas nasal y oral, en el pulmón y por inyección subcutánea o intramuscular. También pueden ser administrados por vía intravenosa, espinal y transdérmica.

La concentración del fármaco en los tejidos depende de su grado de perfusión, siendo máxima en el hígado, el riñón, el pulmón y el cerebro.

El paso de la barrera hematoencefálica es limitado y atraviesan la barrera placentaria alcanzando la circulación fetal.

Se metabolizan principalmente en el hígado y la eliminación tiene lugar, sobre todo, por vía renal.

Farmacodinámica

La concentración que alcanza el opioide en el plasma y en el SNC, y por tanto su efecto final, es distinta para cada opioide; este hecho se debe al amplio margen existente entre los distintos pacientes en cuanto a la concentración analgésica mínima efectiva, que se define como el valor plasmático mínimo de un opioide que puede controlar el dolor intenso en un determinado sujeto.

Por tanto, para obtener analgesia en la mayoría de los pacientes deben mantenerse unas concentraciones plasmáticas superiores a 2-3 desviaciones estándares de la MEAC (*minimal effective analgesic concentration*).

Hasta que no se alcanza cierta concentración plasmática la modificación en la intensidad del dolor es mínima. Después de alcanzar dicho valor, pequeñas variaciones en la concentración plasmática ocasionan modificaciones significativas en la reducción de la intensidad del dolor (ventana terapéutica de los opioides).

Agonistas opiáceos usados convencionalmente en el dolor moderado

Los anteriormente denominados narcóticos menores constituyen el segundo escalón de la escala analgésica de la OMS. Están representados, fundamentalmente, por la codeína, la dihidrocodeína y el dextropropoxifeno. Todos estos fármacos tienen una vida media corta y

la duración de su acción se estima entre 2 y 4 h. Típicamente, son prescritos en bajas dosis en fórmulas que combinan ácido acetilsalicílico o paracetamol. La dosis se puede aumentar hasta alcanzar la dosis máxima del coanalgésico no opioide (p. ej., 4.000-6.000 mg/día de paracetamol; por encima de esta dosis el opioide contenido en esta combinación podría aumentarse como un componente aislado o bien cambiar a otro agonista puro). Actualmente, se están desarrollando fórmulas de liberación retardada para la codeína y la oxycodona que todavía están en fase de ensayo.

Codeína

Es un derivado de la morfina que se caracteriza por tener menor potencia analgésica, menor techo antiálgico, menor acción depresora del SNC y ninguna capacidad para inducir dependencia al fármaco. Posee capacidad antitusígena.

Es un excelente analgésico y el más comúnmente utilizado para dolores de intensidad moderada o ligeramente intensos, normalmente asociado a AINE, con lo que su potencia se ve incrementada.

Su absorción por vía oral es buena y su potencia analgésica es de 6 a 12 veces inferior a la morfina. Admite un margen amplio de dosificación, pudiendo comenzar con 30 mg/4-6 h hasta llegar a los 200 mg/4 h; el incremento de dosis favorece la aparición de efectos secundarios, como náuseas, vómitos, somnolencia, retención de orina y estreñimiento, entre los más frecuentes, que habrá que tratar.

Dihidrocodeína

Con propiedades analgésicas más potentes que las de la codeína, tiene la gran ventaja de presentarse en el mercado en forma de liberación retardada, pudiéndose administrar cada 12 h.

La dosis recomendada es de 60 mg/12 h y puede elevarse, si es insuficiente, a 120 mg/12 h.

Depropoxifeno

Es un opioide de potencia intermedia. Su metabolito principal, el norpropoxifeno, tiene una vida media larga y se asocia con efectos adversos como el temblor y la sensación de mareo, aunque clínicamente y a las dosis habituales (50-100 mg/4 h) no tienen relevancia clínica.

Tramadol

Es un nuevo analgésico opioide sintético de acción central que presenta propiedades como agonista de los re-

ceptores μ con afinidad moderada y afinidad débil para los receptores δ y κ . Además, actúa como inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, por lo cual se acepta su acción dual. Por una parte, es un analgésico de acción central y, por otra, actúa como un analgésico de acción periférica.

Puede comenzar a usarse cuando con dosis máximas de dihidrocodeína el paciente no obtenga alivio suficiente para su dolor, con una dosis inicial de 50 mg/6 h que se puede ir subiendo hasta llegar a los 150 mg/6 h.

Su potencia analgésica, cuando usamos la vía oral o la intravenosa, es 10 veces inferior a la de la morfina, pero sus efectos secundarios son menos potentes, con escasa depresión del centro respiratorio y con menor índice de vómitos y estreñimiento. También puede ser administrado por vía rectal, subcutánea, intramuscular y espinal.

Agonistas opiáceos convencionalmente utilizados en el dolor agudo

Los anteriormente denominados narcóticos menores e intermedios constituyen el tercer escalón de la escala terapéutica de la OMS.

Fármacos de vida media corta

Morfina

Es el analgésico más utilizado a escala mundial para tratar el dolor secundario al cáncer.

El empleo de morfina está indicado en todo paciente oncológico con dolor, a pesar del empleo del tramadol a dosis de hasta 600 mg/día, independientemente del estado causal de la enfermedad, y la disnea; otros síntomas, como la tos y la diarrea, pueden ser paliados de forma eficaz, aunque no se consideran una indicación para el empleo de morfina.

La morfina se metaboliza en el hígado mediante glucuronización y los metabolitos son excretados por el riñón. Su metabolito principal, el glucurónido-3-morfina, no es analgésico y se cree que pueda estar implicado en alguno de los efectos secundarios, incluyendo el fenómeno de hiperalgesia (también llamado «dolor paradójico») que aparece tras la administración de morfina. Otro metabolito, el glucurónido-6-morfina, presenta potentes efectos analgésicos en animales y humanos; su excreción renal está directamente relacionada con el aclaramiento de la creatinina, por lo que para evitar fenómenos de toxicidad hay que ser cuidadoso en la administración en aquellos pacientes que presenten disminuida su función renal.

En el dolor crónico oncológico, se puede usar la morfina por las siguientes vías:

Solución acuosa de morfina (SAM). Difícilmente se van a presentar fenómenos de acumulación, salvo en aquellos pacientes con graves alteraciones en su función hepática o renal, pues su vida media es prácticamente igual a su período de analgesia. El mayor problema que plantea es la necesidad de administrarla cada 4 h, ya que su vida media es de 2 a 3 h.

Actualmente, no está comercializada y sólo se prescribe como fórmula magistral, con una concentración inicial de 1 mg/ml que se irá incrementando a medida que lo haga el dolor, con el objeto de administrar siempre al paciente un mismo volumen de líquido (entre 10 y 15 ml/4 h). También existen comprimidos de liberación inmediata (Seyredal® 10, 20 mg) que se administran cada 4 horas, subiendo la dosis en un 50% en la siguiente toma si no se ha controlado el dolor.

Morfina de liberación retardada (MLR). En la actualidad existe en el mercado español en dos presentaciones:

– *MST continus® o sulfato de morfina de liberación controlada.* En forma de comprimidos de 10, 30, 60 y 100 mg de morfina.

Su utilización es más cómoda para el paciente ya que se puede administrar cada 8-12 h. El comprimido debe ingerirse entero no pudiendo partirlo ni machacarlo. Las administraciones repetidas de MST no producen efecto acumulativo.

– *Oblioser® o sulfato de morfina de liberación prolongada.* En forma de cápsulas con microgránulos.

Tiene la ventaja de poder usarse por vía oral ingiriendo la cápsula entera o abriéndola y mezclándola con alimentos o a través de una sonda nasogástrica. Su presentación es la misma que la MST.

Con ambos compuestos la cantidad total diaria de morfina es la misma, la única diferencia es que se fracciona de diferente forma: seis administraciones para la SAM y dos o tres administraciones para MLR.

La dosis de inicio dependerá, entre otros factores, del tratamiento analgésico previo seguido por el paciente. Para su cálculo pueden utilizarse dos procedimientos:

1. Método aproximado (tabla 2) para calcular la dosis inicial en el tratamiento con morfina. 2. Método basado en la potencia equianalgésica de los opiáceos. En este caso es preciso transformar la cantidad diaria del opiáceo utilizado hasta el momento en morfina según lo expuesto en la tabla 3. Esta dosis inicial deberá ser disminuida en un 30-40% si el paciente padece insuficiencia hepática o renal grave, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o tiene una edad avanzada. La prescripción se realizará mediante pauta horaria.

TABLA 2
Método aproximado para calcular la dosis inicial en el tratamiento con morfina

TRATAMIENTO PREVIO	DOSIS DE COMIENZO	
	SOLUCIÓN ACUOSA DE MORFINA	MORFINA DE LIBERACIÓN RETARDADA
Analgésicos no opiáceos	5 mg/ 4 h	20-30 mg/12 h
Analgésicos no opiáceos + opiáceos menores	10 mg/4 h	30 mg/12 h
Analgésicos no opiáceos + opiáceos intermedios	15 mg/4 h	30 mg/8 h

TABLA 3
Dosis equianalgésicas de diferentes opioides en relación con la morfina

CODEÍNA	DIHIDROCODEÍNA L.R.	TRAMADOL	BUPRENORFINA	PENTAZOCINA	METADONA
120	60	60	0,3-0,4	30-40	8-10

Dosis equianalgésica (en mg) a 10 mg de solución oral de morfina.

Precauciones

- Es preferible iniciar y estabilizar la dosis por vía oral con un preparado de administración rápida y pasar posteriormente al de liberación sostenida. Para calcular la dosis de morfina diaria, sumar los miligramos consumidos al día, incluida la medicación de rescate y dividirlo en dos dosis iguales. Dejar dosis de rescate de morfina de absorción rápida (dosis de rescate aproximadamente igual al 20-25% de la dosis diaria). Evitar la tentación de disminuir la dosis cuando el paciente está asintomático, únicamente si aparecen efectos secundarios.
- Se realizará un estrecho control del paciente, evaluando su estado a las 36-48 h de iniciado el tratamiento, con el objeto de valorar el efecto analgésico y la aparición de efectos adversos.
- El paciente debe respetar escrupulosamente la dosis y la pauta horaria. El uso de la morfina de forma programada y racional no acorta en absoluto las expectativas de vida del paciente.
- Evitar la supresión brusca de la medicación (riesgo de síndrome de abstinencia).
- En algunos pacientes se puede producir una intolerancia a la morfina, manifestada en forma de molestias digestivas, intenso prurito, alteraciones del comportamiento o sedación excesiva, lo que obligará a sustituirlo por otro opiáceo, generalmente la metadona.
- Está contraindicada su asociación con IMAO y con otros compuestos opiáceos especialmente con propiedades antagonistas (buprenorfina o pentazocina), ya que pueden aumentar el dolor o provocar un síndrome de abstinencia.
- Los pacientes con enfermedades graves (insuficiencia renal, hepática, suprarrenal, hipotiroidismo, etc.) o ancianos requieren un control más exhaustivo por existir mayor posibilidad de sobredosificación.
- La utilización de opiáceos no está indicada en pacientes con hipertensión endocraneal.

Meperidina

Es un opioide sintético con efectos agonistas similares a los de la morfina, pero con un perfil de efectos adversos que limitan su utilidad en pacientes que requieren administraciones repetidas. Se administra fundamentalmente por vía intramuscular e intravenosa con una duración de acción de 2-3 h, aunque también se puede usar por vía oral con una biodisponibilidad del 40-60%. Posee actividad anticolinérgica, por lo que no produce miosis y provoca un efecto tóxico cardiovascular, así como en pacientes con insuficiencia renal, por lo que su uso no se recomienda en el manejo del dolor agudo y está relativamente desaconsejado en el manejo del dolor crónico de origen oncológico. Posee efectos antiespasmódicos.

Otros

Existen otros fármacos, como la hidromorfona, la oxycodona y la oximorfona, sólo disponibles en los EE.UU. El fentanilo es un opioide semisintético caracterizado por su alta potencia y liposolubilidad, con una vida media corta tras su administración en bolos. En la actualidad se utiliza parenteralmente como premedicación en procesos dolorosos y en infusión continua en analgesia perioperatoria. Se han desarrollado fórmulas orales de absorción transmucosa y fórmulas transdérmicas que consisten en un reservorio separado de la piel por una membrana que controla la cantidad de fármaco que se libera, fundamentalmente indicadas cuando existe intolerancia oral o han reaccionado de forma poco favorable a otros opioides. Liberan fentanilo a la velocidad de 100 µg/hora. Puede utilizarse también la vía epidural e intratecal.

Fármacos de vida media larga

Metadona

Es un opioide sintético con una biodisponibilidad oral de más del 85%. Su vida media es muy larga, aproximadamente de 24 h. Después de haber iniciado el tratamiento o haber incrementado la dosis, las concentraciones plasmáticas se elevan durante un período prolongado y esto puede asociarse con el desarrollo tardío de efectos adversos. Una vez que se alcanza la analgesia, la frecuencia de dosificación debería ser determinada por la duración de la analgesia que sigue a cada dosis. A pesar de su larga vida media, muchos pacientes requieren intervalos de administración de 4-8 h para mantener el efecto analgésico.

Agonistas parciales

Buprenorfina

Se trata de un agonista parcial de los receptores μ ; por tanto, si se utiliza conjuntamente con un agonista puro, nos encontraremos con una reducción en la acción de éste y la aparición de un cierto antagonismo; por otra parte, nunca se podrá alcanzar el máximo efecto alcanzado con un agonista puro, esto es, tiene un techo analgésico.

La mayor ventaja de la buprenorfina radica en su absorción sublingual, lo que le confiere especial utilidad en aquellos enfermos con cáncer gástrico y cáncer orofaríngeo con dificultad para poder deglutir.

Por unidad de peso, la buprenorfina es 20 o 30 veces más potente que la morfina, pero los efectos de ambas son cualitativamente similares. Sin embargo, el efecto analgésico de la buprenorfina es de mayor duración (hasta 6 h), al igual que los efectos subjetivos y depresores respiratorios.

Se puede comenzar con una dosis de 0,2 mg/8 h hasta llegar a una dosis de 0,4 mg/4 h. Los efectos secundarios son similares a los de la morfina, siendo bastante frecuentes las náuseas y los vómitos. Desarrolla menos tolerancia que la morfina.

Agonistas-antagonistas mixtos

Pentazocina

Es un antagonista competitivo débil de los receptores μ y agonistas de los receptores κ . Se absorbe bien por todas las vías, aunque por vía oral tiene una biodisponibilidad del 20%. Presenta una alta incidencia de efectos adversos, como disforia, alucinaciones, taquicardia e hipertensión, por lo que no se recomienda en el manejo de pacientes con dolor crónico y está contraindicado en pacientes cardiopatas.

Butorfanol

Es un agonista-antagonista opioide estereoquímicamente similar a la naloxona. Existe un techo para la analgesia y la administración en pacientes previamente tratados con analgésicos opioides puede producir un síndrome de abstinencia. Su utilidad terapéutica se ha visto ampliada a raíz del desarrollo de una fórmula transnasal cuyo inicio de acción y su biodisponibilidad sistémica es similar a los que se observan tras su administración parenteral. Su eficacia clínica se ha demostrado, sobre todo, en el manejo del dolor agudo (dolor postoperatorio, migraña, dolor postepisiotomía y dolor musculoesquelético).

Nalbufina

Normalmente se utiliza en el dolor agudo, pero también se emplea para revertir el prurito y la excesiva sedación en los pacientes postoperados que han recibido fármacos opioides por vía epidural o en aquellos que se recuperan de la anestesia con fentanilo.

Principios para la administración de opioides

Indicaciones de analgesia con opioides

Son el analgésico de elección en el manejo del dolor moderado-intenso asociado al cáncer y frecuentemente se utilizan en el dolor agudo relacionado con los quemados, traumatología y cirugía.

Otras enfermedades en las que la utilización de opioides despierta mayores controversias son el dolor agudo recurrente (pancreatitis, cefalea paroxística, dismenorrea), el dolor crónico de origen no neoplásico y los síndromes dolorosos neuropáticos.

Elección del opioide

Dolor agudo y postoperatorio

En un proceso doloroso agudo recortado se recomienda un fármaco de vida media corta como la morfina. En el dolor postoperatorio, siempre que la vía oral sea posible, se utilizan buprenorfina o dosis bajas de morfina; cuando no es así, se recomienda un opioide de vida media corta por vía parenteral o incluso buprenorfina sublingual.

Dolor crónico

Los factores que influyen en la selección incluyen:

Intensidad del dolor. Los pacientes con dolor moderado son convencionalmente tratados con una combinación

que asocia ácido acetilsalicílico o paracetamol con codeína, dihidrocodeína o dextropropoxifeno. Cuando no se consigue analgesia o en aquellos dolores intensos se utiliza morfina u otro agonista.

Farmacocinética. Se prefieren preparados de vida media corta, como morfina o fentanilo, porque presentan mayor facilidad para el ajuste de dosis y menor riesgo de toxicidad por acumulación de dosis.

Respuesta a tratamientos previos con opioides

Enfermedades concomitantes. Las dosis y los intervalos de administración deben ajustarse en caso de insuficiencia renal.

Vías de administración

Debe utilizarse siempre la vía menos invasiva y la más segura capaz de alcanzar la analgesia adecuada.

Oral

Es la vía de elección siempre que sea posible.

Subcutánea

Indicada en pacientes que presentan vómitos incoercibles, disfagia incluso a líquidos, mucositis posradioterapia, mala absorción intestinal o agitación psicomotriz.

La forma más sencilla y de mejores resultados es la infusión continua ambulatoria mediante bomba o colocación de palomilla (Butterfly n.º 23 o 25) para medicación en bolos.

La dosis necesaria es aproximadamente la mitad de la dosis empleada oralmente.

Rectal

Los supositorios de morfina, así como la administración por vía rectal de los comprimidos orales de MST, son realmente efectivos y en una relación de equivalencia a las dosis orales de 1/1. Aunque la absorción puede verse retrasada o limitada, en la práctica la potencia de los opioides administrados por vía rectal es aproximadamente igual a la alcanzada mediante administración oral.

Transdérmica

Muy útil en niños, pacientes desorientados y poco colaboradores, con disfagia o defectos de absorción intestinal, ya que es indolora, económica y de uso sencillo.

Se dispone de parches transdérmicos de Fentanyl y Sulfentanyl y dispositivos desechables de iontoforesis para mórficos. Ya que el pico analgésico no se alcanza hasta

transcurridas 8-12 h desde la administración inicial, es esencial disponer de un analgésico alternativo durante ese tiempo. Se recomienda aplicar el parche por la mañana para minimizar el riesgo de sobredosis durante las horas de sueño. Pueden permanecer concentraciones significativas de fentanilo en plasma después de retirar el parche al menos durante 24 h por liberación retardada desde el tejido subcutáneo.

Sublingual

Deben ser fármacos muy lipofílicos, como la morfina y la buprenorfina.

Transmucosa

Se ha desarrollado un preparado de absorción transmucosa oral de citrato de fentanilo disponible en los EE.UU. como medicación preanestésica, que actualmente está siendo evaluado para el tratamiento del dolor oncológico.

Transnasal

El butorfanol está disponible en forma de nebulizador nasal en algunos países y parece ser equianalgésico con la administración parenteral. El pico analgésico se observa entre 30 y 60 min tras su aplicación y la duración de la analgesia oscila entre 4 y 6 h.

Parenteral

La utilización de opiáceos por vía parenteral está indicada en dos circunstancias:

1. Control del dolor agudo cuando el dolor es difícilmente controlable con analgésicos no opiáceos u otras medidas terapéuticas (p. ej., dolor postoperatorio, infarto de miocardio, etc.). Se usan compuestos de acción intermedia o potente, sobre todo por vía subcutánea, por su comodidad, facilidad y práctica equivalencia con la vía intravenosa. Deben ser solubles, bien absorbidos y no irritantes como la morfina y la hidromorfona. La velocidad de infusión subcutánea no deberá exceder los 5 ml/h.
2. Control del dolor crónico canceroso cuando no está disponible la vía oral o se requieren dosis muy altas que no pueden ser administradas convenientemente de esta forma:

– Si el paciente ha sido tratado con morfina oral de forma reglada y durante largo tiempo, la equivalencia es 3:1, es decir, por cada 30 mg de morfina oral se administran 10 mg de morfina parenteral.

– Si el paciente ha tenido un tratamiento intermitente o esporádico, la equivalencia es 6:1. Esto es debido a que tras administración oral la morfina es sometida a un fenómeno de «primer paso» por parte del hígado que determina que sólo una fracción de la dosis administrada

llegue a la circulación general de forma inmodificada y, por tanto, activa.

– La forma más adecuada de hacerlo es mediante sistemas de infusión continua ya sea intravenoso o subcutáneo. Cuando el dolor se acompaña de náuseas o ansiedad, el opioide puede combinarse con otros fármacos, como metoclopramida, haloperidol o escopolamina. La vía intravenosa es más apropiada cuando se necesitan infusiones de gran volumen o cuando se usa la metadona.

Deben tenerse en cuenta unas recomendaciones generales además de las ya indicadas en el tratamiento por vía oral:

– No es aconsejable la utilización de meperidina o pentazocina en pacientes cardiopatas, ya que pueden disminuir el riesgo coronario y/o aumentar el consumo de oxígeno.

– No utilizar meperidina en tratamientos crónicos. Tampoco debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal porque se acumula su metabolito tóxico, la normeperidina.

– La administración de morfina puede aumentar la presión de las vías biliares en el cólico hepático.

– Se debe evitar la inyección rápida por vía intravenosa por la posibilidad de depresión respiratoria grave, la hipotensión grave o incluso el colapso cardiovascular. Estos efectos suelen revertir mediante medidas de aporte y la administración de naloxona.

Epidural, intratecal e intraventricular

Se basa en la existencia de receptores opioides en la médula espinal. Se prefieren compuestos hidrofílicos, como la morfina o la hidromorfona, por su prolongada vida media en el líquido cefalorraquídeo. Si se añade una baja dosis de anestésico local, como la bupivacaína, se ha demostrado que puede aumentar el efecto analgésico sin incrementar la toxicidad.

Selección del régimen de dosificación

Pauta horaria

Pacientes con dolor continuo o frecuente precisan normalmente una cantidad establecida fija para prevenir la recurrencia del dolor y proporcionar un alivio constante. En los pacientes que no han recibido anteriormente opioides y en aquellos en los que se administran opioides de vida media larga, se requiere mayor vigilancia clínica debido al posible desarrollo de toxicidad tardía que puede presentarse a medida que las concentraciones plasmáticas van aumentando de forma progresiva. Las fórmulas de liberación retardada pueden minimizar los inconvenientes derivados de la administración pauta-

da de forma horaria; en la actualidad, están siendo ampliamente utilizados los preparados de sulfato de morfina de liberación retardada y parches transdérmicos de fentanilo.

Dosis de rescate

Los pacientes en tratamiento con opioides administrados en pauta horaria pueden precisar una dosis de rescate en caso de presentar un incremento súbito y transitorio del dolor. Puede ser de gran ayuda ofrecer la opción de un analgésico no opiáceo a demanda (analgésico de rescate) mientras dure este episodio. Otras veces el fármaco será el mismo que el administrado de forma basal, con una dosis equivalente a aproximadamente el 5-15% de la dosis diaria. Las dosis de rescate se pueden ofrecer cada 60 min en administración oral y cada 15 min en administración parenteral.

Administración a demanda

Se recomienda al comienzo de la terapia con metadona, cuando se inicia tratamiento con fármacos opioides en pacientes con insuficiencia renal, y en el período postoperatorio cuando la intensidad del dolor comienza a descender.

La analgesia controlada por el paciente

Es un sistema de administración de fármacos cada vez más usado en la actualidad. Consiste en que el propio paciente se administra una dosis analgésica cuando tiene dolor.

Está indicada en el dolor postoperatorio y por vía intravenosa. También se utiliza por vía epidural e intratecal en el tratamiento del dolor oncológico ambulatorio.

Hay que administrar un bolo inicial efectivo de analgésico y se programan dosis adicionales a demanda, que el paciente se autoadministrará cuando tenga dolor; asimismo, se programará un intervalo de seguridad entre ellas para evitar un exceso de dosis.

Aunque ésta es la forma auténtica de analgesia controlada por el paciente (PCA), hay otra que es la más usada y que consiste en un bolo inicial del analgésico y, a continuación, se inicia una perfusión continua basal de dicho fármaco; también se programarán, como en la anterior, las dosis adicionales a demanda si el paciente tiene dolor. De esta forma, los bolos a demanda del paciente serán menores y, en consecuencia, la concentración plasmática del analgésico variará menos.

Este sistema de infusión tiene una serie de ventajas: procura una buena analgesia con menores efectos secundarios, adapta los requerimientos analgésicos de manera individual, las dosis se ajustan mejor y la dosis óptima se consigue más fácilmente. Además, se disminuye el tiempo de aparición del dolor/efecto analgésico y se consigue una mayor independencia por parte del paciente. También desventajas, como las posibles ave-

rías de los sistemas o la incapacidad del enfermo para comprender el tratamiento.

Control y manejo de efectos adversos

Los efectos adversos deben ser tratados cuando aparecen, e incluso algunos de ellos requieren una actitud profiláctica:

Estreñimiento

Es el más común de los efectos adversos y puede, por sí solo, provocar un aumento del dolor, por lo que es preciso establecer medidas terapéuticas específicas, como la dieta rica en fibra, beber líquidos en abundancia y la administración de laxantes, como lactulosa y enemas de limpieza, sobre todo en ancianos y en pacientes con una enfermedad gastrointestinal concomitante. En los pacientes refractarios a estas medidas puede intentarse un tratamiento corto con naloxona; existe un riesgo pequeño de síndrome de abstinencia, por lo que debe comenzarse con dosis conservadora (0,8-1,2 mg, una o dos veces al día). Esta dosis puede aumentarse hasta alcanzar un efecto favorable o bien la aparición de dolor abdominal o diarrea. La naloxona no debe utilizarse en pacientes con obstrucción intestinal.

Náuseas y vómitos

Las náuseas se pueden producir por estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora, por sensibilidad vestibular aumentada o por aumento del tono gástrico antral. La tolerancia a estos efectos se desarrolla con rapidez y, en general, no se recomienda el uso de antieméticos de forma profiláctica.

Si las náuseas se asocian con saciedad precoz o vómitos posprandiales –signos de vaciado gástrico enlentecido–, debe comenzarse con metoclopramida o cisaprida. Si se asocian con vértigo, se puede usar escopolamina.

Otras alternativas cuando estos fármacos fracasan son: antihistamínicos (difenhidramina), antipsicóticos (haloperidol, clorpromacina), esteroides (dexametasona) u ondasetrón.

Somnolencia

Es frecuente y normal durante las primeras 48 h, después tiende a disminuir. Si persiste, puede indicar una dosificación excesiva; es aconsejable reducir las dosis en un 25% y aumentar progresivamente la frecuencia de las mismas. Si la analgesia no fuera satisfactoria deberá cambiarse a otro fármaco opioide. Factores que contribuyen a su aparición son el uso de otros fármacos sedantes o la presencia de procesos concomitantes,

como la demencia, la encefalopatía metabólica o las metástasis cerebrales.

Confusión o alucinaciones

Se produce especialmente en ancianos, lo que requiere la disminución de la dosis y en ocasiones tratamiento con antipsicóticos (haloperidol).

Convulsiones

Se han observado principalmente en pacientes tratados de forma crónica e incorrecta con meperidina. No revierten con naloxona pero ceden con fármacos anticonvulsivos.

Retención urinaria

Normalmente se observa en pacientes ancianos y en algunos casos puede requerir incluso sondaje permanente. Es especialmente frecuente cuando se administra morfina por vía epidural.

Depresión respiratoria grave

Es excepcional cuando se usa la vía oral, pero se recomienda su vigilancia en pacientes predispuestos (p. ej., EPOC grave). Tras la administración intravenosa aparece en pocos minutos, pero puede demorarse entre 30-90 min cuando el opioide se administra por vía intramuscular o subcutánea. Son especialmente sensibles los ancianos, alcohólicos y pacientes con enfermedades respiratorias, hepáticas o renales. Siempre se acompaña de otros signos de depresión del SNC, que incluyen somnolencia, disminución del nivel de conciencia y bradipnea.

El tratamiento consiste en la reducción de la dosis, y si la sintomatología es grave se administra naloxona a dosis de 0,1-0,4 mg i.v. de forma lenta.

Tolerancia

Se desarrolla de forma progresiva una disminución del efecto analgésico y de las otras acciones de los opioides. Se origina más rápidamente con la administración intravenosa o intramuscular que con la administración oral. El tratamiento consiste en aumentar la frecuencia y la dosis del opioide.

Otros efectos

Incluyen: diaforesis, prurito (más frecuente tras la administración espinal), sequedad de boca o mioclonos (es un efecto relacionado con la dosis y es más evidente con la petidina, probablemente como resultado de la acumulación de sus metabolitos; si es sintomático de-

bería tratarse mediante el cambio a otro opioide alternativo o una baja dosis de benzodiacepinas, específicamente clonacepam, dantrolene o ácido valproico). Estos efectos pueden combatirse mediante medidas locales.

Dependencia y adicción

Dependencia física

La dependencia física es una propiedad farmacológica de los opioides definida por el desarrollo de un síndrome de abstinencia cuando se reduce bruscamente su administración o se administra un antagonista. A las 8-12 h después de la última dosis se presentan bostezo, lagrimeo, rinorrea y sudación. A las 12-14 h aparecen los siguientes signos: agitación, irritabilidad, temblores, dilatación pupilar y anorexia. Progresivamente, a las 48-72 h aparecen estos signos: irritabilidad creciente, violentos bostezos, grandes estornudos, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos que alternan con sudación excesiva, espasmos musculares y dolor lumbar. En un período de 7 a 10 días estos síntomas remiten. La brusca supresión de la metadona produce unos síntomas que se desarrollan más lentamente y son más prolongados. La brusca supresión de la meperidina puede provocar síntomas que aparecen en las 3 h siguientes a la última dosis y desaparecen a los 4 o 5 días.

Adicción

Está relacionada con un síndrome psicológico caracterizado por un deseo constante de fármaco opioide para conseguir su efecto psíquico asociado a conductas de comportamiento aberrantes (uso compulsivo o continuado a pesar del propio perjuicio o el de otros). El uso médico de los opioides raramente se asocia con el desarrollo de adicción.

Conclusiones sobre el uso de opioides en el tratamiento del dolor

- Comenzar con un fármaco específico para cada tipo específico de dolor.
- Conocer la farmacología del fármaco prescrito.
- Ajustar la vía de administración a las necesidades del paciente. Iniciar el tratamiento con administración oral.
- Administrar el analgésico de forma regular (pauta horaria) después de ajustar la dosis inicial.
- Usar combinaciones de fármacos para conseguir efectos aditivos y disminuir los efectos secundarios.
- Evitar combinaciones de fármacos que incrementen la sedación sin mejorar la analgesia.
- Prevenir y tratar los efectos secundarios.
- Valorar el desarrollo de tolerancia.

- Prevenir la abstinencia aguda.
- No usar placebos para valorar la naturaleza del dolor.
- Cuando un paciente aquejado de dolor crónico oncológico llega a dosis de 600 mg/día de tramadol o 2, 4 mg/día de buprenorfina sin alivio del dolor, podemos comenzar con morfina de liberación retardada a una dosis inicial de 20-30 mg/12 h, estableciendo ajustes posteriores de acuerdo con la respuesta terapéutica y las reacciones adversas que aparezcan en el paciente, aunque éstas no van a ser evidentes hasta haber pasado al menos 20-30 h desde el inicio del tratamiento. Por tanto, no se deben realizar cambios en el tratamiento antes de las 24-36 h con la misma dosis de morfina oral. Si pasado este tiempo no se consigue un alivio importante del dolor, se debe incrementar la dosis por lo menos en un 50%, y si a pesar de incrementar la dosis de morfina hasta una dosis total de 180-200 mg de morfina al día no conseguimos aliviar el dolor, tendremos que pensar en la administración de la morfina por otras vías, subcutánea o espinal, dependiendo del estado general del paciente, teniendo en cuenta que son vías mucho más agresivas y complejas de manejo en el uso a largo plazo.

Bibliografía general

- Acox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 651-655.
- Aliaga L, Barutell C. Actualizaciones en el tratamiento del dolor. Opioides orales. Barcelona: Ed. MCR, 1993.
- Aliaga L, Castro MA, Catalá E, Serra R, Villar Landeira JM. Actualizaciones en el tratamiento del dolor. Protocolos de la Unidad de Terapia del Dolor del Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona: Ed. MCR, 1995.
- Bushnell TG, Justins DM. Choosing of right analgesic drugs. *Drugs* 1993; 46: 394-408.
- Cherny NI. Opioid analgesics. *Drugs* 1996; 51: 713-737.
- Flórez J, Reig E. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: EUNSA, 1993.
- Flórez Lozano JA. Aspectos psicosociales del dolor. *Med Integral* 1996; 27: 296-311.
- Gálvez Mateos R. *Manual clínico: manejo práctico del dolor en atención primaria*. Madrid: Europharma, 1995.
- González Escalada JR, Del Pozo C, García A, Reig E. Infusión continua de morfina por vía subcutánea en enfermos con dolor oncológico. *Dolor* 1993; 8: 60-66.
- González-Navarro A, González-Hernández MU, Molinero Aparicio T, Simón Ascarza I, Zimman Mansfield H. Tratamiento del dolor en pacientes oncológicos con morfina intratecal. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 520-523.
- Hammack JE, Loprinzi CHL. Use of orally administered opioids for cancer-related pain. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 384-390.
- Hoskin PJ, Hanks GW. Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. *Drugs* 1991; 41: 326-344.
- Martín Gil C. Tratamiento integral del dolor. *Medicina Integral* 2000; 26: 673-684.
- Mirallas Pardo FS et al. *Guía práctica de tratamiento del dolor en atención primaria*. Jarpyo Editores, 1995.
- Muriel C. Tratamiento oral del paciente con dolor neoplásico. *Rev Soc Esp Dolor* 1994; 2: 130-143.
- Muriel Villoria C, Madrid Arias JL. *Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico*. Madrid: Editorial Libro del Año, 1994.
- Oxford Textbook of Palliative Medicine. (2.ª ed.). Oxford: DOYLE-Hanksand MacDonald-Oxford Medical Pub., 1998.

- Portency AK, Lesague P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695-1700.
- Rodríguez MJ. Analgésicos en el paciente neoplásico. *Med Integral* 1991; 18: 178-183.
- Rodríguez MJ. La vía espinal en el tratamiento del dolor crónico de origen oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 1994; 3: 201-207.
- Rodríguez López MJ. Tratamiento del dolor oncológico con morfínicos administrados con bombas implantables de flujo continuo. *Dolor* 1989.
- Rodríguez MJ, De la Torre MR, Sánchez JJ, Muñoz de la Guardia JL. Asistencia continuada en el enfermo oncológico terminal. *Dolor* 1990; 5: 123-127.
- Schug SP, Dunlop R, Zech D. Pharmacological management of cancer pain. *Drugs* 1992; 43: 44-53.
- Vázquez de la Torre ML. Dolor oncológico. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 205-213.
- Ventafriidda V, De Conno F, Tamburini M, Gálvez R. Enfoque polimodal en el tratamiento del dolor oncológico. *Dolor* 1986; 1: 45-56.