

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Cuesta del Observatorio, n.º 4
 Aptdo. 2070. 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
 e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Uso de opioides en el tratamiento del dolor

El dolor oncológico puede ser tratado satisfactoriamente en la mayoría de los casos de acuerdo con la estrategia de la escalera analgésica de la OMS.

1 Utilización de medicamentos

Uso de opioides en el tratamiento del dolor oncológico

RESUMEN

El dolor es un síntoma frecuente en los pacientes con cáncer que precisa ser evaluado y tratado. La aplicación de la escalera analgésica de la OMS permite el control adecuado en la mayoría de los pacientes oncológicos con dolor. A pesar de lo cual, en España sólo un 10% de los médicos -de atención primaria y especializada- aplican la escalera de la OMS, y particularmente, existe una infrautilización de analgésicos opioides mayores.

Para tratar el dolor leve se recomienda la utilización de analgésicos simples como paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Para el dolor moderado, se emplean los opioides débiles o menores -codeína, tramadol, dihidrocodeína-; y, para el tratamiento del dolor intenso, la morfina continúa siendo de elección; si bien, cuando no se puede utilizar, existen otras alternativas -oxicodona, fentanilo, hidromorfona- que permiten un control adecuado en la mayoría de los pacientes. Cuando sea necesario, pueden asociarse otros analgésicos no opioides, así como medicamentos coadyuvantes. El tratamiento del dolor oncológico debe abordarse de forma individualizada, seleccionando el medicamento, la dosis y vía de administración más adecuadas, manteniendo asimismo una supervisión continuada de cada paciente.



INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública, que afecta a millones de personas en todo el mundo. El dolor se considera el síntoma que más altera la calidad de vida, presentándose en el 80% de los pacientes con cáncer (1). Según la mayoría las guías sobre tratamiento en más del 80% pueden tratarse de forma eficaz, empleando una farmacoterapia analgésica adecuada (2).

La mejor forma de valorar el dolor es a través de la información del propio paciente (3-5), lo que permite establecer sus características, intensidad, tipo y la identificación de otros factores concurrentes. La intensidad puede establecerse mediante la aplicación de una escala categórica (dolor ausente, leve, moderado, graves, irresistible), numérica verbal, o analógica visual: 0 (ausencia de dolor) a 10 (dolor máximo imaginable) (4).

Los opioides mayores -morfina, fentanilo, oxycodona, hidromorfona- están regulados y fiscalizados como estupefacientes, y a pesar de que las normativas aplicables no han cambiado sustancialmente durante décadas, sigue existiendo un cierto grado de desconocimiento general sobre su utilización entre los profesionales sanitarios, lo que dificulta su uso racional. Además, las trabas administrativas y el temor que genera la responsabilidad de manejar sustancias frecuentemente implicadas en usos ilícitos, también contribuyen a su infrautilización en nuestro medio (6). En cualquier caso, cabe recordar que el médico debe disponer de talonario de recetas de estupefacientes, como ocurre con los de recetas ordinarias, para garantizar una asistencia adecuada a la población.

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) viene promoviendo desde 1986, un protocolo escalonado como marco de referencia para la utilización de los analgésicos en el tratamiento de dolor oncológico (7-9) que se basa en la utilización escalonada de tres peldaños de tratamiento (ver figura 1). La intensidad del dolor determina el esca-

lón en el que se debe iniciar el tratamiento, y la falta de control del dolor indica la necesidad de asociar otro analgésico o de pasar al siguiente escalón (9,10). El primer escalón considera la utilización de analgésicos no opioides para tratar el dolor leve; mientras que, el segundo escalón recomienda analgésicos opioides débiles o menores, asociando en caso de necesidad analgésicos no opioides, para el dolor moderado; por último, el tercer escalón, consi-

dera el uso de opioides potentes o mayores, con o sin analgésicos no opioides, para el tratamiento del dolor intenso. Si fuera necesario, pueden utilizarse medicamentos coadyuvantes (ver tabla 1) en cada escalón (7-9). Posteriormente esta escalera fue modificada y se añadió un 4º escalón, reservado para las técnicas analgésicas, utilizable en el grupo de pacientes en los que fracasaban los tratamientos analgésicos farmacológicos.

ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

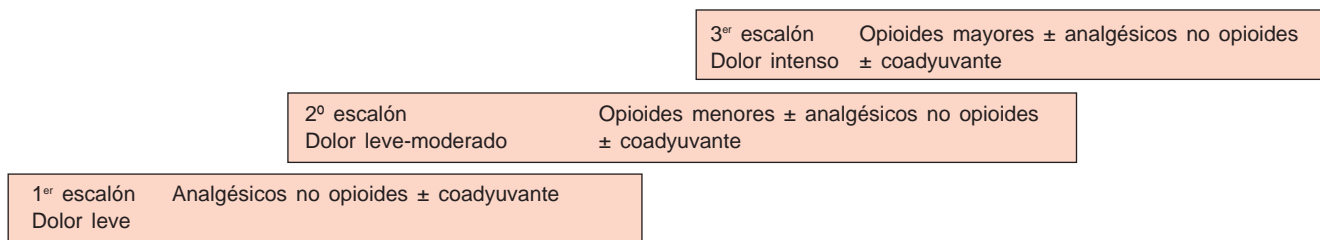


Figura 1. Tomada de 4.

MEDICAMENTOS COADYUVANTES

Medicamentos (dosis)	Observaciones
Antidepresivos Amitriptilina (10-150 mg/d) Imipramina (10-150 mg/d) Venlafaxina (37,5-225 mg/d) Duloxetina (20-60 mg/d)	Amitriptilina como primera opción en dolor neuropático; imipramina, primera alternativa. Comenzar con dosis baja y aumentar a intervalos de 3-5 días si se tolera, o alargar el intervalo hasta 14 días.
Anticonvulsivantes Gabapentina (900-2400 mg/d) (dosis inicial 300 mg/d; aumentos graduales de 300 mg) Pregabalina (150-600 mg/d) Carbamazepina (200-400 mg/2 veces/d)	Indicados en dolor neuropático; gabapentina y pregabalina parecen asociarse a un perfil de efectos adversos más favorable que otros anticonvulsivantes (carbamazepina).
Corticosteroides Dexametasona (8-40 mg/d vo/sc, durante 3-5 días)	Analgesia por acción antiinflamatoria. El tratamiento prolongado está indicado en compresión medular, aumento de presión intracraneal, metástasis óseas, etc.
Bifosfonatos Pamidronato (90 mg/mes vía IV) Zoledronato (4 mg/4 semanas vía IV) Clodronato (800 mg/12 h vía oral)	Útiles en dolor por metástasis óseas principalmente con patrón osteolítico
Fenotiazinas Haloperidol (1-2,5 mg -10-25 gotas- en dosis única durante las primeras 24-72 h de tratamiento; algunos autores citan un rango de dosis de 3-20 mg/d) Metoclopramida (10-20 mg/3 veces/d) Clorpromazina (75-150 mg/d)	Ante la persistencia de los vómitos, se debería plantear alternativas como: morfina SC o fentanilo transdérmico.

Tabla 1. Modificada de (4,10,15,18,19)

El empleo de la escalera de la OMS ha mostrado enormes beneficios para el tratamiento del dolor canceroso en el mundo entero, respaldado por la publi-

cación de algunas series de casos que muestran conseguir un control adecuado del dolor en la mayoría de los pacientes con cáncer (11). Aunque no se dispone

de ensayos clínicos controlados, los estudios retrospectivos y prospectivos observacionales –realizados en un total de 7.633 pacientes– muestran que per-

mite a los pacientes con cáncer avanzado recibir un tratamiento adecuado del dolor en su domicilio (12,13). La escalera de la OMS se considera legitimada y refrendada por la práctica totalidad de los profesionales, figurando en la gran mayoría de los protocolos y guías de práctica clínica sobre tratamiento del dolor oncológico.

En 1996, la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos publicó la primera guía clínica sobre utilización de morfina, desde entonces se han desarrollado varios analgésicos alternativos a la morfina, así como diferentes propuestas de tratamiento. En los últimos años se han llevado a cabo varias revisiones, entre otros organismos, por la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) (14), la Sociedad Americana de Dolor, la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) (3), el Instituto Nacional del Cáncer Americano (15), o la propia Food and Drug Administration (FDA).

A pesar de lo anterior, la Sociedad Española del Dolor (SED) estima que en España sólo un 10% de los médicos –de atención primaria y especializada– aplica la escalera de la OMS (16). Siendo el principal inconveniente que los médicos manifiestan –un 65%– para prescribir opioides mayores, la necesidad de cumplimentar la receta de estupefacientes (17); de manera que, sólo un 20% los utiliza de forma habitual. Las reticencias para la utilización de analgésicos opioides mayores se consideran fundamentalmente debidas a un déficit de conocimiento por médicos, farmacéuticos y pacientes. Además, persisten ciertos mitos y temores frente a los opioides; entre ellos, el más común es el miedo al desarrollo de dependencia, completamente injustificado, ya que con un uso adecuado, el riesgo de adicción es prácticamente nulo (16).

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS GENERALES

El tratamiento del dolor se basa en el empleo de analgésicos seleccionados de acuerdo con su eficacia, es decir la capacidad del fármaco para conseguir la analgesia. La potencia analgésica se refiere al efecto conseguido por unidad de dosis administrada, y permite estimar la equivalencia entre las dosis de diferentes analgésicos, a efectos de su sustitución. En cuanto al techo farmacológico, indica a partir de que dosis dada (considerada la máxima) no se obtiene mayor efecto analgésico; los opioides mayores son los únicos analgésicos que no presentan techo farmacológico (18).

Los analgésicos deben administrarse de forma regular; pautada a horas preestablecidas, y no a demanda, tratando de prevenir la aparición del dolor, utilizando dosis correctas e individualizadas para cada paciente, a intervalos

adecuados para su duración (10,12,15,19,20,21), considerando que (12,19):

- La vía oral se considera de elección.
- La utilización simultánea de 2 medicamentos del mismo escalón no supone ningún beneficio, con excepción de los analgésicos de rescate.
- No se recomienda la combinación de fármacos del 2º y 3.º escalón, ya que al tener el mismo mecanismo de acción, se potenciarían los efectos adversos. La única excepción sería utilizar un opioide potente para controlar el dolor junto a la codeína para tratar la tos seca resistente a otros tratamientos.
- Además de la pauta fija, para el control del dolor basal, se pueden utilizar dosis de rescate empleando formas de liberación rápida.
- Se deben prevenir y tratar precozmente los efectos secundarios más frecuentes de los opioides, mediante la administración de laxantes y/o antieméticos.
- Al inicio del tratamiento y para establecer la dosis, es preferible utilizar opioides de liberación rápida; una vez establecida ésta, puede administrarse una formulación de liberación prolongada.
- Aunque el desarrollo de tolerancia, con tolerancia cruzada incompleta, es posible; raramente tiene relevancia clínica, y resulta difícilmente distinguible de la necesidad de aumentar la dosis del opioide por el progreso de la enfermedad. La tolerancia a la depresión respiratoria se instaura más rápidamente cuando es provocada por el propio dolor, y por tanto permite, con incrementos graduales, aumentar la dosis sin riesgo excesivo.
- El desarrollo de dependencia a los opioides es poco frecuente, salvo en pacientes con antecedentes de abuso previo, y el riesgo de que aparezca no debe ser considerado un motivo para no utilizarlos.
- En cuanto a la rotación, el cambio de un opioide a otro puede estar indicado, cuando: hay efectos adversos graves, aparece rápida tolerancia e incremento de dosis o no muestra efectividad a dosis altas; si bien, no debe realizarse para evitar efectos adversos leves.

DOLOR LEVE - 1.º ESCALÓN

Pueden utilizarse el paracetamol y AINEs, sin que se disponga de evidencia de que existan diferencias de eficacia (10,12,19,20). El ácido acetilsalicílico, ibuprofeno y diclofenaco se consideran de elección para tratar el dolor leve producido por metástasis óseas. Todos los anteriores analgésicos presentan techo analgésico (19).

El tratamiento crónico con AINEs puede provocar la aparición de úlcera y

hemorragia digestiva (19), por lo que se recomienda aplicar protección gástrica (4,20). Se debe evitar la asociación de dos AINEs, así como superar la dosis máxima, ya que entrañaría riesgos sin ventajas en cuanto a eficacia (12).

El metamizol es utilizado en nuestro medio, considerándose particularmente útil frente a dolores viscerales por su actividad espasmolítica (19); no obstante, su uso no se menciona en la bibliografía internacional, probablemente por carecer de respaldo de evidencia científica.

DOLOR MODERADO - 2.º ESCALÓN

Se recomienda utilizar los opioides débiles o menores: codeína y tramadol y dihidrocodeína (13,19). Presentan techo analgésico, y están indicados para tratar el dolor moderado que no responde a los AINEs; pudiendo asociarse a éstos, y a otros fármacos coadyuvantes, en caso de necesidad (19), siendo escasos los estudios a largo plazo que respaldan una eficacia superior de la terapia combinada respecto a la monoterapia (12).

La codeína al metabolizarse en el sistema microsomal hepático, puede variar en su biotransformación de un individuo a otro, por lo que su efecto analgésico y toxicidad no son fácilmente predecibles (12). La codeína y dihidrocodeína producen como efecto adverso un importante estreñimiento, por lo que será necesario asociar laxantes (4). En la actualidad en nuestro país, los medicamentos comercializados que contienen dihidrocodeína tienen presentación como antitusígeno (22) lo que dificulta su dosificación como analgésico.

El tramadol, además de ser un agonista opioide, actúa bloqueando la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel presináptico. Al parecer su uso provoca menos estreñimiento que la codeína (4) y su perfil de efectos adversos se considera más favorable que el de los demás opioides; si bien, puede asociarse –en situaciones muy puntuales– a la aparición de efectos adversos graves dosis-dependientes, convulsiones, alteraciones psiquiátricas graves o síndromes serotoninérgicos (12). Se presenta en forma de solución y gotas, lo que permite iniciar el tratamiento a dosis muy bajas, mejorando la tolerabilidad a los efectos adversos (19). Puede ser de utilidad establecer la dosis eficaz con formas de liberación rápida pasando posteriormente a formas de liberación prolongada (4).

DOLOR INTENSO - 3.º ESCALÓN

Para el dolor grave o intenso se propone el uso de analgésicos opioides mayores o potentes, como son: morfina, fentanilo, oxycodona (12) e hidromorfona

(13). La morfina se continúa considerando de elección (12,13,19,23) por su eficacia, flexibilidad de empleo y coste. La elección de una alternativa podría estar justificada cuando se presente intolerancia a la vía oral (nauseas y vómitos); aparición de ciertos efectos adversos (agitación, confusión, acumulación de metabolitos por insuficiencia renal); o, en su caso, por la preferencia del paciente por otra vía de administración más confortable (transdérmica). No obstante, la sustitución de la morfina motivada por un mal control del dolor, resulta poco frecuente y/o controvertida (12).

La dosis óptima para iniciar la administración de un opioide viene determinada por los requerimientos analgésicos previos, particularmente para opioides potentes, debería ser la mínima necesaria para conseguir un adecuado control del dolor. Utilizándose a intervalos fijos, aumentando la dosis gradualmente hasta alcanzar una analgesia adecuada, administrándolos antes de que desaparezca totalmente el efecto de la dosis previa. Cuando sea necesario administrarlos a dosis altas, es recomendable la supervisión de un experto en el tratamiento del dolor o en cuidados paliativos. Debe evitarse la posible prescripción de fármacos opioides por distintos profesionales, que sucede a veces en estos pacientes (13).

Tanto la morfina como la oxiconona están disponibles en formas de liberación rápida y prolongada. Las de liberación rápida se utilizan al inicio de la fase de establecimiento de la dosis óptima (titulación), así como para el tratamiento del dolor irruptivo. En la primera indicación, se administra cada 4-6 horas, con un aumento gradual hasta alcanzar la dosis óptima de mantenimiento. Una vez individualizada puede pasarse a la administración de una forma de liberación prolongada, vigilando la persistencia de la eficacia así como la tolerabilidad del tratamiento (12).

La disponibilidad de fentanilo y buprenorfina en formas de administración transdérmica (parches) ha favorecido -quizá más de lo debido- su utilización, como alternativa a la morfina. No se dispone de estudios comparativos entre ellos y faltan datos comparativos respecto a las demás formulaciones. Su uso por vía transdérmica se recomienda sólo para el tratamiento de pacientes con dolor estable y dificultad para ingerir (disfagia, vómitos), y en los que no toleran la morfina oral (12).

La prescripción de morfina, fentanilo, oxiconona e hidromorfona, requiere receta oficial de estupefacientes, que debe acompañar a la receta ordinaria de la entidad aseguradora correspondiente (22). Se pueden prescribir hasta cuatro envases del mismo opioide o tratamiento para 30 días, en una sola receta de estupefacientes, adjuntando una sola receta ordinaria.

MORFINA

La morfina, alcanza su máximo efecto analgésico a la hora de su administración, con una duración de acción de unas 4 horas. A diferencia de los fármacos del 1º y 2º escalón no tiene techo analgésico (19).

Morfina oral: Cuando tras seguir tratamiento con los fármacos del 1º y 2º escalón a dosis máximas no se obtenga una respuesta adecuada, se iniciará el tratamiento con morfina de liberación rápida a dosis de 5-10 mg oral cada 4h (60 mg/d) (12,13); o bien, 30 mg cada 12 h con formulaciones de liberación prolongada, pautando siempre dosis de rescate de 10 mg, tantas como sean necesarias. La situación del paciente se valorará cada 24-48 horas (10,19).

En los pacientes pediátricos, las dosis iniciales de morfina de liberación rápida recomendadas, administradas cada 4 horas, son: 80 mcg/Kg para niños de 1-12 meses; 200-400 mcg/Kg para los de 1-2 años; 200-500 mcg/Kg para los de 2-12 años; y 5-15 mg para los de 12-18 años de edad (13).

La variabilidad en la biodisponibilidad oral de la morfina (15-64%), explica la amplia variabilidad en la dosis analgésica de los pacientes con cáncer, que varía de 5 a 100 mg cada 4 horas. No obstante, la mayoría no precisan dosis superiores a 200-300 mg/d de morfina oral. Durante la fase de titulación, la dosis empleada cada 4 horas se empleará como tratamiento de rescate del eventual dolor irruptivo, pudiendo administrarse cada hora. La dosis total diaria de morfina (dosis ordinaria + dosis de rescate) debería revisarse cada día, para ajustar la dosis de cada 4 horas, teniendo en cuenta la morfina de rescate utilizada. Puede administrarse una dosis adicional de morfina oral de administración rápida (13).

Tras conseguir un control aceptable del dolor se calculará la nueva dosis diaria, sumando las dosis de rescate utilizadas en 24 h. La dosis diaria calculada se puede sustituir por una forma de liberación prolongada, manteniendo la misma dosis total de morfina en 24 horas (dosis diaria total/2 = dosis para cada 12 h) (10,19).

En ocasiones se utiliza una formulación de liberación prolongada al inicio del tratamiento con morfina. No obstante, su comienzo de acción más lento y el posterior efecto pico de éstas dificultan el ajuste apropiado durante la fase de titulación. En el caso de recibir tratamiento con formas de liberación rápida y para cambiar a una formulación prolongada, habría que triplicar la dosis normal administrada cada 4 horas, si se administra cada 12 horas, o multiplicarla por seis si es cada 24 horas. Durante esta fase de sustitución los pacientes recibirán tratamiento con morfina oral rápida como apoyo y frente al dolor irruptivo,

con una dosis de 1/6 de la dosis diaria total de morfina (13).

Los efectos adversos de la morfina son conocidos, predecibles y controlables; y tratándolos, rara vez impiden su utilización. Se suele desarrollar tolerancia a ellos, excepto al estreñimiento que resulta el más frecuente. Se recomienda la utilización de laxantes de tipo osmótico (lactulosa, lactitol) y/o estimulantes (senósidos) (13,19). Aunque las nauseas y vómitos se presentan en 2 de cada 3 pacientes, suelen desaparecer a los pocos días de iniciar tratamiento. Para aliviarlos resulta de utilidad haloperidol (2,5 mg nocturnos) o metoclopramida (10-20 mg cada 8 h) (19). La somnolencia suele ser frecuente al inicio, desapareciendo al cabo de 3-5 días (13,19). Deben evitarse los fármacos que potencien el efecto sedante (benzodiazepinas); el metilfenidato puede ser útil caso de elevada somnolencia. La sequedad de boca mejora con una buena higiene bucal y evitando asociar fármacos con efectos anticolinérgicos; el prurito, se trata con antihistamínicos (hidroxicina 25 mg/noche) (19).

La depresión respiratoria es excepcional cuando se utiliza la morfina como analgésico por vía oral a la dosis correcta. La dependencia física sólo se produce cuando se interrumpe bruscamente su administración, o se administra un antagonista opioide. En caso de ser necesario reducir la dosis, se hará de forma escalonada (de un 15-20% al día) (19), o de forma gradual durante 2-4 semanas (13). La tolerancia al efecto analgésico no reviste relevancia clínica, en caso de desarrollarse se aumentará la dosis hasta conseguir una analgesia satisfactoria (19).

Morfina subcutánea: Cuando no sea posible utilizar la vía oral (agonía, imposibilidad para deglutir, delirio, etc.) la vía de elección es la subcutánea (SC) (13,19), pudiendo administrarse en forma de bolos, o en infusión continua. La vía SC asimismo, permite la administración de otros fármacos para potenciar la analgesia o para paliar otros síntomas (19).

ALTERNATIVAS A LA MORFINA

En torno al 10-30% de los pacientes, el tratamiento con morfina oral no es eficaz por un bajo efecto analgésico o la aparición de efectos adversos inaceptables. Aunque con frecuencia se cambia a otro opioide, esta estrategia puede no resultar útil (13). En un estudio prospectivo, el 20% de los pacientes con cáncer precisaron dos o más cambios de opioide hasta alcanzar un resultado satisfactorio (13,23). Los pacientes candidatos a recibir tratamiento con un opioide alternativo deberían ser referidos, a un especialista en dolor oncológico (13). La tabla 2 presenta la equivalencia aproximada de dosis de los opioides; la tabla 3 mues-

EQUIVALENCIA APROXIMADA DE DOSIS* DE LOS OPIOIDES

Morfina oral	30-60 mg	90 mg	120-150 mg	200 mg
Morfina parenteral	10-20 mg	30 mg	40 mg	80 mg
Dihidrocodeína oral	120-240 mg	360 mg		
Fentanilo transdérmico (a)	25 mcg/h	50 mcg/h	75 mcg/h	100 mcg/h
Oxicodona	20 mg	60 mg	80 mg	160 mg
Hidromorfona prolongada (b)	6-12 mg	18 mg	24-30 mg	40 mg
Buprenorfina parenteral	0,3-0,6 mg	0,9 mg	1,2 mg	2,4 mg
Buprenorfina transdérmica	35 mcg/h	52,5 mcg/h	70 mcg/h	2x70 mcg/h
Buprenorfina sublingual	0,4-0,8 mg	1,2 mg	1,6 mg	3,2 mg
Tramadol oral	150-300 mg	450 mg	600 mg	
Tramadol parenteral	100-200 mg	300 mg	400 mg	

* dosis en 24 h, excepto cuando se indica lo contrario

(a): cada 48-72 horas

(b): disponible para administración única cada 24 h; pendiente de comercialización.

Tabla 2. (Información de 10,15,27).

tra la disponibilidad comercial en España de morfina y sus alternativas.

Fentanilo

El fentanilo presenta un efecto analgésico 80 veces más potente que la morfina y está disponible en formas de administración transdérmica y oral transmucosa (OT, "chupón"). Ésta última, presenta un inicio de acción de unos 15 minutos, lo que puede ser de utilidad para tratar los episodios de dolor irruptivo en pacientes previamente tratados con opioides (13,19,24).

El fentanilo transdérmico –"parches"– puede utilizarse como alternativa a la morfina oral, habiéndose propuesto entre sus ventajas, una menor incidencia de efectos adversos y su administración más cómoda (1 parche cada 72 horas). Sin embargo, presenta un inicio de acción más lento, obligando a cubrir las necesidades analgésicas durante la fase inicial (12-15 h); así como, una acción residual –que persiste hasta 17 h o más– tras retirar el parche, que constituye un inconveniente en caso de toxicidad (13,19). Se dispone de algunos datos que indican la necesidad de una frecuencia de administración inferior a 72 horas, para alcanzar una analgesia eficaz con esta forma de administración (12).

En pacientes sin tratamiento previo con opioides potentes, se aplicará un "parche" de 25 mcg/h cada 72 horas, pautando rescate con morfina oral de liberación rápida (15% de la dosis equivalente de morfina) o fentanilo OT. En el caso de pacientes tratados con morfina, se convertirá la dosis de morfina oral diaria en la equivalente de fentanilo (tabla 2). El parche se aplicará con la última dosis de morfina de liberación prolongada, ya que tarda unas 12 horas en iniciar el efecto. Es necesario pautar rescate con morfina oral o fentanilo OT (10,19).

Si pasados 3 días de iniciado el tratamiento no se alcanza una analgesia adecuada, o se han empleado más de 3 dosis de rescate al día, se aumentará la dosis en 25 mcg/h, y así sucesivamente hasta alcanzar la dosis eficaz. Es importante realizar una rotación de las zonas de aplicación, ubicando los parches en zonas limpias, secas y poco pilosas. En caso de hipertermia, o exposición a fuente de calor, puede aumentar la liberación del fármaco (19).

A raíz de algunos casos de muerte y sobredosificación de fentanilo transdérmico, la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. publicó una alerta recomendando utilizar la menor dosis analgésica y contraindicando su uso en el dolor de corta duración, no constante, o postoperatorio. Recomendando tan sólo su uso en pacientes que toleran los opioides, y en los que el dolor no se controla adecuadamente con analgésicos de duración más corta. Asimismo, se deberá vigilar la posible aparición de signos de sobredosis (dificultad respiratoria, cansancio, somnolencia o sedación extrema, etc.); el aumento de la temperatura corporal; y, evitar las interacciones –con alcohol, sedantes y otros medicamentos– que aumentan sus efectos (25).

MORFINA Y OPIOIDES ALTERNATIVOS DISPONIBLES EN ESPAÑA

Principio Activo	Disponibilidad comercial
Morfina	Morfina genérico ^{O, OP, I} MST Continus® ^{OP} Oramorph® ^O Skenan® ^{OP} Sevredol® ^O
Alternativas a Morfina	
Dihidrocodeína	Paracodina® ^{O (*)} Tosisdrin® ^{O (*)}
Buprenorfina	Buprex® ^{O, I} Transtec® ^{TD}
Fentanilo (OTC)	Actiq® ^{OT} Durogesic Matrix® ^{TD} Fentanilo genérico ^{TD} Fentanest® ^I Thalamonal® ^I
Hidromorfona	Jurnista® ^{OP (**)}
Metadona	Metasedin® ^O
Oxicodona	Oxycontin® ^{OP} Oxynorm® ^O
Tramadol	Adolonta® ^{O, OP, I} Ceparidin® ^{O, OP} Dolodol® ^{O, OP} Dolpar® ^{O, OP} Pazital® ^O Pontalsic® ^O Sofrodol® ^O Tioner® ^{O, OP} Tradonal® ^{O, OP} Tralgiol® ^{I, R} Tramadol genérico ^{O, OP, I, R}

O: oral liberación normal

OP: oral liberación prolongada

OT: oral transmucoso ("chupón")

I: Inyectable

R: Rectal

TD: transdérmico ("parche")

(*) Presentación de antitúsígeno

(**) Autorizado, pendiente de comercialización

Tabla 3. Tomada de 22.

Buprenorfina

Disponible en "parches" de administración transdérmica, para cada 72 horas; y en comprimidos de absorción sublingual, como tratamiento de rescate (19). Aunque está indicada para tratar el dolor moderado e intenso (13), sólo se considera útil para tratar el dolor de intensidad moderada (19). No está establecida su eficacia respecto a la morfina oral. La duración de su efecto es de unas 6-8 h, presentando la buprenorfina transdérmica una potencia aproximadamente la mitad que el fentanilo transdérmico, a igual dosis (13). Su uso se asocia a una elevada incidencia de náuseas y vómitos, y tiene techo analgésico (19). Algunos autores proponen la administración transdérmica en los pacientes con insuficiencia renal que no toleran el tratamiento con morfina oral (12).

Oxicodona

Es un analgésico aproximadamente el doble de potente que la morfina (19,23), estando disponible en formas de liberación rápida y prolongada para su administración cada 12 h (22). Se propone como ventaja su baja incidencia de alucinaciones, prurito y náuseas y su eficacia probada en diversos ensayos controlados, sobre dolor neuropático; y como inconveniente, su mayor incidencia de estreñimiento (19). Los ensayos clínicos controlados no muestran ventajas significativas sobre la morfina en términos de eficacia y tolerabilidad (13,26). Cuenta con menor experiencia de uso en nuestro medio, aunque con larga tradición en otros países.

Hidromorfona

Se trata de un analgésico opioide unas 7,5 veces más potente que la morfina y con una farmacocinética similar (13). Recientemente se ha comercializado en nuestro país una forma de liberación prolongada, para su administración cada 24 h, para el tratamiento del dolor intenso (27). No se han publicado los ensayos clínicos controlados aportados para su autorización, por lo que por el momento no es posible evaluar su aportación.

Metadona

Presenta un efecto analgésico y un perfil de efectos adversos similares a la morfina. Su farmacocinética es compleja, variando entre individuos (13), y presenta una prolongada vida media que comporta un elevado riesgo de acumulación (13,19), pudiendo registrarse concentraciones tóxicas. La FDA aconseja restringir su empleo por personal especializado como alternativa última a los opioides potentes (13). Se considera que puede ser de utilidad para pacientes con dolor mixto (con componente neuropático) y en los que es necesario realizar una rotación de opioides por aparición de efectos adversos graves (estreñimiento grave, neurotoxicidad) (19).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES

Como ya se ha comentado anteriormente, los efectos adversos asociados al tratamiento con opioides son conocidos y pueden ser controlados o mitigados. Los vómitos son generalmente pasajeros, apareciendo al inicio del tratamiento, especialmente en personas mayores. Pueden evitarse administrando metoclopramida oral (10-20 mg x 3) o haloperidol oral en dosis única durante las primeras 48-72 horas de tratamiento. El estreñimiento aparece siempre, en mayor o menor grado, y debe controlarse asociando una dieta adecuada a uno o varios laxantes: lactulosa o lactitol, senósidos, parafina líquida o bisacodilo (18).

La somnolencia suele ser transitoria, apareciendo al inicio del tratamiento. Si persiste, debería reducirse la dosis un 30-50% durante unos días o asociar metilfenidato 5-10 mg en el desayuno. Si no cede, debería considerarse la sustitución del opioide. Al inicio del tratamiento pueden aparecer alucinaciones, que suelen desaparecer con el tratamiento continuado; si no se resuelven, considerar la reducción de la dosis en un 30-50% o cambiar de opioide (18).

El síndrome de neurotoxicidad opioide cursa con desarrollo de mioclonías y/o delirio, y/o alucinaciones (generalmente, táctiles). Aparece tras tratamientos prolongados, con cualquier opioide. Su tratamiento consiste en la sustitución del opioide; en este sentido, la metadona suele ser utilizada por su menor riesgo de neurotoxicidad al no presentar metabolitos tóxicos. Antes de considerar los opioides como responsables de la aparición de delirio, debe descartarse entre otras causas, el tratamiento con benzodiazepinas, antidepresivos, deshidratación, infecciones, alteraciones de la función renal hepática, etc. (18).

Las mioclonías aparecen en presencia de insuficiencia renal, cuando se usan dosis muy elevadas, en pacientes tratados con morfina, oxicodona y tramadol. Pueden presentarse en el contexto de un síndrome de neurotoxicidad opioide junto con delirio. Si éstas son intensas, o se presentan en el contexto de dicho síndrome (delirio y/o alucinaciones), debe cambiarse el opioide; también pueden responder al tratamiento con valproato o gabapentina a dosis bajas (18).

Ante la aparición de manifestaciones de hipertermia debe investigarse la posibilidad de intoxicación por fentanilo o buprenorfina (18).

La depresión respiratoria resulta poco frecuente en pacientes que reciben tratamientos prolongados (desarrollan rápidamente tolerancia a la misma), o con las formulaciones orales y transdérmicas. Puede estar presente cuando se

realizan sustituciones de un opioide por otro o se asocian altas dosis de varios opioides. En caso de aparecer, si no existe compromiso respiratorio grave (somnolencia y bradipnea, sin retención de carbónico), se debe administrar oxígeno y reducir la dosis del opioide en un 50%. Si existe compromiso respiratorio (coma y bradipnea, con retención de carbónico e hipoxemia), se debe administrar naloxona a dosis bajas (0,1-0,2 mg, cada 15-45 min, según necesidad) para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia grave con delirio hiperactivo, descontrol grave del dolor o edema pulmonar no carcinogénico. Si la depresión respiratoria fuera producto de un tratamiento con fentanilo transdérmico, se administra naloxona (0,05-0,4 mg/h en perfusión SC o IV), titulando la dosis según respuesta (18).

DOLOR IRRUPTIVO

Aunque se consiga un control adecuado del dolor mediante el empleo de analgesia pautada, los pacientes pueden sufrir episodios de agravamiento del dolor, por lo que debe emplearse analgesia adicional para estas crisis de dolor irruptivo (20), utilizando como tratamiento inmediato, un opioide de acción rápida. Se pueden utilizar tres opciones: morfina oral de liberación rápida; oxicodona de liberación rápida; y fentanilo OT. Los escasos estudios controlados disponibles muestran una equivalencia en eficacia y tolerabilidad de las distintas opciones; si bien, la vía OT suele ser preferida por el paciente (12).

Cuando se utiliza morfina oral rápida, las dosis de rescate se deben pausar en función del opioide de base, pudiendo repetirse cada 2-3 horas. En los pacientes tratados con morfina de liberación prolongada, la dosis de rescate con morfina oral rápida es 1/6 de la dosis total de morfina en 24 horas. Mientras que, en los tratados con fentanilo transdérmico, se calcula la dosis equivalente entre fentanilo y morfina de liberación prolongada y después se calcula 1/6 de esa dosis (50 mcg/h de fentanilo transdérmico equivale a 100 mg/d de morfina prolongada, por lo que la dosis de rescate sería de 15 mg de morfina oral rápida) (4).

El fentanilo OT, por su farmacocinética, ha sido propuesto como tratamiento de elección de los episodios de dolor irruptivo en pacientes bajo tratamiento previo con opioides. La dosis óptima en cada paciente no puede ser prevista, por lo que requiere titulación (20,24) y no guarda relación con la dosis utilizada del opioide de base. Se recomienda una dosis inicial de 200 mcg, y valorar la respuesta a los 30 minutos, administrando una dosis de 200 mcg si persiste el dolor. Si esta segunda dosis

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Normas de manejo global del dolor oncológico

1. Evaluación periódica del dolor con escala EVA
2. Uso de la vía oral (mientras sea posible). Alternativa: transdérmica.
3. Analgesia pautada y horaria (prevención del dolor).
4. Asociación de analgésicos según escalera analgésica de la OMS.
5. Uso de fármacos coadyuvantes según la variedad de dolor. Neuropático: antiepilépticos / antidepresivos; metástasis óseas: corticoides (dexametasona).
6. Analgésico de rescate (para las crisis de dolor irruptivo).
7. Rotación de opioides por efectos adversos o tolerancia marcada con un opioide.
8. Si ocurre tolerancia a la vía oral, pasar a subcutánea / intravenosa.
9. Evaluación y apoyo del componente psicológico (distrés del paciente o antecedentes).
10. Consulta especializada si es precisa: Unidad del dolor / Unidad de paliativos

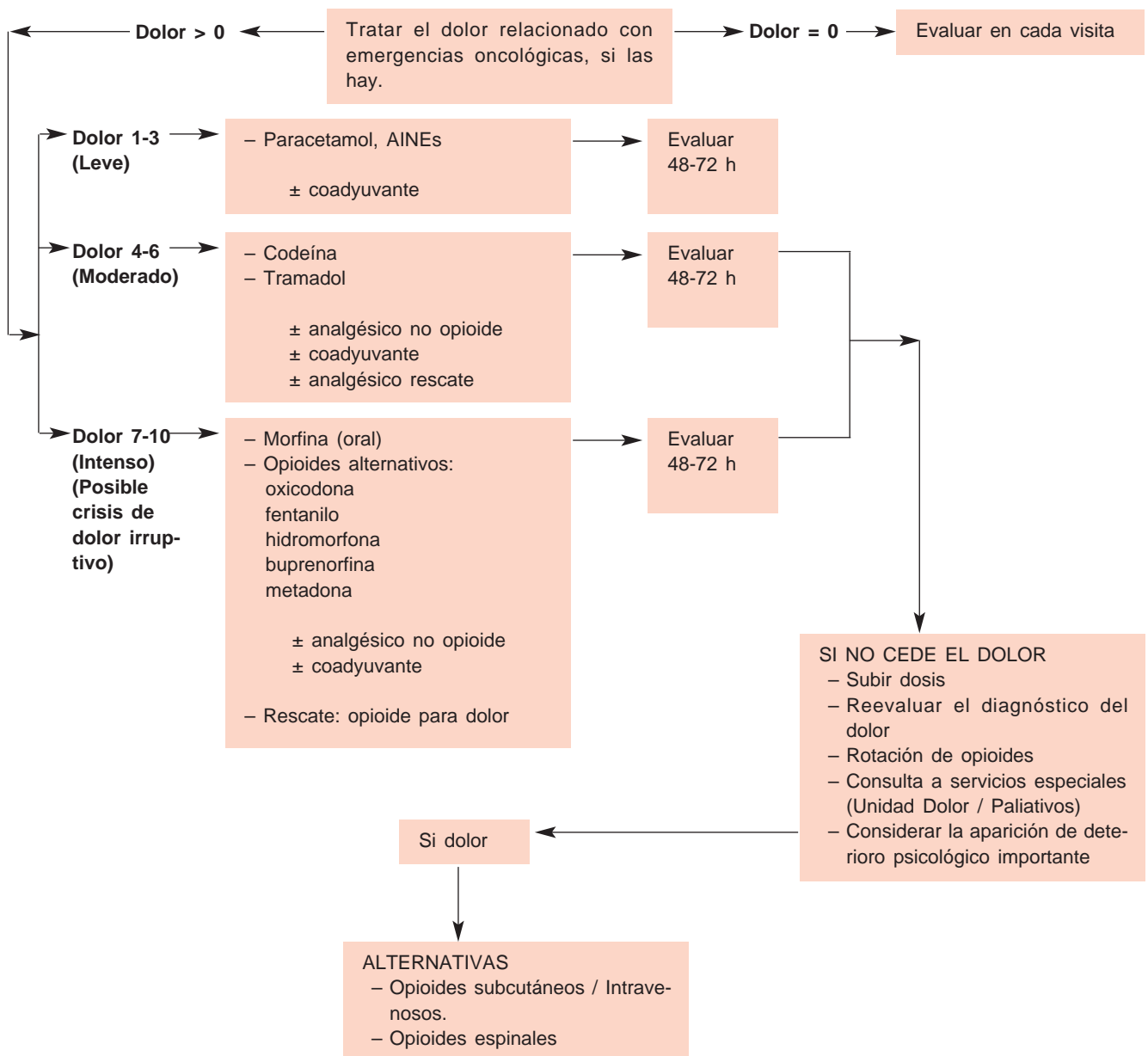


Figura 2. Modificado de 15.

resulta eficaz, se debe utilizar una dosis de 400 mcg ante un nuevo episodio de dolor irruptivo (4). No se deberían administrar más de 4 unidades de fentanilo OT diarias (24).

DOLOR NEUROPÁTICO

La utilización de opioides para tratar el dolor neuropático ha sido ampliamente debatida, existiendo informes que sugie-

ren su utilidad (23). Los síndromes de dolor neuropático en el cáncer son muy poco frecuentes, y en general se consideran resistentes a la morfina y en menor grado al tramadol y oxiconona. No obs-

tante, esta resistencia suele ser parcial, justificando una tentativa terapéutica con opioides (12), que se suelen asociar a otros fármacos coadyuvantes, como anti-depresivos y antiepilépticos (23).

CONCLUSIONES

- El dolor afecta hasta el 80% de los pacientes con cáncer en fase avanzada, pudiendo ser controlado en la gran mayoría de los casos, aplicando la estrategia de la escalera analgésica de la OMS.
- Los analgésicos deben administrarse de forma pautada, a dosis correctas, individualizadas y a intervalos, siendo la vía oral de primera elección.
- En nuestro medio parece existir un déficit en la utilización de analgésicos opioides para conseguir un control adecuado del dolor en los pacientes con cáncer.
- La morfina continúa considerándose el opioide de elección para tratar el dolor moderado-intenso por su eficacia, flexibilidad de empleo y coste. Sus efectos adversos son conocidos, predecibles y controlables, y tratándolos, rara vez impiden su utilización.
- Cuando para tratar el dolor intenso no sea posible utilizar morfina, existen opioides alternativos –en formulacio-

nes de liberación rápida y prolongada, para distintas vías de administración– que permiten un control adecuado del dolor en la mayoría de los pacientes.

- En cuanto a la utilización de opioides mayores, sus efectos adversos, el temor a la aparición de dependencia y las limitaciones de su prescripción como estupefacientes, no deberían representar un obstáculo para realizar un tratamiento correcto de los pacientes con dolor oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS: Alivio del dolor en el cáncer. Ginebra, 1987.
2. Cancer Pain. Treatment guidelines for patients. 2001. NCCN & American Cancer Society.
3. European Society For Medical Oncology. ESMO minimum clinical recommendations for the management of cancer pain. Ann Oncology 2005; 16(suppl 1): i83-5.
4. SemFYC. Grupo de Trabajo de Cuidados Paliativos. Guía de consulta rápida. Manejo del dolor relacionado con el cáncer. Barcelona: SemFYC. 2006.
5. Cancer pain. MD Anderson Cancer Center. Disponible en: <http://www.mdanderson.org/>
6. Estupefacientes: Prescripción y dispensación. Bol Ter Andal Monogr 1994. nº5.
7. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
8. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd. Ed. Geneva: World Health Organization, 1996.
9. Gálvez R. Guía práctica. Manejo e indicaciones de los opioides en el tratamiento del dolor extrahospitalario. Madrid: Entheos. 2004.
10. Silva M et al. Manejo del dolor oncológico. Disponible en http://www.fisterra.com/guias2/dolor_oncologico.asp
11. International Association for the Study of Pain. Time to modify the WHO analgesic ladder? Pain Clin Updates 2005; 13(5): 1-4.
12. Favero A. Dolore oncológico. Per un corretto impiego dei farmaci oppiacei. Inf Farm 2005; 29(3): 67-9.
13. Opioid analgesics for cancer pain in primary care. Drug Ther Bull 2005; 43(2): 9-12.
14. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84(5): 587-93.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Guidelines in Oncology. Adult cancer pain. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp?button=I+Agree
16. Encuesta uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico en España. Disponible <http://www.sedolor.es/noticia.php?id=28>
17. SED: Más del 60% de los pacientes con dolor crónico no oncológico no tiene su dolor controlado. <http://www.icomem.es/noticias.php?do=extend&idcont=1058>
18. Benítez-Rosario MA. Tratamiento del dolor oncológico somático. Consideraciones prácticas. Fundación Canaria de Cuidados Paliativos CANPAL. Enero 2006. Disponible en: www.paliativos-canarias.org
19. Flor García A et al. Tratamiento farmacológico en los cuidados paliativos. Bol Farmacoter Castilla-la Mancha 2005; 6(2):1-8.
20. Prodigy Guidance. Palliative care - pain. Disponible en: http://www.prodigy.nhs.uk/palliative_care_pain/extended_information/management_issues
21. Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Guía de Cuidados Paliativos. Disponible en <http://www.secpal.com/guiacp/guiacp.pdf>
22. Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos@ 2007 abril.
23. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. Br Med J 2005; 331: 825-9.
24. Torrejón González M et al. Uso de fentanilo en pacientes oncológicos terminales. ¿Está justificado su amplio uso? Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 69-73.
25. Alert for Healthcare Professionals. Fentanyl Transdermal System (marketed as Duragesic). FDA Alert [07/2005]: Narcotic Overdose and Death. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fentanyl/HCP.htm>
26. Oxiconona. Fich Noved Ter 2005; nº1.
27. Ficha técnica de Jurnista (hidromorфона). Sep 2006.



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCION

REDACTOR JEFE: José M^o Recalde Manrique.
SECRET. REDACCION: Antonio Matas Hoces.
REDACCION CADIME: Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCION: Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, José A. Durán Quintana, Javier Galiano Martínez, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antiniolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.^a Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, M.^a Dolores Muriello Fernández, José María Navarro Mari, Pablo Panero Hidalgo, Julio Romero González, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre, Juan Tormo Molina, Concepción Verdú Camarasa.
DISEÑO GRAFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICION: Portada, S.L. Granada.
IMPRESION: Copartgraf, S.Coop And. Granada.