

La rotación de opioides es un procedimiento habitual en el manejo del dolor difícil. En el cambio de un opiode a otro hay que tener en cuenta diversos factores farmacológicos y clínicos y no sólo la realización de un cálculo matemático. En esta nueva edición del "Manual de Rotación de Opioides en el Paciente Oncológico" se muestra una revisión detallada de esta herramienta terapéutica, manteniendo el carácter práctico de la primera edición.

Con el aval científico de la
Sociedad Española de Cuidados Paliativos



Sociedad Española de Cuidados Paliativos



PLX-190102



MANUAL DE ROTACIÓN DE OPIOIDES EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

J. González-Barboteo
J. Julià-Torras
G. Serrano-Bermúdez
J. Porta-Sales

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

ICO
Institut Català d'Oncologia

MANUAL DE ROTACIÓN DE OPIOIDES

EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

2ª edición

J. González-Barboteo
J. Julià-Torras
G. Serrano-Bermúdez
J. Porta-Sales

Institut Català d'Oncologia

MANUAL DE ROTACIÓN DE OPIOIDES

EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

2ª edición

Título original: **Manual de Rotación de Opioides en el Paciente Oncológico (2ª Ed)**

© Copyright Contenidos: Autores

© Copyright Edición 2019: GRÜNENTHAL PHARMA S.A.

ISBN: 978-84-17524-29-6

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin el permiso escrito de los titulares del copyright.

“Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con GRÜNENTHAL PHARMA S.A., patrocinador de la obra”.

Edita: Canal Editorial

Avda. de Europa 16, chalet 13

28224 Pozuelo de Alarcón. Madrid.

*“Nada está perdido mientras
haya ilusión por encontrarlo”*

S. Agustín (De Musica)

MANUAL DE ROTACIÓN DE OPIOIDES

EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

2ª edición

PRESENTACIÓN

Es un placer poder presentarles la segunda edición del *Manual de Rotación de Opioides en el paciente oncológico* dirigido y coordinado por profesionales del Instituto Catalán de Oncología (ICO).

El ICO, desde su creación en el año 1995, adopta el modelo de Comprehensive Cancer Center. Es, por lo tanto, un instituto público y monográfico en cáncer que integra, dentro de su misma organización, la prevención, la asistencia, la investigación y la formación especializada en cáncer. Esto lo convierte en el único centro de estas características en Cataluña y uno de los pocos que existen en el resto del Estado español.

Otro aspecto que cabe destacar es su metodología en la atención al final de la vida. Un buen ejemplo de ello es la creación del 'Observatorio QUALY' para promocionar la calidad en la atención paliativa y la designación, posteriormente, como centro colaborador de la Organización Mundial de la salud (OMS) para programas públicos de cuidados paliativos en el año 2008, un reconocimiento que se renovó en 2012.

En esta segunda edición de este manual se recoge el conocimiento y la experiencia de nuestros profesionales, en el ámbito de los cuidados paliativos, y sobre todo es un reflejo de los valores de la institución que nos hacen estar siempre al lado de nuestros pacientes para poderlos aportar las mejores decisiones terapéuticas.

No me gustaría acabar esta breve introducción sin agradecer y reconocer el trabajo que han realizado el equipo multidisciplinar que ha colaborado en la elaboración de este manual y, lo más importante, el trabajo que realizan diariamente con todos los pacientes ofreciéndoles el trato más humano y cálido tal como reza uno de nuestros valores: "Calidad y calidez".

Dra. Candela Calle

Directora general del Instituto Catalán de Oncología

PRÓLOGO

El desarrollo y la implementación de los recursos de cuidados paliativos han sido desiguales en España. Este hecho no ha evitado que el abordaje científico sobre el bienestar del paciente y su familia esté en auge.

Los profesionales de cuidados paliativos mantienen, y que por mucho tiempo así sea, el liderazgo en la ciencia del cuidar, que también es ciencia. Son los responsables de promover acciones que disminuyan el sufrimiento añadido, en aquellas situaciones donde la vida está amenazada por una enfermedad como el cáncer que genera múltiples síntomas, siendo el dolor uno de ellos.

Por esto, el realizar una segunda edición del Manual ICO Rotación de Opioides se justifica por diferentes motivos:

- El primero, como consecuencia del dinamismo científico, que implica la actualización de conocimientos relacionados con la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del dolor oncológico.
- El segundo motivo se debe al consenso aportado en la primera edición del Manual, que ha permitido utilizarlo como una herramienta de trabajo en la práctica diaria siendo también el objetivo de esta nueva edición.
- El tercer motivo, es fruto del feedback recibido por el nivel de satisfacción de los profesionales que lo consultaron.
- El último de los motivos es disponer del Instituto Catalán de Oncología (ICO) como centro monográfico de cáncer, que tiene como obligación moral, la promoción de la difusión del conocimiento mediante colaboraciones, en este caso sobre los opioides.

Esta segunda edición del Manual es una consecuencia del análisis exhaustivo de la bibliografía sobre el tema, que permite discernir sobre estrategias de tratamiento más eficaces y eficientes, más seguras y accesibles, con la finalidad de ofrecer al paciente la mejor pauta de tratamiento en cada momento según sus necesidades.

Desde un punto de vista pedagógico, esta nueva edición mantiene una de las virtudes de la primera, la estructura concreta y concisa de los contenidos. Los capítulos están redactados combinando elementos narrativos, con elementos esquemáticos, claves para dar seguridad al profesional en su toma de decisiones terapéuticas.

Deseamos que el mayor número posible de profesionales utilicen este manual, con el convencimiento que de esta forma podrán atender mejor a las personas que lo necesitan.

Por último, queremos agradecer a todas las personas e instituciones que han permitido con su apoyo la elaboración de esta 2ª edición del *Manual ICO de Rotación de Opioides en pacientes oncológicos*.

Jordi Trelis Navarro, MD.

Director Asistencial Corporativo *Institut Català d'Oncologia*.

Director transversal de Cuidados paliativos. *Institut Català d'Oncologia*.

Prof Xavier Gómez-Batiste, MD, PhD

Director del Observatorio Qualy. Centro colaborador de la OMS para Programas Públicos de Cuidados Paliativos. *Institut Català d'Oncologia*.

ÍNDICE DE AUTORES

Margarita Álvaro Pardo

México. Servicio de Soporte Integral-Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

Candela Calle Rodríguez

México. Directora General. Institut Català d'Oncologia.

Agnès Calsina-Berna

México. Servicio de Soporte Integral-Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

Jaume Canal-Sotelo

México. Unidad Funcional de Cuidados Paliativos. GSS. Hospital Santa María. Lleida

Miquel Casals Merchán

México. Servicio de Anestesiología- Reanimación. Hospital Comarcal de l'Alt Penedès. Consorci Sanitari de l'Alt Penedès. Vilafranca del Penedès. Barcelona.

Claudia Cruz Sequeiros

México. Servicio de Soporte y Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia- Girona. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona

Roser Cuadros-Margarit

México. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Cristina Garzón Rodríguez

México. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Xavier Gómez-Batiste Alentorn

México. Director. Observatorio Quality Centro colaborador de la OMS para Programas Públicos de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Director. Càtedra de Cures Paliatives -Centre d'Estudis Sanitaris i Socials. Universitat de Vic.

Jesús González-Barboteo

México. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Luis Gros Subías

México. Servicio Oncología Hematología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Pilar Izquierdo Trigo

Enfermera. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Joaquim Julià-Torras

México. Jefe del Servicio de Soporte Integral-Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.

María Labori

México. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Eugenia López Rómboli

Médico. Medical Leader, Harbour Hospice North Shore. Auckland. Nueva Zelanda.

Ana Luque Blanco

Médico. Servicio de Soporte y Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia- Girona. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona

Joana Llobera Estrany

Médico. Equipo de PADES de Granollers. Institut Català de la Salut

Silvia Llorens-Torromé

Enfermera de investigación clínica. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Anastasi Martín Pérez

Médico. Unidad de Soporte y Cuidados Paliativos. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona.

Deborah Moreno-Alonso

Médico. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

María Nabal Vicuña

Médico. Coordinadora de la Unidad Funcional de Cuidados Paliativos. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida.

Montse Olmo Plaza

Médico. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Josep Porta-Sales

Médico. Jefe del Servicio de Soporte y Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia- Girona. Hospital Universitario Dr. Josep Trueta. Girona

Judith Serna Mont-Ros

Médico. Jefe de la Unidad de Soporte y Cuidados Paliativos. Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, Barcelona.

Gala Serrano-Bermúdez

Médico. Coordinadora del Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Jordi Trelis Navarro

Médico. Director Asistencial Corporativo. Director Transversal de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia.

Albert Tuca Rodríguez

Médico. Jefe de la Unidad de Cuidados de Soporte y Paliativos. Institut Clínic de Enfermedades Hematológicas y Oncológicas (ICMHO). Hospital Clínic. Barcelona.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Presentación	7
--------------------	---

Dra. Candela Calle

Prólogo	9
---------------	---

Dr. Trelis y Dr. Gómez-Batiste

Índice de autores	11
-------------------------	----

INTRODUCCIÓN	17
---------------------------	-----------

J. Canal-Sotelo, A. Tuca-Rodríguez

PRIMERA PARTE: LOS OPIOIDES

1. Mecanismo de acción de los opioides	29
--	----

J. Serna Mont-Ros, A. Martín Pérez

Opioides menores

2. Codeína	47
------------------	----

M. Olmo Plaza

3. Dihidrocodeína	59
-------------------------	----

R. Cuadros Margarit

4. Tramadol	67
-------------------	----

A. Luque Blanco

Opioides mayores

5. Morfina	75
------------------	----

E. López-Romboli

6. Oxycodona	85
--------------------	----

A. Calsina-Berna, M. Álvaro

7. Hidromorfona	97
-----------------------	----

C. Cruz Sequeiros, J. Porta-Sales

8. Metadona	105
-------------------	-----

M. Labori; J. González-Barboteo

9. Meperidina	121
---------------------	-----

J. Llobera Estrany

10. Fentanilo.....	129
<i>D. Moreno-Alonso, J. Porta-Sales</i>	
11. Buprenorfina	141
<i>M. Casals Merchán.</i>	
12. Tapentadol	153
<i>C. Garzón Rodríguez</i>	

SEGUNDA PARTE: ROTACIÓN DE OPIOIDES

13. Definición de la rotación de opioides.....	165
<i>J. González-Barboteo, G. Serrano-Bermúdez</i>	
14. Bases de la rotación de opioides.....	173
<i>J. González-Barboteo, G. Serrano-Bermúdez</i>	
15. Indicaciones y contraindicaciones del cambio de opioides	185
<i>M. Labori; J. González-Barboteo</i>	
16. Tablas equianalgésicas versus ratios de conversión.....	201
<i>J. González-Barboteo, G. Serrano-Bermúdez</i>	
17. Procedimientos generales para la realizar una rotación de opioides. Cuidados de enfermería.....	205
<i>J. González-Barboteo, P. Izquierdo-Trigo, S. Llorens-Torromé</i>	
18. Procedimientos específicos para realizar una rotación de opioides (de "X" a "Y").....	219
<i>J. Julià, M. Álvaro, A. Calsina-Berna</i>	
19. Cambio de vía de administración de un mismo opioide	247
<i>M. Nabal Vicuña</i>	
20. Rotación de opioides en poblaciones especiales.....	273
<i>J González-Barboteo, A.Luque, L. Gros Subías</i>	

APÉNDICES**Apéndice A**

Formulaciones de los principales
opioides comercializadas en España..... 305

Apéndice B

Tabla de equivalencias ROP-ICO 310

Índice alfabético de términos..... 313

Listado de abreviaturas 319

INTRODUCCIÓN

J. Canal-Sotelo, A. Tuca-Rodríguez

Consideraciones Generales

El informe del Hastings Centre sobre los “Fines de la Medicina” nos especifica que “el alivio del dolor y del sufrimiento se encuentra entre los deberes más antiguos del médico y entre los fines más tradicionales de la medicina”, y destaca el control del dolor como uno de los cuatro objetivos fundamentales de la Medicina del siglo XXI¹.

La Asociación Internacional de Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia a una lesión tisular manifiesta o potencial y que se describe en los términos de dicha lesión². Por tanto, el dolor forzosamente se ha de comprender, especialmente el dolor crónico, como una compleja experiencia sensorial que comprende mecanismos de percepción y respuesta fisiológicos en mutua interacción con elementos de integración emocional (experiencia somatopsíquica). La vivencia emocional del dolor está impregnada de forma significativa por valores, significados, mitos y amenazas procedentes de la particular integración con las esferas cultural, social y biográfica de cada individuo. La interacción de estos aspectos multidimensionales tiene dos importantes características: a) especificidad (carácter estrictamente individual); b) dinamismo (variable en el tiempo). Variabilidad por tanto entre individuos (inter-individual) y en el mismo individuo en diferentes momentos evolutivos (intra-individual).

El dolor y el sufrimiento frecuentemente se asocian, especialmente en los procesos crónicos, pero no son sinónimos. El sufrimiento es definido en el informe del Hastings Centre como “el estado de preocupación o agobio psicológico, típicamente caracterizado por sensaciones de miedo, angustia o ansiedad”¹. Siempre es una sensación preocupante y negativa, en mayor o menor intensidad, y representa el grado de adaptación no siempre devastador frente a una amenaza a la integridad de las personas, entendida en el sentido más amplio. Champman y Gravin definieron el sufrimiento en 1999 como “complejo estado afectivo, cognitivo y negativo caracterizado por la sensación que tiene un individuo al sentir amenazada su integridad, el sentimiento de impotencia para enfrentarse a esta amenaza y el agotamiento de los recursos personales y psicosociales que le faciliten enfrentarse a dicha amenaza”³.

Estas consideraciones son especialmente importantes cuando se valora y se planifican las estrategias de tratamiento en un dolor provocado por una enfermedad crónica, máxime si está en progresión inexorable como en el caso de los enfermos atendidos por los equipos de atención paliativa. Una valoración multidimensional cuidadosa del dolor en estos enfermos ha de comprender necesariamente una descripción de: a) tipo/s de dolor; b) localización/es; c) etiología/s; d) intensidad; e) patrón temporal; f) maniobras o situaciones que mejoran o empeoran la severidad; g) número e intensidad de las crisis de dolor irruptivo ya sean espontáneas o incidentales; h) repercusión sobre la vida habitual (descanso nocturno, funcionalidad, etc.); i) adicción al alcohol u otras drogas; j) analgesia previa y su respuesta tanto en el dolor basal como en las crisis; k) estado cognitivo; l) alteraciones psicopatológicas; m) elementos de integración somatopsíquica (adaptación emocional, interculturalidad, impacto social, mitos y significados).

Como nos recuerda el informe del Hastings Centre, solo desde una contemplación multidimensional que comprende al individuo como un "todo" y no como una colección de órganos, se puede abordar una adecuada valoración y estrategia terapéutica del dolor en su sentido más amplio¹.

Epidemiología básica del dolor por cáncer

El dolor es ya un problema de salud pública dada la elevada prevalencia de este síntoma en los pacientes oncológicos⁴. Se ha estimado que en el año 2018 aparecerán unos 4.000.000 casos nuevos de cáncer y cerca de 2.000.000 de muertes relacionadas con esa enfermedad⁵. La incidencia de cáncer sigue aumentado pero también su curación (50%), lo que significa que existe y existirá un aumento de la prevalencia de enfermos de cáncer en sus diferentes fases evolutivas (diagnóstica, en tratamiento o seguimiento, avanzados, largo supervivientes y curados, muchas veces con secuelas).

A pesar de los innumerables esfuerzos llevados a cabo por distintas sociedades científicas a nivel mundial, el dolor sigue afectando a un número cada vez más elevado de pacientes. Además, la intensidad y severidad del dolor se hace más manifiesta a medida que la enfermedad oncológica avanza. Diversos estudios avalan la estrecha

relación existente entre el dolor y la calidad de vida percibida tanto por los enfermos como por sus familias y por los equipos especializados encargados del manejo del síntoma dolor⁶. Asimismo, se ha visto como un abordaje terapéutico conjunto entre médicos oncólogos y médicos paliativistas mejoran no sólo la calidad de vida del paciente sino también su supervivencia⁷.

La frecuencia con que el síntoma dolor se presenta en los enfermos oncológicos depende de distintas variables. En primer lugar, del tipo de tumor. Distintos estudios avalan que los tumores de cabeza y cuello son los que presentan un porcentaje más elevado de dolor (70%), seguido de los tumores que afectan el área gastrointestinal (59%), pulmón (55%), mama (54%) y los de origen ginecológico (60%). Existen diferencias significativas entre la frecuencia del dolor en estos tipos de dolor y entre los tumores de causa hematológica (leucemia 5%, linfoma 38%). En segundo lugar, del estadio de la enfermedad oncológica. Así, la prevalencia del dolor puede variar entre el 33% de los pacientes que han recibido tratamiento oncológico con intención curativa hasta un 64% en pacientes es estadios avanzados⁸.

A pesar de los avances realizados en el campo del diagnóstico, tratamiento del dolor y en la sensibilización hacia la sociedad en general y hacia los sistemas de política sanitaria en particular, distintos autores concluyen que hasta un 43% de pacientes oncológicos que presentan dolor, no recibieron el tratamiento analgésico apropiado⁹. En tercer lugar, por el hecho de tener presente que los mismos procedimientos diagnóstico – terapéuticos a que se someten los pacientes, pueden ser causa de dolor (cirugía, quimioterapia, radioterapia)¹⁰. En cuarto lugar, reconocer la existencia de distintos tipos de dolor aún en el mismo paciente que pueden añadir complejidad al tratamiento del dolor. Finalmente, hay que señalar que entre un 32 y 35% de los pacientes experimentan dolor somático puro; entre un 8 y 9% dolor neuropático puro, entre un 15 y 17% dolor visceral puro, entre un 11 y 13% la asociación de dolor somático y visceral, entre el 21 y 23% dolor somático y neuropático y entre un 2 y 4% la asociación de dolor visceral y neuropático^{11,12}.

Recomendaciones basadas en la evidencia científica y guías de tratamiento del dolor por cáncer.

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) implementó la llamada escalera analgésica de la O.M.S.^{13,14}. La razón de ser de esta guía clínica no fue otra que la de proveer a los equipos encargados de la valoración y tratamiento del dolor oncológico, de un punto de partida que pudiese servir de referencia para todos los profesionales. Quedaba, en 1986, un largo camino por recorrer tanto en el desarrollo de políticas sanitarias de ámbito mundial como en la lucha para convencer amplios mecanismos que se oponían, por distintas razones, a que los sistemas sanitarios pusiesen a disposición de los profesionales sanitarios, de los fármacos imprescindibles para el correcto tratamiento del dolor oncológico (básicamente los llamados fármacos opioides o del tercer escalón de la escalera analgésica de la O.M.S.)¹⁵⁻¹⁷.

Posteriormente se han realizado distintos estudios que pretenden establecer la efectividad del uso de la escala analgésica de la OMS. Así, primero Jadad y Browman¹⁸ (1995) y años más tarde Ferreira *et al.* (2006)¹⁹, concluyeron que la proporción de pacientes en los que la escalera analgésica de la OMS podría ser eficaz estaba entre el 45% y el 100%. En ambos estudios se identificaron múltiples limitaciones (muestras reducidas, cortos períodos de seguimiento y elevados porcentajes de abandono)

Recientemente, Carlson (2016)²⁰ realizó una revisión sistemática sobre estudios que evaluaron la eficacia de las guías de la OMS sobre el tratamiento del dolor oncológico. Concluye esta autora que entre el 20% y el 100% de pacientes con dolor oncológico, pueden obtener un adecuado control del dolor utilizando las guías de la OMS. Asimismo, la mayoría de los estudios identificaron una mejoría > 50%.

Por tanto, el abordaje del dolor debe tener en cuenta tanto las vertientes física como emocional y sensorial del paciente.

Fruto de esta complejidad el abordaje del dolor puede ser insuficiente con unos resultados subóptimos a pesar de llevar a cabo un abordaje multidisciplinar e interdisciplinar.

Definición y factores predictivos de dolor refractario

Este dolor que no mejora ha recibido diversos nombres, indicando de ésta manera la complejidad subyacente también al esfuerzo taxonómico para clasificarlo: Refractario²¹, persistente²², intratable²³, síndrome doloroso problemático²⁴, complejo²⁵.

Es precisamente en el contexto del dolor que no mejora de la manera esperada que surge el término dolor refractario. Éste se define como es la ausencia de control analgésico adecuado con opioides potentes a una dosis suficiente que provoque efectos secundarios intolerables a pesar de las mejores medidas para controlarlos²⁶. Conforme a esta definición operativa de dolor nos podemos encontrar frente a tres diferentes situaciones:

1. Dolor controlado pero con efectos adversos de los opioides intolerables.
2. Dolor no controlado con imposibilidad de aumento de dosis de opioides debida a la aparición de efectos adversos de los opioides intolerables.
3. Dolor no controlado en rápida titulación de dosis de opioides sin efectos adversos relevantes.

Ante la falta de instrumentos de valoración fiables se diseñó el Edmonton Staging System (ESS)²⁷, con la idea en el horizonte de la clasificación TNM (Tumor size, lymph Nodes, Metastasis) para el estadiaje de los tumores sólidos.

En 1989 Bruera *et al.*²⁸ publican la primera clasificación del dolor en pacientes oncológicos, la llamada Edmonton Staging System for cancer pain (ESS). Este sistema clasificaba a los pacientes en un estadio 1 (buen pronóstico), estadio 2 (estadio intermedio) y estadio 3 (buen pronóstico) en función de distintos parámetros como eran el mecanismo del dolor, las características del dolor, la exposición previa a narcóticos, el estado cognitivo, la existencia de distrés psicológico, el fenómeno de tolerancia y la existencia de una historia de adicción al alcohol o a otras drogas. Este estudio obtuvo una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo negativo de 0.75, 0.86 y 0.80, respectivamente.

Pronto se vio que su utilidad estaba limitada principalmente por cuestiones de definiciones y de terminología. Posteriormente, los mismos investigadores desarrollaron la versión revisada del ESS (rESS)²⁹.

A través de un estudio multicéntrico se determinó la validez inter e intraobservador y el valor predictivo del instrumento. Los autores concluyeron que los pacientes con una menor complejidad en los componentes del dolor (mecanismo del dolor, presencia o no de dolor incidental, distrés emocional, actitud adictiva i función cognitiva) podrían tener el dolor controlado en un espacio menor de tiempo, necesitar regímenes analgésicos de menor complejidad y precisar de menores dosis de opioides (MEDD, Morphine Equivalent Daily Dose)³⁰. Por tanto, podía tratarse de un instrumento útil en la práctica clínica diaria. El rESS pasó a ser denominado como Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP)^{31,32} (Tabla 1) y, de manera paralela, se desarrolló la Quick Users Guide o Guía de uso rápido, ambos traducidos y validados al catalán y al castellano^{33,34} y disponibles en http://www.gss.cat/ca/atencio_sociosanitaria.

Las medidas terapéuticas en el dolor refractario al tratamiento analgésico de tercer escalón de la guía de la OMS comprenden en primer lugar una cuidadosa revaloración del dolor, y en segundo lugar las llamadas medidas de cuarto escalón: adecuación e intensificación de drogas adyuvantes; la analgesia intervencionista y la rotación de opioides (ROP). La ROP³⁵⁻³⁷ es una maniobra terapéutica que consiste en la sustitución del opioide previo por otro con el objetivo de obtener un equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios.

Tabla 1. Edmonton Classification System for Cancer pain (ECS-CP)³²

TÉRMINO	CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN
Mecanismo del dolor:		
	No	No dolor
	Nc	Cualquier combinación de dolor visceral y/o óseo o partes blandas
	Ne	Dolor neuropático con o sin combinación de dolor nociceptivo
	Nx	Información insuficiente para clasificar*
Dolor incidental: <i>Episodios de dolor intermitentes de intensidad moderada o intensa, habitualmente de inicio brusco o rápido y frecuentemente con un desencadenante conocido, que ocurre en un paciente con dolor basal moderado o inferior.</i>		
	Io	No dolor incidental
	Ii	Dolor incidental presente
	Ix	Información insuficiente para clasificar*
Distrés psicológico: <i>Estado interior de sufrimiento del paciente como resultado de factores físicos, psicológicos, sociales, espirituales y/o prácticos que pueden comprometer la habilidad de afrontamiento y dificultar la expresión del dolor y/u otros síntomas.</i>		
	Po	No distrés psicológico
	Pp	Distrés psicológico presente
	Px	Información insuficiente para clasificar*
Conducta adictiva: <i>La adicción es una enfermedad primaria, crónica, neurobiológica, con factores genéticos, psicológicos y sociales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Las características de la misma son: control alterado sobre el uso de fármacos o drogas, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño producido y desasosiego por su obtención.</i>		
	Ao	No conducta adictiva
	Aa	Conducta adictiva presente
	Ax	Información insuficiente para clasificar*
Fallo cognitivo:		
	Co	No fallo. Capaz de proporcionar historia detallada de su dolor actual
	Ci	Fallo parcial. Fallo suficiente para afectar la capacidad del paciente para proporcionar una historia detallada de su dolor actual y pasado
	Cu	Fallo completo. No responde, en delirium o demencia hasta el punto de no poder proporcionar historia de su dolor actual y pasado
	Cx	Información insuficiente para clasificar*

* Información insuficiente para clasificar por determinados motivos como escasa colaboración del paciente, problemas físicos, diagnóstico desconocido, entre otros.

Bibliografía

1. Callaghan D, Allert G, Blasszauer B, Boyd K, Gillon R, Glasa J, *et al.* Los fines de la medicina. 2nd ed. Barcelona: Fundació Víctor Grífols i Lucas; 2007.
2. Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain.* 2016;157(11):2420-2423.
3. Chapman CR, Gavrin J. Suffering: The contributions of persistent pain. *Lancet.* 1999;353(9171):2233-7.
4. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer.* 1982;50(9):1913-8.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356-387.
6. Elliott SC, Miser AW, Dose AM, Betcher DL, O'Fallon JR, Ducos RS, *et al.* Epidemiologic features of pain in pediatric cancer patients: A co-operative community-based study. north central cancer treatment group and mayo clinic). *Clin J Pain.* 1991;7(4):263-8.
7. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: A prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain.* 1996;64(1):107-14.
8. Elliott SC, Miser AW, Dose AM, Betcher DL, O'Fallon JR, Ducos RS, *et al.* Epidemiologic features of pain in pediatric cancer patients: A co-operative community-based study. north central cancer treatment group and mayo clinic). *Clin J Pain.* 1991;7(4):263-8.
9. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, *et al.* Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med.* 1994;330(9):592-6.
10. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in france. *BMJ.* 1995;310(6986):1034-7.
11. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of world health organization guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. *Pain.* 1995;63(1):65-76.
12. Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP task force on cancer pain. international association for the study of pain. *Pain.* 1999;82(3):263-74.
13. World Health Organization. WHO cancer pain relief, with a guide to opioid availability. WHO, editor. Geneve; 1996.
14. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer.* 1987;59(4):850-6.

15. Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer*. 1999;85(8):1849-58.
16. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, *et al*. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001;84(5):587-93.
17. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist*. 2006;11(7):765-73.
18. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870-3.
19. Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it?. *Support Care Cancer*. 2006;14(11):1086-93.
20. Carlson CL. Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res*. 2016;9:515-34.
21. Vayne-Bossert P, Afsharimani B, Good P, Gray P, Hardy J. Interventional options for the management of refractory cancer pain--what is the evidence?. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1429-38.
22. Boland EG, Ahmedzai SH. Persistent pain in cancer survivors. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2017;11(3):181-190.
23. Matchett G. Intercostal Nerve Block and Neurolysis for Intractable Cancer Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016;30(2):114-7.
24. Arthur J, Tanco K, Haider A, Maligi C, Park M, Liu D, Bruera E. Assessing the prognostic features of a pain classification system in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(9):2863-2869.
25. Fainsinger RL, Nekolaichuk C, Lawlor P, Hagen N, Bercovitch M, Fisch M, *et al*. An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer*. 2010;46(16):2896-904.
26. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. [Opioid rotation: a therapeutic choice in the management of refractory cancer pain]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(13):617-22.
27. Fainsinger RL, Nekolaichuk CL. A "TNM" classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP). *Support Care Cancer*. 2008;16(6):547-55.
28. Bruera E, MacMillan K, Hanson J, MacDonald RN. The Edmonton staging system for cancer pain: preliminary report. *Pain*. 1989;37(2):203-9.

29. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, *et al*. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(5):348-55.
30. Haider A, Zhukovsky DS, Meng YC, Baidoo J, Tanco KC, Stewart HA, *et al*. Opioid Prescription Trends Among Patients With Cancer Referred to Outpatient Palliative Care Over a 6-Year Period. *J Oncol Pract*. 2017;13(12):972-981.
31. Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Lawlor PG. A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: The Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliat Med*. 2005;19(6):466-76.
32. Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Aass N, Hjermstad MJ, Knudsen AK, Klepstad P, Currow DC, *et al*; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). The Edmonton Classification System for Cancer Pain: comparison of pain classification features and pain intensity across diverse palliative care settings in eight countries. *J Palliat Med*. 2013;16(5):516-23.
33. Canal-Sotelo J, Arraras-Torrelles N, Gonzalez-Rubio R, Lopez-Ribes J, Barallat-Gimeno E, Trujillano-Cabello J, *et al*. Translation and validation of the Quick User Guide of the Edmonton Classification System for Cancer Pain into Catalan and Spanish. *The Journal of Pain*, 2016; 17(4, Suppl):S25. [Abstract presented at the 35th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, May 11-14, 2016, Austin, TX].
34. Canal-Sotelo J, Lopez-Ribes J, Gonzalez-Rubio R, Arraras-Torrelles N, Barallat-Gimeno E, Fainsinger R, *et al*. Translation of the Edmonton Classification System for Cancer Pain and "Quick User Guide" into Spanish. *Palliative Medicine*, 2016: Abstracts of the 9th World Research Congress of the European Association of Palliative Care (EAPC), p. NP106, DOI: 10.1177/0269216316646056. [Poster presentation at the 9th World Research Congress of the European Association of Palliative Care (EAPC), June 9-11, 2016, Dublin, Ireland]
35. Fine PG, Portenoy RK; Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):418-25.
36. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *Pain Res*. 2014;7:589-608.
37. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(9):135-142.

The background features a large, vibrant purple shape that resembles a stylized letter 'C' or a thick arrow. This shape is set against a white background with other overlapping, semi-transparent grey and light purple curved forms. Two large, light blue arrows with white outlines are positioned on the purple shape, one pointing towards the top right and the other pointing towards the bottom left, creating a sense of movement or a cycle.

LOS OPIOIDES

1° PARTE

CONSIDERACIONES GENERALES

Los opioides -dada su elevada potencia analgésica- son el principal grupo de fármacos utilizados en el control del dolor oncológico¹.

Terminológicamente opiáceo es un término específico utilizado para describir sustancias derivadas del jugo del opio (*Papaver somniferum*), por ejemplo la morfina. Mientras que opioide incluye sustancias naturales (p. ej. opioides endógenos), medicamentos semisintéticos y sintéticos cuyo mecanismo se produce mediante su unión a los receptores opioides (RO) y están antagonizados por la naloxona o naltrexona. Por lo tanto, podemos hablar de agonistas opioides, antagonistas opioides, péptidos opioides y receptores de opioides (RO).

Los analgésicos opioides son fármacos que tienen afinidad selectiva por los receptores opiodes. Su activación genera una respuesta analgésica de elevada intensidad, así como otros efectos subjetivos (sensación de bienestar o euforia)².

Los avances en genómica de los últimos años han permitido entender la importancia de factores farmacogenéticos en la respuesta a los analgésicos opioides³. Estos estudios nos ayudan a comprender mejor las variaciones entre individuos y a buscar vías para minimizar sus efectos adversos.

Los opioides los podemos dividir teniendo en cuenta diversos factores:

1. Por su estructura química (Tabla 1):

- a) Estructura pentacíclica:
 - a. Productos naturales del opio: morfina y codeína.
 - b. Derivados semisintéticos: heroína y dihidrocodeína.
 - c. Derivados morfinónicos: oxicodona, hidromorfona y antagonistas (naloxona, naltrexona).
- b) Estructura hexacíclica: buprenorfina.
- c) Estructura tetracíclica: dextrorfano.
- d) Estructura tricíclica: pentazocina.

- e) Estructura bicíclica:
 - a. 4-Fenilpiperidinas: **petidina, loperamida y difenoxilato.**
 - b. 1,2- y 1-3-Diaminas: **fentanilo, sulfentanilo, alfentanilo y ramifentanilo**
- f) Derivados de 3,3-difenilpropilamina: **metadona.**
- g) Otros: **tramadol, tapentadol.**

Tabla 1. Clasificación estructural de los principales opioides mayores (Modificado de De Dea 2012)²⁷

CLASE ESTRUCTURAL	OPIOIDES
Difenilpropilaminas	Metadona
Fenantrenos	Morfina Oxicodona Hidromorfona Buprenorfina
Fenilpiperidinas	Fentanilo Meperidina
Otros	Tapentadol

2. Por su afinidad por los receptores opioides (Tabla 2):

3. Por su origen: naturales (morfina, codeína), semisintéticos (oxicodona, hidromorfona y buprenorfina) y sintéticos (meperidina, metadona, fentanilo y tapentadol).

4. Por su potencia: opioides menores o débiles (codeína, dihidrocodeína, tramadol) y opioides mayores o potentes (morfina, oxicodona, hidromorfona, metadona, fentanilo, buprenorfina y tapentadol).

Tabla 2. Afinidad por los principales receptores opioides de los opioides mayores comercializados en España

OPIOIDES	RECEPTORES OPIOIDES		
	μ	δ	κ
Morfina	++++	+	+
Oxicodona	+++		++
Hidromorfona	++++		
Metadona*	+++	++	++
Meperidina	++		
Fentanilo	++++	+	+
Buprenorfina**	Agonista parcial		--
Tapentadol***	++		

*La metadona también tiene efecto antagonista sobre los receptores NMDA.

**La buprenorfina tiene efecto antagonista sobre los receptores opioides κ .

***El tapentadol tiene acción dual: agonista sobre el receptor opioide μ e inhibición de la recaptación de noradrenalina.

En la práctica clínica diaria, para el control del dolor de muchos pacientes, se alcanza una dosis que permanece constante durante largos períodos de tiempo. Pero el tratamiento con opioides puede verse limitado por la aparición de efectos secundarios incontrolables a pesar de haber conseguido un buen control analgésico. Así mismo puede ser necesario escalar dosis sin obtener todavía el efecto analgésico deseado.

La necesidad de escalar dosis puede deberse a progresión de enfermedad, a alteraciones farmacológicas, a malestar emocional y en menor proporción al efecto de tolerancia², que ocurre cuando existe necesidad de aumento de dosis analgésica sin ningún otro factor asociado, habiéndose descartado la progresión de la enfermedad.

Cuando aparecen efectos adversos de opioides, se puede:

- Reducir la dosis basal del opioide sistémico.
- Buscar el tratamiento específico para tratar el efecto adverso.
- Cambiar la vía de administración del opioide.
- Rotar el opioide⁴.

El mecanismo por el cual se invoca el beneficio clínico de la rotación de opioides es la existencia de una tolerancia cruzada incompleta entre diferentes opioides⁵, entendiéndose que la tolerancia en el caso de los opioides es un mecanismo farmacodinámico⁶.

Ya centrándonos en la rotación de opioides, es esencial disponer de una visión global y del conocimiento de la farmacodinámica de los mismos (mecanismo de acción, conociendo la interacción de los opioides con los receptores opioides y los procesos que se activan) y la farmacocinética (cómo se comporta tras su administración: absorción, distribución, metabolismo y eliminación de cada fármaco). Este conocimiento nos permitirá aplicarlo de la manera más adecuada a las circunstancias de cada enfermo. Para realizar esta aproximación, se debe estar familiarizado con los opioides agonistas y con las tablas de conversión.

En este capítulo resumiremos las características de los receptores opioides, los procesos que se producen cuando éstos se activan y las generalidades de su comportamiento farmacodinámico como grupo.

FARMACODINÁMICA DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

Los receptores opioides se clasificaron inicialmente por su actividad farmacológica y posteriormente por su secuenciación molecular. Se encuentran ampliamente distribuidos a través del sistema nervioso central (especialmente en el área tegmental ventral) y en el sistema nervioso periférico (SNP) a lo largo de la médula espinal (Tabla 3).

Tabla 3. Localización de los receptores, ligando endógeno y función general de los receptores opioides principales Mu, kappa y delta.

RECEPTOR	EXPRESIÓN	LIGANDO ENDÓGENO	FUNCIÓN
Mu	- Sistema nervioso central (SNC): I) Cerebro: córtex cerebral, tálamo, hipotálamo, estriado, amígdala y sustancia gris periacueductal II) Médula espinal: neuronas pre y post-sinápticas - Sistema nervioso periférico (SNP) - Cel. Inmunes	- Beta-endorfina - Encefalinas - Endomorfina	- Analgesia - Depresión respiratoria - ↓ motilidad gastrointestinal - Miosis - Sedación - Euforia - Dependencia física
Kappa	- SNC: córtex cerebral, tálamo, hipotálamo, estriado, sustancia gris periacueductal. Médula espinal. - SNP	- Dinorfinas	- Analgesia - Miosis. - Disforia - Alucinaciones - Sedación
Delta	- SNC: córtex cerebral, estriado, bulbo olfatorio - SNP	- Encefalinas. - Beta-endorfina	- Depresión respiratoria - ↓ motilidad gastrointestinal - Tolerancia - Alteraciones del humor

Los receptores opioides principales son tres: μ (mu) o OP3, κ (kappa) o OP1 y δ (delta) o OP2.

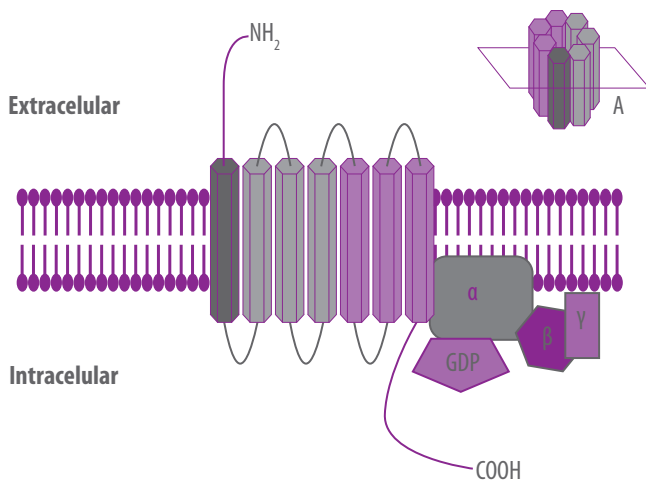
Se ha identificado otro receptor similar a los RO (Opioid Receptor Like 1, ORL-1) cuyo ligando endógeno es la nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ).

Los receptores opioides pertenecen a la superfamilia de receptores transmembrana asociados a proteínas G. Están compuestos por el segmento N extracelular, siete hélices transmembrana, tres segmentos intracelulares y un segmento terminal C intracelular

La proteína G acoplada contiene 3 subunidades (α , β y γ). Respecto a la proteína G α existen diversas clases (Gi1, Gi2, Gi3, Go, Gz y Gq). También existen variantes de la G β y G γ .

Se encuentran acoplados en proporción 1:1 a las proteínas G (heterotrímeros) formados por 3 subunidades (α , β y γ) (Figura 1).

Figura 1. Receptor opioide con sus 7 dominios transmembrana y la proteína-G acoplada. Disposición espacial en forma de cilindro (A) (mod. Garzón et al.)¹¹



Los receptores MOR tienen la capacidad de unirse a otros receptores MOR formando dímeros (homo o heterodímeros) y probablemente éstos con otros formando grupos mayores. Todo esto va a condicionar diferentes señales intracelulares⁸.

Los tres RO principales mantienen una analogía estructural similar (70%), sobre todo en las regiones hidrofóbicas transmembrana y los bucles intracelulares, mientras que el ORL-1 sólo comparte un 50%⁹.

Existen diversos subtipos (polimorfismos) de receptores opioides (se han descrito 11 variantes del receptor μ en humanos) que surgen del "splicing" de genes (corte y empalme del mRNA). Las diferentes variantes van a condicionar la potencia de acción de los agonistas opioides (diferencias interindividuales), así como su localización, aunque la

acción final va a estar condicionada por una serie de complejas interacciones entre receptores, así como por procesos de neuromodulación.

Receptor MU (MOR)

El receptor Mu es el más importante de toda la familia. Todos los agonistas opioides se unen a él y es el responsable de la inhibición de las vías de nocicepción. Se encuentran distribuidos ampliamente por neuronas del SNC y SNP. En el SNP se activan en respuesta a estímulos inflamatorios.

Se hallan principalmente a nivel pre y post-sináptico por ejemplo en neuronas del asta dorsal (el 70% se expresan a nivel presináptico en terminaciones aferentes)¹⁰. A nivel central se expresan ampliamente a nivel del córtex cerebral, amígdala, núcleo accumbens, estriado, tálamo, hipotálamo y sustancia periacueductal. La activación de receptores MOR en neuronas inhibitorias de las vías descendentes podría dar lugar a una desinhibición de las vías mismas.

A nivel periférico se hallan en neuronas C y A así como en células del sistema inmune.

Receptor Delta (DOR)

Los receptores delta y kappa están relacionados a la modulación de la sensación dolorosa. Por ejemplo, la potencia de la activación del receptor mu puede ser incrementada con la coadministración de un agonista delta (esto ocurre p.ej. con la metadona que es un potente agonista delta).

Receptor Kappa (KOR)

El receptor kappa se activa a nivel periférico en casos de dolor con un claro componente inflamatorio. Así mismo a nivel central están involucrados en el desarrollo de efectos secundarios tales como náuseas, vómitos o disforia.

Receptores ϵ psilon: Aún no se han descrito totalmente las acciones que desencadena su activación. Este receptor es activado selectivamente por el benzomorfan y la B-endorfina.

Receptores sigma: están relacionados con la disforia, alucinaciones, estimulación respiratoria, y vasomotora. Los efectos simpaticomiméticos no son antagonizados por la naloxona.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

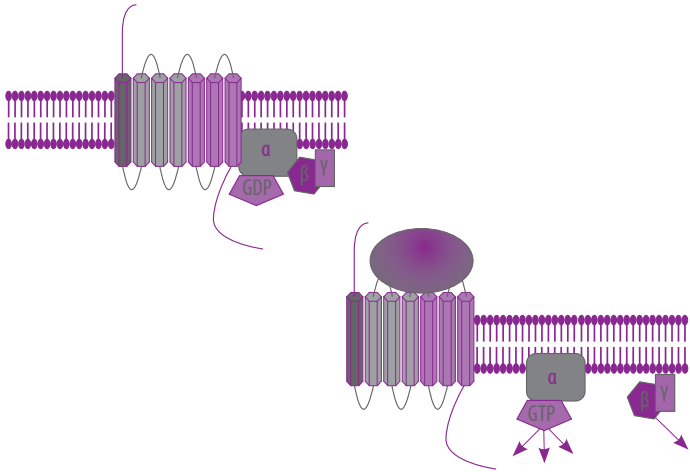
La función principal de los receptores opioide es la de transmitir estímulos extracelulares y convertirlos en forma de señales intracelulares. La activación de los mismos va a inducir un efecto general inhibitorio a través de ciertos mecanismos:

- a) Inhibición de la adenil-ciclasa -> reducción del contenido intracelular de AMP cíclico (cAMP).
- b) Estimula la apertura de los canales de K⁺ (hiperpolarización de neuronas post-sinápticas, reducción de la transmisión sináptica)
- c) Inhibición de los canales de Ca²⁺ (reducción de la liberación de neurotransmisores presinápticos).

La G α se une a la guanina-difosfato (GDP), que unido al dímero G $\beta\gamma$ constituye, en definitiva, la proteína G, la cual es capaz de identificar y discriminar la señal adecuada de las muchas existentes en el medio extracelular. Cuando el ligando (opioide agonista) se une al receptor, la proteína G, en concreto la G α GDP, cambia su configuración, libera la GDP y se modifica para acomodar la guanina-trifosfato (GTP) G α GTP y se separa el dímero G $\beta\gamma$. El dímero G $\beta\gamma$ permanece unido. Una vez ha ocurrido el proceso anterior, tanto G α GTP como G $\beta\gamma$ ya pueden ejercer sus acciones intracelulares¹¹ (Figura 2).

La unión del opioide a la zona de unión del receptor es diferente según el tamaño de la molécula. Los alcaloides del opioide (morfina, metadona, fentanilo) se unen en la zona central del receptor transmembrana. En cambio los grandes péptidos se unen a regiones extracelulares. Existe una forma de activación alostérica del receptor opioide¹² en la cual se unen moduladores endógenos y exógenos a zonas diferentes de la zona central de unión. Pueden ser moduladores positivos (potencian la analgesia) o negativos. Estas pueden ser vías de investigación de nuevas moléculas para potenciar el sistema opioide endógeno y así poder reducir las dosis de agonistas opioides¹³.

Figura 2. Acción del ligando sobre el receptor/proteína G. (mod. Garzón et al.)¹¹



Así mismo el número de receptores que deben ser activados para inhibir la adenilato ciclasa es diferente para cada opioide mayor. Esto no tiene relación ni con la densidad de receptores ni de la cantidad de proteínas G a nivel intracelular sino con la actividad intrínseca de cada opioide¹⁴.

Uno de las propiedades más interesantes de la activación de los receptores opioides consiste en que un mismo receptor puede activar diferentes proteínas G independientemente de la densidad de receptores, pero en relación con la situación conformacional del mismo (cambia según se encuentre en situación activo, parcialmente activo o inactivo).

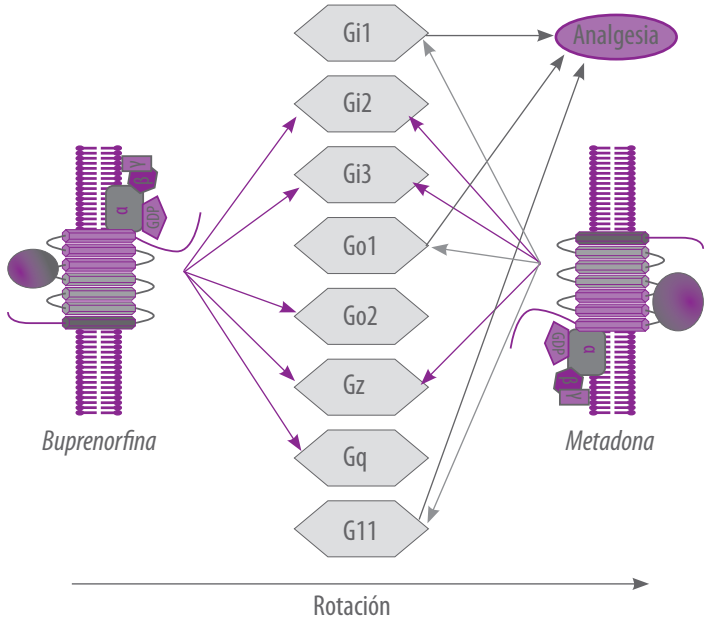
Un receptor sólo está acoplado a una proteína G, pero la misma molécula de receptor puede estar unida a diferentes tipos de proteínas G, las cuales sólo se activarán para ligandos específicos (por ejemplo un opioide concreto). En otras palabras, un opioide particular podrá activar un número determinado de RO según sean las proteínas G a las que está acoplado, y otro opioide diferente lo hará sobre receptores cuyas proteínas G sean diferentes. En consecuencia, las proteínas G determinan qué opioide activará o no al RO¹⁵. Esta activación diferencial de las proteínas G por un agonista del receptor al que se halla asociada afecta a los RO (MOR, DOR y KOR), y parece que corresponde a un mecanismo general para los receptores tipo G (ej. dopaminérgicos y muscarínicos)¹⁶. Este mecanismo, contribuiría a explicar la tolerancia cruzada incompleta observada entre antagonistas cuando se realiza la rotación opioide.

A modo de ejemplo, la morfina, metadona y buprenorfina como MOR agonistas se diferencian en su perfil de activación de proteínas G¹⁷. La metadona activaría la mayoría de las proteínas G acopladas al MOR (Gi1, Gi2, Gi3, Go1, Gz, G11), mientras que la morfina lo haría sobre las Gi2, Gz y la buprenorfina sobre Gi2, Gi3, Go2, Gz y Gq.

Garzón *et al.*¹¹ muestran en un esquema muy sencillo como tras agotar un opioide una vía de señalización (activación proteínas G), se puede recuperar la capacidad analgésica con el cambio de un opioide que use otra vía de señalización (otras proteínas G). En el caso del ejemplo, el mecanismo es parcial, ya que se sabe que metadona no sólo es un agonista MOR y DOR, sino también agonista de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), así como un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

Este hecho se ha evidenciado respecto a la morfina, ya que si bien la afinidad de la metadona por los MOR es menor que la de la morfina, su eficacia intrínseca es prácticamente el doble, indicando la activación de diferentes proteínas G y su acción sobre otros receptores¹⁸ (Figura 3).

Figura 3. Mecanismo (parcial) por el que la señalización sobre proteínas G diferentes permite recuperar analgesia cuando se rota de opioide. (mod. Garzón et al.)¹¹



MODULACIÓN DE LA RESPUESTA OPIOIDE

Desarrollo de tolerancia

La tolerancia se describiría como un fenómeno de neuroprotección (prevención de la sobreexcitación aguda o crónica).

A grandes rasgos implicaría que la administración repetida de un opioide genera disminución de la eficacia del mismo a lo largo del tiempo. El desarrollo de tolerancia tanto del efecto analgésico como la aparición de efectos secundarios puede dissociarse en el tiempo y haber un predominio de éstos últimos. La diferencia entre efectos analgésicos y efectos adversos respecto a diferentes agonistas opiodes se podría explicar por una tolerancia cruzada incompleta entre ellos.

Existen diversos mecanismos de adaptación celular en respuesta a la exposición crónica a opioides¹⁹. En general suele producirse una disminución de la densidad de opioides, disminución de los receptores aislados, cambios en la fosforilación de las proteínas G asociadas, así como alteraciones en las vías inhibitorias intracelulares²⁰.

Otros cambios que se producen con la exposición crónica a agonistas opioides son el aumento de péptidos pro-excitatorios: peptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), substancia P y proteína-kinasa C. También se han descrito con el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), así como el receptor de la orfanina (NOP). Todo ello generaría un estado proexcitatorio con inhibición del efecto inhibitorio de los opioides²¹.

También existen evidencias que la glia podría ejercer una acción moduladora (proexcitadora) en oposición a las teorías previas que la describían como un tejido exclusivamente de soporte para la red neuronal²².

Activación del receptor

La efectividad de un opioide concreto depende, en parte, de la ocupación parcial de una cantidad de receptores opioides. Por tanto la actividad intrínseca será inversamente proporcional a la cantidad de receptores ocupados. Por ejemplo el fentanilo tiene una gran eficacia opioide ya que comparativamente con la morfina requiere un porcentaje menor de ocupación de receptores opioides para generar efecto analgésico²³.

Diferentes agonistas opioides van a generar también respuestas específicas respecto a cambios conformacionales (activo versus inactivo o situaciones intermedias) de los receptores opioides, cambios en la fosforilación de proteínas G, actividad de la β -arrestina²⁴.

Todos estos factores descritos apoyan el hecho de la rotación opioide como una herramienta eficaz para mejorar la respuesta clínica analgésica.

Desarrollo de hiperalgesia

El uso crónico de un agonista opioide con disminución del efecto analgésico (descartándose la progresión de la enfermedad) se considera un fenómeno de tolerancia. La respuesta inicial es la de escalar la dosis del opioide que en general suele ser efectiva aunque en algunos casos se produce un fenómeno inverso (hiperalgesia inducida por opioides). Los mecanismos moleculares responsables de la respuesta inhibitoria inducen paradójicamente también resensibilización²⁵.

Otros cambios que se producen con la exposición crónica a agonistas opioides son: aumento de péptidos pro-excitatorios: péptido relacionado al gen de la calcitonina (CGRP), substancia P y proteína-quinasa C. Existen también péptidos endógenos que ejercen una acción anti-opioide: neuro péptido FF, colecistoquinina, nociceptina y dinorfina. Todo ello generaría un estado proexcitatorio con inhibición del efecto inhibitorio de los opioides.

El sistema glutamérgico central a través de la interacción con los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) tiene efectos relevantes tanto en los fenómenos de desensibilización (tolerancia) como del opuesto (mecanismos proexcitatorios). Su activación induciría una serie de cambios neuronales que generarían una situación del aumento de la excitabilidad neuronal (el resultado es una respuesta amplificada en cascada sobre los receptores NMDA). Así mismo tras la activación del MOR, a través del dímero $G\beta\gamma$ se produce la potenciación del receptor NMDA aumentando la permeación de Ca^{++} por el canal del NMDA, reclutando calmodulina. El complejo calmodulina regula, entre otras, la quinasa dependiente de calcio-calmodulina tipo 2 (CaMKII) que tras ser activada fosforila al MOR causando su inactivación. En consecuencia, el bloqueo del NMDA desarticula todo este proceso manteniendo activo más tiempo al MOR¹¹.

La metadona tiene un efecto anti-NMDA independientemente del efecto opioide lo cual contribuye a revertir el estado previo con una mejoría de la respuesta analgésica.

Endocitosis de los receptores opioides

La activación de la proteína proteína G a través de la vía de proteína quinasa 2 y beta arrestina generaría la internalización de receptores (fosforilados) en forma de pequeños endosomas. Los receptores opioides se defosforilarían en el endosoma y serían devueltos a la superficie en forma activa.

El grado de endocitosis es variable para cada opioide. Por ejemplo el fentanilo y la metadona son fármacos que inducen gran endocitosis y tienen una elevada eficacia opioide intrínseca²⁶.

Farmacocinética

La farmacocinética engloba la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos. Existen variaciones interindividuales determinadas genéticamente, así como diversos factores los cuales pueden ocasionar variaciones a lo largo del tiempo (Tablas 4 y 5).

Tabla 4. Factores que afectan la farmacocinética

Edad	El metabolismo y el volumen de distribución frecuentemente se reducen con la edad, llevando a concentraciones mayores de fármaco en plasma. Con la edad de 75 años el flujo sanguíneo hepático se reduce en un 40-50%.
Enfermedad hepática severa	En las situaciones de encefalopatía puede llevar a un incremento en la sensibilidad a los fármacos.
Insuficiencia renal	La situación puede llevar a cambios en el metabolismo de los fármacos, Fármacos como la morfina con metabolitos de eliminación renal, pueden llevar a mayor acumulación de estos.
Obesidad	Provoca un mayor volumen de distribución y a prolongar la vida media de eliminación.
Otros factores	La hipovolemia, hipotermia, hipertermia, hipotensión, puede llevar a variar la absorción, distribución y metabolismo de los opioides.

Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la práctica clínica*. Modificado de Gonzalez et al.²⁸

	f (%)	T.máx	Vd (L/kg)	t _{1/2} (h)	U (%)	F.P.(%)	Metabolitos
Morfina LI vo	30-40 [19-47]	30-90 min	2,1-4,0	1,4-3,4	95 ¹	20-40%	M3G ² , M6G ²
Oxicodona LI vo	60-87	1h	2,5±0,8	3,2-5h	19	45%	Noroxicodona ² Oximorfona
Hidromorfona LI vo	22-26	13-16	-	-	-	<30	H3G ²
Metadona vo	70-80 [36-100]	2,5-4h	4,0 [1,9-8,0]	55±27 ³ 22,5±7 Global [5-130]	22 ⁴ 62 Global 20-50	87 [81-97]	EDDP, EMDP, metanol, normetadol
Meperidina	52 [41-61]			3,6h [3,1-4,1]			Normeperidina ²
Fentanilo TTS	57-146	-	3	1-6	8	85	Norfentanilo
Fentanilo transmucoso / intranasal				Ver tabla capítulo <i>Fentanilo</i>			
Buprenorfina TTS	50	57±15	2,8	25,3±9,6	10-20	96	B3G Norbuprenorfina ²
Tapentadol LP oral	32	1,5-2	3-6	4-5	99	20	Tapentadol-glucurónido

Abreviaturas:

f(%): biodisponibilidad; **T.máx**: tiempo máximo; **Vd (L/kg)**: volumen de distribución; **t_{1/2} (h)**: vida media de eliminación; **U (%)**: eliminación urinaria; **F.P.(%)**: Unión a proteínas. **LI**: formulación de liberación inmediata. **TTS**: formulación transdérmica. **VO**: vía oral. **M3G**: morfina-3-glucurónido. **M6G**: morfina-6-glucurónido. **EDDP**: 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina. **EMDP**: 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina. **B3G**: Buprenorfina-3-glucurónido. **H3G**: Hidromorfona-3-glucurónido. **M1**: O-desmetil-tramadol.

*Las características farmacocinéticas de los distintos opioides varían dependiendo de su forma de administración ya sean por vía oral de liberación inmediata o prolongada, por vía transdérmica, subcutánea o endovenosa. En esta tabla se muestran algunos opioides en alguna de sus formas de administración más habituales.

Bibliografía

1. Caraceni, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N *et al.* Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68.
2. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. In: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editors. *Farmacología humana*. 6ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 429-446.
3. Lötsch J, Geisslinger G, Tegeder I. Genetic modulation of the pharmacological treatment of pain. 2009;124(2):168-84.
4. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004847.
5. Hardy JR. Opioid rotation. In: Davis M, Glare P, Hardy J, editors. *Opioids in cancer pain*. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2005. p. 236-46.
6. Nghiemphu LP, Portenoy RK. Opioid tolerante: a clinical perspective. In: Bruera E, Portenoy R, editors. *Topics in Palliative Care*. Vol 5 ed. New York: Oxford University Press; 2001. p. 197-211.
7. Rios CD, Jordan BA, Gomes I, Devi LA. G-protein-coupled receptor dimerization: modulation of receptor function. *Pharmacol Ther*. 2001;92(2-3):71-87.
8. Gomes I, Jordan BA, Gupta A, Trapaidze N, Nagy V, Devi LA. Heterodimerization of mu and delta opioid receptors: A role in opiate synergy. *J Neurosci*. 2000;20(22):RC110
9. Milligan G. Opioid receptors and their interacting proteins. *Neuromolecular Med* 2015; 7(1-2): 51-9.
10. Besse D, Lombard MC, Zajac JM, Roques BP, Besson JM. Pre- and postsynaptic distribution of mu, delta and kappa opioid receptors in the superficial layers of the cervical dorsal horn of the rat spinal cord. *Brain Res*. 1990;521(1-2):15-22.
11. Garzón N, J., Sánchez-Blázquez P. Mecanismos de la tolerancia a los opioides en el control del dolor. *Med Pal (Madrid)*. 2008;15:389-430
12. Livingston KE, Traynor JR. Allosterism at opioid receptors: modulation with small molecule ligands. *Br J Pharmacol* 2018; 175:2846-56.
13. Burford NT, Traynor JR, Alt A. Positive allosteric modulators of the mu-opioid receptor: a novel approach for future pain medications. *Br J Pharmacol*. 2015; 172:277-86.
14. Zhang J, Ferguson SS, Barak LS, Bodduluri SR, Laporte SA, Law PY, *et al.* Role for G protein-coupled receptor kinase in agonist-specific regulation of mu-opioid receptor responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(12):7157-62.
15. Law PY, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2000;40:389-430

16. Garzon J, Rodriguez-Munoz M, Sanchez-Blazquez P. Morphine alters the selective association between mu-opioid receptors and specific RGS proteins in mouse periaqueductal gray matter. *Neuropharmacology*. 2005;48(6):853-68.
17. Sanchez-Blazquez P, Gomez-Serranillos P, Garzon J. Agonists determine the pattern of G-protein activation in mu-opioid receptor-mediated supraspinal analgesia. *Bra- in Res Bull*. 2001;54(2):229-35.
18. Garrido MJ, Troconiz IF. Methadone: A review of its pharmacokinetic/pharmacody- namic properties. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1999;42(2):61-6.
19. Bailey C. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Cu- rrent Opinion in Pharmacology*. 2005; 5(1):60-8.
20. Ferguson S. Evolving concepts in G protein coupled receptor endocytosis: the role in receptor desensitization and signaling. *Pharmacological Reviews*. 2001; 53 (1): 1-24.
21. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin North Am*. 2007;91(2):199-211.
22. Watkins LR, Hutchinson MR, Johnston IN, Maier SF. Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia. *Trends Neurosci*. 2005;28(12):661-9.
23. Dong YP, Sun L, Liu XY, Liu RS. Switching from morphine to fentanyl attenuates the decline of μ -opioid receptor expression in periaqueductal gray of rats with morphi- ne tolerance. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(19):3712-6.
24. Pasternak GW. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Med*. 2012;13 Suppl 1:S4-11.
25. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Aug;26(2):769-75.
26. Finn AK, Whistler JL. Endocytosis of the mu opioid receptor reduces tolerance and a cellular hallmark of opiate withdrawal. *Neuron*. 2001;32(5):829-39.
27. DeDea L. Prescribing opioids safely in patients with an opiate allergy. *JAAPA*. 2012;25(1):17.
28. Gonzalez-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodriguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(13):617-22.

INTRODUCCIÓN

La codeína (o metilmorfina) es un alcaloide presente en el opio que presenta un efecto agonista del receptor opioide μ muy similar al de la morfina, aunque con mucha menor potencia analgésica¹.

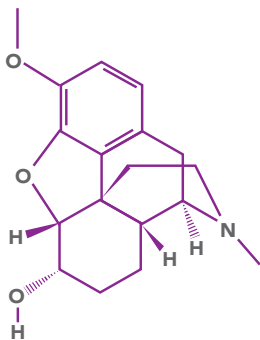
Por lo tanto, su uso principal como analgésico es en el tratamiento del dolor moderado, habitualmente asociado a analgésicos no opioides que potencian su efecto. Junto con el tramadol y la hidrocodona, forma parte de los opioides de segundo escalón de la OMS².

Es el opioide más usado a nivel mundial, aunque su uso basado en la dosis diaria definida (DDD) se mantiene estable en los últimos 20 años en comparación con el incremento de otros opioides, sobre todo fentanilo y también oxicodona³.

Otros efectos: antitusígeno y antidiarreico.

FÓRMULA BIOQUÍMICA Y ESTRUCTURA QUÍMICA

Figura 1. Fórmula química de la codeína



Fórmula: $C_{18}H_{21}NO_3$

Nomenclatura según la IUPAC
(International Union of Pure
and Applied Chemistry):
(4R,4aR,7S,7aR,12bS)-9-methoxy-3-
methyl-2,4,4a,7,7a,13-hexahydro-
1H-4,12-methanobenzofuro[3,2-e]
isoquinoline-7-ol

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

Farmacodinamia

Su efecto analgésico se produce por 2 mecanismos, la unión al receptor μ (aunque con baja afinidad en comparación con morfina) y la biotransformación a morfina^{1,4}.

Esta se produce sobre todo a través del isoenzima del citocromo P-450, CYP2D6, que presenta un importante polimorfismo genético, hasta 80 alelos agrupados en 4 fenotipos según su actividad metabolizadora, la cual puede ser de 4 tipos⁵:

- Lenta: presente en 2% de asiáticos, 6-10% de caucásicos y >10% africanos. Provoca menos analgesia a igual dosis.
- Intermedia
- Rápida
- Ultrarrápida: presentes en Oriente Medio y Norte de África y pueden sufrir aumento de toxicidad a igual dosis.

Estas últimas variantes alélicas del gen causan disminución del aclaramiento de la codeína con aumento hasta 70 veces de su concentración plasmática, lo cual se ha relacionado con fallecimientos y numerosos casos de intoxicación en niños^{1, 6-7}.

No existe evidencia actual sobre la aplicación de la farmacogenómica previa al uso de codeína para identificar los pacientes que se pueden beneficiar del fármaco sin sufrir riesgo de intoxicación o baja eficacia⁸.

Farmacocinética

Biodisponibilidad oral: el fosfato de codeína tiene una buena aunque variable absorción en el tracto gastrointestinal (entre 30 a 90%)^{4,9}, pero la biodisponibilidad oral varía considerablemente entre individuos (12-84%)¹⁰.

Vida media: 2-3 horas

Efecto pico: 1.5-2 horas

Duración: 3-6 horas

Metabolitos^{11,12}: el principal metabolito (60-80%) es la codeína-6-glucurónido y en mucha menor cantidad la norcodeína (2-10%) y morfina

(0.5-10%), que inmediatamente se transforma en M-3-G y en M-6-G y se excreta por la orina (86% en 24h). La codeína -6 glucurónido y la norcodeína tienen similar afinidad sobre el receptor opioide μ , mientras que la morfina tiene 200 veces más afinidad que la codeína¹¹.

Metabolismo: tiene un metabolismo principalmente hepático (O y N-desmetilación y glucuronidación). Hasta el 5-10% se convierte en morfina, con muy escasa eliminación por heces.

En comparación con morfina, la codeína tiene menor acción depresora del sistema nervioso central y menor riesgo de dependencia⁴ -aunque no es despreciable¹³-. Por ello, incluso la codeína se ha incluido en uno de los 5 principales grupos farmacológicos de abuso¹⁴.

La equivalencia de dosis con morfina oral se ha propuesto entre 0.10¹⁵ (60 mg de codeína equivalen a 6 mg de morfina) y 0.16 (60 mg de codeína equivalen a 10 mg de morfina)¹⁶.

Situaciones especiales

Insuficiencia hepática: el uso de codeína puede resultar en analgesia variable por riesgo de acumulación del fármaco y de depresión respiratoria¹⁷. Puede predisponer a encefalopatía hepática. Por todo ello, se recomienda disminuir la dosis y estrechar el seguimiento clínico¹⁸.

Insuficiencia renal: evidencia moderada respecto a su uso. En general se recomienda precaución en el uso de opioides si el filtrado glomerular (FG) es menor a 30 ml/min¹⁹. Los metabolitos activos de codeína pueden ocasionar un mayor riesgo de acumulación y por lo tanto toxicidad en situación de insuficiencia renal²⁰. Se recomienda disminuir la dosis un 75% si el FG es 10-50 ml/min y un 50% si es FG < 10 ml/min¹⁸. Se recomienda evitar su uso en contexto de pacientes en curso de diálisis²⁰.

Embarazo: un estudio en más de 2500 mujeres tratadas con codeína durante el embarazo no mostró malformaciones congénitas ni en supervivencia fetal. Se aconseja precaución de uso al final de la gestación por un probable riesgo de riesgo de hemorragia en el parto²¹. También puede provocar depresión respiratoria fetal durante el parto y síndrome abstinencia si se utiliza a término¹⁸.

Lactancia: Está contraindicado su uso dado que se excreta por leche materna.

INDICACIONES (GENERALES Y ESPECÍFICAS)

Debido a la gran variabilidad genética en su metabolización, la respuesta analgésica a codeína puede ser desde una eficacia escasa o nula hasta alcanzar un riesgo elevado de toxicidad⁷.

Tal y como se ha mencionado previamente, junto con el tramadol y la hidrocodeína forma parte de los opioides de segundo escalón de la OMS². Existe controversia sobre el papel de estos opioides (también llamados menores) en el manejo del dolor oncológico. En su origen, este escalón se consideró emplearlo más por cuestiones prácticas que por evidencia científica, debido a que no era posible en algunos entornos el uso de opioides mayores. Algunos autores recomiendan como alternativa usar opioides mayores a dosis bajas en su lugar²².

A pesar de ello, junto con la morfina (oral y endovenosa), la oxicodeona, el fentanilo transdérmico y la metadona, la codeína se ha considerado por la IAHPC (International Association of Hospice and Palliative Care) como unos de los fármacos esenciales para el manejo del dolor en contexto paliativo oncológico²³.

En 2013 se incluyó en la lista de fármacos esenciales de la OMS²⁴ y se considera indicada en dolor leve/moderado que no es posible controlar con analgésicos de primer escalón de la OMS -tales como paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos^{2, 25}-, aunque con nivel de evidencia débil¹⁹.

Varias características, tales como su largo recorrido, fácil disponibilidad y precio accesible²⁶ facilitan su utilización sobretodo en entornos con recursos limitados, pero su uso no es tan generalizado debido en gran parte a sus particularidades farmacocinéticas y de seguridad en determinadas poblaciones⁷, además del riesgo potencial de abuso¹⁵.

La bibliografía aporta resultados controvertidos debido a la gran variabilidad de estudios, muchos de ellos con limitaciones metodológicas. Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (guías ESMO) aconsejan su uso en combinación con analgésicos no opioides con un nivel de evidencia III-C y proponen como alternativa dosis bajas de opioides mayores en combinación con analgésicos no opioides (misma evidencia)²².

En comparación con placebo ha mostrado eficacia en una revisión sistemática²⁷. En cuanto al uso en combinación, los resultados han sido dispares, pero parecen indicar que a dosis de entre 30-120 mg (sola o con paracetamol) puede ser eficaz en control del dolor de origen oncológico¹⁵. Un estudio aleatorizado que comparó los 3 opioides del segundo escalón de la OMS, (tramadol, codeína/paracetamol e hidrocodona/paracetamol) no mostró diferencias en cuanto a eficacia²⁸.

Una revisión del 2017 que incluye dolor no oncológico considera la asociación de codeína y paracetamol como segura y eficaz en adultos y con menos efectos adversos que el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE)²⁹. Más recientemente se ha considerado que sus características farmacocinéticas -que pueden influir tanto en eficacia como en toxicidad- condicionan de forma significativa su uso y por lo tanto tendría actualmente un papel limitado en el tratamiento del dolor³⁰.

Por sus características -corta vida media- se considera un fármaco más indicado en el dolor agudo, y no tanto en el dolor crónico. Finalmente, mencionar que su uso en dolor neuropático crónico en combinación con paracetamol ha sido evaluado en una revisión Cochrane, donde se concluye que falta evidencia para apoyar o desaconsejar su uso³¹.

CONTRAINDICACIONES

En 2017, la FDA publicó nuevas alertas sobre el uso de codeína en niños (sobretudo <12 años) y en mujeres lactantes, por riesgo de depresión respiratoria y de muerte⁶.

En mayores de 12 años se debe administrar solo si no ha sido efectivo paracetamol e ibuprofeno. Se debe evitar en niños con cirugías extensas y con riesgo de compromiso respiratorio (patología neuromuscular, respiratoria o cardíaca, traumas múltiples, infecciones respiratorias)⁶.

Se debería evitar también en pacientes con apnea del sueño⁷ y con otros procesos respiratorios con riesgo de depresión respiratoria, así como en aquellos con íleo paralítico o riesgo para el mismo y en pacientes con diarrea por colitis pseudomembranosa¹⁸.

Dado el riesgo de abuso/mal uso, se debería evitar o administrar con precaución en pacientes con historia o riesgo de adicción^{13,14}.

EFECTOS SECUNDARIOS

El uso de codeína puede provocar náuseas, vómitos y estreñimiento, así como somnolencia y mareo, sobre todo si se usa más de una semana, siendo un motivo habitual de suspensión del fármaco. El efecto más limitante para su uso es el estreñimiento, incluso descrito con mayor frecuencia que con opioides mayores¹⁵. Los datos de varios estudios recomiendan prescribir laxante como prevención de este efecto adverso típico de los opioides¹⁹.

También la sensación de mareo suele ser limitante en uso prolongado de codeína a altas dosis. En dolor severo o persistente que requiere uso de dosis altas de codeína se ha propuesto que cambiar a dosis bajas de opioides mayores podría conllevar menor toxicidad²⁹.

En un estudio comparativo con los otros opioides del segundo escalón de la OMS, la codeína mostró menos efectos adversos que tramadol en cuanto a vómitos, mareos, anorexia y debilidad²⁸, datos que coinciden con bibliografía más reciente que no evidencia mejor tolerancia a tramadol que a codeína en cuanto a vómitos y estreñimiento se refiere³².

En una revisión sobre opioides en dolor oncológico el uso de codeína se relacionó con somnolencia, xerostomía y anorexia³³.

Finalmente, mencionar que la depresión respiratoria es rara y dosis dependiente y se considera que los efectos adversos graves se presentan en metabolizadores rápidos³⁴ o en situación de insuficiencia renal que predisponga a la acumulación de metabolitos¹⁵.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Algunos fármacos usados con frecuencia en pacientes con enfermedades oncológicas pueden interferir con enzimas implicadas en el metabolismo de la codeína. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) fluoxetina y paroxetina, así como la duloxetina, reducen la metabolización de la codeína. Por otro lado, la dexametasona la incrementa¹⁵. La levomepromazina, incluso a dosis bajas, podría inhibir la demetilación CYP2D6 de codeína a morfina, disminuyendo por lo tanto su efecto analgésico³⁵.

Otras interacciones relevantes³⁶:

- Disminución del efecto analgésico si se asocia a agonistas-antagonistas de la morfina (nalbufina, naltrexona, buprenorfina, pentazocina)
- Aumento de excitabilidad si se asocia a IMAO y a antidepresivos tricíclicos.
- Potenciación de la depresión central junto a: antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, ansiolíticos, hipnóticos neurolépticos, clonidina, talidomida, analgésicos narcóticos, antipsicóticos, bloqueantes neuromusculares, hidroxizina, alcohol.
- Riesgo mayor de depresión respiratoria con otros opioides, barbitúricos y benzodiazepinas.
- Riesgo de íleo paralítico y/o retención urinaria con anticolinérgicos.
- Mayor riesgo de estreñimiento y obstrucción intestinal con antiperistálticos.
- Acción aumentada por cimetidina, quinidina y fluoxetina.

DOSIFICACIÓN

Dosis habitual 30-60 mg cada 6 horas. Máximo 360mg / día¹⁹.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Se dispone de codeína vía oral, rectal (en asociación con paracetamol), intramuscular / subcutánea (no usada en nuestro medio). Está contraindicado el uso endovenoso³⁷.

Existen comercializadas combinaciones de codeína con paracetamol, codeína con ibuprofeno y con cafeína, ácido ascórbico y ácido acetilsalicílico.

CONCLUSIONES

- La codeína es uno de los opioides más usados a nivel mundial, aunque su uso se mantiene estable en comparación con el incremento de otros opioides.
- Como analgésico se considera indicada en dolor moderado, habitualmente junto a analgésicos de primer escalón de la OMS
- Algunos efectos adversos frecuentes en uso prolongado limitan su uso a dolor agudo.
- Sus características farmacocinéticas (metabolizadores rápidos/lentos) -que pueden influir significativamente en la eficacia y toxicidad-, condicionan su uso y en la actualidad se considera que tiene un papel limitado en el tratamiento del dolor oncológico.

Bibliografía

1. Goicoechea C, Pérez C, Gálvez R, Margarit C, de Andrés J, Montero A, editores. Manual de Medicina del Dolor. Sociedad Española del Dolor.. 1ªed. Ed. Editorial Médica Panamericana; 2016.
2. WHO (World Health Organization). 1986. Cancer Pain Relief. Geneva: WHO
3. INCB: International Narcotics Control Board. Narcotic drugs estimated world requirements for 2018 - statistics for 2016. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/Narcotic_drugs_technical_publication_2017.pdf.
4. Hanks G, Cherny N, Chistakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK, editores. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 4th ed.Oxford University Press; 2010.
5. Dean L. Medical Genetics Summaries. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100662/>.
6. FDA. FDA Warns Against Use of Codeine and Tramadol in Children and Breastfeeding Women. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>.
7. Tobias JD, Green TP, Coté CJ.: Section on anesthesiology and pain medicine; committee on drugs. Codeine: Time to Say "No". Pediatrics 2016;138(4).

8. Lloyd RA, Hotham E, Hall C, Williams M, Suppiah V. Pharmacogenomics and Patient Treatment Parameters to Opioid Treatment in Chronic Pain: A Focus on Morphine, Oxycodone, Tramadol, and Fentanyl. *Curr Med Res Opin.* 2017;20:1-19.
9. Mattia C, Coluzzi F. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(3):507-16.
10. Persson K, Hammarlund-Udenaes M, Mortimer O, Rane A. The postoperative pharmacokinetics of codeine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992; 42(6):663-6.
11. Feng X, Zhu L, Zhou Q. Opioid analgesics-related pharmacokinetic drug interactions: from the perspectives of evidence based on randomized controlled trials and clinical risk management. *J Pain Res.* 2017; 10: 1225-1239.
12. Vree TB, van Dongen RT, Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract.* 2000; 54(6):395-8.
13. [No authors listed]. "Weak" opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine. *Prescrire Int.* 2016; 25(168):45-50.
14. Cooper R. Over-the-counter medicine abuse – a review of the literature. *J Subst Use.* 2013; 18(2): 82-107.
15. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, et al. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 19;(9): CD006601.
16. Nissen LM, Tett SE, Cramond T, Williams B, Smith MT. Opioid analgesic prescribing and use – an audit of analgesic prescribing by general practitioners and The Multidisciplinary Pain Centre at Royal Brisbane Hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 52(6): 693-698
17. Dwyer JP, Jayasekera C, Nicoll A. Analgesia for the cirrhotic patient: a literature review and recommendations. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 29(7):1356-60.
18. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. 21ª ed. Springer Healthcare. S.L. ADIS. MEDIOLOGIC. 2016; p. 907.
19. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13(2): e58-68.
20. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525-52.

21. Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67(12):1253-61.
22. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7 :vii139-54.
23. De Lima L, Doyle D. The International Association for Hospice and Palliative Care List of Essential Medicines for Palliative Care. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21(3):29-36.
24. WHO (World Health Organization). Draft Comprehensive Global Monitoring Framework and Targets for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. Geneva: WHO. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/105633>.
25. Cleary J, Gelband H, Wagner J. Cancer Pain Relief. En: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, et al., editores. *Cancer: Disease Control Priorities, Vol 3. 3rd Ed.* . Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015. Capítulo 9. [Última consulta 4 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343627/>
26. De Conno F, Panzeri C, Brunelli C, Saita L, Ripamonti C. Palliative care in a national cancer center: results in 1987 vs. 1993 vs. 2000. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(6):499-511.
27. Tassinari D, Drudi F, Rosati M, Tombesi P, Sartori S, Maltoni M. The second step of the analgesic ladder and oral tramadol in the treatment of mild to moderate cancer pain: a systematic review. *Palliat Med.* 2011;25(5):410-23
28. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al.. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med.* 2007; 10(1):56-60.
29. Kress HG, Untersteiner G. Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option?. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(2):289-304.
30. Tay EMY, Roberts DM. A spotlight on the role, use and availability of codeine and the implications faced. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(11):1057-1059.
31. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12:CD012227.
32. Montastruc F, Benevent J, Chebane L, Rousseau V, Durrieu G, Sommet A et al. Vomiting and constipation associated with tramadol and codeine: a comparative study in VigiBase®. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018; 74(12):1673-1674.

33. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 29;(5): CD011056.
34. Heintze K, Fuchs W. Codeine ultra-rapid metabolizers: age appears to be a key factor in adverse effects of codeine. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65:640-4.
35. Vevelstad M, Pettersen S, Tallaksen C, Brørs O. O-demethylation of codeine to morphine inhibited by low-dose levomepromazine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65(8):795–801.
36. Codeína. Interacciones. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-codeina-r05da04>.
37. Parke TJ, Nandi PR, Bird KJ, Jewkes DA. Profound hypotension following intravenous codeine phosphate. Three case reports and some recommendations. *Anaesthesia*. 1992; 47(10):852-4.

INTRODUCCIÓN

La dihidrocodeína es un análogo semisintético de la codeína que fue formado por hidrogenación del doble enlace de la cadena principal de la molécula de codeína.

La dihidrocodeína es un analgésico del segundo escalón de la escalera de la OMS y, aparte de ser usado como analgésico, también tiene su utilidad como antitusígeno y en el tratamiento de la adicción a los opioides¹.

La dihidrocodeína fue preparada por primera vez en Alemania por Skita y Franck en 1911. Fue introducida por Fraenkel en 1913 como antitusivo. Las propiedades analgésicas fueron reportadas en ratones (Haffner 1929), en gatos (Eddy 1934) y en humanos (Dahl 1913)².

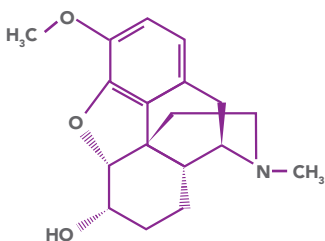
La dihidrocodeína existe en el mercado en forma de liberación inmediata (en forma de comprimidos o jarabe) y en comprimidos de liberación retardada.

En España actualmente sólo está disponible en forma de jarabe y principalmente se usa como tratamiento antitusivo.

En una revisión sobre el uso de opioides en las Unidades de Cuidados Paliativos de Europa se encontró que la dihidrocodeína era el menos usado de los analgésicos del segundo escalón de la OMS³.

FÓRMULA BIOQUÍMICA Y PROPIEDADES BÁSICAS

Figura 1. Fórmula química de la dihidrocodeína



La molécula de la dihidrocodeína es 4,5 alfa-epoxi-3-metoxi-17-metil-morfinan-6-ol (Figura 1). En comparación con la codeína posee un solo enlace en lugar de un doble enlace entre los carbonos 7 y 8¹.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

Farmacodinamia

La acción analgésica de la dihidrocodeína se ejerce principalmente por su afinidad por los receptores opioides μ y en menor medida en los receptores κ y δ . La principal acción sobre los receptores μ la ejercen la dihidromorfina (DHM) y dihidromorfina-6-glucurónido (DHM-6-G). En comparación con dihidrocodeína la afinidad por los receptores μ de la DHM es 70 veces superior, mientras que los otros metabolitos tienen inferior afinidad. En comparación a morfina y codeína la afinidad de dihidrocodeína y DHM es dos veces superior.

En cuanto a los receptores δ la afinidad de los diferentes metabolitos es entre 5 y 50 veces menor que para los receptores μ y con el mismo orden excepto por la DHC-6-G, que posee el doble de afinidad que la dihidrocodeína. Por lo que respecta a los receptores κ , morfina, DHM, codeína y dihidrocodeína tienen afinidad similar⁴.

Farmacocinética

Tras la administración parenteral de la dihidrocodeína, ésta es dos veces más potente que la codeína.

La biodisponibilidad de la dihidrocodeína tras administración oral es de aproximadamente el 20%, lo que indica que por esta vía la analgesia es sólo ligeramente superior a la de la codeína, que tiene una biodisponibilidad de alrededor 30-40%. Después de la administración oral la concentración máxima en sangre aparece al cabo de 1,7 h; la semivida plasmática varía entre 3,5 y 5,5 h y la acción analgésica dura unas 4 h⁵.

El metabolismo de la dihidrocodeína es multidireccional: a través de CYP2D6 se metaboliza a dihidromorfina (DHM), que es posteriormente metabolizada a dihidromorfina-3-glucurónido (DHM-3-G) y dihidromorfina-6-glucurónido (DHM-6-G) y a nordihidromorfina (NDHM). A través de la enzima CYP3A4 se metaboliza a nordihidrocodeína (NDHC), que posteriormente se metaboliza a nordihidrocodeína-6-glucurónido (NDHC-6-G) y a NDHM y por glucunoridación a dihidrocodeína-6-glucurónido (DHC-6-G).

Debido a este metabolismo multidireccional la actividad de CYP2D6 no influye en la capacidad analgésica de la dihidrocodeína, así como sí lo hace en la codeína y el tramadol⁴.

INDICACIONES

La dihidrocodeína es un analgésico del segundo escalón de la OMS, por lo que tiene su indicación en el tratamiento del dolor leve a moderado, ya sea oncológico o no oncológico.

También está indicada como antitusígeno y en el tratamiento sustitutivo del abuso de opioides, aunque en este último caso se usa con mucha menos frecuencia que otros opioides como la metadona^{2,5-9}.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes que presenten alergia a algún componente o excipiente de la misma.

La dihidrocodeína debería usarse con precaución en población mayor. Presenta mayor riesgo de caídas por hipotensión y aumento del riesgo de confusión, sobre todo en aquellas personas con polifarmacia (benzodiazepinas...).

En caso de insuficiencia renal tampoco sería de primera elección por el riesgo de inducir un empeoramiento del filtrado glomerular y por el riesgo de acumulación de los metabolitos activos de la dihidrocodeína^{1,8}.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios más frecuentes de la dihidrocodeína son: xerostomía, somnolencia, epigastralgia, náuseas y vómitos, con una frecuencia superior al 1%.

Las náuseas y los vómitos pueden aliviarse o incluso resolverse con el tratamiento con antieméticos.

Sin embargo, el efecto secundario más frecuente es el estreñimiento. Y así como en los efectos indeseables descritos anteriormente suelen aparecer fenómenos de taquifilaxia, esto no ocurre en el caso del estreñimiento. La severidad del estreñimiento se mantiene a lo largo del tiempo en que se usa la dihidrocodeína e incluso puede aumentar al aumentar la dosis de ésta. Por este motivo, se recomienda el uso

de laxantes de forma profiláctica al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con dihidrocodeína y se deben mantener mientras dure el tratamiento. Al aumentar las dosis de laxantes aumenta también el riesgo de aparición de sus efectos adversos como el dolor abdominal.

Aunque con mucha menor frecuencia, también pueden aparecer con la administración de la dihidrocodeína reacciones de hipersensibilidad. Otro efecto menos frecuente es el picor. Mencionar la aparición de hipotensión en pacientes con tendencia a ella y en tratamiento con hipotensores, sobre todo con diuréticos y bloqueadores de los canales del calcio. Tal y como se ha mencionado, este hecho, en pacientes mayores, puede aumentar el riesgo de caídas.

La mayoría de los opioides pueden empeorar la lívido, lo que puede estar relacionado con la disminución en la liberación de gonadotropinas. Esto también puede influir en el tracto urinario, favoreciendo la aparición de cólico renal o de retención urinaria.

En pacientes mayores que además tomen otros fármacos con efecto sedante puede aumentar el riesgo de delirium. La deshidratación es un factor de riesgo independiente para esta complicación, así como el uso concomitante de otras medicaciones con fuerte acción anticolinérgica. Otros efectos a nivel del sistema nervioso central pueden ser las convulsiones, la cefalea y el vértigo. También puede aparecer visión borrosa.

Durante el tratamiento con dihidrocodeína la posibilidad de depresión respiratoria debe tenerse presente, sobretodo en casos de sobredosis. En situaciones de tratamiento prolongado puede aparecer tolerancia, con el consecuente aumento posterior de dosis y aumento de riesgos de efectos secundarios.

Raramente la dihidrocodeína puede causar priapismo. Este riesgo aumenta en el caso de uso concomitante de alfabloqueantes, fenotiazinas, trazodona e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

Es importante seguir las recomendaciones diarias de limitación de dosis máximas (240 mg diarios). Se debe empezar por la menor dosis disponible y titular progresivamente, con especial atención no solamente en los beneficios analgésicos sino también en la aparición de efectos secundarios¹.

La dihidrocodeína, como los otros opioides llamados débiles, a pesar de tener menor afinidad por los receptores μ , se metaboliza a metabolitos con una afinidad mucho mayor. Este hecho puede ocasionar

dependencia física y psíquica. El polimorfismo genético del CYP2D6 podría jugar un papel en el riesgo de la aparición de dependencia. El uso abusivo e inadecuado de estas sustancias puede ser diferente entre distintas áreas geográficas, pero siempre está en relación a la frecuencia de uso en cada país¹⁰.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como se ha comentado anteriormente, el metabolismo de la dihidrocodeína es multidireccional.

Se había sugerido que la dihidrocodeína, como la codeína, tenía poca capacidad analgésica por sí sola, y que esta capacidad dependía principalmente de sus metabolitos activos, que se producen tras metabolización por la enzima CYP2D6.

Posteriormente, múltiples estudios han sugerido que esto no es así en el caso de la dihidrocodeína y que la analgesia que produce no depende de su metabolización por el CYP2D6.

De todas formas, por el momento no está claro qué es lo que origina las propiedades analgésicas de la dihidrocodeína (la hididrocodeína, los metabolitos o alguna combinación de todos ellos), siendo necesarios más estudios al respecto.

Finalmente, mencionar que en comparación con tramadol sí que parecería que existe menor riesgo de desencadenar síndrome serotoninérgico al combinarla con ISRS^{4,6,11,12}.

DOSIS MÍNIMA DE INICIO

La dosis de inicio de dihidrocodeína de liberación inmediata es de 30 mg cada 4-6 h y la de liberación retardada es de 60 mg dos veces al día.

La dosis máxima diaria recomendada es de 240 mg⁵.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La dihidrocodeína puede administrarse por vía oral, subcutánea y endovenosa.

Actualmente en España sólo existe por vía oral en forma de jarabe como antitusivo, pero en otros países existen comprimidos de liberación inmediata y de liberación retardada cada 12h.

Administrada por vía oral tiene una relativamente rápida absorción, con una biodisponibilidad de alrededor del 20%. Los niveles máximos de los metabolitos ácidos aparecen entre 1,8 h-2 h después de la administración oral y 2,2 h-2,5 h después de la administración endovenosa, y son significativamente mayores después de la administración oral. Todo lo anterior sugiere un importante primer paso hepático¹³.

Después de administración oral, 60 mg de dihidrocodeína producen el mismo efecto analgésico que 10 mg de morfina².

Después de la administración por vía subcutánea de 30 mg de dihidrocodeína se obtiene una analgesia similar a 10 mg de morfina⁵.

CONCLUSIONES

- La dihidrocodeína es un analgésico del segundo escalón de la OMS que se ha mostrado eficaz en el control del dolor leve moderado
- A pesar de ser considerado un opioide débil, la dihidrocodeína tiene ciertos efectos secundarios que pueden ser de riesgo, sobre todo si se superan las dosis máximas recomendadas; y si se emplea en población mayor, en pacientes con insuficiencia renal o en combinación con otros fármacos.
- En comparación a tramadol y codeína, el efecto analgésico no depende del metabolismo por CYP2D6, lo que puede suponer una ventaja.

Bibliografía

1. Leppert W, Worofń J. Dihydrocodeine: safety concerns. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(1):9-12.
2. Keats AS, Telford J, Kurosu Y. Studies of analgesic drugs: dihydrocodeine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1957; 120: 354-360.
3. Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, de Conno F; Research Steering Committee of the EAPC. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med*. 2005;19(6):477-84.
4. Leppert W, Mikołajczak P, Kamińska E, Szulc M. Analgesia and serum assays of controlled-release dihydrocodeine and metabolites in cancer patients with pain. *Pharmacol Rep*. 2012;64(1):84-93.
5. Leppert W. CYP2D6 in the metabolism of opioids for mild to moderate pain. *Pharmacology*. 2011;87(5-6):274-85.
6. Jurna I, Kömen W, Baldauf J, Fleischer W. Analgesia by dihydrocodeine is not due to formation of dihydromorphine: evidence from nociceptive activity in rat thalamus. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(3):1164-70.
7. Gahr M, Eller J, Cabanis M, Hiemke C, Freudenmann RW, Connemann BJ, et al. Drug safety and adverse drug reaction reporting behavior related to outpatient opioid replacement therapy: Results from a survey among physicians. *J Subst Abuse Treat*. 2017;74:7-15.
8. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):525-52.
9. Aitken HA, Clark EC, McArdle CS, Dimitri W, Kenny GN. Evaluation of two formulations of dihydrocodeine using patient-controlled analgesia. *Anaesthesia*. 1990;45(7):535-7.
10. Roussin A, Palmarel A, Lapeyre-Mestre M. Weak Opioid Analgesics Abuse and Addiction: A Comparison of the Pharmacology and Pharmacoepidemiology of Codeine, Dihydrocodeine, and Tramadol. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. 2016; (3):375-9.
11. Armstrong SC, Cozza KL. Pharmacokinetic drug interactions of morphine, codeine, and their derivatives: theory and clinical reality, part II. *Psychosomatics*. 2003; 44: 515-520.
12. Wilder-Smith CH, Hufschmid E, Thormann W. The visceral and somatic antinociceptive effects of dihydrocodeine and its metabolite, dihydromorphine. A cross-over study with extensive and quinidine-induced poor metabolizers. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45(6):575-81.
13. Rowell FJ, Seymour RA, Rawlins MD. Pharmacokinetics of intravenous and oral dihydrocodeine and its acid metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 419-424.

INTRODUCCIÓN

El tramadol es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ , κ , con mayor afinidad por los receptores μ . Contribuyen a su efecto analgésico la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina.

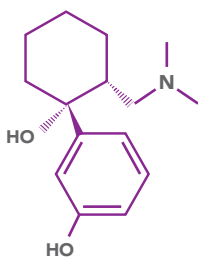
Fue sintetizado por los Doctores Flick y Frankus en Grunenthal Research Laboratories en Aachen, Alemania, en 1962. Entró en el mercado de Alemania Occidental en 1977¹.

Junto con la codeína y la dihidrocodeína forma parte de los opioides de segundo escalón de la OMS.

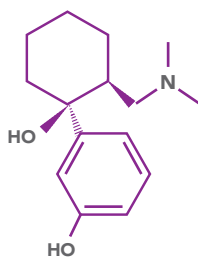
FÓRMULA BIOQUÍMICA

Es un derivado aminociclohexonol (\pm)-cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol hidrocloreuro. Consiste en dos enantiómeros, los cuales contribuyen a la actividad analgésica a través de diferentes mecanismos².

Figura 1. Estructura química del tramadol



(1R, 2R) -O-desmethyltramadol



(1S, 2S) -O-desmethyltramadol

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

Farmacodinamia

El mecanismo de acción del tramadol se encuentra relacionado con ambos enantiómeros, que contribuyen a su efecto analgésico. El tramadol tiene actividad en el receptor μ opioide y también inhibe la recaptación sináptica de la serotonina y noradrenalina, interfiriendo en la transmisión del dolor en la médula espinal^{2,3}.

Farmacocinética

El tramadol está constituido por dos enantiómeros; (-)-tramadol y (+)-tramadol, con un perfil de actividad diferente, siendo ambos enantiómeros necesarios para una analgesia eficiente⁴, proporcionada por la actividad agonista del receptor opioide μ , así como por la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina que conduce a un aumento del neurotransmisor y a la inhibición de la percepción del dolor. (-)-Tramadol es 10 veces más potente que (+)-tramadol en la inhibición de la recaptación de noradrenalina, mientras que (+)-tramadol es cuatro veces más potente que el (-)-tramadol en la inhibición de la recaptación de serotonina². La actividad agonista opioide es proporcionada predominantemente por el enantiómero (+) y su metabolito O-desmetiltramadol (M1) y, en menor medida, por el compuesto parental (+)-tramadol. (+)-M1 muestra hasta 200 veces mayor afinidad por los receptores-l que el tramadol (-)-M1. Además de M1; O, N-didesmetiltramadol (M5) es el único metabolito activo de tramadol con menor afinidad para el receptor opioide μ (30 veces menos). Dada la mayor polaridad de M5 con respecto a M1, se puede esperar que penetre en la barrera hematoencefálica en menor grado, lo que puede anticipar una menor contribución in vivo a la analgesia⁵.

Absorción

El tramadol se absorbe rápida y casi totalmente después de la administración oral. La biodisponibilidad de una dosis oral de 50-100 mg está comprendida entre 70-90 %. Tras la administración oral repetida cada 6 horas de 50-100 mg de tramadol, se alcanza el estado de equilibrio aproximadamente después de 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, sobrepasando el 90 %. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración⁶.

Metabolismo

La metabolización del tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación, así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Las enzimas CYP450 implicadas en O- y N-desmetilación son CYP2D6 y CYP3A4⁷. La enzima CYP2D6 metaboliza el tramadol en M1^{7,8}, el principal metabolito activo.

Dado que el tramadol requiere activación metabólica, catalizada por el CYP450 (CYP2D6), los polimorfismos genéticos del mismo pueden ser responsables de variaciones en su farmacocinética, y por lo tanto en su eficacia y toxicidad potencial⁹. La formación de metabolitos O-desmetilados es mediada por CYP2D6, mientras que la formación de metabolitos N-desmetilados es catalizada por CYP3A4 y CYP2B6. El metabolito M10 es tramadol deshidratado y el metabolito M11 es un producto oxidativo N-desalquilado de tramadol. Los metabolitos M6-9 se producen mediante oxidación de ciclohexilo, siendo además conjugados con ácido glucurónico y sulfonato antes de la excreción urinaria. 23 metabolitos son aislados en la orina, después de la administración oral de 100 mg de tramadol, 7 glucurónidos (M12 a 18) y 5 sulfonatos (M19 a 23) se producen a través de reacciones de conjugación de fase II¹⁰.

Eliminación

El tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal (90%). Presenta un metabolismo hepático de primer paso significativo. En una segunda fase, los metabolitos son conjugados para su eliminación.

La vida media es aproximadamente de 6 horas. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es de 13,3 +/- 4,9 h (tramadol) y 18,5 +/- 9,4 h (O-desmetiltramadol). En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min) la vida media de eliminación es de 11 +/- 3,2 h 16,9 +/- 3h. En pacientes mayores de 75 años, la vida media puede aumentar aproximadamente 1,4 veces¹¹. Por ello, se debe tener precaución en casos de insuficiencia hepática, insuficiencia renal y edad avanzada.

INDICACIONES

Se encuentra indicado en el tratamiento del dolor de intensidad moderada a severa. Los estudios iniciales se realizaron en pacientes con dolor crónico moderado o moderadamente severo debido a osteoartritis y/o dolor lumbar. Actualmente, el tramadol se recomienda como una alternativa para los pacientes que no responden o no toleran los AINE no selectivos y los inhibidores de COX-2 para el alivio del dolor crónico moderado a grave. El tramadol en combinación con paracetamol (325 mg/37,5 mg) tiene un efecto sinérgico y con ello se pueden reducir los efectos adversos y mejorar su cumplimiento. Actualmente existe la presentación tramadol 75 mg y dexketoprofeno para el dolor agudo moderado o severo¹².

Indicaciones en pacientes con dolor neuropático y con dolor oncológico

La evidencia de que el tramadol es beneficioso para el dolor neuropático es muy limitada, a pesar de que se usa comúnmente y se recomienda para esta situación¹³.

En cuanto al dolor oncológico, también la evidencia es escasa, con estudios donde el tramadol produjo alivio del dolor en algunos adultos con dolor debido al cáncer. No existe evidencia en niños.

Así, el lugar del tramadol en el manejo del dolor por cáncer y su papel como segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS no está claro¹⁴.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones absolutas son la hipersensibilidad y la alergia al tramadol o a cualquiera de sus excipientes. No se recomienda su uso en intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides o psicotrópicos. Tampoco se recomienda en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la MAO o que los han recibido en el transcurso de las últimas dos semanas. No debe ser utilizado como tratamiento del síndrome de abstinencia. Finalmente, se debe tener cautela pacientes con antecedentes de crisis epilépticas e intentos autolíticos.

INTERACCIONES

Se deben evitar los medicamentos que inhiben el citocromo P-450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicadas en la metabolización del tramadol) ya que pueden potenciar la toxicidad al aumentar su concentración plasmática (ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina, amitriptilina, isoniazida, ketoconazol y eritromicina).

La cimetidina es un inhibidor del citocromo P-450, con lo que podría aumentar los niveles séricos del tramadol y prolongar su eliminación. Por ello debería utilizarse con precaución.

La administración simultánea o previa de carbamazepina (inductor enzimático) puede disminuir el efecto analgésico o reducir la duración de la acción.

El tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo.

En cuanto a la interacción con fármacos antieméticos, algún estudio muestra disminución analgésica del tramadol y disminución del efecto antiemético del ondansetrón cuando se emplean conjuntamente de forma crónica¹⁵.

Dado el rol de CYP2D6 en la metabolización del tramadol, en los pacientes metabolizadores ultra-rápidos se asocia con toxicidad al fármaco, mientras que la eficacia del fármaco es menor en los metabolizadores lentos¹⁶, con una frecuencia en la población caucásica del 7-10%. Estos pacientes presentan elevados niveles de tramadol en plasma, con bajos niveles de M1 y M2. Por otro lado, los pacientes metabolizadores rápidos experimentan más efectos adversos por la elevación de la adrenalina⁹.

Tal y como se ha mencionado previamente, en caso de disfunción renal y hepática la vida media del fármaco puede estar ligeramente prolongada y debe tenerse en cuenta en la combinación con otros fármacos de riesgo.

DOSIFICACIÓN

El tramadol se puede administrar por vía oral, rectal, intramuscular y endovenosa. La dosis inicial de tramadol es de 50-100 mg, seguida de 50 o 100 mg cada 6-8 horas, sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg. En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación del tramadol es lenta. En estos pacientes deberá considerarse cuidadosamente la prolongación del intervalo de dosificación, según las necesidades del paciente.

Dado que en pacientes de edad más avanzada (>75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación, se podría iniciar la dosis al 50% y/o alargar los intervalos de dosificación¹⁶.

Finalmente, mencionar que si se necesita realizar una rotación de tramadol a morfina se debe multiplicar la dosis de tramadol por 0.20 (es decir, 150 mg al día de tramadol corresponden a 30 mg de morfina oral diaria).

EFFECTOS ADVERSOS

Los eventos adversos más frecuentes son mareos (33%), estreñimiento (26%) y náuseas (24%).

CONCLUSIONES

- El tramadol es un opioide con una acción débil sobre el receptor μ , que además inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- Los efectos analgésicos del tramadol se exploraron inicialmente en pacientes con dolor crónico de moderado a moderadamente severo debido a osteoartritis y/o dolor lumbar.
- La evidencia de que el tramadol es beneficioso para el dolor neuropático es muy limitada, a pesar de que se usa comúnmente y se recomienda para esta situación.
- Existe evidencia limitada de estudios donde el tramadol produjo alivio del dolor en algunos adultos con dolor debido al cáncer. No existe evidencia en niños.

- El lugar del tramadol en el manejo del dolor por cáncer y su papel como segundo escalón de la escalera analgésica de la OMS no está claro.
- Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia hepática, con insuficiencia renal y en aquellas personas mayores de 75 años.
- Es necesario tener en cuenta la existencia de polimorfismos genéticos del CYP2D6, implicado en la metabolización del fármaco, pudiéndose iniciar la titulación con dosis bajas y de forma más progresiva.

Bibliografía

1. Shipton EA. Tramadol--present and future. *Anaesth Intensive Care*. 2000; 8(4):363-74.
2. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
3. Reeves RR, Burke RS. Tramadol: basic pharmacology and emerging concepts. *Drugs Today (Barc)*. 2008;44(11):827-36.
4. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, Flores CM, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(10):1437-49.
5. Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2000;362(2):116-21.
6. Lehmann KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs*. 1994;47 Suppl 1:19-32.
7. Leppert W. CYP2D6 in the Metabolism of Opioids for Mild to Moderate Pain. *Pharmacology*. 2011;87(5-6):274-85.
8. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(7):613-24.
9. García-Quetglas E, Azanza JR, Sádaba B, Muñoz MJ, Gil I, Campanero MA. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. *Pharmacol Res*. 2007; Feb;55(2):122-30.
10. Barbosa J, Faria J, Queirós O, Moreira R, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative metabolism of tramadol and tapentadol: a toxicological perspective. *Drug Metab Rev*. 2016;48(4):577-92.

11. Ficha Técnica Tramadol. [Última consulta 4 diciembre 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65724/65724_ft.pdf.
12. McCarberg B. Tramadol extended-release in the management of chronic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(3):401–10.
13. NICE 2013. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain - pharmacological management: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings, 2013. [Última consulta 4 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
14. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD012508.
15. Stevens AJ, Woodman RJ, Owen H. The effect of ondansetron on the efficacy of postoperative tramadol: a systematic review and meta-analysis of a drug interaction. *Anaesthesia.* 2015; 70:209–218.
16. Cavallari LH, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2011 ; 4:123–36.
17. Skinner-Robertson S, Fradette C, Bouchard S, Mouksassi M-S, Varin F. Pharmacokinetics of Tramadol and O-Desmethyltramadol Enantiomers Following Administration of Extended-Release Tablets to Elderly and Young

INTRODUCCIÓN

La morfina -principal derivado natural del opio- es un compuesto cristalino blanco amargo, extraída de *Papaver somniferum* o adormidera (planta similar a la amapola común), conocida desde hace más de 3000 años.

Fue introducida en la práctica clínica hace más de 200 años, aislada primero en forma pura a partir de resina de amapola seca por el boticario alemán Friedrich W. Setümer (1783-1841) a principios de 1800, llamándola "Morphium".

En 1925 el profesor de química de la Universidad de Oxford, Sir Robert Robinson (1886-1975) propuso la estructura correcta del alcaloide. La molécula tiene una estructura pentacíclica con un núcleo de bencilisquinolina que aporta funciones éter, hidroxilo y olefinicas, siendo preparado como sulfato, cloruro y tartrato. Actualmente hay otros fármacos con propiedades similares, pero sigue siendo el opioide estándar con el que el resto de los analgésicos se compara.

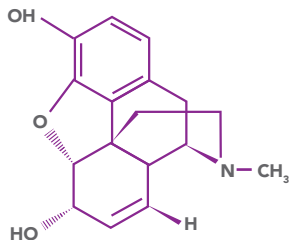
A pesar de uso extendido en el manejo del dolor oncológico¹, aún persiste en la población general la creencia que el tratamiento con morfina u otros opioides puede provocar el empeoramiento de la enfermedad y un adelantamiento de la muerte. Así pues, algunos pacientes, cuidadores y profesionales ven la introducción de la morfina en el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer como un último recurso en el proceso de la enfermedad. En las recomendaciones de la *European Association for Palliative Care* (EAPC) se han discutido ampliamente estos temores infundados asociados a la morfina (que han limitado e incluso evitado su uso), pero que no se han contrastado en los estudios de investigación^{2,3}.

La producción mundial de adormidera que contiene morfina como principal alcaloide ha fluctuado entre 30000 y 52000 toneladas por año. Los principales productores son Australia (Tasmania), España, Turquía.

La OMS ha situado a la morfina en la Lista de Drogas Esenciales.

FÓRMULA BIOQUÍMICA

Figura 1. Estructura química de la morfina



Su estructura molecular es C₁₇H₁₉NO₃ y su nomenclatura IUPAC es (5 α , 6 α)-Didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol³ (Figura 1).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

La morfina es un fármaco analgésico con gran afinidad por receptores opioides μ . Su fiabilidad como potente analgésico ha sido ampliamente demostrada en diversos estudios y para diversos tipos de dolor, manteniendo la respuesta con repetidas dosis⁴. Nuevas investigaciones farmacogenéticas sugieren que analizar el genotipo de los pacientes para las distintas variantes genéticas podría predecir mejor la respuesta del paciente al dolor y, por lo tanto, personalizar el tratamiento del dolor⁵. La variabilidad en la expresión genética de los receptores μ también es importante en la expresión de la hiperalgesia para este opioide⁶.

El tratamiento crónico con opioides, como la morfina, conduce a la tolerancia analgésica. Mecanismos pre y post sinápticos han sido identificados a nivel de la zona gris periacueductal en estudios in vivo e in vitro en ratas^{7,8}, en los que se produce una reducción de la capacidad de las neuronas de esta zona para mantener la transmisión GABAérgica, lo que en un futuro podría considerarse en el desarrollo de estrategias para reducir la tolerancia a los opioides.

Actualmente existen en el mercado presentaciones por vía oral, rectal, parenteral e intraespinal.

Tras la administración oral, la morfina se absorbe principalmente en intestino delgado superior en medio alcalino. La concentración del área bajo la curva es mayor si se administra tras la ingesta de alimentos, en

comparación con la administración en ayunas. La mayoría de opioides tiene buena absorción oral pero menor que por vía parenteral, debido al metabolismo hepático. En el caso de la morfina la absorción suele ser del 90%, el pico plasmático suele ser 5-10 veces menor que la administración parenteral, a los 30-60 minutos. En individuos sanos la biodisponibilidad media es del 20-30%^{9,10}.

El metabolismo es esencialmente hepático, siendo conjugada con ácido glucurónico. Sus metabolitos son el morfín-6-glucuronido (M-6-G) y el morfín-3-glucuronido (M-3-G). A pesar de que estos compuestos son muy polares, ambos pueden pasar la barrera hematoencefálica y producir efectos clínicos.

El M-6-G tiene los mismos efectos y potencia que la morfina. En la administración crónica del fármaco, este compuesto forma una parte significativa de la acción analgésica. En adultos la vida media del M-6-G es algo más larga que la de la morfina.

El M-3-G, otro metabolito importante de la morfina, tiene menor afinidad por receptores opioides, pero podría contribuir con los efectos excitatorios de la misma, convirtiéndose así en el principal responsable de los efectos secundarios de la morfina.

La morfina se trata de un fármaco hidrosoluble. Aproximadamente un tercio de la morfina está ligada a proteínas en circulación. No permanece en tejidos y después de 24 hs la concentración es muy baja. La vida media en plasma es de 2-3 hs, similar para cualquier vía de administración^{9,11}.

Estudios con dosis reiteradas confirman que la farmacocinética se mantiene lineal a un amplio rango de dosis.

Es excretada por el riñón, en su mayoría como M-3-G. El 90% del fármaco es excretado en 24 hs y en caso de fallo renal éste se acumula, aumentando la posibilidad de efectos secundarios; por lo que se recomienda precaución al administrarla en individuos con función renal alterada^{9,11-13}.

Estudios realizados en pacientes con cirrosis y enfermedad hepática crónica descompensada revelan disminución del metabolismo y de la producción de sus metabolitos¹⁴. En pacientes con insuficiencia hepática se puede producir un aumento de dos veces la vida media del fármaco comparado con pacientes sin enfermedad hepática. Por esto, se recomienda precaución en su uso, tanto oral como endovenoso, en pacientes con enfermedad hepática severa^{15,16}.

Según estudios en pacientes terminales, la depuración de morfina disminuye alrededor de un tercio en la última semana antes de la muerte, y sus metabolitos M-3-G y M-6-G se acumulan por disminución tanto de la albumina como del filtrado glomerular. Se requieren más estudios para determinar si el ajuste de la dosis de morfina es necesario en pacientes terminales¹⁷.

En cuanto a la administración por vía parenteral, cuando se administra por vía subcutánea la concentración plasmática es equivalente a la vía endovenosa, produciendo un pico a los 15 minutos.

En relación a la biodisponibilidad de la morfina, existe una gran variabilidad intersujeto^{9,18,19}. Este hecho explica las diferencias encontradas en las ratios entre morfina oral y morfina parenteral. Por ejemplo, en estudios realizados con una única dosis demuestran un ratio oral:parenteral de 6:1; sin embargo, el uso empírico en pacientes con cáncer ha generado una ratio de 2:1/ 2.5-3:1 para pasar a vía subcutánea o endovenosa^{15,18}.

En cuanto a la administración por vía espinal, no se absorbe rápidamente a nivel sistémico debido a su hidrosolubilidad, lo que resulta en una mayor vida media a nivel central (90-120 min), con una extensa redistribución rostral. Este hecho condiciona un mayor riesgo de depresión respiratoria tardía incluso con mínimas dosis.

La administración intratecal es 100 veces más potente con respecto a la vía endovenosa y 10 veces más que la vía epidural^{9,11,18}.

Estas variaciones son probablemente algunos de los factores que causan la gran variabilidad interindividual en las dosis requeridas para el control de dolor. Otros factores importantes son la variabilidad del dolor y la respuesta farmacodinámica.

En teoría, la mayoría de pacientes podrían obtener buen control de dolor si recibieran las dosis adecuadas de morfina. En la práctica, el aumento de dosis está limitado por la aparición de efectos secundarios, en particular la sedación. Un objetivo realista en la terapia con morfina es un equilibrio entre el alivio del dolor y los efectos adversos^{3,20}.

INDICACIONES

La principal indicación es el dolor moderado-severo, secundario a enfermedad neoplásica, en adultos. El tratamiento de elección debe combinar eficacia analgésica, seguridad y flexibilidad de dosis para controlar rápidamente cambios en la intensidad de dolor, así como simplicidad en la prescripción^{3,9,10,20}.

Si bien existe evidencia de que tanto morfina, como oxicodona e hidromorfona en preparaciones orales tienen eficacia y efectos adversos similares, el rol de la morfina como fármaco de referencia es aún hoy muy importante, siendo el opioide estándar con el que se compara al resto^{3,20-24}.

Su recomendación se basa en la amplia experiencia en su uso, la versatilidad en su vía de administración, su bajo precio y su disponibilidad¹⁰.

Al mismo tiempo, la morfina juega un papel destacado en el tratamiento sintomático de la disnea. Los mecanismos implicados serían el efecto depresor sobre el centro respiratorio, reduciendo la respuesta a la hipercapnia; su efecto ansiolítico; la disminución de la precarga y la reducción del consumo de oxígeno con aumento de la tolerancia al ejercicio por efecto vasodilatador venoso.

El uso de opioides en el tratamiento de la disnea en cáncer avanzado no empeora la pO_2 ni la pCO_2 , mientras que disminuye la frecuencia respiratoria y la sensación de disnea²⁵.

La morfina ha sido el opioide más estudiado en disnea, mostrando eficacia en su alivio en pacientes con cáncer, aunque los estudios muestran que el beneficio potencial en estos pacientes es modesto y limitado. Se necesitan más estudios para apoyar suficientemente el rol de los opioides en el control de la disnea²⁶.

Por otra parte, también está indicado su uso en la tos irritativa, aunque los estudios existentes aportan datos poco consistentes²⁷. Su acción se basa en la depresión del reflejo de la tos, en parte por efecto en un centro de la tos central, que no presenta estrecha relación con el centro respiratorio, por lo que este efecto no produce depresión del centro respiratorio. Los mecanismos exactos no están aun claramente definidos. Las dosis necesarias para control de la tos son menores que para obtener un beneficio analgésico²⁸.

CONTRAINDICACIONES

La morfina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al fármaco, en pacientes con depresión respiratoria y en pacientes con asma agudo o severo. La respuesta anafiláctica a la morfina es rara. Normalmente se debe a una liberación de histamina por los mastocitos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La depresión ventilatoria puede ser potenciada por anfetaminas, benzodiazepinas, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, e inhibidores de la monoamino-oxidasa. Las drogas simpaticomiméticas pueden aumentar la analgesia producida por los opioides. Los efectos sobre el sistema nervioso central y respiratorio son potenciados por el alcohol, sedantes, narcóticos, antihistamínicos, fenotiazinas, butirofenonas, inhibidores de la amino oxidasa, antidepresivos tricíclicos y cimetidina.

Muchos opioides son metabolizados por el citocromo P-450. Las enzimas CYP2D6 y CYP3A4, que son responsables del metabolismo de un amplio rango de drogas, son las más importantes para el metabolismo opioide^{9,11}.

La administración de agentes procinéticos puede producir un rápido inicio de acción y un aumento de los niveles de sedación. La administración concomitante de morfina oral y rifampicina puede resultar en la disminución total de la analgesia debido a la reducción de M-6-G, que también ha sido reportado con el uso de ranitidina. Las hormonas esteroideas también afectan el metabolismo de morfina, pudiendo disminuir su efecto^{9,11}.

No se conocen interacciones relevantes con antineoplásicos¹⁸.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Pueden aparecer efectos secundarios típicos de los opioides como sedación, náuseas, mareo, estreñimiento, retención urinaria y depresión respiratoria.

Las náuseas pueden presentarse tras la administración de opioides, pero la tolerancia suele ocurrir rápidamente¹³.

El inicio del tratamiento opioide y la escalada rápida pueden producir somnolencia y deterioro cognitivo agudo que puede persistir durante días.

Las mioclonías son un efecto adverso relacionado con el aumento de dosis y se asocia a lo anterior.

El prurito puede ocurrir con cualquier opioide y se cree que está relacionado con la liberación de histamina por los mastocitos.

La depresión respiratoria es un problema poco frecuente cuando los opioides se administran de acuerdo con las guías de práctica clínica. La tolerancia a este síntoma se desarrolla rápidamente, lo que permite rápidas escaladas de dosis con aumento de 30 a 100% del total de la dosis diaria. Una pequeña proporción de pacientes desarrolla efectos adversos intolerables antes de conseguir un buen control de dolor. En estos debe considerarse el cambio por otro opioide o cambiar la vía de administración e incluso pueden beneficiarse de la disminución de la dosis, manteniendo el control de la analgesia (Tabla 1).

Tabla 1. Efectos adversos de la morfina

Sistema implicado	Efectos secundarios
S. Cardiovascular	Hipotensión, hipertensión, bradicardia, y arritmias
S. Pulmonar	Broncoespasmo, probablemente debido a efecto directo sobre el músculo liso bronquial
S. Nervioso central	Visión borrosa, síncope, euforia, disforia, y miosis
S. Gastrointestinal	Espasmo del tracto biliar, estreñimiento, náuseas y vómitos, retraso del vaciado gástrico

DOSIS MÍNIMA DE INICIO

En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con un analgésico de segundo escalón, o sean vírgenes en el tratamiento de opioides se recomienda un inicio de dosis de:

- Morfina de liberación rápida 5 mg vo cada 4 h.
- Morfina de liberación modificada 10 mg vo cada 12 h.
- La dosis de rescate corresponde a una dosis de morfina de liberación rápida equivalente a un 1/6 de la dosis total diaria¹⁸.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La morfina puede utilizarse por vía oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, rectal o como analgésico intratecal o epidural. Las dosis deben ser individualizadas teniendo en cuenta edad, peso, estado físico, medicaciones, patología asociada, entre otros factores^{10,20}.

CONCLUSIONES

- La morfina es un analgésico opioide potente, que a pesar de la introducción de nuevos opioides en el mercado, continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento del dolor crónico oncológico y el fármaco de referencia en que se basan las comparaciones de los otros opioides.
- Su metabolismo hepático y eliminación renal hacen que se precise especial atención en pacientes con afectación de estos órganos.
- La gran variabilidad en su biodisponibilidad, sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas hacen que su posología requiera un ajuste individualizado y progresivo, atendiendo a un equilibrio entre la respuesta analgésica y los efectos secundarios.
- Los estudios clínicos realizados hasta el momento no justifican la creencia de que el uso terapéutico de la morfina empeoren las enfermedades oncológicas ni favorezcan el adelantamiento de la muerte.

Bibliografía

1. Gilson, Maurer, Ryan, Cleary, Rathouz, Using a Morphine Equivalence Metric to Quantify Opioid Consumption: Examining the Capacity to Provide Effective Treatment of Debilitating Pain at the Global, Regional, and Country Levels. *J Pain Symptom Manage.* 2013; 45(4): 681–700.
2. Flemming K. The use of morphine to treat cancer-related pain: A synthesis of quantitative and qualitative research. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(1):139-54.
3. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2): e58-68.
4. King CD, Goodin B, Glover TL, Riley JL, Hou W, Staud R et al. Is the Pain Reducing Effects of Opioid Medication Reliable? A Psychophysical Study of Morphine and Pentazocine Analgesia. *Pain.* 2013; 154(3): 476–483.
5. Gillian C. Bell, Kristine A. Donovan, Howard L. McLeod, Clinical Implications of Opioid Pharmacogenomics in Patients with Cancer. *Cancer Control.* Oct. 2015, 22(4): 426-32.
6. Marrone GF, Le Rouzic V, Varadi A, Xu J, Rajadhyaksha AM, Majumdar S et al. Genetic dissociation of morphine analgesia from hyperalgesia *Psychopharmacology (Berl).* 2017; 234(12): 1891–1900.
7. Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S et al. Regulation of mu-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev.* 2013;65(1):223-54.
8. Wilson-Poe AR, Jeong HJ, Vaughan CW. Chronic morphine reduces the readily releasable pool of GABA, a presynaptic mechanism of opioid tolerance. *J Physiol.* 2017;595(20):6541-6555.
9. Gustein HB, Akil H. Opioid analgesics. In: Brunton L, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. EUA: McGraw-Hill; 2010. p. 547.
10. Fallon M, Cherny NI, Hanks G. Opioids analgesic therapy. In: Hanks G, Cherny N, Christakis N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R, editors. *Oxford Textbook of Palliative Medicine.* 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 661-97.
11. Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002;16(4):5-18.
12. Sande TA, Laird BJ, Fallon MT, The use of opioids in cancer patients with renal impairment-a systematic review. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):661-675.
13. Fine P, Portenoy R. Overview of clinical pharmacology. In: Fine P, Portenoy R, editors. *A clinical guide to opioid analgesia.* 1st ed. Minneapolis: Healthcare Information Programs, A Division of McGraw-Hill Healthcare Information; 2004. p. 16.
14. Ferslew BC, Johnston CK, Tsakalozou E, Bridges AS, Paine MF, Jia W et al. Stewart, Barritt IV, Altered Morphine Glucuronide and Bile Acid Disposition in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(4): 419–427.

15. Mercadante S. Intravenous morphine for management of cancer pain. *Lancet Oncol.* 2010;11(5):484-9.
16. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: Pharmacology and clinical implications. *Drugs.* 2012;72(12):1645-69.
17. Franken LG, Masman AD, de Winter BC, Koch BC, Baar FP, Tibboel D et al. Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide and Morphine-6-Glucuronide in Terminally Ill Adult Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2016; 55(6):697-709.
18. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M, et al. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med.* 2010;24(1):9-16.
19. Kindler LL, Sibille KT, Glover TL, Staud R, Riley JL,3rd, Fillingim RB. Drug response profiles to experimental pain are opioid and pain modality specific. *J Pain.* 2011;12(3):340-51.
20. Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European palliative care research collaborative guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):402-9.
21. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer.* 2001;84(5):587-93.
22. Ridgway D, Sopata M, Burneckis A, Jespersen L, Andersen C. Clinical efficacy and safety of once-daily dosing of a novel, prolonged-release oral morphine tablet compared with twice-daily dosing of a standard controlled-release morphine tablet in patients with cancer pain: A randomized, double-blind, exploratory crossover study. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39(4):712-20.
23. Yang Q, Xie DR, Jiang ZM, Ma W, Zhang YD, Bi ZF, et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: A systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2010; 29:67.
24. Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(2):358-66.
25. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: Treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med;*15(1):106-14.
26. Vargas-Bermúdez A, Cardenal F, Porta-Sales J. Opioids for the Management of Dyspnoea in Cancer Patients: Evidence of the Last 15 Years--A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015;29(4):341-52.
27. Molassiotis A, Bailey C, Caress A, Brunton L, Smith J. Interventions for cough in cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9) (9):CD007881.
28. Nabal Vicuña M, Julià Torras J. Síntomas respiratorios. Tos. In: Porta J, Gómez Batiste X, Tuca A, editors. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal.* 2ª ed. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2008. p. 153-6.

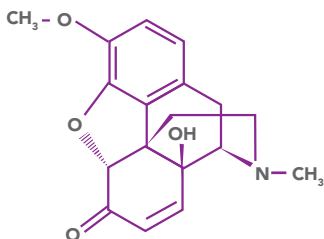
INTRODUCCIÓN

La oxicodona es un producto semisintético que fue derivado de la tebaína el 1916 y utilizado por primera vez en Alemania en 1917¹.

En Estados Unidos está disponible en forma de comprimidos de liberación inmediata desde 1950, en combinación con paracetamol. En 1996 se añaden también en Estados Unidos los comprimidos de liberación retardada. A partir del 15 de junio de 2004 los comprimidos de liberación retardada están disponibles en España². Posteriormente se comercializó en formulación parenteral.

FÓRMULA BIOQUÍMICA Y PROPIEDADES BÁSICAS

Figura 1. Estructura química de la oxicodona



La molécula de oxicodona (6-deoxi-7,8-dehidro-14-hidroxi-3-O-metil-1-6-oxomorfinina) consiste en dos anillos planares y dos anillos alifáticos³ (Figura 1).

La presencia del grupo CH₃ en posición 3 en vez del grupo OH en la molécula de oxicodona en comparación con la de morfina es la responsable del menor efecto de primer paso hepático¹.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS.

Farmacodinamia

La oxicodona es un opioide potente, agonista puro de los receptores mu, con una afinidad menor por dichos receptores que la morfina o la metadona⁴. Posee además importante afinidad por los receptores

kappa¹, sobre todo por los receptores kappa-2b⁵. La activación de los receptores kappa podría activar los receptores mu y delta, que serían los responsables del efecto analgésico de la oxycodona⁶.

Se considera que la oxycodona es 2 veces más potente que la morfina. Asimismo, se propone una relación entre la dosis de oxycodona y metadona de 3.3:1⁷.

Farmacocinética

Una de las principales diferencias entre morfina y oxycodona estriba en la biodisponibilidad. Los rangos de biodisponibilidad oral de la oxycodona varían entre 42-87%, mientras que en el caso de la morfina varían del 22 al 48%⁵. La biodisponibilidad no se afecta por la ingesta de alimentos⁸.

La oxycodona es más lipofílica que la morfina² pero menos que el fentanilo³.

La oxycodona también difiere de la morfina en su metabolismo. Mientras la morfina es metabolizada vía la enzima UGT2B7, la oxycodona sigue un metabolismo hepático principalmente a noroxycodona vía CYP3A4 y en menor medida a oximorfona vía CYP2D6. Cada uno de estos metabolitos puede después convertirse a noroximorfona⁵. Las concentraciones plasmáticas de oximorfona son aproximadamente del 2% y no tiene impacto en la farmacodinamia de la oxycodona⁵.

CYP3A4 y CYP2D6 pertenecen al sistema del citocromo P450. El gen CYP3A4 tiene muchos polimorfismos conocidos, pero entre los diferentes genotipos no se han observado diferencias clínicamente importantes⁹.

CYP2D6 presenta varios polimorfismos que pueden influir en el metabolismo de los fármacos. Personas con 2 alelos no funcionantes de CYP2D6 son genotipados como "metabolizadores lentos" y corresponden al 5-10% de la población caucásica. En los metabolizadores lentos un fármaco metabolizado por esta vía y administrado con una dosis normal podría llevar a efectos secundarios severos¹⁰. Un estudio muestra que las diferencias en los genotipos de CYP2D6 provocan diferencias a nivel de farmacocinética, pero sin repercusión farmacodinámica¹¹. Así, los genotipos CYP2D6 no interferirían en el control del dolor.

El volumen de distribución de la oxidodona es comparable con el de la morfina, pero la eliminación es más lenta³, con una vida media de eliminación es de 3,2 horas¹².

Presenta una unión a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina, del 38-45%, frente al 85% del fentanilo y el 35% de la morfina¹³.

A diferencia de los comprimidos de oxidodona de liberación inmediata, la oxidodona de liberación controlada presenta una liberación bifásica^{12,13}, con una liberación inicial relativamente rápida (aproximadamente de 37 minutos, correspondiente al 38% de la dosis), seguida de una liberación más controlada, que supone el 62% restante y que justifica las 12 horas de su duración⁵. De forma global, la biodisponibilidad oral es equivalente a la liberación inmediata^{5,13}. Los comprimidos de liberación controlada deben ser tragados enteros, no se deben masticar ni fragmentar².

Oxidodona en uremia y en insuficiencia hepática

La eliminación de la oxidodona es por vía renal, el 8-14% en forma de oxidodona y el resto en forma de noroxidodona y oximorfona².

La vida media en pacientes urémicos se prolonga a 3,9 horas (1,8-25,7 horas) en comparación con pacientes que presentan una función renal normal, debido a un aumento del volumen de distribución y a una disminución del aclaramiento^{3,13}.

Tanto la oxidodona de liberación inmediata como la oxidodona de liberación controlada deben ser disminuidas en pacientes con insuficiencia renal.

La vida media de eliminación en casos de insuficiencia hepática es de 13,9 horas (rango 4,6-24,4). Por ello, en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes afectados de cirrosis, también se debe o bien reducir la dosis¹⁴ o bien espaciar los intervalos entre dosis¹³.

A nivel clínico, en casos de insuficiencia hepática se observa la presencia de más náuseas y vómitos en comparación con pacientes sin insuficiencia hepática¹⁵.

Se debe tener en cuenta además que en casos de insuficiencia hepática se ve alterado el metabolismo de primer paso a nivel hepático, de manera que la naloxona en la formulación oxidodona-naloxona podría realizar mayor efecto a nivel sistémico¹⁶.

Otras consideraciones

La eliminación renal de la oxycodona se ve muy levemente disminuida en mayores de 65 años, por lo que en algunas revisiones previas no se recomienda disminuir la dosis², mientras otros autores consideran disminuir la dosis, pero sólo en el caso de población geriátrica con graves alteraciones orgánicas⁴.

Se debe considerar también que en algunos estudios se ha observado un efecto farmacológico levemente mayor en mujeres⁸. Así, ajustado a peso, las mujeres pueden presentar un aclaramiento un 25% más lento que los hombres¹.

INDICACIONES

La oxycodona se ha utilizado a nivel clínico con las mismas indicaciones que la morfina, proporcionando un nivel de analgesia similar¹⁷⁻¹⁹, sin diferencias en el riesgo de presentar efectos secundarios²⁰.

Por otro lado, mencionar que se ha descrito mayor efecto inmunosupresor en morfina que con oxycodona, motivo por el cual la morfina podría contribuir más que la oxycodona en la aparición de infecciones²¹.

La capacidad analgésica de la oxycodona está principalmente mediada a nivel de sistema nervioso central²².

Las conclusiones de un metaanálisis revelan además que no existen diferencias entre morfina y oxycodona en cuanto a preferencias de los pacientes o calidad de vida²³. Así, revisiones sistemáticas²⁴ muestran consistencia entre los estudios de dolor oncológico que comparan oxycodona con morfina o hidromorfona, sin diferencias en cuanto a eficacia o tolerancia.

Algún estudio sugiere la posibilidad de un efecto sinérgico entre morfina y oxycodona, medido con un inferior consumo de dosis extras cuando se administraban los dos opioides conjuntamente²⁵, pero este efecto no se ha podido demostrar en estudios experimentales²⁶.

Una potencial desventaja de la oxycodona estriba en el coste económico, principalmente cuando se administra de forma endovenosa, en comparación con algún otro opioide²⁴. Como ventaja, la formulación retardada hace que el fármaco sea poco atractivo para su uso ilícito²⁷.

INDICACIONES ESPECÍFICAS EN ESTREÑIMIENTO

El estreñimiento inducido por opioides ocurre en aproximadamente un 40 % de los pacientes que están recibiendo tratamiento con opioides²², haciendo que en algunos casos se disminuya o se suspenda el tratamiento con opioides, resultando en una analgesia ineficaz²⁸.

Dado que el impacto de los opioides en el tracto gastrointestinal es principalmente debido a interacciones locales entre los opioides y sus receptores a este nivel, la administración de un antagonista de los opioides que actúa selectivamente en los receptores intestinales puede bloquear los efectos locales de los opioides sin modificar su analgesia central. En este sentido, los comprimidos orales de oxidodona-naloxona han mostrado su efectividad^{29,30}, también a largo plazo³¹, en dosis que varían en estos estudios entre 20-120 mg³². La naloxona vía oral presenta un importante metabolismo de primer paso a nivel hepático, con una biodisponibilidad oral inferior al 2%, sin afectar la capacidad analgésica de la oxidodona²².

Indicaciones específicas en dolor neuropático

La eficacia de la oxidodona en el dolor neuropático está bien establecida, con ensayos clínicos randomizados que muestran que este fármaco proporciona mayor alivio del dolor y mejores puntuaciones en mejoría de la calidad de vida que el placebo⁵.

Se debe tener en cuenta que se trata, principalmente, de estudios sobre dolor crónico no oncológico, mostrándose beneficio en pacientes afectados de neuropatía diabética y en neuralgia postherpética³³⁻³⁵. Posteriormente, se ha descrito también su efectividad en el tratamiento del dolor neuropático secundario al tratamiento con oxaliplatino³⁶ o con bortezomib³⁷ en pacientes con enfermedades onco-hematológicas. Pero en todos estos estudios no se compara la oxidodona con otros opioides, sino que o bien se compara con placebo o bien se describe el beneficio clínico del fármaco sin comparar con otros opioides.

A partir de esta evidencia y ante la ausencia de ensayos clínicos randomizados en dolor oncológico de características neuropáticas, expertos en nuestro país proponen la oxidodona no sólo como una alternativa a la morfina en la rotación de opioides, sino como un opioide a elegir en primer lugar en casos de dolor neuropático³⁸.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes que presenten alergia a algún componente o excipiente de la misma.

La oxycodona no está generalmente indicada en pacientes menores de 18 años, dada la falta de estudios en esta población⁵.

Se debe tener en cuenta que la ingesta masiva de oxycodona puede producir edema pulmonar no cardiogénico, depresión respiratoria y parada cardíaca, habiéndose descrito casos en que la naloxona ha sido refractaria³⁹.

EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios son los típicos de los opioides, siendo los más comunes el estreñimiento, la somnolencia y las náuseas^{5,40}. Muchos de ellos responden a una disminución de dosis y no se han relacionado con la dosis de oxycodona⁴¹.

Se ha observado menor asociación para presentar náuseas en varones y en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides de forma preventiva. Sin embargo, en el uso de tratamiento con antidopaminérgicos no se ha observado relación con la prevención de náuseas y vómitos⁴².

La oxycodona libera menos histamina que la morfina⁴³, mostrando menor aparición de prurito y no presencia de alucinaciones, comparado con morfina^{24,44}. No obstante, el estreñimiento puede ser más intenso⁴. También en comparación con morfina, se observa menos somnolencia en el tratamiento con oxycodona⁴⁵.

Existen estudios que muestran una buena tolerancia a la oxycodona, con presencia de mareo y de náuseas en menos de un 5% de los pacientes⁴⁶.

Otros efectos secundarios de muy baja incidencia incluyen: SIADH, retención urinaria, amenorrea e impotencia².

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Dado que la oxycodona se metaboliza principalmente siguiendo la vía del CYP3A4 y en menor medida del CYP2D6, se deben tener en cuenta posibles interacciones con los fármacos inhibidores e inductores, principalmente del CYP3A4.

En la literatura se han descrito interacciones de la oxidodona con fluoxetina y sertralina, donde se requería aumento de la oxidodona para obtener el mismo beneficio analgésico³, así como con quinidina, amitriptilina, ciclosporina³ y fenitoína⁴⁷.

Del mismo modo, se ha descrito una reducción en la biodisponibilidad de la ciclosporina cuando se añade tratamiento con oxidodona⁴⁸, y un aumento en el aclaramiento de la rifampicina cuando se utiliza con oxidodona².

Recientemente, se ha descrito también depresión respiratoria al combinar oxidodona con fluconazol⁴⁹.

En cuanto al tratamiento antiemético con aprepitant, a pesar que el tratamiento concomitante con oxidodona aumenta el área bajo la curva de oxidodona en un 25%, a nivel clínico no parece ser necesaria una modificación de la dosis de oxidodona⁵⁰.

Pero a lo recién mencionado se debe tener en cuenta que se trata de descripciones de casos aislados.

DOSIS MÍNIMA DE INICIO

Se debe individualizar en cada paciente el tratamiento con oxidodona, pero algunos autores han propuesto para pacientes sin tratamiento previo con opioides el inicio de 5 mg de oxidodona de liberación controlada cada 12 horas¹², con incrementos sucesivos posteriormente hasta el alivio eficaz.

DOSIS DE OXICODONA/NALOXONA

Se ha publicado un estudio observacional a 60 días donde se observa mejoría del dolor, de la calidad de vida y disminución de los efectos secundarios gastrointestinales en pacientes con dosis superiores a 80 mg de oxidodona al día, en combinación con naloxona⁵¹.

En otros estudios se analiza la eficacia de oxidodona-naloxona a dosis máximas de 120 mg al día⁵².

A nivel de ficha técnica, la dosis máxima del fármaco en España es de 160/80 mg⁵³.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La oxycodona ha sido administrada en humanos vía endovenosa, intramuscular, intranasal, subcutánea, rectal, epidural y oral¹². La vía transdérmica también ha sido probada en animales⁵⁴.

La biodisponibilidad de la oxycodona intranasal es del 46%¹³ y a nivel sublingual presenta una absorción tan sólo del 15%^{1,55}.

A nivel espinal, la potencia de la oxycodona es tan sólo un 10% en comparación con la morfina^{1,13}.

A nivel oral, está disponible en varias presentaciones de administración: comprimidos de liberación rápida, comprimidos de liberación prolongada, comprimidos de liberación rápida con paracetamol (no disponibles en España) y solución oral a una concentración de 10 mg/ml.

En España, también se ha comercializado en formulación parenteral.

CONCLUSIONES

- La oxycodona se ha utilizado a nivel clínico con las mismas indicaciones y se ha encontrado que proporciona una analgesia comparable con la morfina.
- La eficacia de la oxycodona en el dolor neuropático benigno está bien establecida, con ensayos clínicos randomizados que muestran beneficio frente a placebo.
- En cuanto al dolor oncológico, revisiones sistemáticas muestran consistencia entre los estudios que comparan oxycodona con morfina o hidromorfona, sin diferencias en cuanto a eficacia o tolerancia.
- Existen múltiples revisiones donde se comenta la interacción de la oxycodona con otros fármacos que se metabolizan vía citocromo P450, pero un estudio muestra que las diferencias en los genotipos de CYP2D6 provocan diferencias a nivel de farmacocinética, pero sin repercusión farmacodinámica.
- Tanto la oxycodona de liberación inmediata como la oxycodona de liberación controlada deben ser disminuidas en pacientes con insuficiencia renal y en insuficiencia hepática.

Bibliografía

1. Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep.* 2010 Jul-Aug;62(4):578-91.
2. Sanz J. Oxycodona. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12(5):525-31.
3. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage.* 2005 May;29(5 Suppl):S47-56.
4. Gómez-Vega C, Romero P, Callejo A, Telletxea S, Torre F, Arizaga A. Oxycodona en el dolor no oncológico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2007;14(2):125-32.
5. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: A review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):175-92.
6. Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima Y, Suzuki T. Functional interaction among opioid receptor types: Up-regulation of mu- and delta-opioid receptor functions after repeated stimulation of kappa-opioid receptors. *Neuropharmacology.* 2004 Mar;46(4):531-40.
7. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012 Jan;20(1):191-4.
8. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997 Jan;41(1 Pt 2):166-74.
9. Ball SE, Scatina J, Kao J, Ferron GM, Fruncillo R, Mayer P, et al. Population distribution and effects on drug metabolism of a genetic variant in the 5' promoter region of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Sep;66(3):288-94.
10. Foster A, Mobley E, Wang Z. Complicated pain management in a CYP450 2D6 poor metabolizer. *Pain Pract.* 2007 Dec;7(4):352-6.
11. Andreassen TN, Eftedal I, Klepstad P, Davies A, Bjordal K, Lundstrom S, et al. Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Jan;68(1):55-64.
12. Vidal MA, Calderón MA, Torres LM. Eficacia clínica de la oxycodona. la presentación de 5mg en el esquema terapéutico del ascensor analgésico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2008;15(3):160-9.
13. Davis MP, Varga J, Dickerson D, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R. Normal-release and controlled-release oxycodone: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support Care Cancer.* 2003 Feb;11(2):84-92.
14. Komatsu T(1), Kokubun H, Suzuki A, Takayanagi R, Yamada Y, Matoba M, et al. Population pharmacokinetics of oxycodone in patients with cancer-related pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012;26(3):220-5.
15. Igarashi T, Abe K, Miura T, Tagami K, Motonaga S, Ichida Y, et al. Oxycodone frequently induced nausea and vomiting in oxycodone-naïve patients with hepatic dysfunction. *J Palliat Med.* 2015;18(5):399.
16. Franklin AE, Lovell MR, Boyle F. A Case of Opioid Toxicity on Conversion From Extended-Release Oxycodone and Naloxone to Extended-Release Oxycodone in a Patient With Liver Dysfunction. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 53(2):e1-e2.

17. Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol*. 2016;27(6):1107-15.
18. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(8):CD003870.
19. Riley J, Branford R, Droney J, Gretton S, Sato H, Kennett A, et al. Morphine or oxycodone for cancer-related pain? A randomized, open-label, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(2):161-72.
20. Zecca E, Brunelli C, Bracchi P, Biancofiore G, De Sangro C, Bortolussi R, et al. Comparison of the Tolerability Profile of Controlled-Release Oral Morphine and Oxycodone for Cancer Pain Treatment. An Open-Label Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(6):783-794.e6.
21. Suzuki M, Sakurada T, Gotoh K, Watanabe S, Satoh N. Correlation between the administration of morphine or oxycodone and the development of infections in patients with cancer pain. *Am J Hosp Palliat Care*. 2013;30(7):712-6.
22. Mercadante S, Ferrera P, Adile C. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Support Care Cancer*. 2011 Sep;19(9):1471-2.
23. Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hanks GW. Oxycodone for cancer-related pain: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2006;166(8):837-43.
24. King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med*. 2011;25(5):454-70.
25. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2027-30.
26. Grach M, Massalha W, Pud D, Adler R, Eisenberg E. Can coadministration of oxycodone and morphine produce analgesic synergy in humans? an experimental cold pain study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):235-42.
27. Mercadante S. Oxycodone extended release capsules for the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(5):427-431.
28. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*. 2003;63(7):649-71.
29. Lowenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: Results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;29;10:12.
30. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain*. 2009;13(1):56-64.

31. Ahmedzai SH(1), Leppert W, Janecki M, Pakosz A, Lomax M, Duerr H, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015;23(3):823-30.
32. Koopmans G(1), Simpson K, De Andrés J, Lux EA, Wagemans M, Van Megen Y. Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate-to-severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(11):2389-96.
33. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003;105(1-2):71-8.
34. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2003;60(6):927-34.
35. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50(6):1837-41.
36. Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1579-84.
37. Cartoni C, Brunetti GA, Federico V, Efficace F, Grammatico S, Tendas A, et al. Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2012;20(10):2621-6.
38. Nunez Olarte JM. Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: A review. *Oncology*. 2008;74 Suppl 1:83-90.
39. Schneir AB, Vadeboncoeur TF, Offerman SR, Barry JD, Ly BT, Williams SR, et al. Massive OxyContin ingestion refractory to naloxone therapy. *Ann Emerg Med*. 2002 Oct;40(4):425-8.
40. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Hilgart J. Oxycodone for Cancer Pain in Adult Patients. *JAMA*. 2015;314(12):1282-3.
41. Mercadante S, Ferrera P, David F, Casuccio A. The use of high doses of oxycodone in an acute palliative care unit. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28:242-244.
42. Kanbayashi Y, Hosokawa T. Predictive factors for nausea or vomiting in patients with cancer who receive oral oxycodone for the first time: is prophylactic medication for prevention of opioid-induced nausea or vomiting necessary? *J Palliat Med*. 2014;17(6):683-7.
43. Pöyhkä R, Kalso E, Seppälä T. Pharmacodynamic interactions of oxycodone and amitriptyline in healthy volunteers. *Current Ther Res*. 1992;51:739-49.
44. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: A randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain*. 1998;2(3):239-49.

45. Ma H, Liu Y, Huang L, Zeng XT, Jin SH, Yue GJ, et al. The Adverse Events of Oxycodone in Cancer-Related Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3341.
46. Ong EC. Controlled-release oxycodone in the treatment of neuropathic pain of non-malignant and malignant causes. *Oncology*. 2008;74 Suppl 1:72-5.
47. Pon D, Hwang J, Lo T, Zyl CV. Decreased responsiveness to oxycodone: A case of a pharmacokinetic drug interaction? *J Opioid Manag*. 2015;11(4):357-61
48. Lill J, Bauer LA, Horn JR, Hansten PD. Cyclosporine-drug interactions and the influence of patient age. *Am J Health Syst Pharm*. 2000;57(17):1579-84.
49. Charpiat B, Tod M, Darnis B, Boulay G, Gagnieu MC, Mabrut JY. Respiratory depression related to multiple drug-drug interactions precipitated by a fluconazole loading dose in a patient treated with oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):787-788
50. Fujiwara Y, Toyoda M, Chayahara N, Kiyota N, Shimada T, Imamura Y, et al. Effects of aprepitant on the pharmacokinetics of controlled-release oral oxycodone in cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(8):e104215
51. Amato F, Ceniti S, Mameli S, Pisanu GM, Vellucci R, Palmieri V, et al. High dosage of a fixed combination oxycodone/naloxone prolonged release: efficacy and tolerability in patients with chronic cancer pain. *Support Care Cancer*. 2017; 25(10):3051-58.
52. Ahmedzai S, Kremers W, Bosse B, Hopp M and Reimer K (2011). A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in subjects with moderate to severe, chronic cancer pain. 12th Congress of the European Association for Palliative Care, Abstract number: P384.
53. Ficha Técnica de Targin. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [última consulta el 30 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71125/FT_71125.pdf
54. Tien JH. Transdermal-controlled administration of oxycodone. *J Pharm Sci*. 1991 Aug;80(8):741-3.
55. Gong L, Middleton RK. Sublingual administration of opioids. *Ann Pharmacother*. 1992 Dec;26(12):1525-7.

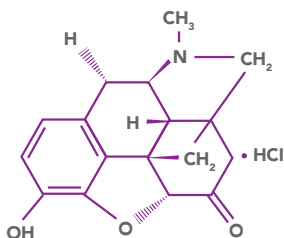
INTRODUCCIÓN

La hidromorfona es un derivado semisintético de la morfina desarrollado en 1921 por Knoll. La primera referencia clínica sobre la hidromorfona se publicó en 1926, pero no fue hasta 1981 cuando se estudiaron las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de esta molécula¹.

Diferentes estudios que comparan hidromorfona con morfina y oxiconona mostraron eficacia analgésica similar y con mínimas diferencias respecto los efectos secundarios. En una revisión sistemática no se pudo demostrar ni la superioridad ni inferioridad de la hidromorfona cuando se compara con morfina para dolor oncológico de moderado a intenso^{2,3}. La principal diferencia con la morfina es su mayor solubilidad.

FÓRMULA BIOQUÍMICA Y PROPIEDADES BÁSICAS

Figura 1. Estructura química de la Hidromorfona



La hidromorfona es una ketona hidrogenada de la morfina (Figura 1).

PROPIEDADES FÁRMACODINÁMICAS Y FÁRMACOCINÉTICAS

Farmacodinamia

Al igual que la morfina se trata de un agonista puro de los receptores μ , con una débil afinidad a los receptores κ^4 . Se considera que la hidromorfona es 7,5 veces más potente que la morfina. En cualquier caso, se ha sugerido que la potencia equianalgesica se encuentra afectada

con la dirección de la rotación, siendo la hidromorfona más potente cuando se da procedente de morfina; así pues: hidromorfona/ morfina (7,5:1); morfina/hidromorfona (5:1)⁵⁻⁷. En administración crónica (hasta 50 días) en perfusión continua se ha observado que el ratio morfina/hidromorfona es de 3:1⁸. De forma práctica se asume que los efectos de la hidromorfona son similares a los de la morfina y la oxycodona⁵.

Tras la administración oral el efecto máximo se obtiene a las 1,5-2 horas y tras la administración parenteral en 0,5-1 hora, con una duración analgésica de entre 4 a 6 horas⁹.

Farmacocinética

• Absorción

La hidromorfona se absorbe bien por todas las vías de administración: oral, rectal, subcutánea, endovenosa y epidural¹⁰. Se ha postulado que se trata de un fármaco más lipofílico que la morfina, pero este extremo se ha mostrado contradictorio y todavía no está del todo esclarecido¹¹.

La biodisponibilidad oral es un 20%, aunque en administración repetida es del 50%-60%¹². Existe evidencia de que la farmacocinética de la formulación de la hidromorfona a través del sistema *Osmotic-controlled Release Oral delivery System* (sistema OROS[®]) no se ve afectada por la ingesta de alimentos¹³ ni de alcohol.

• Metabolismo

La hidromorfona tiene un intenso primer paso hepático donde es glucoronizada, siendo el principal metabolito la hidromorfona-3-glucurónico (HM-3-G).

La vida media de eliminación es de $2,64 \pm 0,88$ horas y el volumen de distribución estimado es de 1,22 L/Kg. Respecto a la formulación OROS la vida media de eliminación es 10,6-11 horas, con una T_{máx} (mediana) de 12-16 h, mostrando una farmacocinética lineal y proporcionalidad entre las dosis¹⁴.

• Eliminación

La hidromorfona se excreta principalmente como HM-3-G, siendo el ratio HM-3-G: Hidromorfona 25:1¹⁵. También se excretan pequeñas cantidades de fármaco inalterado y de hidromorfona-6-glucurónico.

En el caso de insuficiencia renal se acumula HM-3-G, siendo la responsable de la clínica de neurotoxicidad que se observa, paralela a la que ocurre con el acúmulo de morfina-3-glucurónido. En este sentido, ante la aparición de neurotoxicidad relacionada con morfina o hidromorfona, se recomendaría la rotación a un opioide estructuralmente diferente como fentanilo o metadona¹⁶. En un estudio con pacientes en hemodiálisis la acumulación de HM-3-G entre diálisis se asoció con hiperalgesia, mioclonías y reducción del efecto analgésico. La hemodiálisis eliminó adecuadamente la acumulación de metabolitos¹⁷.

INDICACIONES

La hidromorfona está indicada en el tratamiento del dolor moderado-intenso, tanto de origen oncológico, como no oncológico.

Las formulaciones de opioides de acción prolongada tales como la hidromorfona OROS[®] tienen el potencial de mejorar el dolor crónico oncológico, proporcionando concentraciones plasmáticas de opioides más consistentes. En un estudio se vio un buen control del dolor sobre todo en el periodo de descanso nocturno, pero son necesarios más estudios para poder establecer claramente los beneficios de la formulación de hidromorfona OROS^{®18}.

Existe también evidencia de alivio de la disnea en pacientes con cáncer avanzado sin afectar los parámetros ventilatorios¹⁹.

Finalmente, mencionar que hasta la fecha no hay suficiente evidencia para apoyar o refutar el uso de hidromorfona en el dolor neuropático²⁰.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones absolutas son la hipersensibilidad y alergia a la hidromorfona.

No se recomienda su uso en pacientes con riesgo de oclusión intestinal, ya sea por cirugía inmediata o por diseminación neoplásica intrabdominal. Tampoco se recomienda en pacientes con afectación hepática grave, con insuficiencia respiratoria o en pacientes que están con tratamiento concomitante con IMAOs.

EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios son similares a los producidos por la morfina y otros opioides⁹. En un estudio destinado a evaluar el perfil de seguridad gastrointestinal de hidromorfona respecto a fentanilo y buprenorfina transdérmicos se mostró que el porcentaje de pacientes con estreñimiento mayor de 3 días fue significativamente menor con hidromorfona (2% vs. 21-22%) ($p=0,003$) y que los pacientes con hidromorfona presentaron mayor emesis (33% vs. 13-16%) ($p=0,02$)²¹.

En otro estudio comparando hidromorfona y morfina, el grupo de hidromorfona presentó significativamente menor náuseas ($p=0,0001$) y vómitos ($p=0,0003$), pero con una peor analgesia (NRS: morfina 2,3 vs. Hidromorfona 3,6; $p=0,0002$)²².

Recientemente se ha reportado el primer caso de corea como manifestación de neurotoxicidad opioide secundaria a hidromorfona, explicándose como una desregulación de los mecanismos de neurotransmisión opioidérgicos²³.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Al igual que otros opioides, la hidromorfona incrementa la acción depresora del sistema nervioso central de otros fármacos y sustancias como alcohol, benzodiacepinas y relajantes musculares centrales. Por este motivo se ha de tener especial precaución a la hora de utilizar hidromorfona de manera conjunta con este tipo de fármacos.

DOSIFICACIÓN

La hidromorfona se encuentra disponible en presentaciones de liberación inmediata y prolongada durante 12 o 24 horas. En España se comercializa una presentación de liberación sostenida durante 24 horas que utiliza el sistema OROS® PuhsPull®⁶.

Respecto a la dosificación, la hidromorfona ha mostrado una versatilidad y flexibilidad similar a otros opioides, alcanzándose en un estudio dosis de hasta 238 mg/d²⁴.

Si bien siempre se recomienda titular con formulaciones de liberación inmediata, dado que estas presentaciones no se encuentran disponibles en España, la dosis mínima de inicio sería de 4 mg cada 12 horas vía oral y actualmente también 4 mg/24 h. En un estudio se ha demostrado buen control del dolor en pacientes que previamente no habían recibido opioides al iniciar con 4mg/24h de hidromorfona OROS®²⁵.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Respecto a la vía oral, a parte de la hidromorfona de liberación inmediata (no disponible en la actualidad en España), está disponible la formulación de hidromorfona OROS® que se administra una vez al día, la cual se ha mostrado eficaz y segura con la administración regular a largo plazo²⁶. Sus efectos secundarios más reportados son las náuseas (24%) y el estreñimiento 19,3%²⁷. También se ha comercializado la hidromorfona de liberación modificada que se administra cada 12 horas.

La hidromorfona también se administra por vía endovenosa, subcutánea e intramuscular. La biodisponibilidad de la vía subcutánea es del 78%, pudiéndose utilizar de forma casi intercambiable²⁸. Así mismo es administrada por vía intratecal^{29, 30} y epidural³¹.

Estudios preliminares han explorado la administración intranasal de hidromorfona, con una biodisponibilidad entorno al 50% y una C_{máx} a los 20 min³². La dosis rango recomendada estudiada conociendo la biodisponibilidad de la hidromorfona intranasal es de 4-10 mg; se recomienda iniciar con 2 mg en personas frágiles³³. También se ha estudiado, aunque sin éxito, su administración sublingual³⁴. Finalmente, por vía rectal se obtiene una biodisponibilidad del 33%³⁵.

CONCLUSIONES

- La hidromorfona es más soluble que la morfina.
- Tras la administración oral se obtiene el efecto máximo a las 1.5-2 horas y tras la administración parenteral a las 0.5-1 horas, con una duración analgésica de entre 4 a 6 horas.
- No se recomienda el uso de hidromorfona en pacientes con riesgo de oclusión intestinal, ya sea por cirugía inmediata o por diseminación neoplásica intrabdominal; ni en pacientes con afectación hepática grave e insuficiencia respiratoria.

Bibliografía

1. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage.* 2005;;29(5 Suppl):S57-66.
2. Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of hydromorphone in cancer pain treatment: a systematic review. *Palliat Med.* 2011;25(5):471-7.
3. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thipphawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Int Med Res.* 2008;36(2):343-52.
4. Gharagozlou P, Hashemi E, DeLorey T, Clark JD, Lameh J. Pharmacological profiles of opioid ligands at kappa opioid receptors. *BMC Pharmacol.* 2006;6(1):3.
5. Bao YJ, Hou W, Kong XY, Yang L, Xia J, Hua BJ, et al. Hydromorphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD011108.
6. Garcia B, Latorre S, Torre F, Gómez C, Postigo S, Callejo A et al. Hydromorphone: an option in the treatment of pain. *Rev Soc Esp Dolor.* 2010; 17(3): 153-161.
7. Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain.* 1997;72(1-2):79-85.
8. Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR. Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain.* 1996;68(2-3):265-70.
9. Angst MS, Drover DR, Lötsch J, Ramaswamy B, Naidu S, Wada DR, et al. Pharmacodynamics of orally administered sustained- release hydromorphone in humans. *Anesthesiology.* 2001;94(1):63-73.
10. Chaplan SR, Duncan SR, Brodsky JB, Brose WG. Morphine and hydromorphone epidural analgesia. A prospective, randomized comparison. *Anesthesiology.* 1992;77(6):1090-4.
11. Hill HF, Coda BA, Tanaka A, Schaffer R. Multiple-dose evaluation of intravenous hydromorphone pharmacokinetics in normal human subjects. *Anesth Analg.* 1991;72(3):330-6.
12. Vallner JJ, Stewart JT, Kotzan JA, Kirsten EB, Honigberg IL. Pharmacokinetics and bioavailability of hydromorphone following intravenous and oral administration to human subjects. *J Clin Pharmacol.* 1981;21(4):152-6.
13. Moore KT, St-Fleur D, Marricco NC, Ariyawansa J, Pagé V, Natarajan J, et al. A randomized study of the effects of food on the pharmacokinetics of once-daily extended-release hydromorphone in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(11):1571-9.
14. Sathyan G, Xu E, Thipphawong J, Gupta SK. Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7(1):3.
15. Cone EJ, Phelps BA, Gorodetzky CW. Urinary excretion of hydromorphone and metabolites in humans, rats, dogs, guinea pigs, and rabbits. *J Pharm Sci.* 1977;66(12):1709-13.

16. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(7):524–8.
17. Perlman R, Giladi H, Brecht K, Ware MA, Hebert TE, Joseph L, et al. Intradyalytic clearance of opioids: Methadone versus hydromorphone. *Pain*. 2013 ;154:2794–800.
18. Hanna M, Thippawong J, 118 Study Group. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care*; 2008;7:17.
19. Clemens KE, Klaschik E. Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Support Care Cancer*. 2008;16(1):93–9.
20. Stannard C, Gaskell H, Derry S, Aldington D, Cole P, Cooper TE, et al. Hydromorphone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 24;(5):CD011604.
21. Wirz S, Wittmann M, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: A prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009;13(7):737–43.
22. Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. *Support Care Cancer*. 2008;16(9):999–1009.
23. Martin EJ, Vaughan CL, Atayee R, Hirst JM, O'Donnell K, Edmonds KP. Hydromorphone-induced chorea as an atypical presentation of opioid neurotoxicity: A case report and review of the literature. *Palliat Med*. 2018;32(9):1529–32.
24. Mercadante S. The use of high doses of OROS hydromorphone in an acute palliative care unit. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2373–6.
25. Song E-K, Shim H, Han H-S, Sun D, Lee S-I, Kang MH, et al. A prospective multicentre study to evaluate the efficacy and tolerability of osmotic release oral system (OROS) hydromorphone in opioid-naive cancer patients: Results of the Korean South West Oncology Group study. *Pain Res Manag*. 2015;20(6):293-9.
26. Park CK, Kang H-W, Oh I-J, Kim Y-C, Kim Y-K, Na K-J, et al. Once-Daily OROS Hydromorphone for Management of Cancer Pain: an Open-Label, Multi-Center, Non-Interventional Study. *J Korean Med Sci*. 2016;31(12):1914. 27. Wallace M, Moulin DE, Rauck RL, Khanna S, Tudor IC, Skowronski R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of OROS hydromorphone in patients with chronic pain. *J Opioid Manag*. 2009;5(2):97–105.
28. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet*. 1991; 337(8739):465-8.
29. Du Pen S, Du Pen A, Hillyer J. Intrathecal Hydromorphone for Intractable Nonmalignant Pain: A Retrospective Study. *Pain Med*. 2006;7(1):10–5.

30. Han FY, Whittaker A, Howdle SM, Naylor A, Shabir-Ahmed A, Smith MT. Sustained-Release Hydromorphone Microparticles Produced by Supercritical Fluid Polymer Encapsulation. *J Pharm Sci.* 2019;108(2):811-814.
31. Liu SS, Bieltz M, Wukovits B, John RS. Prospective survey of patient-controlled epidural analgesia with bupivacaine and hydromorphone in 3736 postoperative orthopedic patients. *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35(4):351-4.
32. Rudy AC, Coda BA, Archer SM, Wermeling DP. A Multiple-dose Phase I Study of Intranasal Hydromorphone Hydrochloride in Healthy Volunteers. *Anesth Analg.* 2004;99(5):1379-86.
33. Bailey AM, Baum RA, Horn K, Lewis T, Morizio K, Schultz A, et al. Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2017;53(1):38-48.
34. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(3):335-42.
35. Parab P V, Ritschel WA, Coyle DE, Gregg R V, Denson DD. Pharmacokinetics of hydromorphone after intravenous, peroral and rectal administration to human subjects. *Biopharm Drug Dispos.* 1988;9(2):187-99.

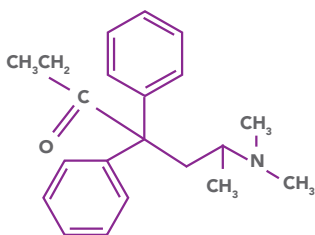
INTRODUCCIÓN

La metadona es un opioide sintético agonista y un potente N-metil-D-aspartato (NMDA) receptor antagonista¹. Fue sintetizado por primera vez en 1937 en Alemania por Max Boukmuhl y Gustav Ehrhart. Comenzó a utilizarse como alternativa a la morfina, cuando ésta era difícil de encontrar debido a los déficits de la II Guerra Mundial¹.

En la práctica clínica se administra la mayor parte de las veces en pacientes que presentan dolor oncológico y que necesitan una rotación opioide.

FÓRMULA BIOQUÍMICA

Figura 1. Estructura química de la Metadona



La fórmula química de la metadona es $C_{21}H_{27}NO$, con un peso molecular de 309.455 g/mol. El nombre de metadona deriva de su estructura química: 6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3heptanone² (Figura 1).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS Y FARMACOCINÉTICAS

Farmacodinamia

La metadona es un fármaco analgésico con un amplio espectro de afinidad a receptores. Posee dos isómeros: S-metadona y R-metadona. El primero de ellos actúa como analgésico y antitusígeno, mientras que el segundo produce analgesia mediante la alta afinidad a receptores opioides μ , κ y δ ³. Ambos enantiómeros poseen un moderado efecto antagonístico sobre el receptor NMDA. La S-metadona produce una inhibición importante de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central⁴⁻⁶.

Hay hipótesis que afirman que la metadona puede tener un papel relevante en el tratamiento del dolor neuropático ya que la actividad delta y la inhibición de la recaptación de monoaminas en el sistema nervioso central produce un efecto similar a los tricíclicos¹. Asimismo, su antagonismo sobre los receptores NMDA contribuye en este papel, aliviando los fenómenos de hiperalgesia.

Farmacocinética

La metadona es un fármaco muy lipofílico y básico con un amplio volumen de distribución y una alta afinidad por los tejidos grasos, por lo que tiende a acumularse tras múltiples administraciones en el cerebro, pulmón, hígado, intestino, riñones y músculo⁷. La alta afinidad a los tejidos grasos junto con la gradual y retardada liberación en plasma provoca una vida media larga con alto riesgo de toxicidad por acumulación.

La biodisponibilidad del fármaco tras la administración oral oscila entre el 70-90%⁷⁻⁹. La metadona se detecta en suero unos 30 minutos después de la administración y la concentración plasmática máxima se alcanza a las 3-4 horas. Tras la administración oral, aparece una fase rápida de distribución con una vida media de 14+/- 6 horas, seguido de una fase de eliminación de 55+/- 27 horas y una fase crónica de eliminación con una vida media de 22.5 +/- 7 horas⁹. Tras la administración parenteral la vida media equivale a 2-3 horas en la fase de distribución y 15-60 horas en la fase de eliminación⁷. La vida media de eliminación varía entre cada individuo. Es particularmente común en los pacientes ancianos que la vida media de eliminación alcance hasta las 120 horas¹⁰. Se alcanza un nivel estable del fármaco entre los 3 y 12-15 días de haberlo iniciado¹¹.

La mayor parte de la metadona se metaboliza en encimas del citocromo tipo I P450 del microsoma hepático, también en la pared del intestino vía N-demetilación. Este proceso genera 2 metabolitos inactivos: 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina y 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina⁷.

La enzima principal que realiza la N-desmetilación de la metadona es el CYP3A4, y en menor medida los CYP1A2 y CYP2D6. La mayoría de las interacciones con otros fármacos están relacionadas con la inducción o inhibición del CYP3A4¹².

La excreción urinaria y fecal de la metadona y los metabolitos N-demetilados incrementan si se administra de forma reiterada¹³. La excreción renal depende del Ph^3 , siendo el aclaramiento de la metadona inversamente proporcional al mismo. En caso de insuficiencia renal, la metadona no se acumula¹⁴, considerándose un fármaco seguro en esta situación¹⁵.

INDICACIONES

La metadona es un fármaco seguro y alternativo al uso de otros opioides cuando se prescribe por personas experimentadas en su uso.

Se aconseja la monitorización de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y presión arterial, la intensidad del dolor, la realización de ECG seriados (uno al inicio del fármaco y otro cuando se complete la titulación) y la aparición de signos de neurotoxicidad inducida por opioides, también de manera tardía.

A parte de su conocida indicación en el tratamiento sustitutivo en pacientes con antecedentes de drogadicción, en pacientes oncológicos está indicada para el dolor oncológico moderado o severo, el dolor oncológico de difícil manejo y el dolor neuropático¹⁶⁻¹⁹. También se puede utilizar en el dolor no oncológico aunque sin haberse demostrado una eficacia contrastada²⁰.

La presencia de una tolerancia cruzada parcial permite la rotación a este fármaco cuando el dolor oncológico no se controla con otros opioides o bien ante efectos secundarios de dichos fármacos²¹.

Debido a la ausencia de metabolitos activos conocidos, la metadona se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal²². Así mismo es un buen fármaco para el dolor en pacientes que presentan una oclusión o suboclusión intestinal²³.

Está indicada en pacientes con dolor e historia de abuso de drogas²⁴ y en el caso de tos irritativa refractaria²⁵. Su uso en el manejo de la disnea refractaria es escaso²⁶.

La metadona es más barata que otros opioides, pudiendo disminuir el coste del manejo del dolor hasta una décima parte de lo que cuestan otros fármacos^{27,28}. Por su bajo coste se ha propuesto como opioide alternativo a la morfina en países con escasos recursos económicos²⁹.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicada en pacientes que presenten depresión respiratoria y alergia a algún componente o excipiente de la misma.

Hay que prestar especial atención en aquellos pacientes que presenten confusión, aumento de la presión intracraneal, asma bronquial severo y enfermedades crónicas obstructivas pulmonares, ya que su administración puede exacerbar estos síntomas. También se deben extremar las precauciones de uso en pacientes con insuficiencia hepática y prolongación del QT o antecedentes de arritmias cardíacas³⁰. Se desaconseja su uso en pacientes que presentan un QTc superior a 500 mseg y en los pacientes con un QTc entre 450 y 500 mseg se recomienda valorar otra alternativa a la metadona³⁰.

EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios de la metadona son similares a otros opioides. Puede aparecer somnolencia, náuseas, mareo, estreñimiento, retención urinaria y depresión respiratoria. Estos efectos pueden aparecer de forma tardía debido a su vida media larga.

En cuanto al estreñimiento, cabe destacar que aparece más tarde respecto a pacientes tratados con otro opioide^{31,32}.

La administración de metadona subcutánea puede producir reacciones cutáneas en el lugar de administración, que disminuye cuanto más diluida esté la solución administrada, rotando el lugar de punción³³ o administrando de forma conjunta dexametasona o hialuronidasa³⁴. Parece ser que este efecto no aparece con la formulación dextro de la metadona³⁵.

A nivel cardíaco provoca un enlentecimiento de la repolarización, dando lugar en el registro electrocardiográfico a una prolongación del QT. A nivel clínico este fenómeno ha dado lugar a la detección de arritmias ventriculares y torsades de pointes. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con altas dosis de metadona (>600 mg/día) y administración endovenosa. Este riesgo está incrementado por el excipiente clorbutanol que también prolonga el QT^{30,36}.

Sin embargo, en la práctica clínica habitual se ha descrito la prolongación del intervalo QT en el ECG sin incidencias clínicas relevantes³⁷. A pesar de ello, se debe prestar especial atención durante la administración conjunta de metadona y fármacos que prolonguen el intervalo QT, así como con los inhibidores de CYP3A4³⁸.

En la literatura hay descritas diversas reacciones neurotóxicas como mioclonías^{39,40}, movimientos coreicos⁴¹ y síndrome serotoninérgico y mutismo⁴².

Otros efectos secundarios descritos son fatiga, disforia o euforia, prurito, aumento de la sudoración e impotencia¹.

Por último, estudios recientes muestran una asociación entre el uso de la metadona e hipoglucemia⁴³.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Se han descrito multitud de interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de la metadona. Sin embargo, la evidencia existente sobre la magnitud del impacto clínico de la interacción entre metadona y otros fármacos es más bien limitada⁴⁴. No obstante, dada la gravedad de los posibles efectos, esta circunstancia implica que haya que prestar una especial atención en la utilización de dichos fármacos de forma concomitante con metadona³⁰.

Como se ha comentado previamente, el mecanismo principal por el que se producen interacciones es a través de su metabolización hepática y gastrointestinal mediante el citocromo P450. Este citocromo incluye CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2⁴⁵. Hay fármacos que inhiben su metabolismo^{46,47}, provocando un aumento en los niveles plasmáticos de metadona y por tanto riesgo de sedación y depresión respiratoria, mientras que fármacos inductores del metabolismo contribuyen a una disminución de los niveles plasmáticos provocando en consecuencia un síndrome de abstinencia^{48,49}.

Otros fármacos alteran su absorción y distribución como consecuencia de la inhibición de las glicoproteínas-P intestinales o desplazando la unión de metadona a proteínas plasmáticas^{8,50}, provocando un incremento en la absorción de metadona oral (MTD-O) y elevando los niveles plasmáticos de metadona o alterando el pH urinario, modificando por tanto su eliminación⁵¹. Las interacciones fundamentales se describen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Interacciones farmacológicas de la metadona^{21, 38, 79}

Tipo de interacción / Efecto clínico	Tipo de enzima	Grupo de fármacos
Inhibe el metabolismo de la metadona. Intensifica analgesia. Riesgo de efectos secundarios. Riesgo de prolongación del QTc.	CYP3A4	Antifúngicos: Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol
		Eritromicina, Claritromicina, Ciprofloxacino
		Tuberculostáticos: Isoniacida
		Anti H2: Cimetidina
		Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol
		Benzodiazepinas: Diazepam
		Bloqueantes de los canales de calcio: Verapamilo, Diltiazem y Nifedipino
		Dihidroergotamina
		Zumo de uva
		Consumiciones aisladas de alcohol
Acelera el metabolismo de la metadona. Analgesia insuficiente. Síndrome de abstinencia	CYP3A4	ISRSs: Fluvoxamina, Norfluoxetina, Paroxetina,
	CYP1A2	Duloxetina, Antidepresivos tricíclicos,
	CYP2D6	Mirtazapina.
	CYP3A4	Antiepilépticos: Carbamacepina, Fenitoina, Fenobarbital
		Tuberculostáticos: Rifampicina, Rifabutina
		Corticoides: Dexametasona
		Terapias Antiretrovirales: Ritonavir, Lopinavir, Efavirenz, Nevirapine
		Diuréticos: Espironolactona
		Neurolépticos: Risperidona
		Antibiótico: Ácido fusídico,
Consumo regular de alcohol		
CYP1A2	Consumo de cigarrillos	

Otros fármacos presentan por sí mismos efectos sedantes o depresores del centro respiratorio como las benzodiacepinas o el alcohol; potenciados estos mismos efectos por metadona^{52,53}.

Por último, hay que mencionar el grupo de fármacos que pueden favorecer una prolongación del QT cardíaco^{36,54,55} (Tabla 2).

Por esta razón, cuando se administre metadona junto con antidepresivos tricíclicos, se debe tomar precaución y realizar una monitorización adecuada, dado que aumenta el riesgo de provocar prolongaciones del intervalo⁵⁶. Así mismo, una combinación de metadona con antiarrítmicos (quinidina, lidocaína y amiodarona) que prolongan el intervalo QT puede provocar la aparición de arritmias ventriculares⁵⁶.

Tabla 2. Lista de fármacos que interaccionan con metadona y que alargan el QT³⁰

Antibióticos: Claritromicina Eritromicina
Antipsicóticos: Quetiapina
Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Protiptilina
Otros: Cocaína

También existen sinergias positivas entre metadona y otros fármacos. Por ejemplo el uso combinado de metadona y antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno o diclofenaco potencia los efectos analgésicos de la metadona sin aumentar sus efectos secundarios y con buena tolerancia⁵⁷⁻⁵⁹. El uso de tetrahidrocannabinol tiene un efecto sinérgico sobre los receptores opioides, aumentando la analgesia⁶⁰.

MODO DE EMPLEO Y DOSIS MÍNIMAS DE INICIO

En líneas generales, la metadona es un fármaco en el que se recomienda su uso por personal experto y realizando un procedimiento cauteloso y en unas condiciones que puedan garantizar un seguimiento estrecho de los pacientes.

Las dosis de inicio recomendadas en pacientes vírgenes de opioides o que proceden de un segundo escalón analgésico son 3-5 mg de metadona cada 8 horas vía oral. En aquellos pacientes ancianos o más debilitados, se recomienda un inicio de dosis de 3 mg cada 12 horas vía oral.

En pacientes que proceden de un opioide mayor, se recomienda disminuir un tercio la dosis basal del opioide previo y realizar la conversión siguiendo cualquiera de los procedimientos indicados en el presente manual. Para cubrir las necesidades analgésicas del dolor episódico, tradicionalmente se ha aconsejado utilizar MTD-O en la proporción de un 10% o un sexto de la dosis total diaria de metadona, dependiendo de las escuelas⁶¹. Actualmente, teniendo en cuenta el peligro de acumulación ante la administración repetida de metadona, se recomienda utilizar un opioide de vida media más corta para disminuir ese riesgo de acumulación^{30, 62, 63}. Estas medidas son especialmente relevantes en circunstancias que requieran una titulación rápida, tolerancia opioide o malestar emocional severo, en las cuales se suele producir un elevado consumo de dosis de rescate.

Los ajustes de la dosis total diaria deberán hacerse cada 3 o 5 días. El estado de equilibrio no se obtendrá hasta los 15 días de haber comenzado con el fármaco⁶¹.

Durante todo el proceso es recomendable asegurar la existencia de un cuidador efectivo, así como realizar una llamada de control a las 24-72 horas para evaluar la presencia de una toxicidad precoz⁶⁴.

En pacientes con antecedentes de patología cardíaca o fármacos que puedan provocar una prolongación del QT, se recomienda realizar un ECG de base y posteriormente otros de forma periódica para revisar la presencia o no de prolongación del intervalo QT³⁰ (Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones sobre la realización de ECG de inicio y de control³⁰

Realización de ECG previo al inicio de metadona en los siguientes casos:	
<ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo para prolongación del QTc (revisar tratamiento). • ECG previo que muestre un QTc superior a 450 mseg. • Historia previa de arritmias ventriculares. 	
Realización de ECG de control (recomendaciones según el ECG basal, los cambios de dosis de metadona y los factores de riesgo para presentar prolongación del QT)	
<ul style="list-style-type: none"> • Factores de riesgo para prolongación del QTc • QTc previo superior a 450 mseg • Historia personal de síncope 	Realizar ECG a las 2-4 semanas del inicio de la metadona y tras aumentos de dosis significativos.
<ul style="list-style-type: none"> • Cuando la dosis de metadona alcance 30 a 40 mg / día 	Realizar ECG de control y repetirlo cuando la dosis de metadona sea superior a 100 mg / día.
<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de un nuevo factor de riesgo para prolongación del QTc • Signos o síntomas de arritmia. 	Realizar ECG de control.

A la hora de indicar metadona en el control del dolor, más si cabe en pacientes frágiles, hay que revisar de forma detallada toda la medicación concomitante que pueda estar tomando el paciente para reducir o retirar fármacos que puedan provocar interacciones con la metadona³⁰.

Aunque existe poca evidencia, algunos estudios proponen la combinación de opioides mayores para el control del dolor oncológico refractario^{65,66}. Se ha propuesto la asociación de metadona a dosis bajas al opioide de base^{67,68} para un mejor control del dolor. Si bien esta asociación puede mejorar el control del dolor, en pacientes con una supervivencia menor a catorce días puede aumentar también el riesgo de sedación y de delirium⁶⁹.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La metadona se puede utilizar vía oral, rectal, endovenosa, subcutánea y vía espinal. Existe alguna experiencia también por vía sublingual⁷⁰ e intranasal⁷¹.

La administración de metadona rectal es una alternativa a la vía oral en aquellos pacientes que presentan náuseas, vómitos, disfagia o malabsorción. Produce un rápido alivio del dolor debido a la rápida absorción, que normalmente se completa a los 30 minutos de la administración del fármaco^{28, 72}. La dosis ratio de rectal a oral propuesta es de 1:1.

La administración de metadona endovenosa (MTD-IV) puede realizarse mediante inyecciones o bombas de infusión continuada⁷³. Produce un incremento del 23% de la concentración (respecto a la administración oral) debido a la ausencia de metabolismo en la pared intestinal vía CYP3A4 y al evitar el primer paso hepático²¹. Se han propuesto diversas ratios para el paso de MTD-O / MTD-IV y viceversa. Previamente una de las más aceptadas la ratio 2:1 (MTD-O/MTD-IV)⁷⁴. Otras ratios son 1:1, 1:1.25 y 1:1.2 entre otras. Posteriormente se ha sugerido que la ratio 2:1 produce un exceso de toxicidad cuando el paso es de MTD-IV a oral por lo que se ha propuesto una ratio 1.2:1⁷⁵ y es la ratio que más se emplea en nuestro entorno.

Unos de los inconvenientes que puede tener el uso de metadona por vía endovenosa es que puede aumentar el riesgo de prolongación del QT.

La metadona subcutánea se ha relacionado con reacciones adversas de la piel, pero la toxicidad se considera manejable³³. En el caso del paso de metadona oral a subcutánea la ratio propuesta es 1:1⁷⁶. Debido a la aparición de toxicidad local, se recomienda utilizar preferentemente la vía endovenosa en lugar de la subcutánea en caso que se necesite una vía de administración alternativa a la vía oral⁷⁷.

La metadona epidural se ha usado en el postoperatorio de pacientes con dolor. En paciente oncológicos, se ha usado la metadona epidural con mejoría del dolor a medida que se aumentan las dosis y también si se asocia a dexametasona⁷⁸.

Aunque la metadona presenta propiedades lipofílicas que potencialmente haría que fuese un fármaco que se pudiera administrar tanto por vía nasal como transmucosa⁷¹, no existen estudios que hayan demostrado su uso por estas vías de administración.

CONCLUSIONES

- La metadona es un opiode potente indicado especialmente en pacientes con dolor oncológico severo.
- Sus peculiares características farmacológicas, su variabilidad interindividual, su elevada vida media y la gran posibilidad de presentar interacciones con otros fármacos hacen que se considere como fármaco de segunda elección en los procesos dolorosos y que su manejo esté reservado a personal experto. Sin embargo, estas peculiaridades no deben evitar su uso sino más bien extremar las precauciones y la atención cuando utilicemos dicho fármaco.

Bibliografía

1. Shaiova L. The role of methadone in the treatment of moderate to severe cancer pain. *Support Cancer Ther.* 2005;2(3):176-80.
2. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: Novel clinical applications with related concerns. *Pain Med.* 2002;3(4):339-48.
3. Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: A review. *Pain.* 1993;52(2):137-47.
4. Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett.* 1997;223(1):5-8.
5. Ebert B, Andersen S, Krosgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett.* 1995;187(3):165-8.
6. Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: Structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;274(3):1263-70.
7. Sawe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet.* 1986;11(2):87-106.
8. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* 2004;50(6):551-9.
9. Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain.* 1986;25(3):297-312.

10. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain*. 1997;70(2-3):109-15.
11. Verebely K, Volavka J, Mule S, Resnick R. Methadone in man: Pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 1975 ;18(2):180-90.
12. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol*. 2000; 18(8):1780-99.
13. Rostami-Hodjegan A, Wolff K, Hay AW, Raistrick D, Calvert R, Tucker GT. Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: Characterization of time-dependent changes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(1):43-52.
14. Bellward GD, Warren PM, Howald W, Axelson JE, Abbott FS. Methadone maintenance: Effect of urinary pH on renal clearance in chronic high and low doses. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;22(1):92-9.
15. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):525–52.
16. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol*. 1999 ;17(10):3307-12.
17. Forman WB. Opioid analgesic drugs in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 1996 ;12(3):489-500.
18. Haumann J, Geurtz JW, van Kuijk SM, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van Everdingen MH. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer*. 2016;65:121-9.
19. Haumann J, van Kuijk SMJ, Geurtz JW, Hoebbers FJP, Kremer B, Joosten EA et al. Methadone versus fentanyl in patients with radiation-induced nociceptive pain with head and neck cancer: A randomized controlled noninferiority trial. *Pain Pract*. 2018;18(3):331-340.
20. Haroutiunian S, McNicol ED, Lipman AG. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;11:CD008025.
21. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*. 2001;9(2):73-83.
22. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4) (4):CD003971.
23. Mercadante S, Sapio M, Serretta R. Treatment of pain in chronic bowel subobstruction with self-administration of methadone. *Support Care Cancer*. 1997 ;5(4):327-9.
24. Laroche F, Rostaing S, Aubrun F, Perrot S. Pain management in heroin and cocaine users. *Joint Bone Spine*. 2012;79(5):446-50.
25. Molassiotis A, Smith JA, Bennett MI, Blackhall F, Taylor D, Zavery B, et al. Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: Report of a UK task group on cough. *Cough*. 2010 ;6:9.

26. Juan G, Ramón M, Valia JC, Cortijo J, Rubio E, Morcillo E, et al. Palliative treatment of dyspnea with epidural methadone in advanced emphysema. *Chest*. 2005 ;128(5):3322-8.
27. Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: Clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev*. 1996;22 Suppl A:131-6.
28. Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain*. 1995 ;62(2):141-6.
29. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):185-92.
30. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain*. 2014;15(4):321-37.
31. Mancini IL, Hanson J, Neumann CM, Bruera ED. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: A retrospective study. *J Palliat Med*. 2000;3(1):49-56.
32. Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: A report of four cases. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(4):303-9.
33. Mathew P, Storey P. Subcutaneous methadone in terminally ill patients: Manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(1):49-52.
34. Makin MK. Subcutaneous methadone in terminally-ill patients. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(4):237-8.
35. Böhler H, Schmidt H. Comment on Bruera et al., Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers, *Pain*, 45 (1991) 141-143. *Pain*. 1992 ;50(3):373.
36. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: A report of three cases. *Pain*. 2003;103(3):321-4.
37. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: A prospective pilot study. *J Palliat Med*. 2010;13(1):33-8.
38. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment--a review. *Int J Clin Pract*. 2009;63(7):1095-109.
39. Sarhill N, Davis MP, Walsh D, Nouneh C. Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001;18(1):51-3.
40. Ito S, Liao S. Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone. *J Palliat Med*. 2008;11(6):838-41.

41. Lussier D, Cruciani RA. Choreiform movements after a single dose of methadone. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26(2):688-91.
42. Bush E, Miller C, Friedman I. A case of serotonin syndrome and mutism associated with methadone. *J Palliat Med.* 2006;9(6):1257-9.
43. Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone Use and the Risk of Hypoglycemia for Inpatients With Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(1):79-87.e1.
44. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med.* 2008;9(3):315-44.
45. Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dreano Y, Picart D, Bail JP, et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol.* 1996;9(2):365-73.
46. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet.* 2000;356(9247):2069-70.
47. Begré S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Gollay KP, et al. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 ;22(2):211-5.
48. Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med.* 1976;294(20):1104-6.
49. Liu SJ, Wang RI. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry.* 1984;141(10):1287-8.
50. Bouër R, Barthe L, Philibert C, Tournaire C, Woodley J, Houin G. The roles of P-glycoprotein and intracellular metabolism in the intestinal absorption of methadone: in vitro studies using the rat everted intestinal sac. *Fundam Clin Pharmacol.* 1999 ;13(4):494-500.
51. Nilsson MI, Widerlöv E, Meresaar U, Anggård E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982;22(4):337-42.
52. Preston KL, Griffiths RR, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther.* 1984 ;36(4):534-41.
53. Ernst E, Bartu A, Popescu A, Ileutt KF, Hansson R, Plumley N. Methadone-related deaths in Western Australia 1993-99. *Aust N Z J Public Health.* 2002;26(4):364-70.
54. Piguet V, Desmeules J, Ehret G, Stoller R, Dayer P. QT interval prolongation in patients on methadone with concomitant drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 ;24(4):446-8.
55. Woosley, RL and Romero, KA. QTdrugs List [Internet] Oro Valley (AZ) AZCERT.2013 [Última consulta 5 diciembre 2018]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/blog/changes-crediblemeds-lists1/>
56. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med.* 2008;9(3):315-44.

57. Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med.* 1984;77(1A):78-83.
58. Mercadante S. Methadone in cancer pain. *Eur J Pain.* 1997;1(2):77,83; discussion 84-5.
59. Mercadante S, Sapio M, Caligara M, Serretta R, Dardanoni G, Barresi L. Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1997 ;14(1):15-20.
60. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289(2):859-67.
61. Porta Sales J, Rodríguez Mesa D, Sala Rovira C. Dolor. Conceptos básicos. En: Porta-Sales J, Gomez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editores. *Manual de Control de Síntomas en el Paciente con Cáncer Avanzado y Terminal.* 3a ed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2013. p. 41-100.
62. González-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc).* 2010;135(13):617-22.
63. Mercadante S, Ferrera P, Arcuri E. The use of fentanyl buccal tablets as breakthrough medication in patients receiving chronic methadone therapy: an open label preliminary study. *Support Care Cancer.* 2011;19(3):435-8.
64. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and safety of methadone as a second-line opioid for cancer pain in an outpatient clinic: a prospective open-label study. *The Oncologist.* 2016;21(8):981-7.
65. Afsharimani B, Kindl K, Good P, Hardy J. Pharmacological options for the management of refractory pain - what is the evidence? *Support Care Cancer.* 2015; 23:1473-1481.
66. Kim H, Kim S, Park S. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC Palliative Care.* 2015;14:41.
67. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data. *Support Care Cancer.* 2004;12:762-766.
68. Fallon M, Laird B. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. *Palliative Medicine.* 2010; 25(5) 597-603.
69. Fürst P, Lundström S, Klepstad P, Runesdotter S, Strang P. Improved pain control in terminally ill cancer patients by introducing low-dose oral methadone in addition to ongoing opioid treatment. *J Palliat Med.* 2018;21(2):177-181.
70. Spaner D. Effectiveness of the buccal mucosa route for methadone administration at the end of life. *J Palliat Med.* 2014;17(11):1262-5.
71. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(5):536-45.

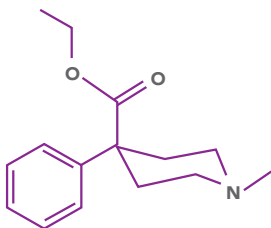
- 72.** Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Rizzio E, Saita L, Lodi F, et al. Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann Oncol.* 1995;6(8):841-3.
- 73.** Shaiova L, Berger A, Blinderman CD, Bruera E, Davis MP, Derby S, et al. Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care.* 2008;6(2):165-76.
- 74.** Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Ther.* 1967;8(3):415-26.
- 75.** Gonzalez-Barboteo J, Porta-Sales J, Sanchez D, Tuca A, Gomez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2008;22(3):200-5.
- 76.** Centeno C, Vara F. Intermittent subcutaneous methadone administration in the management of cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005;19(2):7-12.
- 77.** Glare P. Problems with opiates in cancer pain: parenteral opioids. *Support Care Cancer.* 1997;5(6):445-50.
- 78.** Lauretti GR, Rizzo CC, Mattos AL, Rodrigues SW. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. *Br J Cancer.* 2013;108(2):259-64.
- 79.** Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: A review. *J Palliat Med.* 2002;5(1):127-38.

INTRODUCCIÓN

La meperidina es un agonista μ opioide relativamente débil, con sólo el 10% de la eficacia de la morfina, aunque tiene importantes propiedades anticolinérgicas y anestésicas locales¹. La meperidina fue sintetizada por primera vez en 1939 como un agente anticolinérgico, aunque pronto se descubrió que tenía propiedades analgésicas².

FÓRMULA BIOQUÍMICA

Figura 1. Estructura química de la Meperidina



Tiene la estructura más simple de todas las fenilpiperidinas, con un grupo metilo en el anillo de piperidina R1 y un resto éster 3-carbono en el lugar R3³ (Figura 1).

PROPIEDADES FÁRMACODINÁMICAS Y FÁRMACOCINÉTICAS

Farmacodinamia

La meperidina es un analgésico opioide que actúa como un agonista μ opioide sintético. El comienzo del efecto analgésico se obtiene a los 10 minutos tras la administración subcutánea o intramuscular, alcanzando el pico plasmático en una hora. La duración de analgesia efectiva es de alrededor de 3-5 horas.

Por otro lado, se ha demostrado de manera concluyente que la meperidina bloquea los canales de sodio, pudiendo actuar como anestésico local⁴.

Farmacocinética

La meperidina se metaboliza en el cuerpo por vía hepática, a través de la hidrólisis (carboxil-esterasa) a ácido meperidínico, un metabolito inactivo; aunque la mayor parte se metaboliza a través de la N-desmetilación por el citocromoP-450 a normeperidina, un metabolito activo³.

Tras la administración intramuscular de meperidina, la vida media de eliminación es de 3,6 horas; con un rango de 3,1 a 4,1 horas⁵. La absorción intramuscular tiene una elevada variabilidad, debido a la masa muscular, la perfusión, la vascularización y el depósito de liberación⁶.

Mather⁵ y Pond⁷ mostraron una biodisponibilidad por vía oral de la meperidina del 52-53%, con un rango de 41% a 61%. La meperidina que no entra en la circulación sistémica es metabolizada por efecto del primer paso a metabolitos activos e inactivos.

En pacientes con cirrosis hepática la vida media de eliminación de la meperidina es de 11,4 horas, con un rango de 8,3 a 18,7 horas⁷.

El metabolito activo, la normeperidina, tiene la mitad de la potencia analgésica de la meperidina, pero de 2 a 3 veces más potencia como neurotóxico en el SNC⁵. La vida media de eliminación de la normeperidina va desde 14-21 a 24-48 horas. Se alcanza el estado estacionario entre los 3 y 6 días⁸. Puede ser metabolizada a ácido normeperidínico por la carboxilesterasa o a N-hydroxynormeperidina por hidroxilación microsomal, seguido de la eliminación renal^{5,9}.

INDICACIONES

Múltiples estudios avalan que la meperidina es un analgésico desprovisto de superioridad sobre cualquiera de los otros opioides, caracterizado por una duración limitada de acción. Este efecto le da utilidad en procedimientos de corta duración y dolor agudo, y es muy poco óptimo para el dolor crónico. Se ha demostrado que es un analgésico de menor eficacia comparado con el resto de opioides, con una capacidad para cubrir dolor de intensidad leve-moderado^{8,10}.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS.

Está contraindicada en pacientes que presenten depresión respiratoria y alergia a algún componente o excipiente de la misma.

Con la presencia de insuficiencia renal aumenta la vida media de eliminación de la normeperidina y se espera una mayor acumulación del metabolito neurotóxico^{1,8}.

La meperidina no debe ser administrada a pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO). Su combinación con IMAO puede producir depresión respiratoria, hiperpirexia, excitación del sistema nervioso central, delirio y convulsiones¹.

En Manitoba, Canadá, el Instituto sobre la práctica de la medicación segura, ha sugerido evitar la meperidina en pacientes mayores, limitar su dosis (<600 mg/día) y su duración (<48h). Un estudio sobre la seguridad de la meperidina en pacientes mayores concluye que el uso de meperidina ha disminuido¹¹.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Múltiples estudios proporcionan evidencia de que a dosis equianal-gésicas la meperidina causa efectos similares en el esfínter de Oddi y del tracto biliar (marcado aumento de la presión), desmintiendo así uno de las principales criterios de selección para el uso de meperidina frente al resto de opioides¹⁰.

Pueden aparecer los efectos secundarios típicos de los otros opioides como náuseas, mareo, estreñimiento, retención urinaria y depresión respiratoria.

Los efectos secundarios se asemejan bastante a los de la morfina, aunque en el SNC son más intensos: temblores, espasmos musculares, convulsiones, alucinaciones, aumento de sensibilidad al ruido y debilidad en las extremidades^{1,12}. Aunque la meperidina ha sido implicada en muchos artículos como causante de dichos efectos secundarios mediante el aumento de la serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) en el SNC, inhibiendo la recaptación de estas monoaminas, existe también evidencia científica hacia la normeperidina como estimulante del SNC^{1,8,10}. Un estudio realizado con ratones demostró que tanto la meperidina como la normeperidina fueron causa de toxicidad en el SNC. Los autores concluyeron que las convulsiones son mediadas por una población de receptores diferente de los que producen depresión respiratoria o analgesia. También observaron que la administración de naloxona aumentaba la actividad convulsivante de la meperidina y normeperidina¹³.

Por otro lado, debido al bloqueo de receptores de acetilcolina, presentan efecto anticolinérgico causante de efectos secundarios periféricos como visión borrosa, constipación, diaforesis, taquicardia, xerostomía y exacerbación del glaucoma de ángulo estrecho, junto con efectos

secundarios centrales como agitación, agresividad, confusión, delirio, desorientación, déficit de memoria visual y alucinaciones¹⁴.

Otro punto importante respecto a los efectos secundarios es el efecto de la meperidina en el estado de ánimo, ocasionando miedo, ira, ansiedad, etc. Lo que provoca aumento de percepción del dolor y sufrimiento¹⁵.

Un estudio reciente concluye que el tratamiento con meperidina causa cambios en el ECG (prolongación del intervalo QTc), en alta correlación con la concentración plasmática de normeperidina. La insuficiencia renal aumenta el riesgo¹⁶.

Swarty cols.¹⁷ compararon el riesgo de delirium con diferentes opioides. El uso de tramadol o meperidina fue asociado a un incremento en el riesgo de delirium, mientras que el uso de morfina, fentanilo, oxicodona y codeína no, cuando fueron comparados con fármacos no opioides. Meperidina también se asoció a un mayor riesgo de delirium comparado con otros opioides, mientras que el tramadol no. El riesgo de delirium parecía ser más bajo con hidromorfona o fentanilo comparado con otros opioides. Sin embargo, se concluye que hacen falta estudios de mayor calidad que comparen los diferentes opioides.

En un estudio reciente Dinges HC y cols.¹⁸ comparan tasas de efectos secundarios de opioides en dosis equianalgésicas vía endovenosa con PCA, utilizados para el tratamiento del dolor agudo. La nalbufina, el butorfanol, la metadona y la meperidina tuvieron un riesgo más bajo de prurito. La meperidina, el fentanilo y la oximorfina causaron puntuaciones de sedación significativamente más bajas.

Finalmente, mencionar que la administración de meperidina subcutánea puede producir reacciones cutáneas en el lugar de administración.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Después de la inducción hepática de la fenitoína, la vida media de eliminación de la meperidina disminuyó de $6,4 \pm 1$ a $4,3 \pm 0,4$ horas, mientras que el volumen de distribución, el aclaramiento renal y la proteína de unión se mantuvo estable. El área bajo la curva (AUC) de normeperidina aumentó de 385 ± 105 a 589 ± 108 ng/h/mL-1. Esto sugirió un impacto clínico en el perfil de efectos secundarios debido a la acumulación de normeperidina en pacientes expuestos a fármacos con potencial inductor enzimático^{3,19}.

Diferentes estudios han demostrado que la toxicidad neurológica por meperidina está potenciada por los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). Existen otros fármacos que también pueden elevar los niveles de 5-HT y NA en el SNC, potenciando los efectos de la meperidina: linezolid, un antibiótico que causa inhibición de la MAO; los antidepressivos ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) como la fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina y citalopram^{10,20}. Cabría esperar lo mismo con la administración concomitante de venlafaxina y mirtazapina, aunque no se ha observado²⁰.

DOSIS MÍNIMA DE INICIO

Como analgésico, preferentemente vía intramuscular o subcutánea, dosis de inicio: 0,5-2 mg/Kg/dosis (máximo: 7,5 mg/Kg/día).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La meperidina se puede utilizar vía oral, intramuscular, endovenosa y subcutánea. La relación oral-parenteral es de 4:1¹.

La meperidina epidural se ha usado en el postoperatorio de pacientes con dolor²¹. Existe evidencia clínica que la analgesia espinal con una combinación de opioides (principalmente morfina) y anestésicos locales puede conseguir una mejora en la analgesia. En situaciones de dolor complejo, la analgesia espinal no debe ser negada a los pacientes con cáncer^{22, 23, 24}.

De los datos de algunos estudios se concluye que en el caso de dolor agudo la vía de administración intramuscular es tan beneficiosa como la vía endovenosa, y que la dosificación oral es menos eficaz debido al menor pico de concentración en suero, y que todas las dosis, independientemente de la vía de administración, se deben administrar clínicamente en mg/m² más que como una dosis predeterminada como se utiliza actualmente. La administración oral puede tener algún beneficio en el tratamiento del dolor crónico, pero la posibilidad de toxicidad acumulativa por normeperidina debe ser considerada²⁵.

Como analgésico, preferentemente intramuscular o subcutánea, dosis de inicio entre 50-150 mg/dosis (generalmente 100 mg), a intervalos de 3-4 horas. En infusión continua endovenosa, de 15 a 35 mg/hora. Cuando se habla de PCA (bomba de PCA: analgesia controlada por el paciente) en el período postoperatorio, se refiere a la administración de meperidina a demanda mediante un dispositivo electrónico. Las dosis utilizadas con PCA vía endovenosa son: bolus de 5-25 mg (0,1-0,5 mg/kg), con tiempo de cierre de 5-15 minutos. Se recomienda no pasar de 375 mg/día.

Chenn PP y cols.²⁶ compararon la administración epidural y endovenosa controlada por PCA y concluyeron que después de la cirugía mayor abdominal proporciona una eficacia similar (puntuaciones de dolor, efectos secundarios, satisfacción del paciente y evolución similar), aunque con la vía epidural se redujo la cantidad de meperidina utilizada inicialmente.

Solhi H y cols.²⁷ evaluaron la eficacia de morfina y meperidina endovenosa en el alivio del dolor en pacientes con PCA y dolor agudo. Los pacientes que habían recibido morfina informaron de un mejor control del dolor comparado con los que recibieron meperidina, y por otro lado, los pacientes que recibieron meperidina indicaron síntomas de abstinencia con resultados estadísticamente significativos.

En el preoperatorio, se utiliza preferentemente la vía intramuscular o subcutánea, en dosis de 50 a 100 mg, entre 30 y 90 minutos antes de la anestesia. También se puede utilizar la vía endovenosa, a través de administraciones lentas de dosis repetidas de una solución diluida a 10 mg/ml, así como en infusión continua endovenosa, como solución diluida a 1 mg/ml.

CONCLUSIONES

- Los efectos de la meperidina sobre el músculo liso del tracto biliar son similares a los de otros opioides en dosis equianalgésicas, a pesar de las creencias sostenidas por muchos clínicos.
- Los efectos eufóricos de la meperidina suelen ser más pronunciados que con otros analgésicos opioides, y es el único fármaco implicado en los efectos negativos sobre el estado de ánimo. El efecto de la meperidina sobre los niveles de 5-HT es también motivo de preocupación.
- Se ha demostrado que es un analgésico opioide de menor eficacia con una capacidad para cubrir dolor de leve a moderada. Con ese perfil de efectos secundarios y su pobre eficacia analgésica ha perdido su papel en el manejo del dolor crónico y su uso debe ser cuestionado e individualizado.

Bibliografía

1. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid Pharmacology. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
2. Von Eisleb O, Schaumann O. Dolantin, ein neuartiges spasmolytikum und analgetikum. *DtschMedWochenschr*. 1939;55:967-968.
3. Armstrong SC. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics. *Psychosomatics*. 2009;50(2):169-76.
4. Wagner LE, Eaton M, Sabris SS, Gingrich KJ. Meperidine and lidocaine block of recombinant voltage-dependant Na⁺ channels. Evidence that meperidine is a local anesthetic. *Anesthesiology*. 1999;91(5):1481-90.
5. Mather LE, Meffin PJ. Clinical pharmacokinetics pethidine. *Clin Pharmacokinet*. 1978;3(5):352-68.
6. Erstad BL, Meeks ML, Chow H, Rappaport WD, Levinson ML. Site-specific pharmacokinetics and pharmacodynamics of intramuscular meperidine in elderly postoperative patients. *Ann Pharmacother*. 1997;31(1):23-8.
7. Pond SM, Tong T, Benowitz, Jacob P, Rigod J. Presystemic metabolism of meperidine to normeperidine in normal and cirrhotic subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):183-8.
8. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of Opioids for Pain. *Clin J Pain*. 2002;18(4 Suppl):S3-13.
9. Mills KC. Serotonin syndrome: a clinical update. *Crit Care Clin*. 1997;13(4):763-83.
10. Latta KS, Ginsberg B, Barkin RL. Meperidine: A Critical Review. *American Journal of Therapeutics*. 2002 Jan-Feb;9(1):53-68.
11. Friesen KJ, Falk J, Bugden S. The safety of meperidine prescribing in older adults: A longitudinal population-based study. *BMC Geriatr*. 2016 11;16:100.
12. Andrews HL. Cortical effects of Demerol. *J Pharmacol Exp Ther*. 1942;76:89-94.
13. Umans JG, Inturrisi CE. Antinociceptive activity and toxicity of meperidine and normeperidine in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1982;223(1):203-6.
14. Barkin RL, Stein ZLG. Drugs with anticholinergic side effects. *South Med J*. 1989;82(12):1547-8.
15. Kaiko RF, Foley KM, Grabinski PY, Heidrich G, Rogers AG, Inturrisi CE et al. Central nervous system excitatory effects of meperidine in cancer patients. *Ann Neurol*. 1983 Feb;13(2):180-5.
16. Keller GA, Villa Etchegoyen MC, Fernández N, Olivera NM, Quiroga PN, Diez RA et al. Meperidine-induced QTc-interval prolongation: prevalence, risk factors, and correlation to plasma drug and metabolite concentrations. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2017;55(3):275-285.
17. Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, de Rooji SE, van Munster BC. The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017;34(6):437-443.
18. Dinges HC, Otto S, Stay DK, Bäumllein S, Waldmann S, Kranke P et al. Side Effect

Rates of Opioids in Equianalgesic Doses Via Intravenous Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2018 Nov 9;doi: 10.1213/ANE.0000000000003887. [Epubahead of print]

19. Pond SM, Kretschmar KM. Effect of phenytoin on meperidine clearance and normeperidine formation. *Clin Pharmacol Ther*.1981;30(5):680-6.
20. Barkin RL, Barkin DS, Barkin SJ,BarkinS Opiate, opioids, and centrally acting analgesics and drug interactions: the emerging role of the psychiatrist. *Med Update Psychiatrists*. 1998;3:172-175.
21. Gustafsson LL, Garle M, Johannisson J, Rane A, Stenport J, Walson P. Regional epidural analgesia: kinetics of pethidine. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*.1982;74:165-8.
22. Mercadante S, Porzio G, Gebbia V. Spinal analgesia for advanced cancer patients: an update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(2):227-32.
23. Franken JH, Van der Vegt MH, Van Kan H, Kruis M. Plasma concentrations of meperidine and normeperidine following continuous intrathecal meperidine in patients with neuropathic cancer pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:665-70.
24. Souter K, Davies J, Loeser J, Fitzgibbon D. Continuous intrathecal meperidene for severe refractory cancer pain. *Clin J Pain*. 2005;21:193-6.
25. Stambaugh JE, Wainer IW, Sanstead JK, Hemphill DM. The clinical pharmacology of meperidine--comparison of routes of administration. *J Clin Pharmacol*. 1976;16(5-6):245-56.
26. Chen PP, Cheam EW, Ma M, Lam KK, Ngan Kee WD, Gin T. Patient-controlled pethidine after major upper abdominal surgery: comparison of the epidural and intravenous routes. *Anaesthesia*. 2001;56(11):1106-12.
27. Solhi H, Sanaei-Zadeh H, Solhi S, AziziNadian MA, Gharibi M, SadeghiSedeh B. Meperidine (pethidine) versus morphine in acute pain management of opioid-dependent patients. *Open Access Emerg Med*. 2016 Aug;8:57-9.

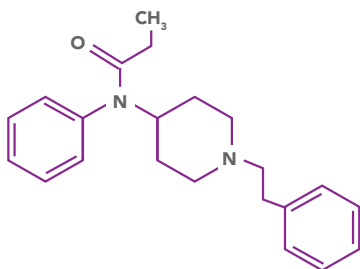
INTRODUCCIÓN

El fentanilo es un opioide sintético derivado 4-anilodopiperidina de la propanamida. Forma parte junto al sulfentanilo, alfentanilo y remifentanilo de un grupo de opioides muy liposolubles y con una alta afinidad a los receptores μ ; con escasa afinidad a los receptores δ y κ (1).

El fentanilo fue sintetizado por Paul Janssen en 1959 e introducido en 1960 para anestesia endovenosa. Posteriormente, y debido a su alta liposolubilidad, se ha comercializado en parches para el tratamiento del dolor oncológico severo y en formulación transmucosa (oral y nasal) para el manejo del dolor oncológico irruptivo².

FÓRMULA BIOQUÍMICA

Figura 1. Estructura química del Fentanilo



Presenta una estructura bicíclica formando parte del grupo de las 1,2 y 1,3 diaminas como el alfentanilo, remifentanilo o sufentanilo. Su estructura química es N-(1-(2-feniletíl)-4-piperidinil)-N-fenil-propa-namida (Figura 1).

PROPIEDADES FÁRMACODINÁMICAS Y FÁRMACOCINÉTICAS

Farmacodinamia

El fentanilo es un agonista de los receptores μ opioides, considerado unas 100 veces más potente que la morfina³. El fentanilo imita la acción de las endorfinas por unión a los receptores opioides resultando en la inhibición de la actividad de la adenilciclasa.

Esto se manifiesta por una hiperpolarización de la neurona provocando la supresión de la descarga espontánea y las respuestas evocadas. También puede interferir con el transporte de los iones calcio y actuar en la membrana pre-sináptica interfiriendo con la liberación de los neurotransmisores.

Farmacocinética

El fentanilo se administra habitualmente por vía parenteral, espinal y más recientemente por vía transmucosa y transdérmica -debido a su alta liposolubilidad y al hecho que la administración oral se halla sometida a un intenso primer paso hepático-.

La unión a proteínas en plasma del fentanilo es del 80-85%. La principal proteína de unión es la alfa-1-acidoglucoproteína, y en menor medida la albúmina y las lipoproteínas. La fracción libre de fentanilo aumenta con la acidosis. El volumen medio de distribución en estado estable es de 3-6 l/kg. El fentanilo se metaboliza en el hígado y en la mucosa intestinal como norfentanilo por medio de la isoforma del CYP3A4. El norfentanilo no es activo farmacológicamente, tal como se ha mostrado en estudios animales⁴. Más del 90% de la dosis administrada de fentanilo se elimina por biotransformación en metabolitos inactivos N-desalquilados e hidrolizados.

En cuanto a la eliminación del fentanilo, menos del 10% de la dosis se excreta de manera inalterada en la orina, y solamente un 1% se excreta inalterada en las heces. Los metabolitos se excretan principalmente por la orina, mientras que la excreción fecal es menos importante. El aclaramiento en plasma total del fentanilo es 0,5 L/h/kg (fluctuación 0,3-0,7 L/h/kg)⁵.

INDICACIONES

El fentanilo y derivados pueden disminuir ligeramente la presión arterial, y se han descrito algunos casos aislados de bradicardia⁶. Al no actuar sobre la liberación de histamina, permite una relativa estabilidad cardiovascular, con mínima acción sobre el miocardio. Estas propiedades permiten que sea utilizado con cierta seguridad en los procedimientos anestésicos en pacientes post-operatorios de cirugía cardíaca o en pacientes cardiopatas⁷.

En el tratamiento del dolor en pacientes oncológicos, el uso del fentanilo tiene una amplia aplicación, tanto para tratamiento del dolor basal⁸, como para el tratamiento del dolor irruptivo^{9, 10}.

Su menor incidencia de estreñimiento respecto a otros opioides¹¹ hace que sea un opioide recomendado en caso de dolor en pacientes con cuadros oclusivos.

Así mismo se ha utilizado como alternativa a la morfina en el tratamiento de la disnea refractaria¹² y en las crisis de disnea¹³⁻¹⁵.

CONTRAINDICACIONES

El uso del fentanilo está contraindicado en caso de hipersensibilidad conocida al fentanilo. En el caso de pacientes con hipertensión intracraneal se ha de valorar el riesgo-beneficio.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Puede provocar los mismos efectos secundarios que cualquier opioide, especialmente náuseas, vómitos y depresión respiratoria, por lo que se recomienda profilaxis antiemética y tratamiento para el estreñimiento al inicio de su uso¹⁶.

En el caso del fentanilo transdérmico se han observado reacciones cutáneas como rash, eritema y prurito, que se resuelven rápidamente tras la retirada del parche. También se han descrito algunos casos aislados de diarrea¹⁷. Respecto a los fentanilos transmucosos orales se han reportado casos de estomatitis, que varían entre el 1 al 7%, dependiendo de la preparación. Respecto al fentanilo pectina, un 4% presentan rinorrea y un 2% obstrucción nasal.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Como cualquier opioide, el fentanilo puede ver potenciado sus efectos cuando se administra junto con otros fármacos depresores del SNC, tales como barbitúricos, benzodiazepinas, neurolépticos, gases halógenos y otros depresores no selectivos del SNC (por ej.: alcohol), ya que pueden potenciar la depresión respiratoria de los opioides.

La oximetazolina, como tratamiento de la rinitis, puede disminuir ligeramente la absorción del fentanilo nasal, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de revisar la dosis del mismo¹⁸.

Quizás es menos conocida la interacción entre el zumo de pomelo y los fármacos que son metabolizados a través del sistema enzimático del citocromo P450, especialmente el CYP3A4 y CYP1A2, entre los que se encuentra el fentanilo. La principal interacción sería un incremento de los niveles plasmáticos de fentanilo; ello sería especialmente relevante con los fentanilos de administración oral o bucal. Por este motivo, si se desea tomar pomelo, se recomienda espaciar la toma de zumo al menos 2 horas antes o 5 horas después de tomar la medicación^{19, 20}.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Fentanilo transdérmico

Debido al bajo peso molecular, la alta liposolubilidad y potencia hacen apropiado la administración de fentanilo por vía transdérmica. Los parches de fentanilo disponen de una membrana que permite la liberación regular y limitada (25 mcg/10cm²) de fentanilo²¹. Tras la administración del parche el fentanilo se acumula en la piel y el tejido subcutáneo en un efecto "depot", lo cual retarda entre 17 y 48 horas que se alcance el estado de equilibrio, teniendo una biodisponibilidad media del 92%²². El parche se recambia habitualmente cada 72 horas, aunque se ha visto que un 15% de los pacientes requiere un cambio a la 48 horas⁸. El lugar anatómico donde se aplica el parche no modifica su absorción.

En general, el fentanilo transdérmico está indicado en pacientes con control del dolor estable. Los estudios comparativos sugieren que el fentanilo produce menos estreñimiento y somnolencia, en comparación con la morfina, con lo que estaría indicado en pacientes con problemas gastrointestinales^{11, 23}.

Es una alternativa indicada, especialmente en aquellos pacientes con disfagia, con dificultades para el cumplimiento de la medicación oral y en casos de insuficiencia renal^{24, 25}.

Diversos estudios muestran la posibilidad de iniciar el tratamiento con opioides de tercer escalón (morfina, fentanilo, metadona), con buen control analgésico y seguridad^{26, 27}, también en pacientes ancianos²⁸. En pacientes que no han tomado previamente opioides, se pueden iniciar dosis de fentanilo en parche transdérmico de 12 -25

mcg cada 72 horas. El inicio de la acción analgésica es a las 12 horas tras la aplicación del parche y los niveles plasmáticos se estabilizan tras dos aplicaciones. En aquellos casos en los que el dolor basal no esté del todo bien controlado y requiera ajuste de la dosis basal, se aumentará la dosis del parche tras la valoración médica.

Los efectos dermatológicos por la aplicación del parche -como el rash o el picor- suelen ser leves y aparecen en <12 % de los pacientes.

Es importante tener en cuenta que para la indicación de esta vía los requerimientos analgésicos deben ser estables y no se considera que la vía transdérmica esté indicada en casos de titulación analgésica para dolores inestables²⁹.

También es importante contemplar aquellas situaciones que pueden aumentar la absorción del fármaco a través de la piel: procesos febriles, exposición a ambientes calurosos (sol, estufas), dado que una temperatura corporal de 40°C incrementa la absorción un 33%^{30,31}. También la exposición a una resonancia magnética nuclear o alteraciones de la piel que pueden modificar su absorción. Asimismo en la caquexia refractaria asociada al cáncer, por el estado pro-inflamatorio, se puede producir un aumento de la concentración plasmática del fentanilo³². En todos estos casos, se recomienda revisar la dosis y/o valorar la retirada del parche en caso de que sea necesario.

Finalmente, mencionar la necesidad de rotación de la zona de aplicación en cada cambio del parche, observando que éstos estén bien adheridos a la piel y en zonas donde no haya mucho vello.

Fentanilo oral transmucoso y nasal

Las nuevas formulaciones de fentanilo transmucoso, tanto por vía oral o nasal, están diseñadas exclusivamente para el manejo del dolor irruptivo oncológico, de cuya epidemiología y abordaje terapéutico hay abundante información en la literatura^{9, 33}. Debido a su indicación, basada en su especial farmacocinética, el fentanilo transmucoso no tiene papel en la rotación de opioides. En cualquier caso, a continuación se describen algunos aspectos de carácter general sobre estas novedosas formulaciones (Tabla 1).

Tabla 1. Principales características farmacológicas de los diferentes preparados de fentanilo de liberación rápida.

	Trasmucoso	Bucal	Sublingual	Intranasal
Inicio analgesia	15 min	10-15 min	10-15 min	3-5 min
T analgesia	2'5 – 5 h	4 h	4 h	2 h
Cmax pg/ml	196 (200 µg)	400 (200 µg)	302 (200 µg)	337 (100 µg)
T max	90 min	46,8 min	50 min	20 min
Biodisponibilidad	50%	65%	70%	85%
Autorregulable	sí	no	no	no
Titulación	sí	sí	sí	sí
Necesidad saliva	sí	sí	sí	no

Cmax=concentración máxima; T analgesia=Tiempo de analgesia; Tmax=Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima en sangre"

Todas las formulaciones han mostrado eficacia en los diferentes ensayos clínicos pivotaes, tal como se muestra en la [tabla 2](#), aunque las comparaciones entre ellos no es posible debido a diferencias sustanciales en las poblaciones en los ensayos³⁴. Las diferentes preparaciones han mostrado perfiles similares de eficacia y seguridad a largo plazo.

Se ha comparado directamente fentanilo oral transmucoso frente morfina de liberación inmediata^{35,36}, mostrando una analgesia más rápida. También se ha comparado fentanilo pectina nasal frente a morfina^{37, 38}, con una analgesia más rápida y preferencia por parte de los pacientes con fentanilo. Una revisión del año 2015 que compara el uso del fentanilo intranasal con el transmucoso mostró que el primero producía un alivio más rápido, con mayor eficacia y aceptación por parte de los pacientes³⁹. Asimismo, se han comparado las dos presentaciones intranasales, demostrando la misma eficacia y perfil de seguridad⁴⁰.

Es importante tener en cuenta las preferencias del paciente o características clínicas a la hora de elegir la vía de administración del fentanilo de rescate. Por ejemplo, hay autores que han demostrado una gran satisfacción del fentanilo intranasal en pacientes afectados de neoplasias de cabeza y cuello en curso de quimio-radioterapia concomitante⁴¹.

Tabla 2. Eficacia de los diferentes preparados para dolor oncológico irruptivo de acuerdo con los parámetros principales de respuesta usados en diferentes estudios

		F	PI	P
Actiq® (Farrar JT, 1998) ⁴³	PID ₁₅₋₆₀	1,62	1,02	<0.0001
	SPID ₃₀			
	PR ₁₅₋₆₀	1,42	0,93	<0.0001
Abstral® (Rauck RL, 2009) ⁴⁴	PID ₁₅₋₆₀			
	SPID ₃₀	49,5	36,6	0,0004
	PR ₁₅₋₆₀			
Effentora® (Portenoy RK, 2006) ⁴⁵	PID ₁₅₋₆₀			
	SPID ₃₀	3.0	1.8	<0.0001
	PR ₁₅₋₆₀			
Breakyl® (Rauck R, 2010) ⁴⁶	PID ₁₅₋₆₀			
	SPID ₃₀	47,9	38,1	<0.0001
	PR ₁₅₋₆₀			
PecFent® (Portenoy RK, 2010) ⁴⁷	PID ₁₅₋₆₀			
	SPID ₃₀	6,6	4,4	0,0004
	PR ₁₅₋₆₀			
Instanyl® (Kress H, 2009) ⁴⁸	PID ₁₅₋₆₀	2,36	1,10	<0.001
	SPID ₃₀	3,63	1,89	<0.001
	PR ₁₅₋₆₀	1,87	0,94	<0.001

F=fármaco; PI=placebo; PID= Pain intensity difference; SPID= Sum pain intensity difference; PR= Pain relieve; P= significación estadística.

Otras vías de administración en proceso de desarrollo son la vía transpulmonar y el sistema transdérmico ionoforético. Este último permitiría la autoadministración de medicación por parte del paciente sin necesidad de contar con un sistema invasivo (libre de agujas)⁴².

CONCLUSIONES

- El fentanilo es un opioide que por sus características farmacológicas permite una gran versatilidad en su uso, tanto como analgésico para el dolor crónico, su uso en el dolor irruptivo y su facilidad de manejo por vía parenteral para una titulación rápida.
- Su rapidez de acción le convierte en un fármaco especialmente recomendado en el dolor irruptivo.
- En determinadas situaciones clínicas, como la oclusión intestinal o la disnea refractaria, se ha de tener en cuenta su posible utilización.

Bibliografía

1. Gharagozlou P, Hashemi E, DeLorey TM, Clark JD, Lameh J. Pharmacological profiles of opioid ligands at kappa opioid receptors. *BMC Pharmacol.* 2006;6:3.
2. William L, Macleod R. Management of breakthrough pain in patients with cancer. *Drugs.* 2008;68(7):913-24.
3. Donner B, Zenz M. Transdermal fentanyl: A new step on the therapeutic ladder. *Anti-cancer Drugs.* 1995;6 Suppl 3:39-43.
4. Feierman DE. Identification of cytochrome P450 3A1/2 as the major P450 isoform responsible for the metabolism of fentanyl by rat liver microsomes. *Anesth Analg.* 1996;82(5):936-41.
5. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl metabolism by human hepatic and intestinal cytochrome P450 3A4: Implications for interindividual variability in disposition, efficacy, and drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 1997;25(9):1072-80.
6. Hawley P. Case report of severe bradycardia due to transdermal fentanyl. *Palliat Med.* 2013; 27(8):793-5.
7. Tafur LA, Serna AM, Lema E. Fentanilo PK/PD, un nuevo medicamento vigente. *Rev Col Anest.* 2010;38(1):68-83.
8. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, Grond S, Lehmann KA. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: A survey of 1005 patients. *Palliat Med.* 2001;15(4):309-21.
9. Porta-Sales J, Garzon Rodriguez C, Julia Torras J, Casals Merchan M. Cancer-related breakthrough pain. *Med Clin (Barc).* 2010;135(6):280-5.

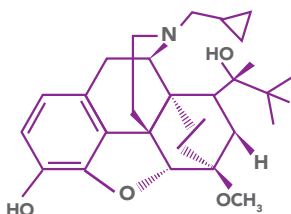
10. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A, IOPS MS study Group. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):961–8.
11. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Tombesi P, Santelmo C, et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care*. 2009;25(3):172-80.
12. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: Treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med*. 2012;15(1):106-14.
13. Gauna AA, Kang SK, Triano ML, Swatko ER, Vanston VJ. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: An observational case series. *J Palliat Med*. 2008;11(4):643-8.
14. Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the Relief of Refractory Breathlessness: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(6):874–86.
15. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Liu D, Balachandran DD, Bruera E. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(6):798-805.
16. Nosek K, Leppert W, Nosek H, Wordliczek J, Onichimowski D. A comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2409-2419.
17. Hemati K, Zadeh PR. The Incidence of Severe Diarrhea with Transdermal Fentanyl Patch: An Uncommon Event. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(6):UD01-2.
18. Perelman M, Fisher AN, Smith A, Knight A. The impact of allergic rhinitis and its treatment on the pharmacokinetics of nasally administered fentanyl. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2013;51(5):349–56.
19. Kharasch ED, Whittington D, Hoffer C. Influence of hepatic and intestinal cytochrome P4503A activity on the acute disposition and effects of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology*. 2004;101(3):729-37.
20. Ameer B, Weintraub RA. Drug interactions with grapefruit juice. *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(2):103-21.
21. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs*. 1997;53(1):109-38.
22. Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology*. 1989;70(6):928-34.
23. 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(2):111-9.

24. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A european palliative care research collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525-52.
25. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):661–75.
26. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain.* 2008;12(8):1040-6.
27. Klepstad P, Kaasa S, Borchgrevink PC. Starting step III opioids for moderate to severe pain in cancer patients: Dose titration: A systematic review. *Palliat Med.* 2011;25(5):424-30.
28. Guitart J, Vargas MI, De Sanctis V, Folch J, Salazar R, Fuentes J, Coma J, Ferreras J, Moya J, Tomás A, Estivill P, Rodelas F, Jiménez AJ, Sanz A. Breakthrough Pain Management with Sublingual Fentanyl Tablets in Patients with Cancer: Age Subgroup Analysis of a Multicenter Prospective Study. *Drugs R D.* 2017 ;17(3):419-425.
29. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68.
30. Southam MA. Transdermal fentanyl therapy: System design, pharmacokinetics and efficacy. *Anticancer Drugs.* 1995;6 Suppl 3:29-34.
31. Kuip EJM, Zandvliet ML, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, van der Rijt CCD. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(2):294–313.
32. Suno M, Endo Y, Nishie H, Kajizono M, Sendo T, Matsuoka J. Refractory cachexia is associated with increased plasma concentrations of fentanyl in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:751.
33. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G, Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the science committee of the association for palliative medicine of great britain and ireland. *Eur J Pain.* 2009;13(4):331-8.
34. Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J, Tagarro I. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clin Drug Investig.* 2011;31(9):605-18.
35. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: A randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain.* 2001;91(1-2):123-30.
36. Mercadante S, Adile C, Cuomo A, Aielli F, Cortegiani A, Casuccio A, et al. Fentanyl Buccal Tablet vs. Oral Morphine in Doses Proportional to the Basal Opioid Regimen for the Management of Breakthrough Cancer Pain: A Randomized, Crossover, Comparison Study. *J Pain Symptom Manage.* 2015;50(5):579–86.

37. Fallon M, Reale C, Davies A, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, et al. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: A multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol*. 2011;9(6):224-31.
38. Davies A, Sitte T, Elsner F, Reale C, Espinosa J, Brooks D, et al. Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(2):358-66.
39. Shellard SE, Ram FS. Comparing the effectiveness of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate in breakthrough pain. *Int J Palliat Nurs*. 2015;21(10):475-8.
40. Mercadante S, Prestia G, Adile C, Casuccio A. Intranasal Fentanyl Versus Fentanyl Pectin Nasal Spray for the Management of Breakthrough Cancer Pain in Doses Proportional to Basal Opioid Regimen. *J Pain*. 2014;15(6):602-7
41. Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Giaj-Levra N, Fersino S, Tebano U, Albanese S, Gori S, Alongi F. Fentanyl pectin nasal spray for painful mucositis in head and neck cancers during intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(5):593-598.
42. Schug SA, Ting S. Fentanyl Formulations in the Management of Pain: An Update. *Drugs*. 2017;77(7):747-763.
43. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(8):611-6.
44. Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(12):2877-85.
45. Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain*. 2006;22(9):805-11.
46. Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Oncol*; 2010;21(6):1308-14.
47. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D. Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain*. 2010;151(3):617-24.
48. Kress HG, Oronska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: A phase III, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther*. 2009;31(6):1177-91.

FÓRMULA BIOQUÍMICA Y PROPIEDADES BÁSICAS

Figura 1. Estructura química de la buprenorfina



La buprenorfina es un opioide de acción central, perteneciente al grupo de las oripavinas, de estructura exacíclica, sintetizado en 1968 como derivado semisintético de la tebaína (Figura 1).

Por su acción sobre los receptores opioides puede clasificarse de dos formas: agonista parcial de los receptores μ (el único disponible en el mercado español), o como agonista - antagonista mixto (agonista parcial de receptor opioide μ y antagonista del receptor k).

La buprenorfina también ha demostrado afinidad por el receptor opioide ORL-1 (Opioid Receptor-Like), que contribuye a su efecto analgésico^{1,2}.

Se le atribuye un efecto antihiperalgésico, relacionado con su acción sobre el receptor k ³.

La potencia y la duración de acción vienen definidas por su elevada afinidad sobre el receptor opioide μ y su liposolubilidad. La potencia analgésica es entre 25-50 veces mayor que la morfina^{2,4}.

Efecto techo y "bloqueo opioide"

El efecto de la buprenorfina sobre el receptor opioide se manifiesta a nivel clínico por un efecto "techo", "campana", o de "U invertida". Este efecto consiste en que el incremento de la dosis, por encima de un determinado nivel, no se acompaña de un mayor efecto analgésico, pudiendo incluso llegar a disminuir¹.

La manifestación de la buprenorfina en el receptor opioide es un fenómeno de competición farmacológica (antagonismo competitivo). Es decir, que en el caso de asociarse con un agonista puro, es posible que ésta lo desplace del receptor opioide actuando como un antagonista. A este efecto antagonista de los agonistas parciales, cuando están en presencia de agonistas completos, se le ha denominado "bloqueo opioide"⁵.

Según experiencias clínicas, en animales y en humanos, este efecto antagonista se manifiesta únicamente para la depresión del centro respiratorio, pero no para el efecto analgésico⁶.

Propiedades farmacocinéticas

La absorción oral es aceptable, pero el primer paso hepático condiciona una baja y errática biodisponibilidad (0-33%).

La administración transmucosa y transcutánea hacen que la absorción de la buprenorfina pase directamente a la circulación sistémica evitando el primer paso por el circuito portal de metabolismo hepático, aumentando la biodisponibilidad entre el 16 y el 94%, con una media del 56%.

La vía transmucosa ofrece una mejor absorción y un comienzo de acción más rápido con respecto a la vía oral.

La administración transmucosa en un medio alcalino favorece la absorción de la fracción no ionizada de los opioides lipofílicos, lo que explica que la absorción sublingual sea mayor para la metadona (35%), fentanilo (51%) y buprenorfina (56%) que para la morfina, que es hidrofílica (22%)^{7,8}.

Tras su administración parenteral – intramuscular o endovenosa - se alcanzan concentraciones máximas en sangre entre 2 y 5 minutos y la actividad analgésica máxima entre 5 y 15 minutos. Por vía sublingual el efecto máximo se alcanza entre 30 y 60 minutos.

La duración del efecto analgésico tras su administración oral, sublingual y parenteral es superior a la morfina y oscila entre 6 y 8 horas.

Los niveles plasmáticos en la presentación de liberación continua transcutánea tienen un periodo de latencia de 12-24 h, seguido de una progresiva absorción, alcanzando las concentraciones sanguíneas estables a partir de las 72 h. Tras la retirada del parche, la vida media de eliminación es de 25-27 horas. Por todo lo recién mencionado, la presentación de liberación continua transcutánea es una forma de administración adecuada para el tratamiento del dolor crónico.

La buprenorfina se une a proteínas en el 96 %. Es eliminada de forma inalterada por la bilis y las heces en forma activa (70-90%). El volumen de distribución es de 2,8 l/kg. El nivel de aclaramiento sanguíneo es elevado, 900-1.200 ml/min y muy cercano al flujo sanguíneo hepático donde se metaboliza por un proceso de N-des-alquilación y glucuronconjugación. El funcionalismo renal no influye en su aclaramiento debido a que su principal eliminación es por vía biliar^{4,9}.

La inducción enzimática de otros fármacos puede afectar su metabolismo a través del citocromo CYP3A4^{1, 5,10} (Tabla 1).

Tabla 1. Modificaciones en el metabolismo hepático de la buprenorfina por inducción enzimática farmacológica

Fármacos que modifican la eficacia de la buprenorfina	
Aumentan	Disminuyen
Inhibidores del citocromo CYP3A4	Inductores del citocromo CYP3A4
Antidepresivos : -ISRS: paroxetina, mirtazapina -IMAO	Barbitúricos: fenobarbital Anticomiciales: carbamacepina, fenitoina, Primidona, Topiramato
Antibióticos: -Macrólidos: eritromizina, metronidazol -Fluoroquinolonas: ciprofloxacino, norfloxacino	Antibióticos tuberculoestáticos: rifampicina, rifabutina
Antifúngicos: fluconazol, ketokonazol	Corticoides: dexametasona, prednisona
Antivirales: ritonavir, indinavir, saquinavir	
Antiarrítmicos: amiodarona, diltiazem	
Inhibidores bomba de protones: omeprazol	
Anticonceptivos: Gestodeno	
Zumo de pomelo	

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IMAO: Inhibidores de la enzima aminomonooxidasa.

EFECTOS SECUNDARIOS Y TOXICIDAD

Sus efectos secundarios son los propios de los opioides. Produce miosis, aumento de presión en vías biliares, sedación, náuseas y vómitos y, en ocasiones, algunos síntomas disfóricos. Provoca menor grado de estreñimiento y los efectos cardiovasculares y hemodinámicos son moderados. En pacientes con afectación cardiovascular generalmente produce una disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial⁴.

A diferencia de la morfina y el fentanilo, no se ha apreciado actividad inmunosupresora con la administración de buprenorfina a dosis terapéuticas analgésicas⁹.

Tiene un bajo potencial adictivo. La aparición de farmacodependencia es más lenta, y el cuadro clínico del síndrome de abstinencia es similar al producido por la morfina, pero de inicio más tardío y de intensidad moderada. La incidencia de efectos psicomiméticos es baja⁴.

Posee un bajo índice de depresión respiratoria que puede ser prevenido por la administración previa de naloxona. Sin embargo, cuando ésta tiene lugar, es de inicio tardío y de larga duración debido a su lenta disociación del receptor y su elevada interacción con el mismo.

Los efectos adversos en administración transcutánea son principalmente de origen central, con manifestaciones del sistema digestivo. Estos efectos han sido clasificados como de intensidad leve a moderada, con frecuencias variables (náuseas 16,7%, vómitos 9,3%, vértigo 6,8%, sedación 5,6%, estreñimiento 5,3%). En pacientes susceptibles es necesario hacer prevención con fármacos antieméticos¹⁰.

Las reacciones cutáneas a nivel local son frecuentes y están relacionadas con la irritación de zona de aplicación (eritema 26,6%, y prurito 23,2%)¹¹. Estas pueden ser debidas al principio activo, al vehículo o al adhesivo. La mayoría de las reacciones locales son leves, transitorias y de origen no inmunológico. El motivo de la suspensión del tratamiento por estas reacciones cutáneas es debido en el 2,4% por el eritema y en 4,9% por el prurito intenso¹². El tratamiento en estas situaciones consiste en la hidratación cutánea y rotación en la zona de aplicación. En ocasiones se han tratado con antihistamínicos orales y tópicos con buen resultado¹³. Esta sintomatología local, si es tolerada, suele disminuir a largo plazo¹⁴. También se han descrito reacciones intensas de origen alérgico que han obligado a la interrupción terapéutica¹².

Los efectos adversos de la buprenorfina en administración transcutánea parecen estar presentes con mayor frecuencia en los pacientes con dolor oncológico respecto a los de dolor crónico no oncológico.

En caso de intoxicación aguda o sobredosificación de buprenorfina se precisan altas dosis de antagonistas (naloxona de 10 a 35 mg por vía endovenosa), medidas de soporte ventilatorio, pudiendo recurrirse al uso de fármacos analépticos como doxapran (1,4). Por este mismo motivo, las dosis de naloxona requeridas para precipitar un síndrome de abstinencia en sujetos en tratamiento crónico con buprenorfina son diez veces superiores a las que precipitan una situación similar en pacientes tratados con 30 mg de metadona oral o 30 mg de morfina subcutánea.

INDICACIONES

Dolor agudo

En la actualidad, y debido a la gran variedad y disponibilidad de fármacos opioides y sus presentaciones, la buprenorfina ha quedado desplazada de sus indicaciones anestésicas y analgésicas para el dolor agudo y el postoperatorio.

Tratamiento de deshabitación opioide

La buprenorfina de uso sublingual fue aprobada para la dependencia de opioides por la Agencia Española del Medicamento el 12 de abril de 2000. Su utilidad actual por esta vía de administración es el tratamiento de deshabitación opioide como alternativa a la metadona, de forma aislada o en combinación con naloxona^{5,15}.

Es una opción en pacientes que toleran mal el tratamiento con metadona por diferentes causas: metabolización rápida, presencia de anticuerpos contra la metadona, tratamiento con fármacos inductores de su metabolismo, trastornos afectivos, falta del efecto deseado o del mantenimiento¹⁶, o repercusiones sobre la sexualidad del paciente por hipogonadismo inducido por metadona¹⁷.

Su elevada seguridad ante probables interacciones farmacológicas y que el síndrome de abstinencia que produce se resuelve más rápidamente, son la principal ventaja de la buprenorfina respecto a la metadona para el tratamiento de deshabitación opioide^{17,18}.

Dolor crónico

La comercialización de este analgésico en presentación de liberación transdérmica se ha mostrado efectivo para el manejo de dolor crónico moderado o intenso de origen oncológico y no oncológico que no responde a otras medidas terapéuticas^{2,6}.

Esta forma de administración es segura y ventajosa para el tratamiento de pacientes con dolor crónico y con un adecuado efecto analgésico, se asocia una baja presentación de efectos adversos y una buena aceptación de los pacientes. La buprenorfina transcutánea ofrece ventajas sobre la morfina por precisar una menor escalada de dosis, menor constipación y menor dependencia.

Está indicado para el dolor nociceptivo y el neuropático^{6,9,14}.

El margen de seguridad es amplio, con baja probabilidad de que se produzcan concentraciones plasmáticas elevadas o tóxicas de buprenorfina. Su uso podría quedar limitado en pacientes que requieren dosis importantes de opioides por su posible obtención de una "dosis techo" farmacológica.

Es un fármaco adecuado para el tratamiento de dolor crónico en pacientes ancianos^{2,9}.

Destaca además la posibilidad de uso en pacientes con disfunción renal grave sin la necesidad de realizar ajuste de dosis, incluidos los que requieren hemodiálisis^{2,19,20}.

Dolor oncológico y cuidados paliativos

La administración de la buprenorfina transdérmica se ha utilizado en pacientes con dolor crónico oncológico, como alternativa al tratamiento previo con otros opioides del tercer escalón, obteniendo una mejor respuesta analgésica y mejor tolerancia a los efectos secundarios. Estos resultados se cumplieron para la administración de liberación transcutánea de 52,5 µg/h respecto a las presentaciones de 35 µg/h y de 70 µg/h¹².

En los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con opioides y en situaciones de riesgo de intolerancia o toxicidad, la dosis de inicio puede ser una fracción, por lo general la mitad (17,5 µg/h) del parche de menor concentración de 35 µg/h., realizando los incrementos de forma progresiva y adaptándose según los resultados analgésicos y de tolerancia obtenidos^{10,11}.

Otra alternativa recomendada para una dosis de inicio es la administración 2 veces por semana, con la aplicación de la mitad o una cuarta parte del parche transdérmico de 35 µg/h²⁰.

La buprenorfina transdérmica, por su particular farmacocinética, es una elección más segura que el fentanilo en los pacientes oncológicos con fallo renal en tratamientos ambulatorios¹⁹.

En caso de rotación opioide, es importante tener en cuenta que mientras se está utilizando este sistema, el paciente debe recibir un opioide de liberación rápida o solapar su primera administración hasta finalizar el efecto de la dosis del opioide previo, para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia o pico de dolor durante la fase inicial de titulación.

En pacientes en tratamiento crónico con buprenorfina transcutánea es posible realizar rescates analgésicos con la administración sublingual con comprimidos de buprenorfina a dosis de 0,2-04 mg. Otros opioides utilizados para el rescate analgésico han sido la morfina oral 5-10 mg, el citrato de fentanilo transmucoso oral y el tramadol^{10,21}.

Posicionamiento del uso de la buprenorfina en el tratamiento del dolor de cáncer

En pacientes oncológicos y paliativos las revisiones bibliográficas sobre este opioide son discordantes. Algunas ofrecían datos alentadores, con un balance riesgo-beneficio positivo, y donde las características farmacológicas intrínsecas se consideran favorables con unos resultados clínicos preliminares que eran prometedores y alentadores para su empleo en el dolor oncológico²². Así, puede ser una opción práctica para determinados tipos de dolor en el paciente oncológico en un número limitado de pacientes, pero todavía difícil de recomendar en que situaciones clínicas estaría más indicada²³. Para la administración transdérmica tampoco se obtiene una evidencia suficiente en el paciente oncológico dado el insuficiente número de pacientes recogidos en los estudios analizados. La propuesta de futuro es poder analizar un mayor número de estudios controlados aleatorizados multicéntricos en los que se compare la buprenorfina con el tratamiento analgésico de opioides considerados más clásicos²³.

Las revisiones bibliográficas más actuales consultadas²⁴ no han encontrado suficiente evidencia para considerar a la buprenorfina como un fármaco de primera elección respecto a otras terapias más estándares

como son la morfina, la oxycodona y el fentanilo. Sin embargo, se le reconoce un lugar como analgésico y la ventaja que aporta sus diferentes vías de administración.

En el área de la medicina paliativa, la administración transcutánea de buprenorfina es una forma de administración en situaciones de intolerancia oral a otros opioides, delirium, sedación y disnea severa. Se debe evitar en situaciones de absorción errática del medicamento como en el síndrome febril, el edema generalizado, la isquemia cutánea y la caquexia^{10,23,25} (Tabla 2).

En el caso del paciente pediátrico se le reconoce determinadas ventajas sobre otros opioides. Una de ellas se basa en su uso frecuente con finalidad sedativa y analgésica²⁷. En caso de dolor agudo en estos pacientes paliativos pediátricos el efecto analgésico supera en tiempo de duración a la morfina, además de permitir su administración sublingual. Estas son las principales ventajas que se destacan en una revisión sistemática de reciente publicación²⁷.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Desde su comercialización en el año 2002 en Europa en su presentación de liberación transcutánea, ésta ha sido la forma de administración más utilizada para el tratamiento del dolor crónico.

Clásicamente, en el dolor agudo y postoperatorio, la forma de administración ha sido por vía sublingual (SL) y parenteral^{2,28}.

En el dolor postoperatorio, la dosis sublingual de buprenorfina oscila entre 0,4 mg- 0,5 mg cada 8 h, obteniendo una analgesia equivalente a la de 10 mg de morfina intramuscular (IM)/ 4 h. Por vía parenteral las dosis son de 0,3 mg, IM o intravenosa (IV) cada 8 horas y en administración epidural de 0,6 a 2,1 mg al día²⁸⁻³¹.

La buprenorfina no está considerada como un fármaco de elección en el tratamiento crónico del dolor oncológico por las vías de administración oral, subcutánea y parenteral. Esto es debido al prolongado tiempo que tarda en alcanzar la concentración de equilibrio, el estrecho margen terapéutico, el incremento de la dosis por la tolerancia y con los efectos secundarios que ocasiona, asociado a la dificultad de antagonización por la naloxona²⁵.

Vía transmucosa, sublingual e intranasal

Por estas vías de administración se han comercializado fármacos lipofílicos como el fentanilo y se han realizado estudios con otros opioides como el alfentanil, sufentanil, oxycodona, metadona y butorfanol para tratamiento de dolor intenso, y que precisa de un efecto de latencia corta y potencia elevada³². Aunque la buprenorfina posee una muy buena biodisponibilidad en administración transmucosa, tiene el inconveniente de alcanzar las concentraciones séricas máximas más tardíamente (30 minutos) respecto los otros opioides lipofílicos (10 minutos el grupo de los fentanilos). Por ello no sería un fármaco adecuado para el tratamiento del dolor irruptivo, asociándose la desventaja del efecto agonista cuando el tratamiento basal fuera un opioide agonista puro.

Recientemente se ha comercializado en Estados Unidos una nueva formulación de buprenorfina de liberación transmucosa en administración mediante film oral para el tratamiento del dolor cónico³³. Esta presentación tiene una biodisponibilidad que oscila entre el 45-65% y la administración es cada 12 horas. Los incrementos de dosis están recomendados, según tolerancia, cada 4 días. Las dosis oscilan entre 75 µg hasta un máximo de 900 µg/h al día.

Vía epidural

Aunque la buprenorfina no es un opioide recomendado por los consensos más actuales para administración espinal continua¹⁵, se ha utilizado en el dolor crónico y oncológico con un mejor índice analgésico y menores efectos secundarios que la morfina⁴.

Vía Transdérmica

Esta aplicación transcutánea adaptada de forma individualizada a las características del paciente y del proceso doloroso produce un efecto analgésico adecuado y una reducción de los efectos secundarios respecto a otras vías de administración.

Sus propiedades farmacocinéticas, elevada lipofilia y bajo peso molecular hacen que la administración transdérmica de buprenorfina sea idónea para penetrar a través de la piel. La sustancia activa pasa a través de las capas superiores de la piel mediante difusión pasiva desde el sistema transdérmico al sistema capilar.

La buprenorfina transdérmica está disponible en tres concentraciones de 20, 30, 40 mg incorporadas en una matriz polimérica adhesiva, ajustada a una superficie de 25, 37,5 y 50 cm² respectivamente, que permite una liberación continua del fármaco de manera controlada y estable a dosis de: 35 µg/h, 52,5 µg/h y 70 µg/h, durante 72 h., lo que corresponde a dosis diarias de 0,8, 1,2 y 1,6 mg de buprenorfina aproximadamente, y a una dosis de morfina oral de 60, 90 y 120 mg/día.

La concentración mínima eficaz es de 100 pg/ml, que se consigue en algo más de un día con la dosificación de 35 y 52,5 y a las 12 horas en el parche de 70. Las concentraciones plasmáticas eficaces se encuentran en la gama de 100 a 500 pg/ml^{10,25}.

El fármaco está almacenado de forma homogénea dentro del adhesivo polimérico en un parche con reservorio matricial. El daño o fragmentación del mismo no interfiere con la liberación controlada del medicamento.

Tabla 2. Contraindicaciones para el uso de la buprenorfina transcutánea

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de sus excipientes
Pacientes con dependencia a opioides o en tratamiento de la abstinencia
Patología respiratoria y hepática grave
Tratamiento con IMAO, o que los hayan tomado en los últimos quince días
<i>Miastenia gravis</i>
<i>Delirium tremens</i>
Embarazo y lactancia
No está recomendada en la edad pediátrica

Bibliografía

1. Álamo C. Guía farmacológica de analgésicos. Guías clínicas de la Sociedad Española del Dolor. 1a ed. Madrid: Ediciones Arán Ediciones; 2005.
2. Vadivelu N, Hines RL. Management of chronic pain in the elderly: Focus on transdermal buprenorphine. *Clin Interv Aging*. 2008; 3(3):421-30.
3. Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain*. 2005 Nov; 118(1-2):15-22.
4. Villarejo-Díaz M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ Invest Clin*. 2000;1(2):106-37.
5. Mena J. Guía para el tratamiento de la adicción a opiáceos con buprenorfina/naloxona. Introducción, conceptos básicos y glosario. [Última consulta 4 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.socidrogalcohol.org/opiaceos/socidrogalcohol.html>.
6. Likar R. Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain - safety aspects. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(1):115-25.
7. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, et al. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44(3):335-42.
8. Stevens RA, Ghazi SM. Routes of opioid analgesic therapy in the management of cancer pain. *Cancer Control*. 2000;7(2):132-41.
9. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009;13(3):219-30.
10. Puig R, Rull M. Manejo de buprenorfina transdérmica en pacientes que no han usado previamente opioides. *Rev Soc Esp Dolor*. 2006;13 (2):108-13.
11. Herrera J, Vara F. Utilización de los opioides orales y transdérmicos en dolor oncológico. En: Rodríguez López MJ, editor. Manual práctico sobre la utilización de opiáceos potentes en el tratamiento del dolor crónico. 1a ed. La Coruña: SED Editorial; 2003. p. 111-42.
12. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2003;25(1):150-68.
13. Escartín R, Acín MP, Bono C, Rodrigo MD, Quero J, Cía P. Tolerabilidad local de buprenorfina TDS tras la administración profiláctica de antihistamínicos antagonistas H1. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;14 (7):476-85.
14. Rodríguez-López MJ. Buprenorfina transdérmica en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor*. 2004;11(Supl V):11-21.
15. Roncero C, Saez-Francas N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos*. 2008;10 (2):77-87.
16. Baño MD, López ML, Guillén JL. De metadona a buprenorfina. La inducción del tratamiento. *Trastornos Adictivos*. 2003;5(4):295-302.
17. Oñate J. Guía para el tratamiento de la adicción a opiáceos con buprenorfina/naloxona. Buprenorfina/naloxona en la práctica clínica. [Última consulta 4 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.socidrogalcohol.org/opiaceos/socidrogalcohol.html>.

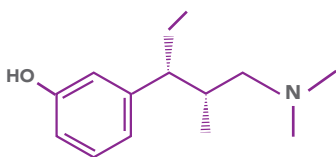
18. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002025.
19. Melilli G, Samolsky Dekel BG, Frenquelli C, Mellone R, Pannuti F. Transdermal opioids for cancer pain control in patients with renal impairment. *J Opioid Manag.* 2014;10(2):85-93.
20. Cabezón-Gutiérrez L, Gómez-Pavón J, Pérez-Cajaraville J, Vilorio-Jiménez MA, Álamo-González C, Gil-Gregorio P. Actualización del dolor oncológico en el anciano *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2015;50 (6):289-97.
21. Deandrea S, Corli O, Moschetti I, Apolone G. Managing severe cancer pain: The role of transdermal buprenorphine: A systematic review. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5(5):707-18.
22. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: Results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2004;26(11):1808-20.
23. Naing C, Yeoh PN, Aung K. A meta-analysis of efficacy and tolerability of buprenorphine for the relief of cancer pain. *SpringerPlus.*2014; 3: 87.
24. Schmidt-Hansen M, Taubert M, Bromham N, Arnold S. The effectiveness of buprenorphine for treating cancer pain: an abridged. *Cochrane review. BMJ Support Palliat Care.* 2016;6(3):292-306.
25. Trujillo CC, Montoya M, Bruera E. Vías alternativas a la vía oral para administración sistémica de opioides en cuidados paliativos.Revisión de la literatura. *Med Pal (Madrid).* 2005;12:108-23.
26. Vicencio-Rosas E, Pérez-Guillé MG, Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Trujillo-Jiménez F, Chávez-Pacheco JL. Buprenorphine and pain treatment in pediatric patients: an update. *J Pain Res.* 2018; 11: 549-59.
27. Murray N, Malla U, Vlok R, Scott A, Chua O, Melhuish T, et al. Buprenorphine versus Morphine in Paediatric Acute Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Res Pract.*2018; 2018:3792043.
28. Flórez J, Reig E. Farmacoterapia antiálgica. 1a ed. Flórez J and Reig E, editores. Pamplona: Eunsa; 1993. Los agonistas parciales. p 72-4.
29. Wolff J, Carl P, Crawford ME. Epidural buprenorphine for postoperative analgesia. A controlled comparison with epidural morphine. *Anaesthesia.* 1986;41(1):76-9.
30. Shah FR, Halbe AR, Panchal ID, Goodchild CS. Improvement in postoperative pain relief by the addition of midazolam to an intrathecal injection of buprenorphine and bupivacaine. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20(11):904-10.
31. Dixit S. Post-operative analgesia after caesarean section: An experience with intrathecal buprenorphine. *Indian J Anaesth.* 2007;51:515-8.
32. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Julia-Torras J, Casals-Merchan M. Cancer-related breakthrough pain. *Med Clíin (Barc).* 2010;135(6): 280-285.
33. Hale M, Urdaneta V, Kirby MT, Xiang Q, Rauck R. Long-term safety and analgesic efficacy of buprenorphine buccal film in patients with moderate-to-severe chronic pain requiring around-the-clock opioids. *J Pain Res.* 2017;10:233-240.

INTRODUCCIÓN

El tapentadol es un nuevo analgésico opiode con un mecanismo de acción dual agonista opiode e inhibidor de la recaptación de noradrenalina (MOR/NRI), de las siglas en inglés *Mu Opioid Receptor Noradrenaline Reuptake Inhibitor*, que actúa a nivel central^{1,2}. Está indicado para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos.

FÓRMULA BIOQUÍMICA

Figura 1. Estructura química del Tapentadol



Su nombre IUPAC es 3 - [(2R, 3R) -1 - (dimetilamino)-2-metil-3-il] fenol. Además, la fórmula es C₁₄H₂₃NO y el peso molecular es 221,34 (Figura 1).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinámica

Tapentadol presenta dos mecanismos de acción: agonismo μ opiode y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI), en una sola molécula. El componente opiode a nivel espinal inhibe la transmisión del dolor vía ascendente. A nivel supraespinal el componente opiode potencia la vía descendente inhibitoria del dolor. Dicha inhibición en los axones de la vía descendente inhibitoria aumenta la concentración de noradrenalina extracelular a nivel medular activando receptores α_2 adrenérgicos y contribuyendo de esta manera a la antinocicepción, haciendo que la transmisión del dolor vía ascendente se reduzca.

Se une a los receptores μ -opioides con menor afinidad en comparación con morfina y oxycodona. Sin embargo, esta menor afinidad no se traduce en menor analgesia, ya que el segundo mecanismo confiere acción sinérgica, como se ha demostrado en modelos preclínicos, tanto de dolor agudo nociceptivo como de dolor crónico neuropático^{3,4}. No interfiere en la recaptación de otros sistemas (GABA, dopamina, adenosina, acetilcolina) ni tampoco afecta el intervalo QT a dosis terapéuticas o supraterapéuticas, tal y como se ha visto en estudios en voluntarios sanos. No se han observado diferencias al compararse con oxycodona y placebo en cifras de presión arterial o frecuencia cardiaca.

Farmacocinética

Presenta una absorción rápida y una biodisponibilidad baja (32%), debido a un importante primer paso hepático. Presenta una amplia distribución y una baja unión a proteínas plasmáticas (20%), con lo cual se reduce el potencial de interacciones medicamentosas⁴, ya que no es previsible que desplace a otros agentes ligados a proteínas de forma significativa.

No es un profármaco, tiene actividad analgésica por sí mismo y sus metabolitos son farmacológicamente inactivos, lo cual sin duda es una ventaja a la hora del cálculo de dosis o la duración del efecto. La actividad analgésica del tapentadol es independiente de su metabolismo ya que sus metabolitos no son activos, con lo que el perfil de metabolización de cada individuo no afecta la capacidad analgésica de tapentadol y por tanto hacen que sea un fármaco predecible y de fácil manejo.

El metabolismo es en un 97% por glucuronidación catalizada por la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT): UGT1A9 y UGT2B7 y la eliminación es en un 99% por vía renal⁴.

La vida media tras la administración oral es de 4-5 h.

Tabla 1. Características farmacocinéticas del tapentadol

Absorción	Distribución
Biodisponibilidad absoluta (del 32%)	Unión baja a proteínas (20%)
Tiempo hasta concentración sérica máxima: 3-6h	Amplio volumen de distribución
Administración con o sin alimentos	
Metabolismo	Excreción
No es profármaco; actividad analgésica per se	Vida media: 4-5h
Principalmente por glucuroconjugación (70%)	99% excreción renal
Baja contribución del CYP450	1% eliminación por heces
Bajo potencial de interacciones medicamentosas	
No metabolismos activos	

SITUACIONES ESPECIALES

Población anciana

No es preciso realizar ajuste de dosis únicamente en base a la edad. Es recomendable en la población anciana, sin embargo, por la mayor probabilidad de daño renal o hepático, empezar con la mínima dosis recomendada e ir ajustando en base a respuesta clínica y toxicidad⁵.

Insuficiencia hepática

No es preciso ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática leve (ChildPugh 5-6); en insuficiencia hepática moderada (ChildPugh 7-9) es recomendable la administración cada 24 h en lugar de cada 12 h y comenzar con la mínima dosis disponible para ir ajustando en base a respuesta. No se recomienda su uso en insuficiencia hepática severa⁶.

Insuficiencia renal

No es preciso ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada. No se aconseja su empleo en casos de insuficiencia severa⁷.

INDICACIONES

Varios estudios clínicos han evaluado la eficacia a corto plazo (15 semanas: 3 de titulación y 12 de tratamiento) de tapentadol en adultos con dolor crónico secundario a artrosis de rodilla, lumbalgia o neuropatía diabética⁸⁻¹².

En un análisis conjunto de dichos ensayos Fase III tanto el tratamiento con tapentadol liberación prolongada como con oxicodona liberación prolongada respecto al placebo mostró reducciones significativas en la intensidad del dolor a las 12 semanas y al final del seguimiento ($p < 0.001$). Tapentadol se consideró no inferior a oxicodona en cuanto a eficacia analgésica¹³.

También se ha estudiado la eficacia a largo plazo¹⁴ (24 meses de duración total) en adultos con lumbalgia crónica u osteoartritis de rodilla en un estudio aleatorizado, abierto de tapentadol liberación prolongada vs. oxicodona liberación prolongada. El efecto analgésico de tapentadol se mantuvo en el tiempo, asociándose a mejoras en la funcionalidad y percepción del estado de salud. El tratamiento prolongado con tapentadol u oxicodona no se asoció a aparición de tolerancia analgésica¹⁵⁻¹⁷.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y cruzado se diseñó para estudiar la conversión y eficacia de tapentadol de liberación rápida con respecto a la liberación sostenida. Los resultados concluyeron que las dosis diarias de ambas formulaciones son equivalentes y con similar eficacia analgésica¹⁸.

Con respecto a la eficacia de tapentadol en dolor oncológico, Shikowski y cols publicaron los resultados del tratamiento con tapentadol en 123 pacientes con dolor oncológico derivado de tumores sólidos. Más del 60% de la muestra eran pacientes > de 60 años y sufrían dolor de más de 1 año de evolución. La razón más frecuente para el inicio de tapentadol fue la ineficacia de la analgesia previa. Durante el periodo de observación (3 meses), tapentadol redujo el dolor promedio en 2,4 puntos ($6,1 \pm 1,7$ a $3,7 \pm 2$). Al mismo tiempo se observó una mejora en la esfera emocional, en el descanso, menor interferencia en actividades de la vida diaria y mejor calidad de vida en general¹⁹.

También se han publicado experiencias de tapentadol en el dolor relacionado con pacientes afectados de mieloma múltiple. Coluzzi²⁰ publicó los resultados de un estudio prospectivo de 12 semanas de duración

en 25 pacientes que no habían recibido previamente tratamiento con opioides y que presentaban dolor óseo mal controlado. La dosis de inicio fue de 50 mg/12h y fue bien tolerada. La media de dosis al final del periodo de observación fue de 100 mg/12h. Hubo una disminución significativa del dolor promedio y también del componente neuropático, medido por el DN4. Los autores concluyen que existe un beneficio adicional del tapentadol en el componente neuropático del dolor.

Finalmente, mencionar que una reciente revisión sistemática realizada por Mercadante²¹ concluye que son necesarios más estudios con tapentadol, dado que hasta la fecha los estudios realizados en pacientes con dolor oncológico presentan debilidades metodológicas y no muestran claramente una superioridad del tapentadol respecto otros opioides mayores. A pesar de ello, el mismo autor menciona que se trata de un opioide bien tolerado y que puede ser efectivo en pacientes con dolor oncológico.

Tapentadol es el primer opioide que ha presentado un plan de investigación pediátrica, en su forma farmacéutica de solución oral, demostrando seguridad y eficacia en pacientes desde 2 a 18 años en dolor agudo de moderado a intenso. En el momento de la elaboración de la guía, en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), figura su autorización pero no su comercialización²².

EFFECTOS ADVERSOS

El tratamiento con tapentadol es en general bien tolerado. Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son: náusea, mareo, estreñimiento, somnolencia y cefalea.

Tapentadol de liberación prolongada presenta un perfil de tolerabilidad gastrointestinal mejor que oxicodona. Ha demostrado menor incidencia de efectos adversos especialmente en lo que se refiere al sistema gastrointestinal y en general a todos los efectos relacionados con la actividad sobre receptores μ (estreñimiento, náuseas, vómitos y prurito)¹³.

La interrupción del tratamiento con oxicodona fue mayor que en el grupo de tapentadol (61,7 vs. 43,5%) y de una manera más precoz (39 días vs. 118)¹³.

El abandono del tratamiento por efectos adversos fue del 18,3% en el grupo de tapentadol y del 39,4% en el grupo de oxicodona^{13, 15}.

INTERACCIONES

Debido a los efectos aditivos probables sobre los niveles de noradrenalina, no se recomienda su empleo concomitante ni reciente (<14 días) con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)⁵.

Se ha de tener especial precaución a la hora de emplear tapentadol junto con agentes serotoninérgicos (mirtazapina, trazodona, tramadol), inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepressivos tricíclicos) por el riesgo de provocar un síndrome serotoninérgico²³.

DOSIFICACIÓN

La dosificación debe basarse en una valoración individualizada de cada paciente.

Tapentadol está comercializado en comprimidos de liberación prolongada de 25, 50, 100, 150, 200 y 250 mg vía oral, siendo la de 25 mg una dosis de ajuste. La dosis mínima eficaz está establecida en 50 mg/12horas. Se recomienda la toma de tapentadol 2 veces al día, es decir cada 12 horas.

En adultos en los que la intensidad del dolor requiera tratamiento con un fármaco opioide y se inicie con tapentadol, se recomienda una pauta de ajuste en incrementos de 50 mg/12h de la formulación retardada cada 3 días²².

Los comprimidos deben ser tragados con abundante agua, sin masticarse, romperse o disolverse, pudiendo ser administrados con o sin alimentos.

En la rotación de opioides, debido al menor agonismo opioide se aconseja no disminuir la dosis al realizar la rotación a tapentadol²⁴.

Un estudio en pacientes con dolor oncológico evaluó la eficacia y seguridad de la rotación a tapentadol en pacientes con dolor bien controlado con la analgesia previa utilizando la ratio²⁵:

- Tapentadol-oxicodona 5:1
- Tapentadol-morfina 3.3:1

Los autores concluyen que la conversión desde otro opioide mayor a tapentadol se traduce en eficacia analgésica y en mejora de la tolerancia a nivel gastrointestinal²⁵.

El rescate analgésico se puede hacer con cualquier opioide de liberación inmediata.

TOLERANCIA

La tolerancia se describe como una pérdida del efecto de un fármaco como consecuencia de la exposición mantenida del mismo.

El desarrollo de tolerancia se ha evaluado a los 4 meses y al año del tratamiento monitorizando la dosis media y la evolución de la intensidad del dolor a lo largo de los estudios^{13,15}.

La media de la intensidad del dolor fue disminuyendo ligeramente a lo largo del estudio de 4 meses mientras que la media de la dosis del medicamento se mantenía prácticamente estable (345 mg al inicio y 355 mg al final del periodo del tratamiento)¹³.

Los resultados del estudio de un año de duración corroboran la capacidad de mantener su capacidad analgésica durante 1 año, sin desarrollar tolerancia asociada¹⁵.

CONCLUSIONES

- Tapentadol es un novedoso analgésico que combina el agonismo μ opioide y la inhibición de la recaptación de noradrenalina en una sola molécula.
- Basado en los resultados de estudios en lumbalgia crónica y osteoartritis se ha mostrado igual de eficaz que oxycodona, pero con una mejor tolerancia a nivel gastrointestinal.
- Por su doble mecanismo de acción podría tener un perfil muy favorable en aquellos cuadros que, además de presentar dolor nociceptivo, cursen con dolor de origen neuropático.
- Su perfil farmacocinético ofrece un bajo nivel de acumulación y de interacción fármaco-fármaco.
- Se aconseja una monitorización estrecha en el uso de tapentadol cuando se utiliza de manera conjunta con otros fármacos que pudieran aumentar la concentración de noradrenalina o serotonina.

Bibliografía

1. Schroder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010;14(8):814-21.
2. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: A mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs*. 2011;25(5):359-70.
3. Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R, De Vry J, Jahnel U, Christoph T, et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;337(1):312-20.
4. Frampton JE. Tapentadol immediate release: A review of its use in the treatment of moderate to severe acute pain. *Drugs*. 2010;70(13):1719-43.
5. Medicines compendium UK [Internet].; 2011 [última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en :: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/24385/XPIL/Palexia+SR+50%2c+100%2c+150%2c+200%2c+250+mg+prolonged-release+tablets/>.
6. Smit JW, Brett M, Kleideiter E, Lannie C, Mangold B. Pharmacokinetics of tapentadol in subjects with varying degrees of hepatic impairment. 39th ACCP Meeting Abstracts. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:1078.
7. Smit JW, Kleideter E, Brett M, Lannie C, Mangold B. Pharmacokinetics of tapentadol in subjects with varying degrees of renal impairment. 39th ACCP Meeting Abstracts. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:1079.
8. Afilalo M, Etropoliski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):489-505.
9. Grünenthal GMBH. A study to evaluate the efficacy and safety of CG5503 prolonged release in subjects with moderate to severe chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *ClinicalTrials.gov* [Internet].: US National Institutes of Health; 2012. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00486811?term=tapentadol+knee&rank=1>.
10. Australian public assessment report of tapentadol. [Internet].: Australian Government. Department of Health and Ageing. Therapeutic Goods Administration; 2011. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-palexia.pdf>.
11. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(11):1787-804.
12. Schwartz S, Etropoliski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: Results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(1):151-62.

13. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Haufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther.* 2010;27(6):381-99.
14. Bunyak R. Long-term Safety and Efficacy of Tapentadol Extended Release Following up to 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to Severe, Chronic Pain: Results of an Open-label Extension Trial. *Clinical Therapeutics/Volume 37, Number 11, 2015*
15. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):416-27.
16. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. An open label extension study with flexible dosing of extended release tapentadol to treat patients with moderate to severe chronic pain. [Internet].: US National Institutes of Health; 2012. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00487435?term=tapentadol+flexible+dosing&rank=1>.
17. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. Open label extension, single arm, flexible-dosing, phase 3 study with tapentadol extended release in subjects with moderate to severe chronic pain. [Internet].: filehosting.pharmacm.com. [Última consulta 8 diciembre 2018]. Disponible en: http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_JNJ_6051&studyid=70&filename=CR013567_CSR.pdf.
18. Etropolski MS, Okamoto A, Shapiro DY, Rauschkolb C. Dose conversion between tapentadol immediate and extended release for low back pain. *Pain Physician.* 2010; 13(1):61-70.
19. Schikowski A, Krings D, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic cancer-related pain: effectiveness, tolerability, and influence on quality of life of the patients. *J Pain Res.* 2014;8 1-8.
20. Coluzzi F, Raffa RB, Pergolizzi J, Rocco A, Locarini P, Cenfra N. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. *J Pain Res* 2015;8 229-238.
21. Mercadante S. The role of tapentadol as a strong opioid in cancer pain management: a systematic and critical review. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(11):1965-69.
22. Ficha técnica Palexia solución oral https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73247/FichaTecnica_73247.html.pdf
23. Brett V, Sikes C, Xiang J, Oh C, Biondi D. Post hoc analysis of pooled safety data from eleven phase 3 clinical trials to identify potential pharmacodynamic drug interactions between tapentadol and SSRIs/SNRIs. The College of Psychiatric & Neurologic Pharmacists (CPNP) Annual Meeting; April 29 - May 2, 2012; Tampa, Florida.
24. Torres LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor.* 2011;18:283-90.
25. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready Conversion of Patients with Well-Controlled, Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-related Pain on Other Opioids to Tapentadol Extended Release. *Clin Drug Investig.* 2014. 34 (7):501-511.

The background features a large, vibrant purple shape that resembles a stylized letter 'C' or a thick arrow pointing to the right. This purple shape is set against a white background with several overlapping, semi-transparent grey and light purple curved shapes that create a sense of depth and movement. Two large, light blue arrows with white outlines are positioned on the purple shape: one at the top right pointing downwards and to the left, and another at the bottom left pointing upwards and to the right, suggesting a circular or rotational path.

ROTACIÓN DE OPIOIDES

2° PARTE

DEFINICIÓN DE LA ROTACIÓN DE OPIOIDES

J. González-Barboteo, G. Serrano-Bermúdez

DEFINICIÓN

La rotación de opioide es una maniobra terapéutica cada vez más utilizada para mejorar la analgesia o reducir los efectos secundarios en aquellos casos con un control analgésico insuficiente.

La ROP se puede definir como la *substitución del opioide previo por otro con el objetivo de obtener un equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios*^{1,2}.

La rotación de opioides (también conocida en la literatura como "opioid switching") es el proceso de cambiar un opioide por otro cuando un paciente experimenta una disminución de la eficacia terapéutica y la escalada de dosis posterior provoca un aumento de los efectos adversos o cuando la presencia de una analgesia adecuada es asociado con efectos adversos.

Si bien esta es la definición más aceptada, se han planteado otras definiciones alternativas o complementarias. Por ejemplo, Riley et al. consideran cambio de opioide aquella que se produce entre un opioide mayor por otro en el intento de conseguir un mejor equilibrio entre analgesia y efectos secundarios. Estos mismos autores sin embargo, consideran como rotación de opioide, una interpretación más amplia, que incluye el cambio de un opioide mayor por otro, el cambio de vía de administración o debido a las preferencias del clínico o del propio paciente^{3,4}. Ross et al aportan una nueva apreciación de este procedimiento denominando como verdadero cambio a aquél que consiste en la substitución de un opioide de acción prolongada por otro incluyendo las formulaciones orales y transdérmicas⁴.

Un grupo de expertos⁵ propuso una definición más general de esta técnica, describiendo la ROP como un cambio de opioide o vía de administración con el objetivo de mejorar los resultados.

Por último, tenemos que mencionar la definición de la EAPC⁶ que consiste en cambio de opiáceo (*opioid switching*) es el término dado a la práctica clínica de substituir un opioide de tercer escalón de la O.M.S por otro cuando no se consigue un equilibrio satisfactorio entre el alivio del dolor y los efectos adversos a pesar de una titulación apropiada del primer opioide.

Otros autores se centran más en la indicación de la ROP ante la aparición de efectos secundarios de los opioides, definiéndola como aquel proceso en el cual se cambia un opioide por otro cuando un paciente experimenta una disminución en la eficacia terapéutica y en consecuencia se produce un escalado de dosis aumentando el riesgo de efectos adversos o bien cuando existiendo un buen control analgésico hay efectos secundarios⁷.

Para complicar aún más las cosas, se ha definido un nuevo término que es la rotación parcial de opioide (RPOP)⁸ o *semiswitch*⁹ o *combinación de opioides* que describe el uso de dos o más opioides de manera concomitante (o el mismo opioide pero por vías de administración diferentes) cuando no se consigue un buen control del dolor o aparecen efectos adversos indeseables⁹.

Además en la literatura científica se referencia esta maniobra terapéutica de diferentes formas: rotación de opioide "*opioid rotation*", cambio de opioide "*opioid switching*" "*opioid changing*" o sustitución de opioide "*opioid substitution*". Existe una controversia semántica sobre cuál es el término más adecuado. Algunos autores defienden que el término más adecuado es cambio de opioide "*opioid switching*", debiendo reservar el la denominación de rotación de opioide para el cambio de opioide o de vía de administración en una situación de dolor controlado y con el objetivo de optimizar la administración del fármaco o por comodidad del enfermo^{4, 10}.

En nuestra opinión, la expresión rotación de opioides describe mejor en castellano esta maniobra terapéutica que comporta un complejo fenómeno farmacocinético y farmacodinámico con un marcado carácter dinámico (variable y modulable en el mismo individuo) como veremos más adelante en este manual.

Estas diferencias entre la terminología y la definición de la rotación de opioide provocan que, en ocasiones, los estudios realizados sobre esta técnica no sean comparables entre sí. Se hace necesario establecer un consenso entre los distintos profesionales para definir este procedimiento y facilitar un lenguaje científico común.

FRECUENCIA DE LA ROP

Estudios observacionales muestran que la frecuencia de la ROP entre los diferentes usos de los opioides (cambios de vía de administración, cambio de un opioide débil a uno potente, inicio de tratamiento opioide, entre otros) está en torno a un 20-31%^{11,12}.

Las principales indicaciones de la ROP descritas en la literatura son mal control del dolor (15,2-83%), presencia de efectos secundarios indeseables(12-51%), la combinación de ambos motivos (15,4-56,8%) o bien por otros motivos como intolerancia de la vía de administración, deseo del paciente, motivos económicos entre otros (4,2-22,2%)¹¹⁻¹⁷. Alrededor de un 24%, son diversos motivos los que conllevan a realizar la ROP¹².

En torno a un 6-21% de las ROPs es necesario volver a repetir este procedimiento, obteniéndose buenos resultados^{12,14,15}.

El ámbito de atención condiciona la indicación de la ROP, siendo más frecuente realizar una ROP por mal control del dolor en el ámbito ambulatorio, mientras que en pacientes ingresados parece ser que es más habitual realizar una ROP por toxicidad^{18,19}.

Se han descrito diversos factores que predisponen a la necesidad de realizar una ROP. Parece que el uso de metamizol y de corticoides disminuye la necesidad de realizar una ROP¹⁴. Sin embargo, otros factores se han asociado a una necesidad mayor de realizar esta técnica. Entre estos últimos destaca la edad avanzada, alteraciones hematológicas como leucocitosis o trombocitosis³, la presencia de determinados tumores intestinales o el uso de fármacos como inhibidores de la bomba de protones, uso reciente de quimioterapia o empleo de antieméticos²⁰. Por otra parte se ha descrito que pacientes en delirium y peores puntuaciones en los tests cognitivos, peor estado funcional y situación de últimos días son circunstancias donde la eficacia de la ROP disminuye^{15,18}. Por último, destacar que en la población anciana es un procedimiento infrutilizado²¹.

ROTACIÓN PARCIAL DE OPIOIDES O SEMISWITCH O COMBINACIÓN DE OPIOIDES

Como hemos comentado previamente, este procedimiento derivado de la ROP consiste en el uso de dos o más opioides de manera concomitante (o el mismo opioide pero por vías de administración diferentes) cuando no se consigue un buen control del dolor o aparecen efectos adversos indeseables^{8, 9, 22}. Se ha observado que el uso de concomitante de opioides diferentes se encuentra en torno al 11,1-31%^{12, 23}.

Se ha utilizado morfina junto con fentanilo⁸, metadona^{24, 25}, buprenorfina²⁶ y oxycodona²⁷, así como el uso de morfina, oxycodona o buprenorfina con dosis mínimas de antagonistas opioides como la naloxona o naltrexona²⁸⁻³¹. Si bien la mayoría de estos trabajos están realizados en animales de experimentación, se ha observado que la combinación de estos fármacos produce una mejora de la capacidad analgésica del opioide principal y una disminución de efectos secundarios. Aún no hay datos consistentes que permitan recomendar de forma generalizada el uso de la combinación de opioides³². Sin embargo, Kim *et al.*³³, a través de un ensayo clínico randomizado han comparado la combinación de opioides con la rotación de opioides obteniendo que la combinación de opioides presenta la misma eficacia en el control del dolor y efectos secundarios (excepto estreñimiento) que la rotación de opioides. Desgraciadamente el número de pacientes reclutados es bajo para sacar conclusiones definitivas.

Su efectividad se basa al igual que la ROP en el polimorfismo genético de los receptores opioides y las variaciones existentes entre los mediadores y transmisores de las señales. Por este motivo, se plantea que en el caso de aplicar esta técnica se utilicen opioides que puedan actuar sobre tipos o subtipos de receptores diferentes²².

CONCLUSIONES

- La rotación de opioide se define como la sustitución de un opioide potente, previamente prescrito, por un opioide potente alternativo con el objetivo específico de obtener una mejor respuesta analgésica y/o reducir una toxicidad inaceptable.
- Es necesario un consenso entre los distintos profesionales relacionados en manejo del dolor para definir la ROP.
- La combinación de opioides abre nuevas puertas de investigación en el ámbito de la ROP para conseguir un mejor control del dolor en pacientes oncológicos.

Bibliografía

1. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3)(3):CD004847.
2. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: Rationale and clinical aspects. *Cancer.* 1999;86(9):1856-66.
3. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, et al. No pain relief from morphine? individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2006;14(1):56-64.
4. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist.* 2006;11(7):765-73.
5. Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: Conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):418-25.
6. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68.
7. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(9):135-142.
8. Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med.* 2003;6(4):557-63.
9. Kotlinska-Lemieszek A. Rotation, partial rotation (semi-switch), combining opioids, and titration. does "opioid plus opioid" strategy make a step forward on our way to improving the outcome of pain treatment? *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(1):e10-2.
10. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature. *J Opioid Manag.* 2008;4(4):213-50.

11. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: A survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer*. 1995;76(7):1283-93.
12. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, Frisbee-Hume S, Bruera E. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist*. 2013;18(2):212-20.
13. Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain*. 2005;9(5):571-9.
14. Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: Risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer*. 2000;8(6):479-86.
15. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(4):632-41.
16. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(5):378-84.
17. Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust*. 1999;170(2):68-71.
18. Reddy A, Yennurajalingam S, de la Cruz M, Palla SL, Wang X, Kwon JH, Frisbee-Hume S, Bruera E. Factors associated with survival after opioid rotation in cancer patients presenting to an outpatient supportive care center. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(1):92-8.
19. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:241-8.
20. Riley J, Ross JR, Rutter D, Shah S, Gwilliam B, Wells AU, et al. A retrospective study of the association between haematological and biochemical parameters and morphine intolerance in patients with cancer pain. *Palliat Med*. 2004;18(1):19-24.
21. Mercadante S, Aielli F, Masedu F, Valenti M, Ficarella C, Porzio G. Pain characteristics and analgesic treatment in an aged adult population: a 4-week retrospective analysis of advanced cancer patients followed at home. *Drugs Aging*. 2015;32(4):315-20.
22. Davis MP. Evidence from basic research for opioid combinations. *Expert Opin Drug Discov*. 2012;7(2):165-78.
23. Nauck F, Ostgathe C, Klaschik E, Bausewein C, Fuchs M, Lindena G, et al. Drugs in palliative care: Results from a representative survey in Germany. *Palliat Med*. 2004;18(2):100-7.
24. He L, Whistler JL. An opiate cocktail that reduces morphine tolerance and dependence. *Curr Biol*. 2005;15(11):1028-33.
25. Bobula B, Hess G. Effects of morphine and methadone treatments on glutamatergic transmission in rat frontal cortex. *Pharmacol Rep*. 2009;61(6):1192-7.

26. Marquez P, Borse J, Nguyen AT, Hamid A, Lutfy K. The role of the opioid receptor-like (ORL1) receptor in motor stimulatory and rewarding actions of buprenorphine and morphine. *Neuroscience*. 2008;155(3):597-602.
27. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2027-30.
28. Tsai RY, Tai YH, Tzeng JI, Lin SL, Shen CH, Yang CP, et al. Ultra-low dose naloxone restores the antinociceptive effect of morphine in pertussis toxin-treated rats and prevents glutamate transporter downregulation by suppressing the p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *Neuroscience*. 2009;159(4):1244-56.
29. Lin SL, Tsai RY, Shen CH, Lin FH, Wang JJ, Hsin ST, et al. Co-administration of ultra-low dose naloxone attenuates morphine tolerance in rats via attenuation of NMDA receptor neurotransmission and suppression of neuroinflammation in the spinal cords. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;96(2):236-45.
30. Largent-Milnes TM, Guo W, Wang HY, Burns LH, Vanderah TW. Oxycodone plus ultra-low-dose naltrexone attenuates neuropathic pain and associated mu-opioid receptor-gs coupling. *J Pain*. 2008;9(8):700-13.
31. Hay JL, La Vincente SF, Somogyi AA, Chapleo CB, White JM. Potentiation of buprenorphine antinociception with ultra-low dose naltrexone in healthy subjects. *Eur J Pain*. 2011;15(3):293-8.
32. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med*. 2011;25(5):597-603.
33. Kim HJ, Kim YS, Park SH. Opioid rotation versus combination for cancer patients with chronic uncontrolled pain: a randomized study. *BMC Palliat Care*. 2015;14:41.

La ROP se ha propuesto como una técnica efectiva para disminuir la toxicidad opioide y para mejorar el control del dolor. Estos efectos beneficiosos se basan en la variabilidad individual en la respuesta analgésica a los mismos, donde se asocian diversos factores como la edad, sexo, tipo de cáncer, alteración de la función renal o hepática así como el estado emocional¹. Estos hallazgos se tratan de explicar desde una perspectiva farmacológica como clínica. Se han establecido una serie de hipótesis, actualmente en estudio y análisis, que intentamos explicar aquí de forma concisa² (Tabla 1).

Tabla 1. Hipótesis sobre el efecto de la ROP

1. Bases empíricas y observación	
2. Hipótesis farmacológicas	
Aspectos farmacodinámicos	Polimorfismo genético de los diferentes opioides Fenómeno de tolerancia Receptores NMDA Fracción de ocupación de receptores
Aspectos farmacocinéticos	Biodisponibilidad Diferencias en metabolismo (UGT,P450) Vías de eliminación
3. Experiencias clínicas de la ROP	

BASES EMPÍRICAS Y OBSERVACIÓN

Se ha observado que existe una variabilidad individual en la respuesta a los opioides. Además se ha observado que el tipo de dolor influye en la respuesta analgésica. Por ejemplo, se han descrito como factores de mal pronóstico en el control del dolor como la presencia de un dolor neuropático o un dolor incidental ("Ver el capítulo "Introducción"). Por otra parte, se ha visto que la respuesta individual a cada opioide es diferente.

Existe una asimetría entre la tolerancia analgésica y la aparición de efectos secundarios, desencadenando una tolerancia cruzada impredecible. Estas observaciones se han intentado explicar desde un punto de vista farmacológico².

HIPÓTESIS FARMACOLÓGICAS

Aspectos farmacodinámicos

Desde un punto de vista farmacodinámico existen 4 aspectos fundamentales que justifican la ROP³:

- **Polimorfismo genético de los diferentes opioides**

El perfil individual de los receptores opioides puede condicionar una respuesta diferenciada a cada opioide. Tal y como se ha comentado en el capítulo 2, existe un polimorfismo genético de los diferentes receptores opioides, con una concentración distinta de cada uno de los subtipos en cada individuo. Así mismo, cada uno de los opioides actúa de forma específica en los diferentes subtipos de receptores^{4, 5}. Estas variantes pueden determinar la afinidad de la unión, la actividad intrínseca y la tolerancia a los diferentes opioides.

Diversos estudios en modelos animales y algunas experiencias en humanos sugieren que la combinación entre diferentes opioides mayores o entre opioides agonistas y antagonistas puede producir una mejor respuesta analgésica⁶⁻¹³. Este concepto, denominado rotación de opioide parcial o combinación de opioides¹⁴⁻¹⁶, sugiere que diferentes subtipos de opioides presentan una actividad intrínseca variable en función de cada opioide^{17, 18}. Si bien es una línea de estudio, en estos momentos su recomendación en la práctica clínica aún debe considerarse con cautela¹⁹.

- **Fenómeno de tolerancia**

El fenómeno de tolerancia se define como aquél en el cual existe la necesidad de aumentar de forma progresiva la dosis de una droga para mantener el mismo efecto farmacológico tras administraciones repetidas. Se considera que en torno a un 40% de los pacientes que están en tratamiento con opioides mayores presentan tolerancia⁵. Sin embargo, este concepto en el caso de pacientes con dolor oncológico está discutido debido a que no se sabe si la necesidad de aumentar dosis es debido al desarrollo de tolerancia o bien a la progresión de la neoplasia y su efecto doloroso²⁰.

El fenómeno de tolerancia es un proceso fundamentalmente farmacodinámico. Está relacionado con la plasticidad neuronal. La presencia de estímulos externos puede provocar modificaciones en el comportamiento neuronal. Cuando el estímulo externo son los opioides se pueden producir múltiples cambios complejos en las proteínas de membrana y su respuesta²¹. Uno de los cambios principales que se producen es el denominado "down-regulation" la administración crónica de opioides produce una internalización de los receptores y posterior reciclaje con , por tanto, una disminución de los receptores²²; Así mismo, también se desarrolla el efecto de "up-regulation", en el cual se estimula la activación de los sistemas pronociceptivos paralelos como la activación de los receptores NMDA, la estimulación de la dinorfina (facilitador pronociceptivo descendente) o la activación del sistema de la glicoproteína-P (gp-P). Nos podemos encontrar el sistema gp-P a nivel de la barrera hematoencefálica así como a nivel del tracto gastrointestinal. Se ha observado que este sistema favorece el flujo de morfina y oxicodona en el cerebro favoreciendo el desarrollo de tolerancia; en cambio, este efecto es menos intenso en el caso de la MTD²³.

Estos cambios celulares se pueden ver de nuevo modificados con la retirada del opioide²⁴ o bien revertirse con la re-exposición a otros opioides²⁵. Además estas modificaciones neuronales van a depender depende del tiempo de exposición y de dosis elevadas de opioides^{5,26}.

Estos aspectos tienen especial relevancia en la efectividad de la ROP. La velocidad de recambio de los receptores es lenta (aproximadamente 15 días en el caso de los receptores μ) por lo que si se utilizan fármacos que internalizan dichos receptores de manera frecuente, a la hora de realizar la ROP puede que ésta sea ineficaz, siendo necesario esperar a la recuperación del número de receptores en la síntesis celular^{5,22}.

- **Actuación sobre otras vías implicadas en el dolor**

La activación o inhibición de otros receptores implicados en las vías nociceptivas, influyen en el efecto analgésico intrínseco de cada opioide. En este sentido, destaca la inhibición de los receptores NMDA así como el efecto en la recaptación de noradrenalina. La activación de los receptores μ provoca, a través de una cascada compleja de activación de diferentes transmisores (proteínas G, fosfolipasas, calcio, diacilglicerol, proteínkinasa C, entre otros), la

activación del sistema NMDA, hecho que va a desencadenar la formación de la quinasa dependiente de calcio-calmodulina tipo II que va a favorecer la fosforilación del receptor μ , disminuyendo la potencia de la morfina²⁷.

Desde un punto de vista clínico, estos receptores se activan principalmente en el dolor neuropático y en los fenómenos de hiperalgesia. De tal manera, los fármacos antagonistas de los receptores NMDA, como la metadona, pueden favorecer una mayor analgesia en el dolor neuropático, ayudando a disminuir los fenómenos de tolerancia a la morfina, así como disminuir la dosis de opioide²⁸⁻³⁰.

También hay que mencionar el efecto de tapentadol sobre la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Tal y como se ha comentado en otros capítulos, al producirse esta inhibición, se aumenta la concentración de noradrenalina extracelular a nivel medular, potenciando la vía descendente inhibitoria del dolor^{31,32}.

- **Fracción de ocupación de receptores**

La fracción de ocupación de receptores consiste en la necesidad de tener un número relativo de receptores ocupados necesarios para obtener un efecto. Se expresa a través de la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Receptores ocupados}}{\text{Receptores totales} \times 100}$$

Una vez conseguido el efecto farmacológico. Al mismo tiempo tenemos que tener en cuenta la fracción de reserva de receptores:

$$\frac{\text{Receptores libres}}{\text{Receptores totales} \times 100}$$

Una vez conseguido el efecto farmacológico. En los estudios realizados por Duttaroy *et al.*³³ la fracción de ocupación de receptores es inversamente proporcional a la actividad intrínseca, de tal forma que a mayor ocupación de receptores menor actividad intrínseca. Por otra parte, la reserva de receptores es directamente proporcional a la actividad intrínseca. Expresado en otras palabras, hay opioi-

des que para obtener un mismo efecto necesitan ocupar más receptores que otros. El opioide que tiene una fracción de ocupación de receptores mayor es la morfina, por encima de la metadona, fentanilo o sulfentanilo. Por el contrario, estos fármacos presentan una mayor actividad intrínseca que la morfina. La necesidad de ocupar más receptores podría explicar la aparición de tolerancia al aumentar las dosis de morfina y la presencia de tolerancia tardía.

Aspectos farmacocinéticos

También los fenómenos farmacocinéticos intentan explicar el efecto de la rotación de opioides sobre el control del dolor y los acontecimientos adversos debidos a estos fármacos. Tal y como hemos podido ver a lo largo del capítulo 1 de este manual la diferencia en la biodisponibilidad de cada fármaco, las distintas interacciones farmacológicas, así como el metabolismo y la formación de metabolitos activos de cada uno de ellos, implican que cada opioide tiene un comportamiento distinto frente a un mismo individuo y un mismo tipo de dolor³⁴.

Por ejemplo, como hemos explicado previamente, la glicoproteína P interviene en la absorción, excreción y paso de los opioides a través de la barrera hematoencefálica. La concentración y actividad de esta proteína, genéticamente modulada, puede determinar la concentración de opioides a nivel del SNC y, por tanto su actividad²³. Así mismo, la unión a proteínas plasmáticas (como la metadona que presenta una intensa unión a la α -1-glicoproteína³⁵ puede provocar importantes interacciones farmacológicas con otros grupos farmacológicos. En este sentido, un estudio reciente muestra cómo las concentraciones séricas de albúmina bajas influyen en la eficacia de ROP a fentanilo. Por este motivo se recomienda una monitorización de los niveles de albúmina³⁶.

Un metabolismo diferente en cada opioide, genera diferencias sustanciales. Por ejemplo, la metadona, la oxycodona y el fentanilo se metabolizan a través del citocromo P450, sistema clave de metabolización de algunos fármacos, pudiendo ver su metabolismo alterado por los mismos^{37, 38}. Además, existen múltiples influencias genéticas en este sistema que puede provocar grandes diferencias individuales en el metabolismo de estos fármacos y en su efecto analgésico³⁹.

La morfina se metaboliza a través de un proceso de glucuronización mediado por el sistema uridin-difosglucoronosiltransferasa (UGT). Su metabolización a nivel hepático produce metabolitos activos como

son el glucurónido 3 de morfina y el glucurónido 6 morfina. El glucurónido 3 morfina no presenta actividad analgésica relevante pero tiene importancia en el desarrollo de efectos secundarios como deterioro cognitivo, mioclonías, o hiperalgesia. Mientras el glucurónido 6 morfina sí que tiene actividad analgésica propia pero también puede favorecer la presencia de efectos secundarios como la somnolencia, depresión respiratoria, náuseas, entre otros⁴⁰. Diferencias individuales en el sistema UGT pueden producir una respuesta analgésica y efecto tóxico diferente^{41, 42}.

En el caso de la oxycodona, el citocromo P450 2D6 y CYP3A son las enzimas principales implicadas en la oxidación de este opioide. A través de este sistema se generan metabolitos activos como la noroxycodona y oximorfona^{43, 44}.

Las diferentes vías de eliminación también intervienen. En el caso de la morfina la eliminación por vía renal de sus metabolitos provoca que, en circunstancias de insuficiencia renal, exista un mayor riesgo de toxicidad opioide⁴⁵.

EXPERIENCIAS CLÍNICAS DE LA ROP

Desde una perspectiva clínica, existen diversos estudios que muestran los efectos beneficiosos de la ROP sobre el control del dolor y la toxicidad opioide. Si bien la mayoría de ellos se centran en el cambio de un opioide por otro o en la determinación de ratios de conversión, se han publicado diversos estudios observacionales que valoran la ROP desde un punto de vista global^{1, 46-52} (Tabla 2).

Estos estudios muestran una eficacia en el control de síntomas entre el 63 y 80%. Si bien, en ocasiones, es necesario realizar una segunda ROP^{49, 50}. El fármaco más utilizado para la ROP fue la metadona.

Algunos trabajos describen algunos factores que se relacionan con la necesidad o no de realizar una ROP. Por ejemplo, el uso de corticoides o de metamizol disminuye la necesidad de realizar una ROP⁴⁹. Otros factores como pacientes ancianos, la presencia de trombocitosis o leucocitosis, el uso de antieméticos e inhibidores de la bomba de protones, tumores intestinales bajos o el uso reciente de quimioterápicos se asocia a una necesidad mayor de ROP⁵³.

Tabla 2. Estudios observacionales sobre la ROP^{1, 46-52}

	Tipo estudio	Nº pacientes	Nº ROP	Indicaciones	Eficacia
Cherny et al. (1995)	Prospectivo	100 pac. cáncer	182 cambio vía /opiode	Toxicidad Mal control dolor Ambos	Mejor control dolor y menos ef. 2º
Stoutz et al. (1995)	Retrospectivo	191 cáncer terminal	111	Toxicidad	Mejoría global síntomas
Ashby et al. (1999)	Prospectivo	49 pac. cáncer paliativos	44 cambio vía /opiode	Toxicidad	Mejoría global delirium, náuseas y somnolencia
Kloke et al. (2000)	Retrospectivo	273 pac. cáncer	103	Mal control dolor Toxicidad	63% pac mejoran
Müller-Bush et al. (2005)	Prospectivo, multicéntrico	412 pac. paliativos	161 cambio vía /opiode	Ineficacia, efectos secundarios y problemas de administración	Mejoría dolor en todos los pacientes. Mejoría de síntomas neurotoxicidad pero no digestivos.
Mercadante et al. (2009)	Prospectivo	345 pac. paliativos	118 ROP cambio vía /opiode	Mal control dolor y toxicidad Toxicidad Mal control del dolor	80% Mejoría dolor y ef 2º
Reddy et al. (2013)	Retrospectivo	385 pac. paliativos ambulatorios	120 ROP/114 pac	Mal control dolor y toxicidad	65% la ROP se consideró exitosa.
González Barboteo et al. (2014)	Prospectivo	67 pac. oncológicos ambulatorios	75 ROP	Mal control del dolor	75,4% mejoría del dolor basal. 57,8% mejoría del dolor irruptivo y disminución de número de crisis

Pac: pacientes; ef. 2º: efectos secundarios

En conclusión, la presencia de un polimorfismo genético en los receptores con una actividad intrínseca variable de cada opioide según el subtipo de receptor y la presencia de diferencias tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas constituyen las hipótesis en las que se basa la rotación de opioides y sus posibles efectos beneficiosos en el tratamiento del dolor difícil asociado a toxicidad. La aparición de nuevos opioides con mecanismos de acción diferentes⁵⁴ abre nuevos interrogantes y perspectivas en el uso y comprensión de la ROP.

Bibliografía

1. Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain*. 2005 ;9(5):571-9.
2. Gonzalez-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodriguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(13):617-22.
3. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:241-8.
4. Pasternak GW. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(2):67-70.
5. Garzón N, J., Sánchez-Blázquez P. Mecanismos de la tolerancia a los opioides en el control del dolor. *Med Pal (Madrid)*. 2008;40:389-430.
6. Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW. Synergy between mu opioid ligands: Evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):557-62.
7. Grach M, Massalha W, Pud D, Adler R, Eisenberg E. Can coadministration of oxycodone and morphine produce analgesic synergy in humans? an experimental cold pain study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(3):235-42.
8. He L, Whistler JL. An opiate cocktail that reduces morphine tolerance and dependence. *Curr Biol*. 2005;15(11):1028-33.
9. Bobula B, Hess G. Effects of morphine and methadone treatments on glutamatergic transmission in rat frontal cortex. *Pharmacol Rep*. 2009;61(6):1192-7.
10. Kogel B, Christoph T, Strassburger W, Friderichs E. Interaction of mu-opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain*. 2005;9(5):599-611.
11. Marquez P, Borse J, Nguyen AT, Hamid A, Lutfy K. The role of the opioid receptor-like (ORL1) receptor in motor stimulatory and rewarding actions of buprenorphine and morphine. *Neuroscience*. 2008;155(3):597-602.
12. Yamamoto T, Shono K, Tanabe S. Buprenorphine activates mu and opioid receptor like-1 receptors simultaneously, but the analgesic effect is mainly mediated by mu receptor activation in the rat formalin test. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(1):206-13.

13. Chindalore VL, Craven RA, Yu KP, Butera PG, Burns LH, Friedmann N. Adding ultra-low-dose naltrexone to oxycodone enhances and prolongs analgesia: A randomized, controlled trial of oxytrex. *J Pain*. 2005;6(6):392-9.
14. Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med*. 2003;6(4):557-63.
15. Strasser F. Promoting science in a pragmatic world: Not (yet) time for partial opioid rotation. *Support Care Cancer*. 2005;13(10):765-8.
16. Kotlinska-Lemieszek A. Rotation, partial rotation (semi-switch), combining opioids, and titration. does "opioid plus opioid" strategy make a step forward on our way to improving the outcome of pain treatment? *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(1):e10-2.
17. Davis MP. Evidence from basic research for opioid combinations. *Expert Opin Drug Discov*. 2012;7(2):165-78.
18. Pasternak GW. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Med*. 2012;13 Suppl 1:S4-11.
19. Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med*. 2011;25(5):597-603.
20. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(4):304-15.
21. Raehal KM, Schmid CL, Groer CE, Bohn LM. Functional selectivity at the mu-opioid receptor: Implications for understanding opioid analgesia and tolerance. *Pharmacol Rev*. 2011;63(4):1001-19.
22. Rodriguez-Munoz M, de la Torre-Madrid E, Sanchez-Blazquez P, Garzon J. Morphine induces endocytosis of neuronal mu-opioid receptors through the sustained transfer of galpha subunits to RGSZ2 proteins. *Mol Pain*. 2007;3:19.
23. Mercer SL, Coop A. Opioid analgesics and P-glycoprotein efflux transporters: A potential systems-level contribution to analgesic tolerance. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(9):1157-64.
24. Dong Z, Cao J, Xu L. Opiate withdrawal modifies synaptic plasticity in subicular-nucleus accumbens pathway in vivo. *Neuroscience*. 2007;144(3):845-54.
25. Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J Neurosci*. 2002;22(5):1914-21.
26. Ho ST, Wang JJ, Huang JC, Lin MT, Liaw WJ. The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: Concentration-dependent or time-dependent? *Anesth Analg*. 2002;95(4):948,51, table of contents.
27. Garzon J, Rodriguez-Munoz M, Sanchez-Blazquez P. Direct association of mu-opioid and NMDA glutamate receptors supports their cross-regulation: Molecular implications for opioid tolerance. *Curr Drug Abuse Rev*. 2012;5(3):199-226.
28. Fischer BD, Carrigan KA, Dykstra LA. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on acute morphine-induced and l-methadone-induced antinociception in mice. *J Pain*. 2005;6(7):425-33.

29. Baker AK, Hoffmann VL, Meert TF. Dextromethorphan and ketamine potentiate the antinociceptive effects of mu- but not delta- or kappa-opioid agonists in a mouse model of acute pain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002;74(1):73-86.
30. Jové-Casulleras M, González-Barboteo J, Casals-Merchán M, Porta-Sales J, Pardo-Burdalo B. Ketamina en el tratamiento del dolor oncológico: Revisión de farmacocinética, farmacodinámica, interacciones medicamentosas y recomendaciones de uso. *Med Pal (Madrid).* 2010;17(4):241-50.
31. Schroder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010;14(8):814-21.
32. Meske DS, Xie JY, Oyarzo J, Badghisi H, Ossipov MH, Porreca F. Opioid and noradrenergic contributions of tapentadol in experimental neuropathic pain. *Neurosci Lett.* 2014;562:91-6.
33. Duttaroy A, Yoburn BC. The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. *Anesthesiology.* 1995;82(5):1226-36.
34. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, et al. No pain relief from morphine? individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2006;14(1):56-64.
35. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer.* 2001;9(2):73-83.
36. Hayashi T, Ikehata S, Matsuzaki H, Yasuda K, Makihara T, Futamura A, et. Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(12):1860-5
37. Kapur BM, Hutson JR, Chibber T, Luk A, Selby P. Methadone: A review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2011;48(4):171-95.
38. Overholser BR, Foster DR. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *Am J Manag Care.* 2011;17 Suppl 11:S276-87.
39. Lamba JK, Lin YS, Thummel K, Daly A, Watkins PB, Strom S, et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics.* 2002;12(2):121-32.
40. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: Evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27(7):524-8.
41. Lampe JW, Bigler J, Bush AC, Potter JD. Prevalence of polymorphisms in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B family: UGT2B4(D458E), UGT2B7(H268Y), and UGT2B15(D85Y). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9(3):329-33.
42. Sawyer MB, Innocenti F, Das S, Cheng C, Ramirez J, Pantle-Fisher FH, et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(6):566-74.
43. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br J Pharmacol.* 2010;160(4):919-30.

44. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. The effects of CYP2D6 and CYP3A activities on the pharmacokinetics of immediate release oxycodone. *Br J Pharmacol.* 2010;160(4):907-18.
45. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A european palliative care research collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med.* 2011;25(5):525-52.
46. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: A survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer.* 1995;76(7):1283-93.
47. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(5):378-84.
48. Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust.* 1999;170(2):68-71.
49. Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: Risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer.* 2000;8(6):479-86.
50. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(4):632-41.
51. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist.* 2013;18(2):212-20.
52. González-Barboteo J, Alentorn XG, Manuel FA, Candel VA, Eito MA, Sánchez-Magro I, et al. Effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: the ROTODOL study. *J Opioid Manag.* 2014;10(6):395-403.
53. Riley J, Ross JR, Rutter D, Shah S, Gwilliam B, Wells AU, et al. A retrospective study of the association between haematological and biochemical parameters and morphine intolerance in patients with cancer pain. *Palliat Med.* 2004;18(1):19-24.
54. Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: A mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs.* 2011;25(5):359-70.

Como se ha comentado en capítulos anteriores, el objetivo de la rotación opioide (ROP) es obtener un equilibrio entre la respuesta analgésica y los efectos secundarios de los opioides. Si bien no existen guías establecidas sobre los criterios para una ROP ni para escoger el opioide de elección, varios estudios han mostrado su beneficio clínico. En pacientes ambulatorios, la causa más frecuente de ROP es el mal control del dolor mientras que, en paciente ingresados, la causa más frecuente es la aparición de efectos secundarios (sobre todo neurotoxicidad)¹.

A continuación, vamos a describir las distintas situaciones donde estaría indicada una ROP.

INDICACIONES

Mal control del dolor

La presencia de dolor mal controlado a pesar de una titulación adecuada de un opioide mayor² es una de las indicaciones principales de la ROP.

Se plantea como alternativa terapéutica para el dolor mal controlado cuando durante la titulación de un opioide aparecen efectos secundarios o el denominado fallo opioide^{2,3}.

Tabla 1. Criterios de fallo opioide (modificado de Porta et al.)³

Somnolencia y/o enlentecimiento psicomotor, sin deterioro cognitivo
Presencia de síntomas y signos de neurotoxicidad opioide (mioclonias, delirium, hiperalgesia)
Toxicidad gastrointestinal: náuseas y/o vómitos, íleo paralítico
Toxicidad dermatológica: sudoración, lesiones cutáneas intolerables para el paciente
Insuficiencia respiratoria. Presencia de edema pulmonar
Fallo opioide primario

Sin embargo, el dilema se produce en cuándo debemos considerar que hemos realizado una titulación adecuada y consideramos que estamos ante un fracaso opioide sin aparición de efectos secundarios. Algunos autores consideran que se debería realizar una ROP en aquellas circunstancias en las que un paciente se encuentra con un dolor mal controlado moderado o intenso o con presencia de varias crisis de dolor moderado-intenso (valorado en una EVA entre 5-10/10) o cuando es percibido como mal controlado por el paciente y necesidad de 3 o más dosis extras en 24 horas y se ha producido tras varias semanas un incremento del opioide superior a morfina oral ≥ 800 mg/24 horas; fentanilo TTS ≥ 250 mcg/h; oxicodona ≥ 400 mg/24h o sus equivalentes parenterales. En caso que este incremento se haya producido en un tiempo inferior a 15 días se considera titulación rápida⁴.

Por otra parte, Porta y col. proponen como fallo primario de un opioide cuando no hay mejoría del dolor (considerada como una reducción del 50% o más de la EVA) de la intensidad del dolor, sin aparición de toxicidad atribuible al opioide, tras un aumento del 100% de la dosis (3 incrementos de dosis del 33%), en un tiempo no superior a 5 días para morfina y fentanilo y 15 días para metadona³.

En un 50-90% de los pacientes existe una mejoría del dolor y disminución de los efectos secundarios tras la ROP^{1,5}; estudios más recientes han mostrado que la ROP produce mejoría del dolor irruptivo, tanto en la intensidad como en el número de crisis, en un 50% de los casos⁶. Algunos autores consideran la ROP efectiva para el control del dolor cuando la intensidad del dolor disminuye al menos un 33% respecto a la intensidad previa a la ROP⁷.

Sin embargo, la metodología aplicada en los diferentes estudios no permite comparaciones entre ellos y las recomendaciones que se puedan realizar sobre su uso son débiles^{6,8,9}. Se recomiendan realizar ensayos clínicos randomizados, con criterios de inclusión, procedimientos de ROP y resultados más estandarizados.

Fenómeno de tolerancia e hiperalgesia

El desarrollo de tolerancia, descrito en el capítulo anterior, es un proceso de adaptación neural tras la administración repetida de un fármaco opioide. La rotación a otro opioide puede revertir este mecanismo⁵.

Una situación parecida es la hiperalgesia inducida por opioides debida a cambios neuroplásticos a nivel del sistema nervioso central que disminuyen el umbral del dolor, produciendo consecuentemente un empeoramiento del dolor a pesar del aumento de dosis del opioide. Ante esta situación, se debe suspender el fármaco causante y sustituirlo por otro opioide^{1,10}.

En ambas situaciones se ha descrito la implicación del receptor de NMDA por lo que la rotación a metadona sería una buena opción para revertir estos fenómenos dado que inhibe dicho receptor¹⁰.

Toxicidad secundaria a opioides

- 1. Neurotoxicidad inducida por opioides (NIO):

La NIO se caracteriza por la aparición de somnolencia, mioclonias, alucinaciones, delirium, convulsiones o el desarrollo de hiperalgesia. Puede estar producido por cualquier opioide aunque el uso de opioides con metabolitos activos (morfina, hidromorfona) y dosis altas de opioides favorecen el desarrollo de este cuadro. Otros factores implicados son la deshidratación, pacientes ancianos, la presencia de insuficiencia renal y/o hepática, uso concomitante de psicofármacos o el desarrollo de un cuadro infeccioso¹¹.

Desde un punto de vista farmacológico, la activación de los receptores opioides da lugar por un lado a una serie de señales inhibitorias que desencadenan los síntomas de somnolencia o depresión respiratoria, mientras que también activan las vías de neurotransmisores excitadores como el sistema NMDA que favorece la liberación de óxido nítrico (que favorece a su vez la activación de los procesos inflamatorios y de muerte celular) pudiendo dar lugar a cuadros de hiperalgesia o el sistema colinérgico favoreciendo los cuadros de delirium¹².

Múltiples estudios han mostrado la efectividad de la ROP en el manejo de estos síntomas¹³⁻²⁰. La mejoría sintomática varía, dependiendo de los estudios entre el 50-80%⁸. Sin embargo, estos datos están basados en estudios abiertos, no controlados o series de casos con alta probabilidad de sesgos por lo que el nivel de evidencia es bajo^{8,9}.

A pesar de la falta de evidencia, la ROP constituye uno de los pilares básicos en el tratamiento de estos efectos secundarios^{2,12,14}.

- **2. Náuseas y vómitos:**

La incidencia de náuseas y vómitos inducidos por el uso de opioides en el manejo del dolor crónico está en torno a un 10-15%¹⁵⁻¹⁷. La frecuencia de los mismos depende del tipo de opioide¹⁸.

Se han identificado diferentes mecanismos a través de los cuales estos fármacos producen dichos efectos secundarios. A nivel cerebral, se produce la estimulación de la zona trigger quimiorreceptor en el área postrema del suelo del IV ventrículo por activación de los receptores μ y δ . Este hecho provoca la activación del centro del vómito a través de la vía dopaminérgica (D2) y serotoninérgica (receptores 5-HT3). Esta activación disminuye con la administración repetida del opioide, con el posterior desarrollo de tolerancia a la emesis¹⁹. Al mismo tiempo, los opioides producen una inhibición central y periférica de la motilidad intestinal a través de los receptores μ y κ . Esta inhibición conduce a un aumento de la distensión intestinal, aumenta el tiempo de vaciado intestinal y favorece el estreñimiento. Todo ello provoca el estímulo de los mecanorreceptores y quimiorreceptores viscerales²⁰, que estimulan la emesis. Por último, el estímulo de los receptores μ a nivel del aparato vestibular también contribuye al efecto emetógeno opioide, a través de un mecanismo que no está bien definido¹⁹.

Diversos estudios han descrito el efecto de la rotación de opioides sobre las náuseas y los vómitos²⁰⁻²⁶. Sin embargo, en una revisión sistemática sobre el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por los opioides²⁷, describe que la evidencia encontrada sobre la eficacia de la ROP en el manejo de las náuseas y vómitos es débil para este procedimiento. Dichos autores realizan una recomendación débil para el uso de la ROP de morfina a otros opioides como oxicodona o hidromorfona, en pacientes con náuseas, así como para el cambio de fentanilo por metadona en las mismas circunstancias²⁷.

En pacientes no oncológicos, se ha visto que tapentadol produce menos náuseas y vómitos comparado con oxicodona²⁸.

- **3. Estreñimiento:**

El estreñimiento inducido por opioides en pacientes con dolor no oncológico es muy frecuente, en torno al 41%²⁹. En el caso de pacientes con enfermedades avanzadas, la prevalencia del estreñimiento en general es del 32-87% dependiendo del tipo de

definición utilizada de estreñimiento así como la tipología de los pacientes³⁰. Sin embargo, no se puede establecer una prevalencia del estreñimiento inducido por opioides en pacientes paliativos debido a que habitualmente su origen es multifactorial³⁰.

En la función gastrointestinal son los receptores opioides δ , μ y κ los que están implicados. A nivel de tracto gastrointestinal, los receptores opioides μ están distribuidos en la submucosa y la mucosa ileal. Sin embargo, son el estómago y el colon proximal las áreas donde existe una mayor concentración de receptores μ y κ . Los opioides producen un enlentecimiento de la motilidad intestinal y aumentan el tono de los esfínteres como el píloro y el ileocecal. Al mismo tiempo, se produce un aumento en la absorción de líquidos debido a un aumento del tiempo de contacto de absorción gracias al retraso en el vaciamiento, así como por la activación del arco reflejo que facilita la absorción de líquidos³¹.

Si bien la ROP no está incluida como una de las medidas a aplicar en el caso de estreñimiento en la población con cáncer^{30,32}, existe la experiencia clínica de que el cambio de opioide puede mejorar el hábito intestinal de estos pacientes^{33,34}. Los fármacos más favorables en este sentido parecen ser el fentanilo³⁵ y la metadona³⁶. También se pueden utilizar opioides combinados con un antagonista opioide (por ejemplo oxicodona-naloxona)²⁸.

- 4. Prurito:

Algunos estudios señalan que la prevalencia de prurito secundario a opioides varía según la vía de administración, el tipo de opioide y si el paciente es virgen de opioide o no. A nivel global, en pacientes que utilizan opioides por vía oral, endovenosa o subcutánea puede aparecer prurito en un 1% de los casos, frente a un 10-90% cuando se administran opioides por vía espinal³⁷. En la mayoría de las ocasiones el prurito se debe a un efecto secundario del opioide más que a una reacción alérgica.

El mecanismo fisiopatológico concreto está aún por dilucidar. Se cree que a nivel central puede estar mediado por los receptores opioides μ , mientras que los receptores κ podrían inhibir su aparición. La mejoría del prurito inducido por opioides tras la administración de ondansetrón hace suponer que los opioides también activan el sistema serotoninérgico favorecedor de este síntoma.

Por último, los opioides también son responsables de la liberación periférica de histamina por los mastocitos³⁸.

Se ha propuesto la ROP como una alternativa terapéutica secundaria para el tratamiento de este síntoma cuando fracasan otras medidas³⁷, aunque la evidencia se basa en casos aislados^{39,40}.

- **5. Otros efectos secundarios:**

En relación al uso de la ROP para el manejo de otros acontecimientos adversos de los opioides como la xerostomía, la diaforesis o la retención urinaria no se han publicado experiencias clínicas al respecto.

Situaciones clínicas especiales

- **1. Insuficiencia de órganos:**

Como se ha comentado previamente, existen diversos factores que pueden predisponer a la NIO, a destacar la insuficiencia de órganos (sobretudo renal y hepática). Por este motivo, es importante tener en cuenta la farmacocinética de los opioides para escoger el fármaco indicado para la ROP.

En la insuficiencia renal, la toxicidad opioide está relacionada con la acumulación de metabolitos activos. En el caso de la morfina, la acumulación de los metabolitos activos (M6G) en la insuficiencia renal moderada-severa aumenta el riesgo de aparición de efectos secundarios⁴¹. En la [tabla 2](#) se dividen los opioides en tres grupos según la presencia o no de metabolitos activos⁴¹.

En el caso de la disfunción hepática, si bien existen menos publicaciones, el fármaco más seguro parece ser el fentanilo dado que los niveles del fármaco no se alteran^{28,42,43}.

Según varios estudios, la metadona también puede usarse en insuficiencia renal y hepática pero se recomienda ajuste de dosis en fases avanzadas^{28,42,43}. Se requiere una monitorización estricta dada la complejidad del fármaco.

Tabla 2. Estratificación del riesgo en insuficiencia renal moderada-severa (FG < 30 mL/min) y metabolitos activos⁴¹

Grupo 1: metabolitos activos sin relevancia clínica	Fentanilo Metadona
Grupo 2: metabolitos activos estratificados de acuerdo al grado de toxicidad o riesgo de acumulación	a) riesgo reducido de toxicidad: Tramadol, Hidromorfona b) riesgo moderado de toxicidad: Morfina, Codeína, Dihidrocodeína, Oxycodona c) riesgo alto de toxicidad (uso desaconsejado): Petidina
Grupo 3: evidencia o experiencia insuficiente para realizar recomendaciones	Buprenorfina (metabolitos activos) Remifentanilo (metabolitos inactivos)

- **2. Hemodiálisis:**

En los pacientes en curso de hemodiálisis, se deben emplear los opioides con precaución. Se aconseja el uso de fentanilo, metadona, tramadol, hidromorfona y buprenorfina. Debería evitarse el uso de morfina y codeína⁴¹.

- **3. Trastornos del ritmo cardiaco:**

En el caso de pacientes con trastorno del ritmo cardiaco y bajo tratamiento antiarrítmico, se debe tomar especial precaución antes de iniciar un tratamiento opioide con metadona y valorar otra alternativa en algunos casos (ver capítulo de Metadona)⁴⁴.

Alergia a opioides

La presencia de una alergia inmunológica por opioides es muy rara⁴⁵. Son más frecuentes las reacciones de hipersensibilidad no inmunes que se producen por estímulo de los mastocitos liberando diversos mediadores como la histamina. Estas reacciones las suelen producir más frecuentemente los opioides débil como la codeína^{46,47}, que tienen mayor capacidad de liberar histamina que los opioides potentes.

Así pues, en estos casos se recomienda reevaluar la necesidad del opioide, realizar un tratamiento sintomático y si se considera necesario sustituirlo por un opioide potente, que sea de una clase farmacológica diferente, ante el posible efecto de reacción cruzada. (Ver [tabla 1 capítulo Mecanismo de acción de los opioides](#))

En caso de ser necesario evaluar la indicación del uso de opioides potentes además se recomienda contactar con el servicio de inmunología y realizar un seguimiento muy estrecho⁴⁵.

También se pueden observar reacciones dermatológicas locales o más extensas en el caso de uso de productos transdérmicos, en los cuales el cambio de opioide o bien de vía de administración puede ser útil^{48,49}.

Motivos económicos

En ocasiones el coste de los medicamentos⁵⁰ o la no disponibilidad en nuestro medio de dichos fármacos⁵¹, la situación económica del paciente⁵² o el acceso a los recursos sanitarios⁵³ pueden provocar la necesidad de un cambio de opioide por otro^{54, 55}. Este hecho es especialmente relevante en países en vías de desarrollo donde el uso de fármacos más económicos puede permitir tratar de forma adecuada el dolor⁵⁶.

Intolerancia a la vía de administración

Como se ha comentado previamente, en ocasiones, se producen reacciones cutáneas por la administración transdérmica de algunos opioides^{48,49,57}. También la administración subcutánea de la metadona por ejemplo se ha asociado a un aumento de reacciones en el punto de inserción⁵⁸. Por otra parte, aquellos pacientes con trastornos de la deglución presentan dificultades en la toma de las preparaciones oral². Por último, hay que comentar que los pacientes que presentan sudoración importante tienen dificultades para la adhesión de los productos transdérmicos. En todos estos casos, el uso de un opioide y una vía de administración alternativa están indicados^{54,55}. Para más información leer el [capítulo Cambio de vía de administración de un mismo opioide](#).

Consumo aberrante de opioides

En el caso de los pacientes con enfermedades oncológicas avanzadas se han descrito principalmente dos síndromes relacionados con el consumo aberrante de opioides. El llamado "chemical coping",

que se define como el uso de medicación de manera no indicada para afrontar el malestar emocional, y la pseudoadicción definida como un síndrome iatrogénico en el que el paciente realiza un comportamiento aberrante como consecuencia de un inadecuado control del dolor⁵⁹.

Los pacientes con historia de abuso de sustancias o de adicción tienen más riesgo de realizar un consumo aberrante de opioides^{28,60}.

Se han descrito casos de consumo aberrante de opioides asociado al fentanilo de liberación rápida^{61,62}.

En los casos con factores de riesgo para un consumo aberrante de opioides, se requiere un seguimiento estrecho y monitorización del tratamiento; aunque sin mucha evidencia, se han propuesto la metadona y la buprenorfina como los opioides de elección²⁸.

CONTRAINDICACIONES

No se han definido contraindicaciones para la realización de una ROP. Sin embargo, no se recomienda realizar este procedimiento en las siguientes circunstancias:

- Cuando no se dispone experiencia, especialmente si el fármaco al cual se quiere rotar es la metadona.
- Cuando no se puede asegurar un adecuado seguimiento del paciente³.
- En pacientes próximos a la muerte se ha observado una respuesta peor a la ROP⁶³. Por lo que habría que valorar muy cuidadosamente la indicación en estas circunstancias.
- También se han de tener en cuenta las recomendaciones de las ROP realizadas en el ámbito ambulatorio. [Ver capítulo Procedimientos generales para realizar una rotación de opioides.](#)

EFFECTOS SECUNDARIOS Y MORTALIDAD

Los estudios realizados hasta el momento sobre la ROP no han evaluado los posibles acontecimientos adversos que pueden aparecer a la hora de realizar esta intervención. Cabe destacar en este aspecto, el estudio multicéntrico realizado por González-Barboteo y cols.⁶ donde observaron que la aparición de efectos secundarios tras la ROP fue poco frecuente (en un 40% de las ROPs no se produjeron efectos secundarios), cerca del 90% de intensidad leve y principalmente de tipo gastrointestinal.

Sin embargo, algunos casos clínicos nos alertan del riesgo de realizar este procedimiento sin aplicar unas tablas equianalgésicas seguras y un seguimiento adecuado⁶⁴⁻⁶⁷. Además, en estos mismos estudios es la metadona uno de los principales fármacos implicados.

Algunos autores plantean que, con el aumento del uso de los opioides, se ha producido un aumento en la realización de ROPs y por tanto podría ser una de las causas de muerte relacionada con los opioides⁶⁸. Estos mismos autores explican que los motivos de estos acontecimientos adversos podrían prevenirse mejorando las ratios de conversión y las tablas equianalgésicas, estableciendo protocolos consensuados de cómo realizar una ROP y el uso adecuado de la medicación de rescates, así como mejorar la formación en este ámbito de los distintos profesionales implicados en esta área⁶⁸.

Trabajos más recientes enfatizan la importancia del seguimiento clínico tras la realización de una ROP dado que los pacientes sin seguimiento pueden tener una menor supervivencia. En una serie de 198 pacientes ambulatorios en los que se realizó una ROP, la supervivencia fue de 5,7 meses en pacientes que realizaron seguimiento tras la ROP mientras que en pacientes sin seguimiento posterior la supervivencia fue de 1,4 meses. En los pacientes que no realizaron seguimiento se detectó una mayor frecuencia de enfermedad oncológica avanzada, PS bajo, delirium, NIO como causa de la ROP, síntomas de distrés (sobre todo astenia y anorexia). Asimismo, la supervivencia fue mayor en los casos en los que la ROP fue satisfactoria⁶⁹.

En otro trabajo publicado recientemente, no se encontraron diferencias en la supervivencia tras ROP a metadona vs ROP a otro opioide. En este mismo estudio, no se objetivó impacto del uso de la metadona sobre la supervivencia media en los pacientes oncológicos⁷⁰.

Bibliografía

1. Mercadante S. Opioid switching in cancer patients. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*. 2016;1:6,443-447.
2. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58-68.
3. Porta-Sales J, Rodríguez-Mesa D, Sala-Rovira C. Dolor. In: Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editors. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. 3a ed. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2013. p. 41-111.
4. Benítez-Rosario MA. Actuación terapéutica en el dolor nociceptivo. In: Benítez-Rosario MA, González Guillermo T, editors. *Tratamientos Protocolizados en Cuidados Paliativos*. 1ª ed. Madrid: YOU & US, S.A.; 2010. p. 39-58.
5. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:241-8.
6. González-Barboteo J, Gómez-Batiste X, Calvo FA, Alberola V, Palacios A, Sánchez-Magro I, Neira M, Pérez J, Porta-Sales J. The effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: The ROTODOL study. *J Opioid Manag*. 2014;10(6):395-403.
7. Mercadante S, Casuccio A, Tirelli W, Giarratano A. Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine. *Support Care Cancer*. 2009;17(6):715-8.
8. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European palliative care research collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. 2011;25(5):494-503.
9. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3)(3):CD004847.
10. Mercadante S, Ferrera P, Arcuri E, Casuccio A. Opioid-induced hyperalgesia after rapid titration with intravenous morphine: Switching and re-titration to intravenous methadone. *Ann Palliat Med*. 2012;1(1):10-13.
11. Gallagher R. Opioid-induced neurotoxicity. *Can Fam Physician*. 2007;53(3):426-7.
12. Kozlov M, Anderson MA, Sparbel KJH. Opioid-induced neurotoxicity in the hospice patient. *J Hosp Palliat Nurs*. 2011;13(5):341-6.
13. Kloke M, Bingel U, Seeber S. Complications of spinal opioid therapy: Myoclonus, spastic muscle tone and spinal jerking. *Support Care Cancer*. 1994;2(4):249-52.
14. MacDonald N, Der L, Allan S, Champion P. Opioid hyperexcitability: The application of alternate opioid therapy. *Pain*. 1993;53(3):353-5.
15. de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(5):378-84.
16. Morita T, Tei Y, Inoue S. Agitated terminal delirium and association with partial opioid substitution and hydration. *J Palliat Med*. 2003;6(4):557-63.

17. Morita T, Takigawa C, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T, et al. Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer patients: An open-label trial. *J Pain Symptom Manage*. 2005;30(1):96-103.
18. Moryl N, Kogan M, Comfort C, Obbens E. Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliat Support Care*. 2005;3(4):311-7.
19. Bruera E, Franco JJ, Maltoni M, Watanabe S, Suarez-Almazor M. Changing pattern of agitated impaired mental status in patients with advanced cancer: Association with cognitive monitoring, hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(4):287-91.
20. Chowdhury MM, Board R. Morphine-induced hallucinations - resolution with switching to oxycodone: A case report and review of the literature. *Cases J*. 2009;2:9391.
14. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(4):304-15.
15. Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: Systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*. 2005;7(5):R1046-51.
16. Villars P, Dodd M, West C, Koettters T, Paul SM, Schumacher K, et al. Differences in the prevalence and severity of side effects based on type of analgesic prescription in patients with chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(1):67-77.
17. Cherny NI. Opioid analgesics: Comparative features and prescribing guidelines. *Drugs*. 1996;51(5):713-37.
18. Campora E, Merlini L, Pace M, Bruzzone M, Luzzani M, Gottlieb A, et al. The incidence of narcotic-induced emesis. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6(7):428-30.
19. Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: Mechanisms, implications, and management options. *Pain Med*. 2009;10(4):654-62.
20. Herndon CM, Jackson KC, 2nd, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy*. 2002;22(2):240-50.
21. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain*. 1997;73(1):37-45.
22. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47(5):639-46.
23. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 1996;12(3):182-9.
24. Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M, Nadstawek J. Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: A prospective clinical trial. *Clin J Pain*. 2006;22(9):770-5.
25. Mercadante S, Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am J Hosp Palliat Care*. 2005;22(4):291-4.
26. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5229-34.

27. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: Systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med.* 2011;25(5):442-53.
28. Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res.* 2014;7:589-608.
29. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: Systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004;112(3):372-80.
30. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, et al. The management of constipation in palliative care: Clinical practice recommendations. *Palliat Med.* 2008;22(7):796-807.
31. Camilleri M. Opioid-induced constipation: Challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):835,42; quiz 843.
32. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, et al. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40(5):761-73.
33. Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, Chida M, Shimoyama N, Miura T, et al. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: An open-label trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;38(4):296-304.
34. Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: A report of four cases. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(4):303-9.
35. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Tombesi P, Santelmo C, et al. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care.* 2009;25(3):172-80.
36. Mercadante S, Sapio M, Serretta R. Treatment of pain in chronic bowel subobstruction with self-administration of methadone. *Support Care Cancer.* 1997;5(4):327-9.
37. Twycross R, Greaves MW, Handwerker H, Jones EA, Libretto SE, Szepletowski JC, et al. Itch: Scratching more than the surface. *QJM.* 2003;96(1):7-26.
38. Seccareccia D, Gebara N. Pruritus in palliative care: Getting up to scratch. *Can Fam Physician.* 2011;57(9):1010,3, e316-9.
39. Katcher J, Walsh D. Opioid-induced itching: Morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17(1):70-2.
40. Tarcatu D, Tamasdan C, Moryl N, Obbens E. Are we still scratching the surface? A case of intractable pruritus following systemic opioid analgesia. *J Opioid Manag.* 2007;3(3):167-70.
41. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: A European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative Medicine.* 2011;25(5):525-552.
42. Tegeder I, Lötsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of Opioids in Liver Disease. *Clin Pharmacokinet.* 1999;37(1):17-40.

43. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in Patients with Hepatic Impairment; Pharmacology and Clinical Implications. *Drugs*. 2012;72(12):1645-1669.
44. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain*. 2014;15(4):321-37.
45. DeDea L. Prescribing opioids safely in patients with an opiate allergy. *JAAPA*. 2012;25(1):17.
46. Iriarte Sotes P, Lopez Abad R, Gracia Bara MT, Castro Murga M, Sesma Sanchez P. Codeine-induced generalized dermatitis and tolerance to other opioids. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(1):89-90.
47. Dahdah M, Abdallah M, Salman S, Dakik HA. Linear urticarial streaks associated with opioid administration. *Allergy*. 2005;60(9):1215-6.
48. Muijsers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs*. 2001;61(15):2289-307.
49. Vander Hulst K, Parera Amer E, Jacobs C, Dewulf V, Baeck M, Pujol Vallverdu RM, et al. Allergic contact dermatitis from transdermal buprenorphine. *Contact Dermatitis*. 2008;59(6):366-9.
50. Obradovic M, Ikenberg R, Hertel N, Antonanzas F, Galvez R, Liedgens H. Cost-effectiveness of tapentadol in severe chronic pain in Spain: A cost analysis of data from RCTs. *Clin Ther*. 2012;34(4):926-43.
51. Koshy RC, Kuriakose R, Sebastian P, Koshy C. Continuous morphine infusions for cancer pain in resource-scarce environments: Comparison of the subcutaneous and intravenous routes of administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19(1):27-33.
52. Bryan M, De La Rosa N, Hill AM, Amadio WJ, Wieder R. Influence of prescription benefits on reported pain in cancer patients. *Pain Med*. 2008;9(8):1148-57.
53. Henshaw JS, Walker J, Geraghty D. Do transdermal opioids affect the personal socioeconomic costs of healthcare access in an Australian rural pain population? A comparison with oral opioids. *J Opioid Manag*. 2012;8(2):126-32.
54. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2006;14(1):56-64.
55. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist*. 2006;11(7):765-73.
56. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):185-92.
57. Musel AL, Warshaw EM. Cutaneous reactions to transdermal therapeutic systems. *Dermatitis*. 2006;17(3):109-22.

58. Mathew P, Storey P. Subcutaneous methadone in terminally ill patients: Manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(1):49-52.
59. Kwon JH, Tanco K, Hui D, Reddy A, Bruera E. Chemical coping versus pseudoaddiction in patients with cancer pain. *Palliat Support Care.* 2014; 12:413-417.
60. Kwon JH, Tanco K, Park JC, Wong A, Seo L, Liu D, Chisholm G, Williams J, Hui D, Bruera E. Frequency, predictors, and medical record documentation of chemical coping among advanced cancer patients. *The Oncologist.* 2015;20:692-697.
61. Núñez-Olarte JM, Alvarez-Jiménez P. Emerging opioid abuse in terminal cancer patients taking oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(6):e6-8.
62. Granata R, Bossi P, Bertulli R, Saita L. Rapid-onset opioids for the treatment of breakthrough cancer pain: two cases of drug abuse. *Pain Med.* 2014;15(5):758-61.
63. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(4):632-41.
64. Hunt G, Bruera E. Respiratory depression in a patient receiving oral methadone for cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(5):401-4.
65. Regnard C, Pelham A. Severe respiratory depression and sedation with transdermal fentanyl: Four case studies. *Palliat Med.* 2003;17(8):714-6.
66. Fishbain DA, Cutler RB, Cole B, Lewis J, Rosomoff RS, Rosomoff HL. Medico-legal rounds: Medico-legal issues and alleged breaches of "standards of medical care" in opioid rotation to methadone: A case report. *Pain Med.* 2003;4(2):195-201.
67. Oneschuk D, Bruera E. Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. *J Palliat Care.* 2000;16(2):50-4.
68. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med.* 2012;13(4):562-70.
69. Reddy A, Yennurajalingam S, de la Cruz M, Palla SL, Wang X, Kwon JH, Frisbee-Hume S, Bruera E. Factors associated with survival after opioid rotation in cancer patients presenting to an outpatient supportive care center. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(1):92-8.
70. Reddy A, Schuler US, de la Cruz M, Yennurajalingam S, Wu J, Liu D, Bruera E. Overall survival among cancer patients undergoing opioid rotation to methadone compared to other opioids. *J Palliat Med.* 2017;20(6):656-661.

La sustitución de un opioide por otro se basa fundamentalmente en la potencia analgésica relativa de cada opioide. La potencia de un fármaco corresponde a la dosis necesaria de dicho fármaco para conseguir un efecto determinado. Así pues, la potencia relativa analgésica indica la relación de dosis (ratio) requerida para que dos fármacos tengan la misma capacidad analgésica¹. En estos conceptos se basan las tablas equianalgésicas o tablas de ratios de conversión.

Se han analizado las diferentes tablas equianalgésicas publicadas a través de diferentes medios como aquellas publicadas por las compañías farmacéuticas sobre sus propios productos, las elaboradas por algunas sociedades científicas, así como las aparecidas dentro de materiales de formación y fuentes on-line². En las tablas analizadas se observa una gran variabilidad de los ratios de conversión entre ellas, no sólo entre distintos opioides, sino también entre cambios de vía de administración de un mismo opioide. Como ejemplo, los ratios de conversión entre morfina oral y morfina parenteral varía entre 2:1 hasta 6:1; o bien, el ratio de fentanilo transdérmico a morfina oral aparece descrito entre 25 µg:60 mg versus 25 µg:134 mg².

Otros estudios han mostrado la variabilidad existente entre las diferentes ratios calculadas y/o utilizadas por diferentes profesionales y diferentes disciplinas^{3,4}. Estos hallazgos son especialmente llamativos en las conversiones a fentanilo y metadona⁴.

Estos hallazgos han sido corroborados por una revisión sistemática elaborada European Palliative Care Research Collaboratio Group, donde tras analizar 31 estudios de manera cualitativa confirman la ausencia de evidencia respecto a la tablas de conversión en la práctica clínica⁵.

Las tablas de conversión entre opioides también se han visto reflejadas en el desarrollo de aplicaciones sanitarias para teléfonos móviles inteligentes ("smartphones"). Un estudio sobre las mismas nos alerta de que el 50% o más de las aplicaciones analizadas no había una implicación médica en su desarrollo o bien no citaban las referencias directas de las ratios de conversión. Tan sólo un 44% indicaban que la ratio de conversión a metadona dependía de la dosis del opioide previo. Así mismo, el estudio refleja la variabilidad entre las diferentes ratios empleadas⁶.

Las diferencias entre las ratios de conversión propuestas en las diferentes tablas equianalgésicas se atribuyen a diferentes factores. Entre ellos podemos mencionar: algunas ratios se basan en estudios antiguos, de dosis única o dolor agudo no diseñados para evaluar los ratios de conversión entre opioides; en otras ocasiones, las tablas o las ratios se han realizado sobre las opiniones de expertos; o bien, se ha elaborado en función de los hallazgos obtenidos en estudios realizados en pacientes no oncológicos y sin tener en cuenta la variabilidad clínica de los pacientes^{5,7}.

Al mismo tiempo, encontramos otras dificultades a la hora de utilizar las tablas equianalgésicas:

- El fármaco de referencia no es el mismo en las diferentes tablas (siendo el más habitual 10mg de morfina parenteral)¹.
- Se asume que el paso de un opioide a otro es igual en sentido contrario, así como el cambio de vía en una dirección o en otra. Encontramos p.e. que el ratio de conversión de morfina a hidromorfona es 5:1, pero de hidromorfona a morfina es 1 a 3,7.
- No se tiene en cuenta la equianalgesia cuando el fármaco ha llegado a su estado de equilibrio.
- No se incluyen las diferencias por edad, sexo o raza^{1,2,8}. Por ejemplo, en la raza caucásica existe una mayor actividad respecto a la población asiática de la isoenzima CYP2D6 del sistema P450 hepático. Dicha enzima interviene en la metabolización de diferentes opioides. Este hecho provoca que la potencia relativa entre las dos razas sea diferente⁹.
- Otro de los errores de las tablas de conversión es que no tienen presente la medicación concomitante que pueda tomar el paciente o la comorbilidad del mismo, sobre todo en aquellos casos en los que existe insuficiencia de órganos (por ejemplo, la insuficiencia renal en el caso de la morfina).
- Tampoco se han analizado la influencia que pudiera tener los aspectos subjetivos del dolor, como la experiencia previa a los opioides o factores psicológicos².
- La situación de pacientes con cáncer avanzado, su evolución clínica así como las fluctuaciones del dolor o el desarrollo de tolerancia dificultan el desarrollo de estudios con mayor calidad científica.

- Por último, la aparición de nuevas formulaciones de los opioides ya conocidos y sus formulaciones de liberación rápida o prolongada complica aún más si cabe este panorama.

Diversos trabajos alertan de las complicaciones que se pueden derivar de un uso incorrecto de las tablas de conversión, así como de utilizar tablas inadecuadas: aumento de la incidencia de neurotoxicidad inducida por opioides, depresión respiratoria o incluso el fallecimiento del paciente^{1,10}. Estas complicaciones pueden aparecer con mayor frecuencia en el caso de las rotaciones a metadona⁵.

Teniendo en cuenta este contexto, Mercadante y Bruera, proponen, pues, hablar más bien de ratio de conversión inicial más que de equianalgesia, pues en la práctica clínica este concepto no es posible de aplicar⁷.

Son necesarios estudios randomizados controlados, multicéntricos, no necesariamente ciegos y en los que los criterios de inclusión sean más uniformes¹¹.

Sin embargo, las diferencias existentes entre las distintas tablas de conversión no nos deben limitar el uso de la ROP en aquellos pacientes en los que esté indicado su uso. Tan sólo nos pone en alerta que esta maniobra no es un mero cálculo matemático⁷. Debemos de actuar con precaución. Hay que tener en cuenta los motivos del cambio: diferente si se rota por conveniencia, si es por dolor refractario, o en presencia de dolor mal controlado y efectos secundarios intolerables. Por este motivo es fundamental realizar una monitorización estrecha y realizar un ajuste personalizado de la dosis que requiera el paciente¹².

En este documento, proponemos una tabla actualizada de equivalencias basadas en los estudios existentes¹³, el consenso establecido en nuestra institución y la práctica clínica cotidiana (Ver APÉNDICE B).

Bibliografía

1. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: The science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):426-39.
2. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: Are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):409-17.
3. Syrmiss W, Good P, Wootton J, Spurling G. Opioid conversion ratios used in palliative care: is there an Australian consensus? *Intern Med J.* 2014;44(5):483-9.
4. Rennick A, Atkinson T, Cimino NM, Strassels SA, McPherson ML, Fudin J. Variability in Opioid Equivalence Calculations. *Pain Med.* 2016;17(5):892-898.
5. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: A systematic review. *Palliat Med.* 2011;25(5):504-15.
6. Haffey F, Brady RR, Maxwell S. A comparison of the reliability of smartphone apps for opioid conversion. *Drug Saf.* 2013;36(2):111-7.
7. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):304-15.
8. Zhou HH, Sheller JR, Nu H, Wood M, Wood AJ. Ethnic differences in response to morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54(5):507-13.
9. Yue QY, Svensson JO, Sjoqvist F, Sawe J. A comparison of the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in healthy chinese and caucasian extensive hydroxylators of debrisoquine. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31(6):643-7.
10. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med.* 2012;13(4):562-70.
11. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European palliative care research collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med.* 2011;25(5):494-503.
12. Gonzalez-Barboteo J, Trellis-Navarro J, Tuca-Rodriguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc).* 2010;135(13):617-22.
13. Treillet E, Laurent S, Hadjati Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res.* 2018;11:2587-2601.

PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA REALIZAR UNA ROTACIÓN DE OPIOIDES. CUIDADOS DE ENFERMERÍA

J. González-Barboteo, P. Izquierdo-Trigo, S. Llorens-Torromé

RECOMENDACIONES GENERALES

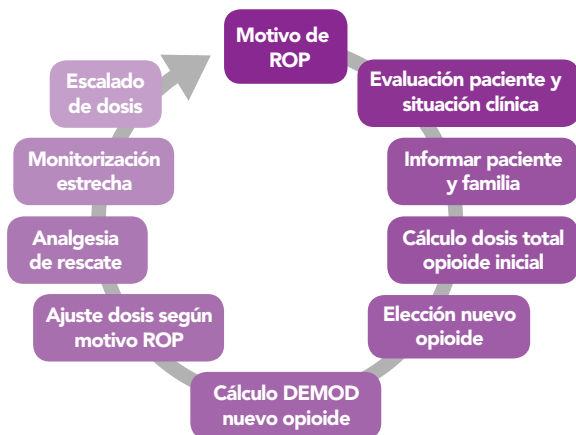
Como se ha comentado en capítulos previos, el desconocimiento de la técnica, el uso de tablas de equivalencias poco fiables y protocolos no contrastados han favorecido la aparición de riesgos y complicaciones en el uso inherente de la ROP¹. Por este motivo, a la hora de realizar una ROP, tenemos que tener en cuenta que el objetivo inicial de la misma es realizar el cambio de opioide con la mayor seguridad posible para el paciente. En este sentido se recomienda mantener siempre una actitud prudente y conservadora.

Exponemos a continuación una serie de recomendaciones generales, basadas en los protocolos propuestos en la literatura y en nuestra propia experiencia²⁻⁵:

- Conviene actuar según un protocolo establecido y conocido por los miembros del equipo, utilizando tablas de conversión basadas en el uso crónico de opioides (Figura 1). Es necesario seguir la misma tabla para los distintos cambios que se produzcan. Las tablas de conversión nos orientan sobre el cálculo de la dosis inicial del nuevo opioide^{6,7}.

Dado que las características de cada paciente y fármaco a emplear no son siempre parecidas, en caso de aplicar una tabla o recomendación no habitual en el equipo, se recomienda especificarlo claramente tanto en las órdenes médicas, así como en la historia clínica. Esta información es de gran utilidad en el caso que ocurran acontecimientos adversos y tengan que intervenir otros profesionales que no correspondan con el responsable habitual.

Figura 1. Procedimiento general para realizar una rotación de opioides



- Volvemos a repetir: el objetivo inicial de la rop es la seguridad del paciente. Por lo tanto, siempre es preferible iniciar por una dosis baja y titular posteriormente que comenzar por dosis altas.
- Tenemos que analizar los motivos por los cuáles hemos decidido realizar una ROP (toxicidad opioide, mal control del dolor, necesidad de cambio de vía de administración, factores económicos, entre otros). En función de estos factores seleccionaremos un fármaco u otro, su presentación y vía de administración, así como, si adoptamos una actitud más conservadora o algo más intensa.
- Hemos de evaluar de manera minuciosa al paciente y su situación clínica. Hemos de prestar atención a la edad, tratamientos concomitantes, condiciones médicas y psicosociales del enfermo, disponibilidad del opioide en el ámbito en el que trabajamos, vía de administración o formulación del fármaco. También tenemos que tener presente si la ROP se realiza en medio hospitalario o ambulatorio (tabla 1). Por otra parte, es relevante conocer las experiencias previas que ha tenido el paciente con otros opioides, así podremos conocer su tolerancia a los mismos y si existen miedos o reticencias a su uso.

Tabla 1. Situaciones clínicas y opioides recomendados

SITUACIONES CLÍNICAS	OPIOIDE	RECOMENDACIÓN
Insuficiencia renal	Morfina, hidromorfona	Precaución en pacientes con I.R. leve-moderada
	Oxicodona	Precaución en pacientes con I.R. moderada-severa
	Tapentadol	No recomendado su uso en pacientes con I.R. severa
	Metadona, fentanilo, buprenorfina	Se pueden utilizar en estas circunstancias sin necesidad de ajuste de dosis
Insuficiencia hepática	Fentanilo	Recomendado su uso
	Resto de opioides mayores	Precaución en pacientes con I.H. moderada-severa
	Metadona	Si bien algunos autores recomiendan su uso dado su eliminación por vía biliar y renal, en caso de I. hepática se recomienda precaución o evitar su uso por el aumento de riesgo de interacciones con otros fármacos.
Obstrucción intestinal/ Estreñimiento pertinaz	Fentanilo, metadona	Recomendado su uso
	Morfina, hidromorfona	No se recomienda su uso
Trastornos del ritmo cardíaco	Metadona	Ocasional prolongación del QT. Precaución en estas circunstancias o uso concomitante de fármacos que alteran el QT (ADT, quinidina, lidocaína y amiodarona). Se recomienda realizar ECG antes del cambio y tras unos días de titulación con MTD.
Disnea	Morfina	Fármaco de elección
	Fentanilo	En caso de no poder utilizar morfina o segunda elección
Tos	Morfina	Fármaco de elección
	Metadona	En caso de no poder utilizar morfina o segunda elección
Polifarmacia	Metadona, tapentadol, morfina, buprenorfina, fentanilo	Precaución en su uso con otros fármacos (ver apartados específicos)
	Tapentadol	Precaución con agentes serotoninérgicos (mirtazapina, ISRS, ADT)

Continuación tabla 1. Situaciones clínicas y opioides recomendados

SITUACIONES CLÍNICAS	OPIOIDE	RECOMENDACIÓN
Pacientes ancianos	Metadona	Su uso en pacientes ancianos en controvertido. No hay evidencia de que no esté indicado su uso en esta población.
Pacientes inmunodeprimidos	Buprenorfina	A diferencia de otros opioides, no ha presentado actividad inmunosupresora

I.R.=insuficiencia renal; I.H.= insuficiencia hepática; ECG= electrocardiograma; MTD= Metadona; ADT= antidepresivos tricíclicos.

- La información al paciente y a la familia es fundamental. Hay que explicar en qué consiste la ROP, los motivos de la misma, así como los aspectos a vigilar ante la aparición de posibles complicaciones, la posibilidad de empeoramiento transitorio del dolor y el uso de la medicación de rescate².
- Tenemos que calcular la dosis total diaria de opioide inicial. En este cálculo, hay que tener en cuenta la dosis basal diaria y también el consumo de dosis de rescate que ha requerido el paciente en las 24 horas previas al cambio. Esta nueva dosis será la dosis de partida para el cambio⁶.
- Seleccionamos el nuevo opioide en función de la evaluación clínica realizada.
- Calculamos la dosis equivalente de morfina oral diaria (DEMODO), basándonos en una tabla equianalgésica utilizada en nuestro ámbito. En nuestro hospital utilizamos la tabla ROP-ICO (Ver APÉNDICE B). Hemos de tener en cuenta las consideraciones del capítulo "Tablas de equianalgésia versus ratios de conversión".
- En función de la DEMODO calculamos la dosis del nuevo opioide con la tabla equianalgésica.
- Según la situación clínica del enfermo y/o el opioide al que vamos a rotar, se recomienda reducir entre un 25 ó 50% la dosis calculada. Esta reducción se realiza para evitar acontecimientos adversos no esperados provocados por la tolerancia parcial cruzada opioide y la va-

riabilidad individual, así como determinadas circunstancias de riesgo en el uso de opioides como pacientes ancianos, insuficiencia renal o hepática. Es aconsejable efectuar una reducción mayor en pacientes de edad avanzada, situaciones médicas de fragilidad o pacientes no caucásicos por ser más sensibles a los opioides. Si el cambio se realiza por cambio de vía de administración con el mismo opioide o la existencia de dolor muy severo sin efectos secundarios se puede realizar la conversión sin realizar esta reducción o con una disminución menor⁶⁻⁸. Tampoco es necesario realizar esta reducción al pasar a fentanilo transdérmico ya que en las equianalgesias establecidas para este fármaco ya va implícito una reducción⁷.

En el caso de rotar a MTD, dadas las características peculiares del fármaco, se plantean unos procedimientos diferentes, expuestos en el apartado *"Procedimientos específicos para la rotación entre distintos opioides"*.

- En caso de redondear, realizarlo siempre a la baja.
- A continuación, estableceremos la dosis diaria regular del nuevo opioide, dividiendo la dosis total diaria por el número de dosis al día, según la posología y la vía de administración del nuevo opioide.
- Conviene que todo este proceso esté supervisado por dos personas, para disminuir errores en los cálculos o en la transcripción a las órdenes médicas (Técnica del doble chequeo, entre médicos y entre personal de enfermería)
- Es fundamental pautar analgesia de rescate para el dolor episódico. Hay que considerar que durante el periodo de titulación del nuevo opioide, el dolor puede incluso empeorar en los primeros días, por lo que es preciso pautar la medicación de rescate. Se recomienda utilizar el mismo opioide en formulación de liberación inmediata para disminuir el riesgo de trabajar con tablas equianalgesicas ya de por sí poco precisas. En su defecto utilizar otro opioide de liberación inmediata (OLI)². Si bien depende del opioide a utilizar⁹, como regla general se establece que la dosis de rescate sea entre 5 y 15% de la dosis total diaria^{6-8, 10}.

- Posteriormente, hemos de realizar una monitorización estrecha del paciente, valorando tanto la eficacia analgésica como la presencia de efectos secundarios. Realizaremos un ajuste de dosis tras las primeras 24 horas, teniendo en cuenta la dosis basal diaria más la suma de todas las dosis extras en estas 24 horas.
- Escalado de dosis. Tras un tiempo en el que podamos considerar una dosis estable (4-5 vidas medias para las formulaciones de liberación rápida o 48-72 h en formulaciones retardadas) reajustar la dosis teniendo en cuenta la intensidad del dolor, farmacología del opioide y vía de administración. El incremento de dosis se puede realizar bien sumando las dosis extras de las últimas 24 h a la dosis basal o bien aumentar un 33% la dosis. La titulación se realizará hasta conseguir un buen control del dolor o aparición de efectos secundarios indeseables².
- Hay que mantener una monitorización continua y frecuente. Se debe seguir un estrecho seguimiento del paciente las primeras 72 h y durante los siguientes 7-14 días, momento en el cual se puede considerar que se ha conseguido un estado de equilibrio o *steady-state*.
- En el caso de aparecer nuevos efectos secundarios o persistencia de mal control del dolor, hemos de valorar intensificar el tratamiento sintomático de los efectos secundarios, reducir la dosis de opioide con optimización del tratamiento coadyuvante, utilizar técnicas anestésicas invasivas, terapias analgésicas no farmacológicas o valorar una nueva ROP.

El procedimiento general expuesto es el denominado "*stop and go*" en el que se cambio un fármaco por otro directamente¹¹.

Sin embargo, otros autores proponen rotaciones más progresivas y paulatinas en el tiempo, que quizás pudieran ser más adecuadas en pacientes con dolor crónico benigno¹² o bien cuando no se conocen bien la equivalencias entre los fármacos a emplear ya que según esta propuesta no es necesario utilizar tablas equianalgésicas. También podemos considerar este procedimiento en aquellas ROP donde se utilicen dosis muy altas de opioides (Tabla 2).

Tabla 2. Procedimiento de rotación progresiva (Adaptado de Webster y Fine¹²)

Pasos	Procedimiento
1º Paso	Reducir un 10-30% la dosis inicial del opioide original. Al mismo tiempo, iniciar el nuevo opioide a la dosis más baja recomendada para un paciente virgen de opioides o a la dosis más baja disponible según la formulación del nuevo fármaco.
2º Paso	Reducir de manera lentamente progresiva en torno a un 10-25% cada semana e incrementar la dosis del nuevo opioide un 10-20% basado en las necesidades clínicas y la seguridad. Un cambio completo de opioide, siguiendo estas recomendaciones puede llevar entre 3 y 4 semanas.
3º Paso	Administrar un opioide de liberación inmediata durante todo el proceso con el objetivo de evitar un incremento del dolor y/o el desarrollo de síntomas de síndrome de abstinencia.

En el caso de sustituir un OLI por otro de liberación lenta (OLP) y viceversa las podemos seguir las recomendaciones expuestas en la [tabla 3²](#)

Tabla 3. Procedimiento para sustituir un opioide de liberación inmediata (OLI) por un opioide de liberación prolongada (OLP) y viceversa. (Modificado de González-Barboteo et al²)**Sustitución de un OLI por un OLP**

1. Calcular la dosis total diaria de OLI
2. Calcular la dosis equianalgésica de OLP
3. Administrar el OLP. Durante las primeras 8-12 horas continuar administrando el OLI
4. Prescribir un opioide de liberación inmediata para el dolor irruptivo según las pautas generales.

Sustitución de un OLP por un OLI

1. Calcular la dosis total diaria de OLP
2. Calcular la dosis equianalgésica de OLI
3. Retirar el OLP. Iniciar el OLI a partir de las 8-12 horas tras la retirada del OLP.
4. Prescribir un opioide de liberación inmediata para el dolor irruptivo según las pautas generales.

LA ROP A NIVEL AMBULATORIO

Si bien a nivel cotidiano la ROP se realiza de forma frecuente en el ámbito ambulatorio, sin embargo existe poca literatura sobre cómo realizar este procedimiento de la mejor manera¹³⁻¹⁷. En este sentido, no existen unos criterios bien definidos que recomienden realizar una ROP en un entorno hospitalario frente una atención ambulatoria o domiciliaria. Sin embargo, en base a la experiencia clínica y buscando la seguridad del paciente, recomendamos no realizar la ROP a nivel ambulatorio en determinadas circunstancias como pueden ser los cambios realizados entre opioides a dosis altas (Tabla 4).

Tabla 4. Situaciones NO recomendadas para realizar una ROP de manera ambulatoria

Mal control del dolor que no responde a dosis altas de opioide.
Presencia de toxicidad severa (secundaria a opioides) como depresión respiratoria, delirium de difícil manejo domiciliario, entre otros.
Paciente sin cuidador efectivo.
Paciente sin acceso telefónico o facilidad de asistencia sanitaria.
Rotación a metadona*.
En caso de no poder asegurar una monitorización estrecha.
Realizar una ROP los días viernes, fines de semana o días de fiesta.
Situaciones clínicas o complicaciones médicas agudas concomitantes que aumente el riesgo de toxicidad.

**Se podría realizar en el ámbito domiciliario siempre por personal experto y cuando se puede garantizar un seguimiento estrecho.*

En aquellas circunstancias en las cuales vayamos a realizar una ROP de manera ambulatoria, debemos asegurar que el paciente pueda estar supervisado por un cuidador fiable^{6,7,18} que asegure la correcta administración de la medicación y al mismo tiempo que informe de los posibles acontecimientos adversos que puedan ocurrir. Este hecho es especialmente importante cuando se trata de pacientes ancianos o niños.

Como se ha comentado previamente, es fundamental informar adecuadamente al paciente y al cuidador del procedimiento, de los posibles efectos secundarios, así como de la posibilidad de empeoramiento del dolor durante los primeros días.

Se recomienda realizar una llamada telefónica de control en las primeras 24, así como posteriormente a las 72 horas, para evaluar la aparición de efectos secundarios y/o la necesidad de aumentar la dosis del nuevo opioide¹⁵.

Por otra parte, es aconsejable realizar una visita presencial una vez a la semana y acceso telefónico las 24 horas del día¹⁴.

Se ha planteado la idoneidad de realizar la ROP los lunes para tener la posibilidad de ajustar la dosis y controlar los posibles efectos secundarios por parte del equipo referente¹⁵. En este sentido no se recomienda realizar una ROP ambulatoria el viernes, salvo que se asegure un control y un seguimiento estrecho del paciente.

Existe poca literatura respecto al uso de la metadona de forma ambulatoria tanto como fármaco opioide de primera elección como para la realización de una ROP. Sin embargo, los datos descritos hasta el momento sugieren que utilizados por personal experto puede conseguir una buena eficacia en el control del dolor, así como en la mejora de algunos efectos secundarios como el estreñimiento sin aparición de acontecimientos adversos graves^{17,19,20}.

EL PAPEL DE ENFERMERÍA EN LA ROP

El personal de enfermería juega un papel primordial en el éxito de una ROP. Una formación específica, así como personal cualificado favorece una aplicación de la ROP más adecuada y segura^{21,22}.

A la hora de realizarse este procedimiento, las funciones de enfermería son las siguientes:

- **1. En la prescripción:**
 - Revisar con el médico referente la indicación de la ROP y el procedimiento a realizar.
 - El personal de enfermería debe conocer las tablas de conversión de ROP utilizadas en su medio.

- Confirmar el nuevo opioide, la dosis y la vía de administración así como el mantenimiento, modificación o retirada del resto de fármacos pautados.
 - Garantizar la disponibilidad del opioide pautado, así como que la vía de administración es posible y/o adecuada para el paciente.
 - Informar al paciente y a la familia del procedimiento que se va a llevar a cabo, resolviendo sus dudas y confirmando la información²³.
- **2. En la administración:**
 - Prepararemos el material tanto fungible como farmacológico para la administración de la nueva pauta.
 - En caso de administrar el opioide nuevo en perfusión ev. o sc., se han de vigilar las dosis, volúmenes, velocidad de administración y tiempo de duración del mismo. Se recomienda que el proceso de preparación de medicación, se realice mediante la Técnica del doble chequeo²⁴, en la que dos miembros del equipo de enfermería: preparan la medicación y confirman que todo el proceso es correcto. Además es conveniente comprobar en cada turno que no se han producido errores en la dosificación ni en la velocidad de administración.
 - Retirar el opioide inicial y administrar el nuevo opioide en el tiempo y dosis indicadas teniendo en cuenta la vida media del opioide a retirar y la del que iniciamos.
- **3. Seguimiento y registro**
 - Realizar una monitorización estrecha del paciente, vigilando la aparición de efectos secundarios a la ROP como son: somnolencia, alteración del patrón respiratorio, desorientación, lenguaje incoherente, alucinaciones, náuseas, vómitos, constipación, entre otros. Se recomienda realizar este seguimiento al menos una vez por turno de enfermería, así como registrarlo en la historia clínica.
 - Asegurar la administración y registro de la evolución del dolor, mediante escalas validadas así como el de la medicación de rescate requerida y de la efectividad de la misma, que serán la base de la posterior titulación. Hay que destacar que un alto

consumo de extras, en ocasiones indica los pródromos de un cuadro de delirium o puede estar relacionado con un problema concomitante (revisar vía de administración funcionante, retención aguda de orina, impactación fecal) sin tener relación con la rotación en sí.

- Informar al médico de cualquier incidencia que se produzca al respecto.

En el caso de pacientes ambulatorios, las funciones se basan principalmente en:

- Realizar una adecuada educación sanitaria tanto al paciente y la familia, explicando los aspectos previamente mencionados^{7, 13, 15}.
- Realizar un seguimiento del paciente, bien desde el punto de vista telefónico así como presencial en los casos que se considere.
- También, aportan un papel fundamental en la titulación de la dosis del nuevo opioide, instruyendo a la familia a realizar un adecuado registro de las necesidades analgésicas, así como de los efectos secundarios e identifican posibles riesgos a nivel de los cuidados domiciliarios¹⁵.
- La información al paciente y a la familia es fundamental. Hay que explicar en qué consiste la ROP, los motivos de la misma, así como los aspectos a vigilar ante la aparición de posibles complicaciones, la posibilidad de empeoramiento transitorio del dolor y el uso de la medicación de rescate²³.

Bibliografía

1. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med.* 2012;13(4):562-70.
2. Gonzalez-Barboteo J, Trellis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc).* 2010;135(13):617-22.
3. Tratamiento médico y con irradiación del dolor oncológico. ICO praxis [Internet]. L'Hospitalet de Llobregat: Institut Català d'Oncologia; 2009; cited 27-10-2012]. Available from: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/ICO/Professionals/Documents/Arxius/ICOpaxi_dolorCAST_revisat.pdf.
4. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(9):135-142.
5. Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res.* 2018;11:2587-2601.
6. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Sifaka I. Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature. *J Opioid Manag.* 2008;4(4):213-50.
7. Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: Conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(3):418-25.
8. De Santiago A, Bruera E. Rotación de opioides: Cuándo y cómo. *Med Pal (Madrid).* 2004;11(3):180-93.
9. Porta Sales J, Rodríguez Mesa D, Sala-Rovira C. Dolor. In: Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editors. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. 3ªed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2013. p. 41-110.
10. Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, Walker P, Hanson J, Bruera E. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer.* 1999 Jul;7(4):265-70.
11. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol.* 1999 Oct;17(10):3307-12.
12. Webster LR, Fine PG. Overdose deaths demand a new paradigm for opioid rotation. *Pain Med.* 2012 Apr;13(4):571-4.
13. Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M, Nadstawek J. Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: A prospective clinical trial. *Clin J Pain.* 2006 Nov-Dec;22(9):770-5.
14. Hernansanz S, Gutierrez C, Rubiales AS, Flores LA, del Valle ML. Opioid rotation to methadone at home. *J Pain Symptom Manage.* 2006 Jan;31(1):2-4.
15. Peng P, Tumber P, Stafford M, Gourlay D, Wong P, Galonski M, et al. Experience of methadone therapy in 100 consecutive chronic pain patients in a multidisciplinary pain center. *Pain Med.* 2008 Oct;9(7):786-94.

16. Sugimoto Y. Opioid rotation in the home medical care service. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009 Dec;36 Suppl 1:89-91.
17. Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Li Z, Calderon B, Palmer JL, et al. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer*. 2010 Jan 15;116(2):520-8.
18. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: Are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage*. 2009 Sep;38(3):409-17.
19. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *Oncologist*. 2016;21(8):981-7.
20. Reddy A, Schuler US, de la Cruz M, Yennurajalingam S, Wu J, Liu D, et al. Overall Survival among Cancer Patients Undergoing Opioid Rotation to Methadone Compared to Other Opioids. *J Palliat Med*. 2017;20(6):656-661.
21. Pepper E. Educational intervention for obstetrical nurses: Introducing intravenous fentanyl to the labour floor. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009;31(6):504-13.
22. Arnstein P., St. Marie B. Managing Chronic Pain with opioids: a call for change. *Nurse practitioner healthcare foundation*. 2010: 14(11):48-51.
23. Costell M., Thomson S., Aurelien J., Luc T., Patient opioid education: Research Shows Nurses' Knowledge of Opioids Makes a difference. *MedSurg Nursing* 2016;25(5):307-33
24. Baldwin, K. & Walsh, V. Doble revisión independiente para fármacos de alto riesgo: práctica esencial. *Nursing*. 2014 (Ed. Española), 31(6), 58-60.

PROCEDIMIENTOS ESPECÍFICOS DE ROTACIÓN ENTRE DISTINTOS OPIOIDES (DE "X" A "Y")

J. Julià, M. Álvaro, A. Calsina-Berna

Recientemente se han publicado revisiones donde se resumen los estudios que mencionan ratios de rotaciones de opioides^{1, 2}. En este apartado se resumen de forma secuencial los pasos a seguir para la mayoría de rotaciones entre un opioide y otro utilizadas en la práctica clínica. Como se ha indicado en el capítulo previo no existe un estándar validado de cómo realizar una rotación entre dos opioides diferentes; se ha planteado que a nivel de ratios de conversión lo ideal sería realizar la rotación utilizando los ratios observadas entre ambos fármacos. Sin embargo, dado que existe mayor evidencia en las rotaciones provenientes de morfina y sigue siendo el opioide con el que mayormente se comparan los otros³, la mayoría de los cambios aquí expuestos se hacen pasando primero de un opioide a morfina y de ésta al segundo opioide.

ROTACIONES DESDE MORFINA

De morfina a fentanilo

Aunque múltiples estudios han evaluado los resultados clínicos de la rotación de morfina oral a fentanilo transdérmico, escasos han sido los que han estudiado específicamente la relación de equivalencia en dolor oncológico en cáncer avanzado³.

Los ratios de conversión en los estudios de morfina oral (mg) a fentanilo transdérmico (mg) varían de 50-100:1⁴, 100:1^{1, 5, 6, 7} a 150:1⁸, siendo la ratio más referenciada de 100:1 y la más empleada en nuestro entorno. Dado que los parches de fentanilo están expresados en microgramos la ratio mg/mcg se obtendría de la siguiente manera: 1 mg=1000 mcg => la ratio morfina:fentanilo sería 100 (mg):1000 (mcg). Simplificando corresponde a morfina oral (mg)/fentanilo (microgramos) 1:10. Esta es la ratio que se utilizará en lo sucesivo a lo largo de este capítulo para las conversiones entre ambos fármacos.

El proceso de rotación se puede resumir en los siguientes pasos:

- Calcular la dosis total de morfina oral de liberación retardada en 24 horas y aplicar la ratio 1:10 para obtener la dosis total en 24 horas de fentanilo en microgramos.
- Dividir entre 24 para conocer la dosis horaria y ajustar a la posología del parche más cercana.
- Se recomienda administrar la última dosis de morfina de liberación retardada coincidiendo con la administración del parche de fentanilo transdérmico para cubrir las horas necesarias hasta conseguir niveles plasmáticos terapéuticos de fentanilo.
- En el caso de utilizar morfina oral de liberación inmediata se recomienda continuar administrando la dosis de morfina durante las siguientes 8 horas tras la colocación del parche de fentanilo.

Si la conversión es de morfina a fentanilo parenteral (endovenoso o subcutáneo) se realiza el mismo procedimiento. Se ha de tener en cuenta que en la conversión de fentanilo transdérmico a parenteral se recomienda aplicar una ratio de 1:1⁹. Para la conversión inversa, se recomienda la misma ratio de equivalencia de 1:1¹⁰:

- Calcular la dosis total de *morfina vía oral de liberación retardada* en 24 horas y aplicar la ratio 1:10 para obtener la dosis total en 24 horas de fentanilo en microgramos.
- Dado que la relación entre fentanilo transdérmico y parenteral es 1:1, la dosis obtenida previamente sería la dosis a administrar de manera parenteral cada 24 horas.
- Iniciar la perfusión de fentanilo a las 6-8 horas tras la última toma de morfina oral de liberación retardada.

En el caso de *morfina oral de liberación rápida* iniciar la perfusión de fentanilo en el momento que correspondería a la siguiente toma de morfina.

De morfina a oxicodona

La relación de equivalencia no es fácil de establecer dada la gran variabilidad en la biodisponibilidad vía oral de los dos fármacos. La biodisponibilidad oral de la oxicodona es mejor que la de la morfina, oscilando entre el 42 y el 87% (mientras que el rango

de biodisponibilidad para morfina es del 22 al 48%). Por tanto, la relación de equianalgesia puede variar de 1:1 a 1:2 según la capacidad de absorción de cada individuo. Esta relación podría diferir en también función de la dirección del cambio¹¹. Las ratios en la literatura de morfina oral-oxicodona oral varían de 1,33¹¹ a 1,5:1^{1,12}. Esta diferencia se explicaría por la tolerancia cruzada incompleta relacionada con el uso previo de opioide y la duración de su uso.

Vistos estos resultados parece razonable utilizar una ratio morfina oral/oxicodona oral de 1,5:1 asociada a medicación de rescate apropiada.

El proceso puede resumirse en los siguientes pasos:

- Calcular la dosis total de morfina vía oral de liberación retardada en 24 horas y aplicar la ratio 1,5:1 para obtener la dosis total en 24 horas de oxicodona en miligramos.
- Si se administra oxicodona de liberación retardada, repartir la dosis resultante entre 2 tomas (cada 12 horas) y ajustar a la posología de comprimido más cercana.
- Si se administra oxicodona de liberación rápida, repartir la dosis resultante en 6 tomas (cada 4 horas) y ajustar a la posología más cercana.
- En el momento de la toma en el que se realizará el cambio, se recomienda sustituir la administración de morfina por la administración de oxicodona.
- En caso de cambiar de morfina de liberación rápida a oxicodona de liberación prolongada, se recomienda administrar una dosis de morfina oral junto con la primera toma de oxicodona, y continuar administrando morfina durante las primeras 8 horas.

De morfina a metadona

Se han publicado diferentes ratios de conversión de morfina a metadona considerando la dosis previa de morfina utilizada, la razón del cambio o la vía de administración. La edad no parece ser un factor independientemente relacionado¹³ a pesar que en algún estudio se menciona¹⁴. En la mayoría de estudios se apreció en una relación entre la dosis de morfina utilizada y la ratio final de cambio a metadona¹⁵.

La ratio de conversión varía entre 5:1 y 10:1, siendo la ratio mediana de 8,25:1 en una revisión sistemática de las ratios de equivalencia utilizadas¹⁶. El motivo del cambio (dolor no controlado o efectos secundarios) influyó en la ratio del cambio en una cohorte de pacientes que fueron rotados de morfina a metadona. Fue menor la ratio en los pacientes rotados por efectos secundarios que en los cambiados por dolor no controlado¹⁷. No se apreciaron diferencias de ratio entre dolor neuropático y no neuropático en un estudio retrospectivo¹⁸. Una aproximación prudente a la relación de equianalgesia entre morfina oral y metadona oral es la propuesta por Ripamonti y cols.¹⁹ en el que se aplica una ratio de conversión diferente según la dosis previa de morfina y es el abordaje que más se emplea en nuestro entorno.

Es extremadamente importante personalizar la dosis del fármaco dada la gran variabilidad de ratios de equivalencia.

Recientemente se ha publicado un estudio donde se resumen los distintos procedimientos de conversión de morfina a metadona que aparecen en la literatura¹, tal y como se puede ver en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Algunos métodos de conversión de morfina a metadona publicados en la literatura. Modificado de Schuster y cols¹

Método Ripamonti y cols.¹⁹	
DEMOPD previa (mg/día)	Ratio
30-90	4:1
90-300	8:1
>300	12:1

Se para el primer opioide y se calcula la dosis de metadona a administrar en base a las ratios citadas y se divide en 3 tomas

Continuación tabla 1

Método progresivo de Poulin^{58*}

Se administra el primer opioide a una dosis un 50% inferior a la previa en el primer día de rotación y se administra la metadona a la dosis equivalente (siguiendo las ratios de Ripamonti y cols descritas previamente) del 50% reducido. En el segundo día se administra un 25% de la dosis del primer opioide junto la metadona. El tercer día de rotación se suspende el primer opioide. Se ajusta la dosis de metadona en función de la respuesta al dolor.

Método del cambio en 3 días o método de Edmonton^{18,22*}

DEMOPD previa	Ratio	Procedimiento
< 300 mg/ día	Ratio 10:1	1 ^{er} Día: Disminuir 30-50% opioide previo y MTD cada 8h vo 2 ^o Día: disminuir un 30-50% opioide previo y aumentar MTD si persiste dolor 3 ^{er} Día: retirar opioide previo y mantener MTD/8 h y uso de rescate 10% dosis total diaria
>300 mg/ día	Ratio 12:1	

Modelo alemán⁵⁹

El primer opioide se suspende bruscamente y se reemplaza inicialmente con una dosis de 5 a 10 mg de metadona oral cada 4 h. La dosis se ajusta según sea necesario y, después de 72 h, el intervalo entre dosis se incrementa a 8 h. La cantidad dada cada vez se mantiene sin cambios.

Continuación tabla 1

Método de Ayorinde y Bridge⁶⁰ (similar al método Ripamonti)

DEMODO previa (mg/día)	Ratio
<100	3:1
100-300	5:1
300-600	10:1
600-800	12:1
800-1000	15:1
>1000	20:1

Se para el primer opioide y se calcula la dosis de metadona a administrar en base a las ratios citadas y se divide en 3 tomas

Método Friedman¹⁴

DEMODO (mg/día)	Edad	Proporción de metadona
<1000	<65 años	10%
<1000	>65 años	5%
1000-2000	Cualquiera	5%
>2000	Cualquiera	3%

La proporción de DEMODO en metadona se divide en varias dosis de metadona al día

Continuación tabla 1

Método Ad libitum⁶¹

DEMODO (mg/día)	Dosis de metadona
≤ 300	Cada dosis de metadona corresponde a 1/10 de la DEMODO
>300	Cada dosis de metadona corresponde a 30 mg

El primer opioide se suspende bruscamente y se reemplaza por 1/10 de la dosis equivalente de metadona (dosis máxima por toma de 30 mg). Se administra la dosis de metadona cada vez que el paciente tenga una crisis de dolor. El intervalo entre dosis no es inferior a 3 h, dependiendo del dolor, hasta un máximo de 30mg /día. En el día 6, la dosis que debe administrarse cada 6 h o cada 12 h se calcula a partir del consumo total de los 2 días anteriores. Este sistema podría ser útil cuando es difícil establecer unas ratios de conversión adecuadas o entre fármacos que se desconocen las ratios de conversión con metadona.

Titulación en pacientes ambulatorios⁶²

Este sistema consistiría en la administración concomitante del primer opioide junto con una dosis de 5 mg de metadona cada 4 h. La metadona se incrementa en 5 mg por dosis cada 3 días hasta lograr una analgesia adecuada. Solo entonces se reduce el opioide de primera línea en 1/3 y la cantidad de metadona aumenta cuando es necesario. La reducción adicional del opioide de primera línea y la posterior titulación de la dosis de metadona se producen a lo largo de un período de tiempo variable.

DEMODO= dosis equivalente de morfina oral diaria; MTD= metadona; mg=miligramos

*Los métodos de sustitución progresivos están recomendados en aquellas circunstancias en las que las dosis del opioide inicial son elevadas o en pacientes frágiles o existe un elevado riesgo de interacciones farmacológicas con metadona.

El procedimiento de la conversión que recomendamos se resume en los siguientes pasos. De todas maneras hay que tener en cuenta la situación clínica del paciente y las dosis de morfina en el momento de elegir un procedimiento u otro.

Utilizando el sistema empleado por Ripamonti, el procedimiento sería el siguiente:

- Calcular la dosis de morfina vía oral en 24 horas y dividir entre 4, 8 o 12, en función de la dosis total que recibe el paciente para obtener la dosis total diaria de metadona en miligramos.
- Repartir la dosis resultante en 3 tomas y administrarlas cada 8 horas. En caso de fragilidad del paciente (especialmente insuficiencia hepática) pueden espaciarse las dosis de metadona cada 12 horas.
- Se recomienda utilizar fármacos de liberación rápida y vida media más corta como morfina o fentanilo durante la fase de titulación como medicación de rescate. Una vez conseguido un buen control del dolor, pasado el periodo de steady state y ausencia de efectos secundarios atribuibles a metadona, se podría plantear pautar metadona como medicación de rescate. En este caso se recomienda pautar 1/6 de la dosis total diaria²⁰.
- Se recomienda ajustar las dosis de metadona en base a las necesidades de rescates cada 72 horas y continuar observando el paciente estrechamente durante las dos primeras semanas del cambio mientras se alcanza el estado de equilibrio.
- En el caso de aparecer efectos secundarios como somnolencia, diaforesis, náuseas o vómitos, disminuir un 1/3 la dosis total diaria de metadona y repartir cada 12 horas.
- En pacientes ancianos puede que requieran ajustes posteriores, pudiéndose administrar la metadona cada 24 horas.

El cambio de morfina a metadona se ha realizado de manera rápida (stop and go) o bien de forma gradual (cambio de un tercio de la dosis durante 3 días consecutivos)²¹. El único estudio que comparó los dos métodos de cambio sugirió una mayor seguridad y efectividad para el cambio gradual en una población de pacientes con enfermedad avanzada, insuficiencia orgánica y tratados con

altas dosis de opioide (morfina u oxidodona)²². Se debe tener en cuenta además el alto potencial de interacciones farmacológicas que posee la metadona²³.

La relación de equivalencia entre la metadona parenteral y la oral se describe específicamente en el capítulo de "Cambio de vía de administración". Algunos trabajos^{24, 25} señalan una equivalencia oral: parenteral de 2:1. Lossignol y cols. utilizaron la conversión 3:1²⁶, mientras que otros recomiendan la proporción 1:0,8^{27, 28}, siendo esta última ratio la más empleada en nuestro entorno. Tal y como se justifica en el capítulo mencionado, a favor de este último argumento está el hecho de que por vía parenteral la metadona elude el primer metabolismo en la mucosa intestinal, pero dada su alta liposolubilidad alcanza niveles plasmáticos elevados también por vía oral. Otro argumento a favor de esta equivalencia más conservadora es el riesgo que acumulación de metadona y los efectos tóxicos que de ello se pueden derivar.

De morfina a buprenorfina transdérmica

La relación de equivalencia ha resultado ser variable en los estudios que han analizado la conversión. En estudios basados en la formulación sublingual de buprenorfina se estableció una relación de equivalencia de 60:1-100:1 (morfina mg: buprenorfina mg)²⁹, mientras que un estudio retrospectivo en que la mayoría de pacientes estaban tratados con dosis superiores a 120 mg de morfina al día mostraron una relación de equivalencia entre 75:1 y 115:1³⁰. En 4 pacientes con dolor neuropático las relaciones de equivalencia fueron de 100:1³¹. Sin embargo, la referencia más aceptada es la de 75:1 entre morfina oral y buprenorfina transdérmica^{32, 33} y es la que se menciona en una reciente revisión sistemática¹. Dado que los parches de buprenorfina están expresados en microgramos, la ratio morfina mg/buprenorfina mcg se obtendría de la siguiente manera: 1 mg=1000 mcg \geq la ratio morfina:buprenorfina sería 75 (mg):1000 (mcg). Simplificando $1000/75=13,3$ (redondeado a 14). Así la ratio correspondiente morfina oral (mg)/buprenorfina (microgramos) sería 1:14. Esta es la ratio que se utilizará en lo sucesivo a lo largo de este capítulo para las conversiones entre ambos fármacos.

El proceso de cambio se resume en los siguientes pasos:

- Calcular la dosis de *morfina oral de liberación retardada* en 24 horas y aplicar la relación de equivalencia 1:14.
- Dividir el resultado entre 24 para obtener la dosificación horaria de microgramos de buprenorfina y administrar el parche de dosis más cercana.
- Se recomienda administrar la última dosis de morfina de liberación retardada coincidiendo con la administración del parche de buprenorfina transdérmica para cubrir las horas necesarias hasta conseguir niveles plasmáticos terapéuticos de buprenorfina.
- En caso de cambiar de *morfina de liberación rápida*, se recomienda continuar administrando morfina al menos durante 8 horas más tras la colocación del parche de buprenorfina.

De morfina a hidromorfona

Un estudio retrospectivo de práctica clínica mostró alta variabilidad en las ratios de cambio entre pacientes, así como diferencia según la dirección del cambio: 5,33:1 de morfina a hidromorfona, mientras que fue 3,6:1 de hidromorfona a morfina³⁴. La ratio más propuesta de morfina oral a oxycodona oral es 5:1^{1, 35, 36}. Así, se propone una relación de 5:1 de morfina a hidromorfona y de 3,7 a 1 para el cambio inverso.

Este fenómeno podría explicarse por tolerancia cruzada incompleta o por la presencia de metabolitos activos del opioide previo que influyesen en las necesidades de analgesia³⁷.

El procedimiento de cambio se puede resumir en los siguientes pasos:

- Calcular la dosis total de *morfina vía oral de liberación prolongada* en 24 horas y dividir entre 5 para obtener la dosis total en 24 horas de hidromorfona en miligramos y ajustar a la posología más cercana.
- En nuestro entorno la formulación disponible de hidromorfona es de liberación sostenida de administración una vez cada 24 horas o cada 12 horas.

- En el momento de la toma en que se realizará el cambio, se recomienda sustituir la administración de morfina por la administración de hidromorfona.
- En caso de cambiar de *morfina de liberación rápida*, se recomienda continuar administrando morfina al menos durante 8 horas más tras la administración del comprimido de hidromorfona.

De morfina a tapentadol

No existen estudios diseñados específicamente para conocer la ratio de equianalgesia entre morfina y tapentadol sobre paciente oncológico avanzado con dolor. Los trabajos realizados para conocer la efectividad de tapentadol en dolor crónico se han realizado principalmente en dolor no oncológico y comparando tapentadol con oxicodona mayoritariamente. Dichos trabajos utilizaron una ratio de equivalencia de 1:5 (oxicodona cinco veces más potente)³⁸⁻⁴⁰. De esta ratio se desprendió (también basándose en estudios en animales) una ratio de equivalencia de 1:2,5 entre morfina y tapentadol⁴¹.

Pero posteriormente un ensayo abierto fase III en pacientes con dolor oncológico evaluó la eficacia y seguridad de la rotación a tapentadol en pacientes con dolor bien controlado con la analgesia previa utilizando la ratio⁴²:

- Tapentadol-oxicodona 5:1
- Tapentadol-morfina 3.3:1

Con este estudio se obtuvo buena respuesta analgésica y menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal. Por ello, aconsejamos la ratio tapentadol-morfina 3.3:1.

El procedimiento del cambio sería similar al de hidromorfona u oxicodona de administración cada 12 horas.

ROTACIONES DESDE FENTANILO TRANSDÉRMICO

En este apartado se considerarán las rotaciones desde fentanilo transdérmico al resto de opioides. Para la conversión desde fentanilo parenteral a fentanilo transdérmico deben tenerse en cuenta las dos siguientes consideraciones:

- En el momento de calcular el paso desde las infusiones continuas parenterales dividir entre 24 para obtener la dosis horaria de fentanilo.
- La relación de equianalgesia entre las vías parenteral y oral es:
Fentanilo parenteral 1 μg \approx fentanilo transdérmico 1 μg

De fentanilo transdérmico a morfina vía oral

En base a las relaciones de equianalgesia recomendadas entre morfina y fentanilo citadas en este manual, se recomienda el siguiente proceso para la conversión de fentanilo a transdérmico a morfina vía oral:

- Multiplicar la dosis por hora de fentanilo por 24 para obtener la dosis total diaria de fentanilo en microgramos. Dividir entre 10 para obtener la dosis total de morfina en miligramos 24 horas.
- Repartir la dosis entre 6 para administrar *morfina de liberación rápida* y ajustar a la posología más cercana o entre 2 para administrar *morfina de liberación prolongada* y ajustar a la posología más cercana.
- Se recomienda administrar la primera dosis de morfina al menos unas 6-8 horas después de retirado el parche de fentanilo transdérmico para minimizar el riesgo de sobredosificación si el dolor está controlado.

De fentanilo transdérmico a oxycodona oral

No se han identificado estudios diseñados al efecto de conocer la ratio de equianalgesia entre oxycodona y fentanilo. Un estudio japonés describió la rotación directa de fentanilo a morfina u oxycodona en 76 pacientes con cáncer avanzado y terminal con el objetivo de conocer factores predictivos de necesitar dosis mayores de las esperadas de fentanilo. La ratio de conversión utilizada fue de 15:1⁴³. Se recomien-

da aplicar las relaciones de equivalencia conocidas entre fentanilo y morfina y entre morfina y oxycodona para calcular las dosis equivalentes entre fentanilo transdérmico y oxycodona, asumiendo que la dosis resultante supone una aproximación y el paciente precisará monitorización estrecha durante el proceso de cambio⁴⁴.

El proceso de cambio se puede resumir en los siguientes pasos:

- Multiplicar la dosis por hora de fentanilo por 24 para obtener la dosis total diaria de fentanilo en microgramos. Dividir entre 10 para obtener la dosis total de morfina en miligramos 24 horas.
- Dividir entre 1.5 para obtener la dosis total día de oxycodona en miligramos.
- Repartir la dosis entre 6 para *administrar oxycodona de liberación rápida* y ajustar a la posología más cercana o entre 2 para administrar *oxycodona de liberación prolongada* y ajustar a la posología más cercana.
- Se recomienda administrar la primera dosis de oxycodona al menos unas 6-8 horas después de retirado el parche de fentanilo transdérmico para minimizar el riesgo de sobredosificación si el dolor está controlado.

De fentanilo transdérmico a metadona

En un estudio abierto no controlado se describió que la conversión de fentanilo transdérmico a metadona oral en 2 pasos (cálculo de la dosis equivalente de morfina (ratio 1:100) y posteriormente cálculo de la equivalencia a metadona (ratio 1:5 o 1:10 en función de las dosis) fue segura y efectiva⁴⁵. La metadona oral se inició entre 8 y 24 horas después de retirado el parche de fentanilo en función de la dosis de este último. En otro estudio abierto no controlado se utilizó una ratio fija de 1:20 entre fentanilo y metadona (y viceversa), que fue descrita como segura y efectiva en una serie prospectiva de 25 pacientes⁴⁶. En otros trabajos no controlados la ratio final fue de 1:17. La ratio de conversión a metadona no se relacionó con la dosis previa de fentanilo en estos estudios⁴⁷.

Teniendo en cuenta la escasa evidencia que existe en el procedimiento para realizar el cambio de fentanilo transdérmico y metadona oral, la dificultad del manejo de ésta última proponemos dos opciones en base a la experiencia publicada y la experiencia en nuestro entorno⁴⁸:

Opción A:

Para la conversión de fentanilo transdérmico a metadona oral una opción es realizar una doble rotación⁴⁸. El proceso que se resume a continuación:

- Pasar primero de fentanilo transdérmico a morfina oral (tal y como se ha explicado previamente).
- A partir de morfina oral diaria, calcular la dosis de metadona oral o parenteral siguiendo las recomendaciones dadas en el apartado "De morfina a..."
- Se comienza la primera toma de metadona oral a las 8 horas tras la retirada del parche de fentanilo.

Opción B:

Para la conversión de fentanilo a metadona puede seguirse el proceso que se resume a continuación:

- Calcular la dosis total diaria de fentanilo y dividir entre 20 para obtener la dosis diaria de metadona por vía oral. Dividir la dosis en tres tomas.
- Se recomienda administrar la primera dosis de metadona vía oral coincidiendo con la retirada del parche de fentanilo.

De fentanilo endovenoso a metadona parenteral

Para este cambio recomendamos realizar una doble rotación pasando por morfina oral. Sin embargo, en la literatura existe un trabajo de Santiago-Palma y col.⁴⁹ en el que en base a un análisis prospectivo de 18 pacientes determinan que la relación entre fentanilo ev y metadona ev es 25 mcg/h. = MTD 0,1 mg/h.

De fentanilo transdérmico a buprenorfina transdérmica

Han sido escasos los estudios que han abordado la rotación de fentanilo transdérmico a buprenorfina transdérmica. De ellos se desprende que la relación de equianalgesia entre los dos fármacos corresponde a una ratio de 1:1,3-1:1,4 (fentanilo 0,6 mg \approx buprenorfina 0,8) y que esta relación podría ser diferente según el sentido del cambio^{31-33, 50}.

Para la conversión se propone el siguiente proceso:

- Convertir la dosis del parche de fentanilo al de buprenorfina multiplicando por 1.3 y ajustar a la posología del parche de buprenorfina más cercana.
- Sustituir el parche de fentanilo por el de buprenorfina.

De fentanilo transdérmico a hidromorfona

No se han identificado estudios que hayan analizado la conversión directa entre fentanilo transdérmico e hidromorfona. En los trabajos que se han analizado conversiones a hidromorfona se han utilizado dosis equivalentes de morfina para la conversión desde otros opioides⁴⁷.

Para la conversión se propone el siguiente proceso:

- Multiplicar la dosis por hora de fentanilo por 24 para obtener la dosis total diaria de fentanilo en microgramos. Dividir entre 10 para obtener la dosis total de morfina en miligramos 24 horas.
- En segundo lugar calcular la dosis correspondiente de hidromorfona dividiendo entre 5 para obtener la dosis diaria de hidromorfona.
- Se recomienda administrar la primera dosis de hidromorfona vía oral unas 6-8 horas después de retirado el parche de fentanilo transdérmico para minimizar el riesgo de sobredosificación.

ROTACIONES DESDE OXICODONA

De oxycodona a morfina

Tal y como se ha comentado en el apartado referente a la rotación de morfina a oxycodona, la dirección del cambio podría influir en la ratio de equivalencia entre oxycodona y morfina^{11,12}. Se recomienda utilizar la prudente relación de equivalencia de 1,5:1 entre oxycodona y morfina³.

Para el cambio puede procederse como se indica a continuación:

- Calcular la dosis total de oxicodona vía oral en 24 horas y multiplicar por 1,5 para obtener la dosis total en 24 horas de morfina en miligramos.
- Si se administra *morfina de liberación sostenida*, repartir la dosis resultante entre 2 tomas (cada 12 horas) y ajustar a la posología de comprimido más cercana.
- En el momento de la toma en que se realizará el cambio, se recomienda sustituir la administración de oxicodona por la administración de morfina. Esta actuación es la misma en caso de sustituir oxicodona de liberación rápida por morfina de liberación rápida.
- En caso de cambiar de *oxicodona de liberación rápida a morfina de liberación retardada*, se recomienda continuar administrando oxicodona al menos durante 8 horas más tras la administración del comprimido de morfina.

De oxicodona a fentanilo transdérmico

Para el cambio de oxicodona a fentanilo no se han identificado estudios que analicen la ratio de equivalencia. Se recomienda calcular el cambio realizando el paso intermedio de conversión a morfina.

El proceso sería el siguiente:

- Calcular en primer lugar la dosis total de morfina en 24 horas multiplicando la dosis diaria de oxicodona por 1.5. Convertir el resultado a microgramos de fentanilo multiplicando por 10.
- Dividir entre 24 para conocer la dosis horaria de fentanilo y ajustar al parche más cercano.
- Se recomienda colocar el parche de fentanilo transdérmico unas 6-8 horas después de la administración de la última dosis de oxicodona de liberación sostenida para minimizar el riesgo de sobredosificación.
- En caso de cambiar de *oxicodona de liberación rápida a fentanilo transdérmico*, se recomienda continuar administrando oxicodona al menos durante 8 horas más tras la colocación del parche de fentanilo.

De oxicodona a metadona

En 2012 se publicó un estudio en el que se establece una ratio oxicodona/metadona 3,3:1⁵¹. De todas formas, se propone para el cambio de oxicodona oral a metadona calcular en primer lugar la dosis total de morfina en 24 horas y posteriormente aplicar el cambio a metadona.

Por tanto, puede procederse según se indica:

- Calcular la dosis diaria de morfina multiplicando por 1,5 la dosis total de oxicodona diaria.
- Aplicar las relaciones de equivalencia descritas en el apartado de este manual correspondiente a la rotación de morfina a metadona.

De oxicodona a hidromorfona

Aunque no se han identificado estudios diseñados al efecto de conocer la ratio de equianalgesia entre oxicodona e hidromorfona, existen algunos estudios que han comparado la eficacia de estos dos fármacos en dolor crónico oncológico, con una relación de equivalencia de 4:1 entre oxicodona e hidromorfona de liberación sostenida (no OROS®) para una efectividad y seguridad similares.

En la revisión realizada por profesionales de la EAPC (2012), proponen la ratio de conversión oxicodona:hidromorfona 4:1 (basada en la revisión de 2011 de Mercadante y Caraceni)⁴⁷.

En otra revisión reciente se propone también la ratio 4:1 entre oxicodona oral e hidromorfona oral¹.

En esta rotación también planteamos dos opciones:

Opción A:

Para la conversión de oxicodona oral a hidromorfona oral una opción es realizar una doble rotación. El proceso que se resume a continuación:

- Pasar primero de oxicodona oral a morfina oral, calculando la dosis total de morfina en 24 horas multiplicando la dosis total de oxicodona diaria por 1,5.

- A partir de morfina oral diaria, calcular la dosis de hidromorfona oral o parenteral siguiendo las recomendaciones dadas en el apartado "De morfina a..."
- En el momento de la toma en que se realizará el cambio, se recomienda sustituir la administración de oxicodona por la administración de hidromorfona.
- En caso de cambiar de *oxicodona de liberación rápida a hidromorfona*, se recomienda continuar administrando oxicodona durante 8 horas más tras la administración de la primera dosis de hidromorfona.

Opción B:

El proceso del cambio se resume en los siguientes pasos:

- Calcular la dosis total de oxicodona vía oral en 24 horas y dividir entre 4 para obtener la dosis total en 24 horas de hidromorfona en miligramos. Ajustar a la posología de comprimido más cercana.
- En el momento de la toma en que se realizará el cambio, se recomienda sustituir la administración de oxicodona por la administración de hidromorfona.
- En caso de cambiar de oxicodona de liberación rápida a hidromorfona, se recomienda continuar administrando oxicodona durante 8 horas más tras la administración de la primera dosis de hidromorfona.

De oxicodona a buprenorfina

Para el cambio de oxicodona a buprenorfina no se han identificado estudios que analicen la ratio de equivalencia. Se recomienda calcular el cambio realizando el paso intermedio de conversión a morfina según el siguiente proceso:

- Calcular en primer lugar la dosis total de morfina en 24 horas multiplicando la dosis total de oxicodona diaria por 1.5.
- Aplicar la relación de equivalencia 1:14 y multiplicar, la dosis total de morfina diaria por 14 para obtener la dosis de buprenorfina en microgramos.

- Dividir el resultado entre 24 para obtener la dosificación horaria de microgramos de buprenorfina y administrar el parche de dosis más cercana.
- Se recomienda administrar la última dosis de oxycodona de liberación retardada coincidiendo con la administración del parche de buprenorfina transdérmica para cubrir las horas necesarias hasta conseguir niveles plasmáticos terapéuticos de buprenorfina.
- En caso de cambiar de *oxycodona de liberación rápida a buprenorfina transdérmica*, se recomienda continuar administrando oxycodona al menos durante 8 horas más tras la colocación del parche de buprenorfina.

Oxycodona a tapentadol

En el estudio de Imamaka y cols.⁴ donde se analiza la eficacia de rotación a tapentadol en el dolor crónico oncológico en pacientes ya tratados con un opioide mayor, se propone una ratio de conversión de oxycodona a tapentadol 1:5.

ROTACIONES DESDE METADONA

Es una rotación posible, en general poco utilizada. Algunos estudios mencionan la necesidad posterior de volver a metadona⁵².

De metadona a morfina

Se concluye de la evidencia publicada que la rotación de opioides muestra direccionalidad en algunos casos y que las relaciones de equivalencia al no ser recíprocas son difícilmente previsible para rotaciones inversas⁵³. Esto es así en la rotación de metadona a morfina que, en la poca experiencia publicada, muestra diferencias con el proceso recíproco. En un pequeño estudio retrospectivo se realizó el cambio de metadona a morfina en base a una ratio de 1:10, siendo la ratio final de conversión una vez estabilizado el dolor de 1:5,2. No se observó relación entre las dosis de metadona y la dosis final de morfina⁵⁴. En otro trabajo retrospectivo se convirtió metadona a varios opioides expresándose el resultado de la conversión en una ratio metadona/morfina de 1:4.7⁵⁵. Por tanto, la rotación

desde metadona debe realizarse en casos cuidadosamente seleccionados y bajo una vigilancia aún mayor del paciente dada la poca experiencia al respecto.

Para realizar el cambio de metadona a morfina se recomiendan los siguientes pasos:

- Calcular la dosis total de metadona en 24 horas, multiplicar por 5 y repartir en 2 o 6 tomas en función de si se administra morfina de liberación sostenida o normal.
- Administrar la primera toma de morfina sustituyendo la correspondiente de metadona.
- Si se precisa convertir desde metadona por vía parenteral a vía oral multiplicar la dosis total en 24 h por 1,20.

De metadona a fentanilo transdérmico

En un estudio de Mercadante y cols. se describieron una serie de 7 rotaciones de metadona a fentanilo transdérmico en base a una equivalencia de 1:20. Dado que fue necesario aumentar las dosis en los días siguientes al cambio, las dosis finales correspondieron a una ratio de equianalgesia de 1:13⁴⁶. En esta situación también se plantean dos opciones:

Opción A:

Para la conversión de oxicodona oral a hidromorfona oral una opción es realizar una doble rotación. El proceso que se resume a continuación:

- Pasar primero de oxicodona oral a morfina oral, calculando la dosis total de morfina en 24 horas multiplicando la dosis total de oxicodona diaria por 1,5.
- A partir de morfina oral diaria, calcular la dosis de hidromorfona oral o parenteral siguiendo las recomendaciones dadas en el apartado "De morfina a..."
- En el momento de la toma en que se realizará el cambio, se recomienda sustituir la administración de oxicodona por la administración de hidromorfona.
- En caso de cambiar de *oxicodona de liberación rápida a hidromorfona*, se recomienda continuar administrando oxicodona durante 8 horas más tras la administración de la primera dosis de hidromorfona.

Otras rotaciones desde metadona

Dada la ausencia de datos publicados respecto a rotaciones de metadona a otros opioides, se recomienda aplicar los pasos para calcular la dosis de morfina equivalente según los apartados descritos previamente y posteriormente aplicar los cálculos para convertir la dosis de morfina al opioide deseado.

ROTACIONES DESDE BUPRENORFINA

De buprenorfina a morfina

Existe escasa evidencia al respecto ya que los pocos trabajos que analizan la relación de equivalencia entre ambos opioides se basan en la rotación de morfina a buprenorfina. De todas formas se concluye que la ratio de 1:75 es válida para la conversión⁴⁷.

Para la conversión se recomienda:

- Multiplicar la dosis horaria de buprenorfina por 24 para conocer la dosis total diaria en microgramos.
- Dividir entre 14 para conocer la dosis diaria de morfina en miligramos y dividir en 2 o 6 tomas según se prefiera liberación prolongada o rápida.
- Se recomienda retirar el parche de buprenorfina unas 6 horas antes de la administración de la primera dosis de morfina.

De buprenorfina a fentanilo transdérmico

La relación de equivalencia podría ser diferente a la propuesta en el cambio recíproco según el trabajo de Aurilio³², situándose en 2,8:1 para la rotación de buprenorfina a fentanilo, aunque la metodología del trabajo (cohorte prospectiva no controlada) limita las conclusiones al respecto³². Otros trabajos realizados con metodología n=1 no contemplan esta diferencia y sitúan 1,3:1 mcg la relación de equivalencia entre buprenorfina y fentanilo transdérmico³³.

Por tanto, para realizar la rotación:

- Dividir por 1,3 la dosis horaria de buprenorfina en microgramos para obtener la dosis horaria de fentanilo en microgramos. Ajustar a la posología del parche más cercana.
- Sustituir un parche por otro de forma simultánea.

Otras rotaciones desde buprenorfina

Dada la ausencia de datos publicados respecto a rotaciones de buprenorfina a otros opioides, se recomienda aplicar los pasos para calcular la dosis de morfina equivalente según se ha comentado previamente y después aplicar los cálculos para convertir la dosis de morfina al opioide deseado.

ROTACIONES DESDE HIDROMORFONA

De hidromorfona a morfina

Según se desprende de los estudios publicados existe variabilidad entre las ratio de cambio entre morfina e hidromorfona según la dirección del cambio, que fue 3,8:1 de hidromorfona a morfina³⁶. Tal y como se ha mencionado, este fenómeno, corroborado también en el estudio retrospectivo de Lawlor podría explicarse por tolerancia cruzada incompleta o por la presencia de metabolitos activos del opioide previo que influyesen en las necesidades de analgesia³⁷. La ratio de morfina a hidromorfona predominantemente aceptada es de 5:1¹ y de 3,7 a 1 para el cambio inverso.

Para proceder al cambio se recomienda:

- Calcular la dosis total de hidromorfona vía oral en 24 horas y multiplicar por 3.7 para obtener la dosis total en 24 horas de morfina miligramos y ajustar a la posología más cercana.
- Dividir la dosis total diaria en 2 tomas en caso de administrar morfina de liberación sostenida o en 6 tomas en caso de administrar morfina de liberación normal.
- En el momento de la toma en que se realizará el cambio, se recomienda sustituir la administración de hidromorfona por la administración de morfina.

De hidromorfona a metadona

La relación de equivalencia entre hidromorfona y metadona depende (aunque en menor medida que la morfina) de la dosis del opioide desde el que se rota. Para dosis menores a 330 mg se ha descrito una ratio de 1,4:1 mientras que para dosis mayores la ratio se situaría en 1,6:1^{54,55}. En un estudio retrospectivo se describió una relación de equivalencia entre

hidromorfona parenteral y metadona de 1:2⁵⁶. Se podrían realizar dos procedimientos diferentes:

Opción A:

Para calcular la conversión:

- Dividir la dosis total diaria de hidromorfona entre 1,4 para obtener la dosis total diaria de metadona.
- Repartir la dosis resultante en 3 tomas.

Opción A:

Para la conversión de hidromorfona oral a metadona oral una opción es realizar una doble rotación. El proceso que se resume a continuación:

- Pasar primero de hidromorfona oral a morfina oral, calculando la dosis total de morfina en 24 horas multiplicando la dosis total de oxicodona diaria por 1,5.
- A partir de morfina oral diaria, calcular la dosis de metadona oral o parenteral siguiendo las recomendaciones dadas en el apartado "De morfina a..." y dividir en 3 tomas.
- Pasadas unas 8 horas tras la administración de la última toma de hidromorfona (en el caso de hidromorfona de administración cada 12 horas) o unas 12 horas (en el caso de hidromorfona de administración cada 24 horas), administrar la primera toma de metadona oral.

Otras conversiones desde hidromorfona

Para el resto de conversiones se recomienda convertir la dosis total de hidromorfona a morfina y posteriormente aplicar la correspondiente ratio citada en el presente capítulo.

Bibliografía

1. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid rotation in cancer pain treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(9):135-142.
2. Michenot N, Rostaing S, Baron L, Faure S, Jovenin N, Hubault P et al. [Opioid switch and change of route of administration in cancer patients treated by morphine]. *Bull Cancer.* 2018;105(11):1052-1073.
3. Treillet E, Laurent S, Hdjiat Y. practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res.* 2018; 11: 2587-2601.
4. Watanabe S, Pereira J, Hanson J, Bruera E. Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16(5):323-326.
5. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: A multicenter study in patients with cancer pain. *Pain.* 1996;64(3):527-34.
6. McNamara P. Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care. *Palliat Med.* 2002;16(5):425-34.
7. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Kouloulis V, Kouvaris I, Georgaki S et al. Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl. *Int J Cancer.* 2003;107(3):486-92.
8. Kato K, Mizaki T, Yamazaki S, Nitta M, Hasewaka M, Kamiya Y et al. A study of transdermal fentanyl in cancer pain at Aichi-Cancer Center. *Yakugaku Zasshi.* 2004;124(5):287-291.
9. Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, O'Brien PC, Weigand S, Payne R et al. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. *Cancer.* 2003;97(12):3121-4.
10. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, Primavera LH, Payne R, Manfredi PL. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer.* 2001;92(12):3056-61.
11. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain.* 1997;73(1):37-45.
12. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3222-9.
13. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med.* 2008;9(5):595-612.
14. Friedman L. Pain management in palliative care. *Clinics in Family Practice* 2004; 6: 371-93.
15. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: A retrospective study. *Cancer.* 1998;82(6):1167-73.
16. Mercadante S, Bruera E. The effect of age on opioid switching to methadone: A systematic review. *J Palliat Med.* 2012;15(3):347-51.

17. Benitez-Rosario MA, Salinas-Martin A, Aguirre-Jaime A, Perez-Mendez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: Analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(6):1061-8.
18. Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 1999;18(2):120-5.
19. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: What is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol.* 1998;16(10):3216-21.
20. Gonzalez-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodriguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc).* 2010;135(13):617-22.
21. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment--a review. *Int J Clin Pract.* 2009;63(7):1095-109.
22. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer.* 2011;47(16):2463-70.
23. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med.* 2008 Apr;9(3):315-44.
24. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer.* 2001;9(2):73-83.
25. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain.* 2002;18(4 Suppl):S3-13.
26. Lossignol D, Libert I, Michel B, Rousseau C, Obiols-Portis M. Intravenous Methadone for Severe Cancer Pain: A Presentation of 10 Cases. *Pain.* 2012;2013:452957.
27. Gonzalez-Barboteo J, Porta-Sales J, Sanchez D, Tuca A, Gomez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2008;22(3):200-5.
28. Gonzalez Barboteo J, Porta-Sales J, Nabal-Vicuña M, Diez-Porres L, Canal J, Alonso-Babarro A et al. A randomized controlled trial (RCT) of 2 dose ratios for conversion from parenteral to oral methadone in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 2016; 34(26_suppl):206-206.
29. Pergolizzi JV, Jr, Mercadante S, Echaburu AV, Van den Eynden B, Fragoso RM, Mordarski S et al. The role of transdermal buprenorphine in the treatment of cancer pain: An expert panel consensus. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(6):1517-28.
30. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy JV. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract.* 2007;7(2):123-9.
31. Mercadante S, Casuccio A, Tirelli W, Giarratano A. Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine. *Support Care Cancer.* 2009;17(6):715-8.
32. Aurilio C, Pace MC, Pota V, Sansone P, Barbarisi M, Grella E, et al. Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:61.

33. Mercadante S, Porzio G, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, Fiorella C, et al. Switching from transdermal drugs: An observational "N of 1" study of fentanyl and buprenorphine. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(5):532-8.
34. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone and morphine. *Cancer.* 1996;78(4):852-7.
35. Hanna M, Thipphawong J, 118 Study Group. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care.* 2008;7:17.
36. Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thipphawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Int Med Res.* 2008;36(2):343-52.
37. Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: A retrospective study. *Pain.* 1997;72(1-2):79-85.
38. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):416-27.
39. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(8):489-505.
40. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van Hove I, Rauschkolb C, Steup A et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(11):1787-804.
41. Christoph T, De Vry J, Schiene K, Tallarida RJ, Tzschentke TM. Synergistic antihypersensitive effects of pregabalin and tapentadol in a rat model of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2011;666(1-3):72-9.
42. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready Conversion of Patients with Well-Controlled, Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-related Pain on Other Opioids to Tapentadol Extended Release. *Clin Drug Investig.* 2014. 34 (7):501-511.
43. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Fujimoto S, Konishi H, Otsuji E et al. Factors predicting requirement of high-dose transdermal fentanyl in opioid switching from oral morphine or oxycodone in patients with cancer pain. *Clin J Pain.* 2011;27(8):664-7.
44. Davis M. Oxycodone. In: Davis M, Glare P, Hardy J, editors. *Opioids in cancer pain.* 1ª ed. New York (USA): Oxford University Press; 2005. p. 129-53.
45. Benitez-Rosario MA, Fera M, Salinas-Martin A, Martinez-Castillo LP, Martin-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer.* 2004;101(12):2866-73.
46. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Rapid switching between transdermal fentanyl and methadone in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5229-34.

47. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: A systematic review. *Palliat Med.* 2011;25(5):504-15.
48. Porta Sales J, Rodríguez Mesa D, Sala-Rovira C. Dolor. In: Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editors. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. 3ªed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2013. p. 41-110.
49. Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg DJ, Primavera LH, Payne R, et al. Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain: safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl. *Cancer.* 2001;92(7):1919-25.
50. Leppert 2014. A successful switch from transdermal fentanyl to transdermal buprenorphine in a patient with neuropathic pain: a case report. *Am J Hosp Palliat Care.* 2014;31(1):101-4.
51. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20(1):191-4.
52. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R et al. Pitfalls of opioid rotation: Substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain.* 2002;96(3):325-8.
53. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):304-15.
54. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer.* 1996;78(4):852-7.
55. Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J et al. Switching from methadone to a different opioid: What is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med.* 2008;11(8):1103-8.
56. Ripamonti C, De Conno F, Groff L, Belzile M, Pereira J, Hanson J et al. Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: Comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol.* 1998;9(1):79-83.
57. Mercadante S. Switching Methadone: A 10-Year Experience of 345 Patients in an Acute Palliative Care Unit. *Pain Medicine* 2012; 13(3): 399-404.
58. Poulain P, Berleur MP, Lefki S, Lefebvre D, Chvetzoff G, Serra E et al. Efficacy and safety of two methadone titration methods for the treatment of cancer-related pain: the EQUI METH2 trial (methadone for cancer-related pain). *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52: 626-36.e1.
59. Ostgathe C, Voltz R, van Aaaken A, Klein C, Sabatowski R, Nauck F et al. Practicability, safety, and efficacy of a "German model" for opioid conversion to oral levo methadone. *Support Care Cancer.* 2011; 20: 2105-10.
60. Ayonrinde OT, Bridge DT. The rediscovery of methadone for cancer pain management. *Med J Aust.* 2000; 173: 536-40.
61. Morley J, Makin M. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Rev.* 1998; 5: 51-8.
62. Hagen NA, Wasylenko E. Methadone: outpatient titration and monitoring strategies in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1999; 18: 369-75.

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los casos, el cambio de vía constituye la maniobra de rotación opioide más sencilla y con resultados terapéuticos satisfactorios. La decisión de cambio de vía manteniendo el mismo principio activo deberá ser, en todos los casos, individualizada y estará condicionada a la existencia de diferentes presentaciones del mismo principio activo.

En nuestro medio, los opioides potentes disponibles para su administración por diferentes vías son: MORFINA, METADONA, FENTANILO, BUPRENORFINA y OXICODONA. La Hidromorfona y el Tapentadol solo están comercializados para su administración por vía oral.

En términos generales, el cambio de vía se plantea cuando la analgesia es insuficiente para los requerimientos del paciente, en casos de efectos secundarios previo al cambio de opioide o si existen dudas sobre la adhesión del paciente al tratamiento.

En casos de dolor severo, formulaciones de administración oral o transdérmica pueden resultar insuficientes por su latencia en el inicio de la analgesia. Debemos ser conscientes de que en algunos países las formulaciones más complejas (parches y comprimidos de liberación sostenida) tienen un precio más elevado que los opioides en formulación inmediata (oral o parenteral)¹. En casos de dolor episódico (incidental, irruptivo o de final de dosis), los requerimientos de fármaco para cubrir las crisis de dolor pueden resultar excesivas en ausencia de crisis y condicionar sedación excesiva.

Disponemos de evidencias que señalan la implicación directa del hígado en el metabolismo de algunos opioides, con diferencias interindividuales en función de la genética y la expresión de algunos citocromos. Ello parece condicionar la presencia de metabolitos tóxicos^{2,3}. Las proteínas transportadoras son otro factor que puede condicionar la actividad analgésica y los efectos secundarios de los opioides, ya que intervienen directamente en su absorción, distribución y su eliminación tanto a nivel del tejido gastrointestinal como en el sistema nervioso central. Los polimorfismos de estas proteínas pueden condicionar variaciones individuales importantes².

En el caso concreto de que el paciente reciba un tratamiento por vía oral, precisaremos una vía alternativa en los siguientes casos^{4,5}:

- Náuseas y vómitos
- Obstrucción intestinal
- Disfagia completa
- Malabsorción intestinal severa
- Sedación
- Delirium
- Situación de agonía
- Escalada de dosis muy rápida

Hasta un 60% de pacientes se benefician del cambio de opioide o del cambio de vía de administración⁶.

Morfina, metadona y oxicodona son fármacos que pueden ser administrados por vía oral, subcutánea, endovenosa. La morfina además podrá utilizarse en la vía espinal. Las presentaciones comerciales de fentanilo existentes permiten su administración transdérmica, transmucosa, intranasal, parenteral y espinal. En el caso de la buprenorfina disponemos de presentaciones: transdérmica, oral-sublingual y parenteral.

En nuestro país no disponemos de presentaciones parenterales de hidromorfona, pero tal vez sea bueno disponer de alguna recomendación por si llega la ocasión⁷.

CAMBIO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE MORFINA

Morfina oral - Morfina subcutánea

La disponibilidad sistémica de morfina por vía oral es baja (20-30%). Este hecho condiciona las dosis a emplear, la latencia en el inicio de su acción y la gran variabilidad que existe entre individuos, en términos de dosis necesarias y respuesta.

La morfina oral sigue siendo el opioide de primera elección, más por razones de familiaridad, disponibilidad y coste que por una superioridad demostrada⁸⁻¹⁰.

Nos plantearemos una rotación de morfina oral a subcutánea:

- En casos de buen control del dolor con vía oral comprometida (disfagia completa, náuseas y vómitos) y en los casos en los que la absorción intestinal no está garantizada: obstrucción intestinal y cuadros de malabsorción^{4,5,11}.
- En casos de escalada de dosis oral muy importante, ya que la administración subcutánea nos permitirá reducir las dosis en un 50%, así como los metabolitos tóxicos^{2,12}.
- En casos de dolor de final de dosis con incrementos de dosis mal tolerados. Existen pacientes sensibles a los incrementos de dosis de morfina. En cada aumento de dosis experimentan los efectos secundarios propios del inicio del tratamiento. Sobre todo en los casos tratados con presentaciones retardadas de morfina oral, el paso a morfina subcutánea cada cuatro horas o en perfusión continua permite optimizar el control del dolor minimizando los efectos secundarios^{13,14}.
- En la situación de agonía: para garantizar el control del dolor durante los últimos días de vida en los que el nivel de conciencia del paciente sufre un declive^{5,11,15}.

Respecto a la vía endovenosa, la vía subcutánea ofrece como ventajas la necesidad de una aguja más pequeña, la mayor accesibilidad, la facilidad de la técnica que permite ser utilizada por personas no adiestradas, la menor probabilidad de dañar algún nervio, lo que le resta importancia a la elección del sitio de la inyección, etc. En el caso de manejo domiciliario constituye la vía de elección. La absorción es similar a la vía endovenosa y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 15-30 minutos, con un inicio de acción más rápido del fármaco por vía subcutánea que por vía oral¹⁶.

La vía subcutánea está contraindicada en casos de discrasias sanguíneas severas, situaciones de hipoperfusión periférica importante, en casos de anasarca, linfedema o enfisema subcutáneo en la zona de punción y caquexia extrema^{16,17}. La relación entre potencias relativas medias de la morfina oral y la morfina subcutánea se sitúa entre 1:2 y 1:3. En nuestra práctica clínica habitual administramos por vía subcutánea el 50% de la dosis de morfina administrada por vía oral^{7,11,16,18}.

Procedimiento: (Tabla 1)

Tabla 1

Procedimiento:

- a) Calcular la dosis total de morfina oral que ha tomado el paciente en las últimas 24 horas.

- b) Calcular la dosis de morfina subcutánea en base al ratio de conversión; morfina oral: morfina subcutánea (2:1)

- c) Suspender la morfina oral e iniciar la morfina subcutánea en infusión continua en 24 horas.

- d) Tener en cuenta que, en ocasiones como puede ser en domicilio, se puede administrar de forma repetida y no en infusión continua. En este caso la dosis total obtenida se repartirá en 6 tomas.

- e) Calcular la dosis de rescate 1/6 de la dosis total diaria de morfina subcutánea.

Ejemplo: si un paciente con buen control del dolor que recibe 30 mg de morfina retardada cada 12 horas por vía oral, que presenta náuseas y vómitos deberá recibir una dosis día de 30 mg de morfina subcutánea bien en perfusión continua o bien repartida en seis tomas cada cuatro horas de 5 mg cada toma. Dosis de rescate de 5 mg vía subcutánea

Globalmente, la administración subcutánea de morfina puede realizarse mediante punciones o administraciones a través de una palomita, cada cuatro horas, o de forma continuada a través sistemas de perfusión continua.

La administración fragmentada permite titular las necesidades de cada paciente y ajustar de manera progresiva la dosis necesaria^{16,9}. En este caso pueden producirse fenómenos picos y valle de concentración plasmática que el paciente puede asociar a aparición de dolor en las fases de menor concentración plasmática y efectos de somnolencia o sobredosificación en las fases de máxima concentración plasmática.

Los sistemas de infusión continua garantizan concentraciones plasmáticas estables, no precisan que la familia, en el caso del paciente domiciliario, deba participar en la administración de la morfina subcutánea, pero aumenta los costes^{14,16,20}.

La tercera alternativa es la combinación de un sistema de infusión continua con la posibilidad de que el paciente se administre dosis extras según sus necesidades: Analgesia Controlada por el Paciente (PCA). Se trata de sistemas que han demostrado su seguridad en ensayos clínicos²¹. Estos sistemas liberan la cantidad de morfina previamente programada. También queda definido el tiempo que debe transcurrir entre dos dosis extras. Entre las contraindicaciones que se señalan a este sistema de administración destacan: historia de alcoholismo, historia de abuso de drogas (por el riesgo de abuso en la utilización de las dosis extras), deterioro cognitivo e incapacidad para el manejo de la bomba²².

Morfina oral o subcutánea - Morfina endovenosa

La morfina endovenosa constituye una alternativa a la vía oral y subcutánea¹⁰. Las indicaciones de esta vía son las mismas que en el caso de la morfina subcutánea (ver previamente), y a ellas debemos añadir⁸:

- Pacientes portadores de una vía endovenosa
- Pacientes con discrasias sanguíneas
- Edema generalizado
- Hipoperfusión periférica
- Intolerancia o efectos secundarios repetidos de la infusión subcutánea.

La administración endovenosa de morfina en bolus permite calcular los requerimientos de cada paciente de forma rápida y eficaz, a la vez que asegura una rápida mejoría del dolor²³.

La equivalencia entre la dosis oral y la dosis endovenosa es de 1:3.²⁴. Es decir, si un paciente tomaba 90 mg de morfina día, con buen control del dolor, en el caso de un cambio a la vía endovenosa, le correspondería una dosis total día de 30 mg. Esta administración puede realizarse en infusión continua, o de manera intermitente en bolus de 5 mg cada 4 horas.

La administración endovenosa de morfina nos permite un control del dolor con más rapidez que en el caso de la morfina oral.

Procedimiento: (Tabla 2).

Tabla 2

Procedimiento:

- a) Calcular la dosis total de morfina oral que ha tomado el paciente en las últimas 24 horas.

- b) Calcular la dosis de morfina en base al ratio de conversión; morfina oral: morfina endovenosa (3:1)

- c) Suspender la morfina oral e iniciar la morfina endovenosa en infusión continua en 24 horas.

- d) Si el cambio se realiza entre morfina oral mediante comprimidos de liberación prolongada, se recomienda en caso de haber administrado ya la morfina oral esperar unas 6 horas antes de iniciar la perfusión endovenosa si existe mal control del dolor. En caso de toxicidad se recomienda esperar entre 8-12 horas.

Calcular como dosis de rescate la dosis horaria o el doble de la dosis horaria de la dosis total diaria de morfina endovenosa

Ejemplo: Morfina diaria 180 mg / 3= 60 mg de morfina endovenosa en infusión continua en 24 horas. Dosis de rescate 2,5 mg vía endovenosa.

En los casos en los que el paciente reciba morfina por vía subcutánea en infusión continua y deseamos administrar una perfusión endovenosa, la dosis correspondiente sigue la equivalencia: 1:1²⁵. La revisión sistemática de Radbruch y cols. señala que no existen diferencias significativas en el control del dolor usando la vía endovenosa o subcutánea²⁰.

En el caso de la morfina endovenosa también es posible utilizar los sistemas de PCA que combinan la perfusión continua con la administración de dosis extras a requerimiento del propio paciente. Como en el caso de la vía subcutánea, existen algunas contraindicaciones para la utilización de esta técnica y su uso domiciliario es restringido²⁶.

Morfina parenteral- Morfina oral

En la [tabla 3](#) se resume el procedimiento.

Tabla 3

Procedimiento:

- a) Calcular la dosis administrada en 24 horas (ratio de conversión 1:2 en caso de cambio de subcutáneo a vía oral y se usa la ratio 1:3* en caso de cambio de vía endovenosa a vía oral) y dividirla entre 2 si se administran comprimidos de liberación retardada y seleccionar la dosis en comprimidos más aproximada.

Por ejemplo, si el paciente lleva una perfusión endovenosa de 50mg/24h, la dosis de comprimidos correspondiente es de 15 mg/24 horas, que corresponden a 75 mg cada 12 horas. (Correspondiente a 80 mg cada 12 horas).

(Correspondiente a 80 mg cada 12 horas = comprimidos de 60 +10+10).

- b) Durante las primeras 12 horas tras la administración del primer comprimido, éste no será plenamente eficaz por lo que es necesario mantener durante unas 6-8 horas la perfusión de morfina, disminuyendo un 50% la dosis (en el caso, 25mg en infusión continua endovenosa /24h). Pasado este tiempo se suspende la infusión.
- c) En el caso de pasar de morfina parenteral a morfina oral de liberación inmediata, se calcula la dosis total diaria de morfina y se multiplica por 3 para calcular la dosis oral día de morfina y se divide en 6 tomas al día. En este caso, no es necesario mantener la infusión. Se inicia la morfina oral según el horario establecido de administración, una vez suspendida la infusión parenteral.

(Nota: en pacientes frágiles o riesgo de toxicidad se podría valorar realizar el cambio con una ratio 1:2,5 y titular según necesidad.)

Morfina oral o parenteral – Morfina espinal

La vía espinal designa la administración de morfina epidural e intratecal. En ambos casos se requiere la colocación de un catéter temporal o definitivo conectado a un sistema de liberación de la morfina externo o subcutáneo (según se prevea la duración de la infusión y también teniendo en cuenta la supervivencia estimada del paciente)²⁷.

La administración espinal está basada en la acción que los opioides realizan sobre los receptores presinápticos y postsinápticos de las astas dorsales de la médula. De modo que con menores concentraciones del fármaco se alcanzan mejores niveles de analgesia, con menores efectos secundarios.

Las claves para el éxito en el caso de la analgesia espinal son²⁸:

- Adecuada selección de pacientes:
 - pacientes con respuesta a morfina por otras vías que presenten efectos secundarios resistentes a la rotación de opioide
 - pacientes con mal control del dolor pese a la optimización de dosis y coanalgésicos.
- Cualificación técnica en la colocación y mantenimiento del catéter.
- Ajuste de dosis analgésicas riguroso.

Las principales contraindicaciones para la vía espinal son²⁷:

- Infección activa.
- Alteraciones en la coagulación.
- Obstrucción cerebroespinal.
- Alergia a la medicación o a los componentes de los sistemas implantables.
- Ausencia de apoyo psico-social suficiente para el cuidado.
- Inmunosupresión.
- Fragilidad extrema.

Si comparamos la vía epidural y la vía intradural, debemos destacar que la vía epidural precisa de dosis más altas de morfina para alcanzar la acción analgésica y se asocia a un mayor número de complicaciones locales: salida accidental, obstrucción, infección, cefalea y lesiones nerviosas. La vía intratecal es más segura a largo plazo.

Habitualmente la conversión de morfina parenteral en intratecal se realiza de la siguiente manera²⁹:

- Morfina parenteral $\times 0,10$ = Morfina epidural
- Morfina parenteral $\times 0,100$ = Morfina intratecal
- Morfina epidural $\times 0,10$ = Morfina intratecal

La concentración máxima de morfina recomendada es de 30 mg/ml, con una dosis máxima de 15 mg por día.

Habitualmente, las infusiones epidurales o intratecales combinan la morfina con un anestésico como la bupivacaina que proporciona mejores resultados que el uso de cada uno de ellos por separado³⁰, pero aumenta los riesgos de retención urinaria y de debilidad de miembros inferiores^{10,27,31}.

La revisión sistemática llevada a cabo por Kuritay cols²⁷ muestra que la calidad de los estudios existentes es baja, la mayor parte de ellos están realizados entre mediados de los años 80 y 90, sin que haya habido aportaciones más novedosas. En muchos casos los trabajos habían sido pagados por empresas relacionadas con los sistemas de administración de fármacos. En sus conclusiones, estos autores señalan que la evidencia para el uso de la vía espinal en el manejo del dolor en cuidados paliativos es débil.

Morfina rectal

Son escasos los trabajos que utilizan esta vía de administración. Bruera y cols. publicaron en 1995 un análisis comparativo entre morfina subcutánea y morfina rectal en supositorios. Con una dosis equianalgésica de 2,4:1 (rectal: sc) señalan que los efectos analgésicos son similares y los efectos secundarios también³².

CAMBIO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE METADONA

Metadona oral a Metadona parenteral (subcutánea, endovenosa o intramuscular) y viceversa

La Metadona oral es un analgésico potente de uso creciente del que disponemos dos presentaciones: oral y parenteral. Su dosificación y su posología deben individualizarse ya que existe una gran variabilidad de respuesta a este fármaco.

Las dosis equianalgésicas cuando pasamos de la vía oral a la vía parenteral (subcutánea o endovenosa) son controvertidas^{7,33}. Algunos trabajos^{34,35} señalan una equivalencia oral: parenteral de 2:1. Lossignol y cols. han utilizado la conversión 3:1³⁶, mientras que otros recomiendan la proporción 1: 0,8^{37,38,39}. A favor de este argumento está el hecho de que, por vía parenteral la metadona elude el primer metabolismo en la mucosa intestinal pero dada su alta liposolubilidad alcanza niveles plasmáticos elevados también por vía oral. Otro argumento a favor de esta equivalencia más conservadora es el riesgo que acumulación de metadona y los efectos tóxicos que de ello se pueden derivar.

Procedimiento (tabla 4).

Tabla 4

Procedimiento:

- a) Calcular la dosis oral diaria de metadona. Habitualmente la metadona oral se administra cada 8 horas. Así pues, 8mg/8h de metadona oral corresponden a 24mg/24h.
- b) Calcular la dosis de metadona parenteral en 24 horas siguiendo el ratio de conversión 1:0.8: $24\text{mg} \times 0.8 = 19.2\text{mg}$. Se pautarían 19 mg en infusión continua en 24 horas.
- c) Suspender la metadona oral e iniciar la perfusión a la hora que correspondería con la siguiente toma oral. Esta recomendación se basa en la vida media larga que tiene la metadona.

Se recomienda utilizar un opioide de vida media corta como fentanilo o morfina por vía parenteral como medicación de rescate, siguiendo las pautas previamente comentadas.

Dadas las características farmacocinéticas de este analgésico, y que han quedado explicadas en capítulos previos, parece imprescindible realizar un seguimiento estrecho del paciente en tratamiento con metadona hasta 15 días después de iniciado, ya que es en este momento en el que se alcanza la situación de estabilidad^{38,39,40}.

En algunas series se han descrito reacciones irritativas en el punto de inyección subcutáneo o en la zona de la palomita. Para algunos autores este hecho obedece más a los excipientes que acompañan a la metadona que al principio activo⁴¹. Para disminuir estos efectos se recomienda rotar el punto de inserción y diluir la dosis de metadona⁴¹.

En el caso de la metadona también puede ser utilizada mediante sistemas de PCA, tanto subcutáneos como endovenosos^{26,42}.

Los datos relativos al uso de metadona intramuscular en dolor oncológico son muy escasos y no aportan ventajas sobre la vía subcutánea o endovenosa.

El procedimiento para realizar el cambio de metadona parenteral a metadona oral se describe en la [tabla 5](#).

Tabla 5

Procedimiento:

- Calcular la dosis administrada en 24 horas (ratio de conversión 1:1.2) y dividirla entre 3 (administración cada 8 horas) y seleccionar la dosis más aproximada.

Por ejemplo, si el paciente lleva una perfusión endovenosa de 24 mg/24 h, la dosis, ya sea en solución oral o en comprimidos, correspondiente es de 28,8 mg/24 horas, que serían 9,6 mg cada 8 horas (En caso de cifras $\leq 0,5$ se ajusta a la baja y $> 0,5$ se ajusta al alta. En este caso, correspondería a administrar 10 mg/8).

- En nuestra experiencia³⁹, se suspende la infusión de metadona a las 12 h del mediodía y se inicia la primera toma de metadona oral a las 16:00 h.

Se recomienda utilizar un opioide de vida media corta como fentanilo o morfina oral como medicación de rescate, siguiendo las pautas previamente comentadas.

Nota: en caso que se haya conseguido un buen control del dolor, dosis estables de metadona y se haya pasado el periodo de steady state sin efectos secundarios atribuibles a la metadona, se podría utilizar la metadona oral como medicación de rescate. En este caso correspondería a 1/6 de la dosis total diaria de metadona

Metadona rectal

La administración rectal de metadona fue descrita en algunos trabajos con muestras muy reducidas de pacientes⁴³⁻⁴⁵. El trabajo de Bruera y cols. señala que los efectos analgésicos tras la administración de metadona por vía rectal fueron dos veces más rápidos que en el caso de la vía oral.

En nuestro entorno no disponemos de este fármaco en galénica específica para la administración rectal por lo que su uso no debería ser generalizado, quedando para aquellos pacientes en los que no existe una alternativa o bien para aquellos países que no dispongan de alternativas comercializadas mucho más caras. Tampoco disponemos de equivalencias contrastadas con el resto de vías de administración más habituales.

Metadona Tópica

Hemos encontrado una reseña en la que se relata el paso de metadona oral a metadona transcutánea para el tratamiento del dolor en los últimos días de vida⁴⁶. Estos autores señalan el éxito alcanzado en el control del dolor mediante una fórmula magistral elaborada por un farmacéutico: Lipoderm en una concentración de 10 mg/0,2 ml =5% (Polvo de metadona 2,65 g, Ethoxydiglycol 4,20 ml y Crema de Lipoderm 47 g). Apuntan que el rango de concentraciones fue de 2 mg/0,2 ml hasta 25 mg /0,2 ml. Señalan que los organogeles de lecitina de plurónico(PLO) no son adecuados por su tamaño molecular. (Lipoderm es una base de mezcla producida por Professional Compounding Centers of America [PCCA].)

El ajuste de dosis seguido en este cambio de vía de administración fue el reducir la dosis oral en un 30% y administrar la dosis resultante en 3 aplicaciones.

Metadona transmucosa

También existen algunas referencias en torno a la administración transmucosa de metadona en los últimos días de vida en pacientes previamente tratados con metadona oral⁴⁷.

La metadona es altamente lipofílica y tiene buena biodisponibilidad por vía sublingual^{48,49}. La absorción sublingual con metadona en voluntarios sanos ha demostrado ser del 35% en un pH de 3,5 y del 75% en un pH de 8,5⁴⁹. La vía sublingual no suele ser factible en los

últimos días de vida debido a la incapacidad del paciente para mantener una solución en el espacio sublingual que permite la absorción, no obstante la mucosa bucal puede ofrecer un espacio adecuado para la absorción de metadona. Estos autores utilizan Metadona de 10 mg/ml y limitan el volumen a 1,5 ml en cada espacio bucal. Definen el espacio bucal como el área de la cavidad oral comprendida entre los molares inferiores y la mucosa bucal. Los pacientes necesitan poder mantener la solución en sus bocas durante varios minutos para que se produzca la absorción transmucosa. Para el paciente con un bajo nivel de conciencia, este espacio ofrece un bolsillo natural donde la Metadona está en contacto prolongado con la mucosa bucal sin riesgo de aspiración⁴⁷.

Estos autores inician la administración de metadona transmucosa con las mismas dosis de Metadona oral y ajustan en función de la analgesia necesaria⁴⁷.

CAMBIO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE FENTANILO

Fentanilo transdérmico–Fentanilo parenteral (Endovenoso o subcutáneo) y viceversa

El fentanilo transdérmico es una alternativa eficaz a la morfina oral y parenteral. Tras su aplicación, el fentanilo es indetectable en la circulación sistémica durante 1 o 2 horas, pero posteriormente los niveles plasmáticos aumentan y sus efectos analgésicos se hacen evidentes en un plazo de 8 a 16 horas, alcanzándose el equilibrio a las 72 horas.

El fentanilo transdérmico es eficaz y bien tolerado en el tratamiento del dolor oncológico¹⁰ pero, en general, es menos flexible que los preparados de acción más corta. Constituye una ventaja importante para los pacientes con requerimientos estables de opioides, pero complica el tratamiento de los pacientes con dolor inestable cuya necesidad de opioides fluctúa. En estos casos podemos plantearnos la posibilidad de administrar fentanilo por vía parenteral. Como se ha descrito en los capítulos iniciales, su latencia de acción es muy breve (actúa rápidamente) y la duración de su acción es corta (aproximadamente 40 minutos). Por ello su uso parenteral, en cuidados paliativos, queda limitado a la titulación en casos de dolor severo y contraindicación del uso de morfina; como dosis de rescate en los casos de dolor episódico; y en perfusión continua (subcutánea o endovenosa)^{26,50}.

Procedimiento (tabla 6).

Tabla 6

Procedimiento:

- a) La dosis total de fentanilo transdérmico en 24 horas corresponde a multiplicar por 24 h la dosis del parche (por ejemplo un parche de 25 corresponde a $25 \times 24 \text{ h} = 600 \text{ mcg}$ en 24 h). La equivalencia entre el fentanilo transdérmico, subcutáneo y endovenoso es 1:1:1. De tal manera que será la misma dosis en cualquiera de estas formas de administración.

- b) Retirar el parche. Se recomienda iniciar la infusión continua de fentanilo ev/sc entre las 6 y 12 horas tras la retirada del parche, con el objetivo de no sumar dosis y disminuir la posibilidad de efectos secundarios. En el caso de mal control del dolor y en ausencia de efectos secundarios se recomiendan iniciar la perfusión antes (6 h); en caso de presencia de toxicidad se recomienda comenzar más tarde.

- c) Se recomienda la dosis de rescate fija cada 20 minutos de 50mcg o 100mcg ev/sc según respuesta. Otra pauta es calcular el 10% de la dosis total diaria (en el caso expuesto correspondería a 60 mcg ev/sc)

- d) El ajuste de dosis se realizará a las 24 horas de iniciada la perfusión, considerando el número y microgramos de cada dosis extra administrada.

Las descripciones del uso de fentanilo subcutáneo intermitente son escasas en la literatura. A destacar, por su diseño, el estudio realizado por Bruera y cols. con fentanilo por vía subcutánea para la prevención de la disnea irruptiva. Estos autores calculan la dosis de fentanilo a administrar entre el 15 y el 25% de la dosis equivalente de morfina al día⁵¹.

Existe poca literatura que mencione el paso de fentanilo parenteral a fentanilo transcutáneo. Kornicky cols.⁵² utilizaron un método de conversión conservador en 15 pacientes con dolor por cáncer durante 12 horas. En este estudio la dosis de infusión de fentanilo se redujo a la mitad 6 horas después de la aplicación del parche. Pos-

teriormente se paró por completo la infusión a las 12 horas de haberse colocado el parche. Por otro lado, Samalay cols.⁵³, aplicaron en 17 pacientes un método continuo de superposición de parche e infusión continua de fentanilo durante 6 horas; es decir, se mantuvo la infusión al 100% de la dosis durante las primeras 6 horas tras la aplicación del parche. Se concluye en dicho estudio que se trata de una estrategia alternativa segura y efectiva, que puede ser más simple y puede eliminar los ajustes de dosis de fentanilo endovenoso durante la conversión a fentanilo transdérmico.

Hay que añadir que los estudios realizados por Mercadante y cols.⁵⁴ que evalúan las concentraciones de fentanilo en las rotaciones a metadona muestran una disminución de un tercio de las concentraciones plasmáticas de fentanilo a partir de las 10 horas de la retirada del parche. Basándonos en aspectos de los tres estudios recién mencionados, planteamos el siguiente procedimiento (tabla 7):

Tabla 7

Procedimiento:

- a) La dosis total de fentanilo transdérmico en 24 horas corresponde a multiplicar por 24 h la dosis del parche (por ejemplo un parche de 25 corresponde a $25 \times 24 \text{ h} = 600 \text{ mcg}$ en 24 h). La equivalencia entre el fentanilo transdérmico, subcutáneo y endovenoso es 1:1:1. De tal manera que será la misma dosis en cualquiera de estas formas de administración.

Por ejemplo, si el paciente lleva una perfusión endovenosa de 900 mcg/24 h la dosis de parche correspondientes es: 900 mcg/24 h.

- b) Calcular la dosis/hora administrada y seleccionar el parche que más se aproxime a esta dosis (12 microgramos, 25 microgramos, 50 microgramos, 75 microgramos, 100 microgramos o combinaciones entre ellos) $900 \text{ mcg}/24 \text{ h} = 37,5 \text{ mcg} = 25 + 12$.

Se recomienda pautar fentanilo en comprimidos sublinguales o instilación nasal como medicación de rescate, titulando dosis e iniciando por 50-100mcg, pautando la más efectiva correspondiente.

Fentanilo espinal

El fentanilo es otro fármaco que puede ser empleado por vía espinal. Su uso en cuidados paliativos es muy restringido ya que su vida media es muy corta y debe combinarse con anestésicos locales. Su principal indicación es el dolor agudo postoperatorio mediante la administración de bolus⁵⁵.

Fentanilo transmucoso

El citrato de fentanilo por vía transmucosa oral (CFTO) produce un rápido inicio de la analgesia a los 5-15 minutos, con una corta duración de acción de unas 2 horas. Esta forma de presentación fue la primera en el mercado para el dolor episódico y un buen aliado del paciente ambulatorio con dolor irruptivo o incidental. Está indicado como tratamiento de rescate en aquellos dolores episódicos de alta intensidad y corta duración. Las características de este fármaco lo hacen parecido al fentanilo parenteral pero dado que no existen sistemas que aseguren un tratamiento estable no puede ser considerado una alternativa válida como tratamiento de base y sí un complemento para los pacientes con dolor episódico.

En el mercado existen en la actualidad nuevas variedades de fentanilo de aplicación transmucosa^{10,56}: los comprimidos de fentanilo, los espráis nasales de fentanilo y los parches transmucosos. Se trata de variantes del fentanilo CFTO cuyo inicio de acción y su duración son discretamente más cortos. Sus indicaciones son similares al fentanilo CFTO y su precio es más caro, aunque están incluidos dentro de la gama de productos de aportación reducida⁵⁷.

Estos fármacos no constituyen una alternativa al tratamiento transcutáneo o parenteral sino un complemento, por lo que no podemos hablar propiamente de cambio de vía.

CAMBIO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE BUPRENORFINA

Buprenorfina transdérmica–buprenorfina sublingual – buprenorfina parenteral

La Buprenorfina, aunque es un agonista parcial del receptor μ , antagonista de los receptores κ y agonista débil de los receptores δ , a dosis bajas se comporta como un potente agonista puro. El riesgo se presenta cuando se emplean dosis altas en las que encuentra techo analgésico y además puede antagonizar a otros opioides, haciendo complicado el cambio a dosis altas. Por todo ello, se recomienda precaución en las escaladas de dosis⁵⁸. Se trata como en el caso de la metadona y el fentanilo de un fármaco altamente lipofílico del que disponemos tres presentaciones comerciales: transdérmica, sublingual y parenteral.

Por las características de cada una de las presentaciones podemos considerar la opción de rotar de una a otra. No es una práctica habitual en el ámbito de los cuidados paliativos, pero en el caso de ser necesario podríamos establecer las equivalencias⁵⁹.

La biblioteca Cochrane publicó en 2015 una revisión exhaustiva sobre este fármaco⁶⁰. Cuando compara las diferentes vías de administración señala que las puntuaciones de intensidad del dolor no difieren significativamente entre la buprenorfina intramuscular y el supositorio de buprenorfina. Sin embargo, la gravedad media de los efectos secundarios (mareos y náuseas, vómitos) fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado por vía intramuscular en relación con el grupo de supositorios. La buprenorfina sublingual se asoció con una aparición más rápida del alivio del dolor en comparación con la buprenorfina subcutánea, con una duración de la analgesia similar y un perfil de efectos secundarios también similar. Los resultados en torno a la buprenorfina transdérmica son contradictorios respecto a su poder analgésico comparado con placebo. Estos autores señalan que la calidad de los trabajos publicados es baja por el tamaño y algunos problemas de sesgos en la selección de las muestras. Por ello el nivel de evidencia es bajo⁶⁰. En este trabajo no se señalan los criterios de conversión de las diferentes vías de administración.

La Buprenorfina sublingual es 15 veces más potente que la morfina, su concentración pico se alcanza a los 30-60 minutos. Las dosis y las presentaciones disponibles pueden encontrarse en los apéndices.

Ejemplo: Un paciente en tratamiento con 1 comprimido cada 8 h por vía sublingual podría beneficiarse de un parche de 35 microgramos /hora

CAMBIO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE OXICODONA

Oxicodona oral a oxicodona parenteral y viceversa

Disponemos en la actualidad de dos presentaciones de oxicodona: oral y parenteral. Este hecho nos permite modificar la vía de administración sin tener que cambiar de principio activo. Las presentaciones de oxicodona parenteral pueden ser utilizadas tanto por vía endovenosa como subcutánea y la equivalencia entre ambas es de 1:1. No está aprobado su uso por vía intramuscular, epidural o intratecal.

Algunos autores⁷ sugieren que la equivalencia entre las vías oral y parenteral es de 1.5:1 o 2:1. No obstante, debemos señalar que la biodisponibilidad oral de la oxicodona es mejor que la de la morfina, oscilando entre el 42 y el 87% (mientras que el rango de biodisponibilidad para morfina es del 22 al 48%). Este hecho nos permite establecer equivalencias más aproximadas al 1:0.7⁶¹ o al 1:1^{62,63}.

Procedimiento de oxicodona oral a oxicodona subcutánea (tabla 8).

En el caso de paso de oxicodona oral a oxicodona endovenosa el procedimiento sería similar. Se puede administrar en bolus⁶⁴ o de forma continua. Perose recomienda el uso de la administración en perfusión continua en 24 horas para evitar el efecto bolus. En cuanto a la medicación de rescate, también se recomienda que sea un 10% de la dosis total diaria, por el mismo motivo⁶⁵.

Ejemplo: si un paciente con buen control del dolor que recibe 60 mg de oxicodona retardada cada 12 horas por vía oral (correspondiente a 120 mg al día vía oral), que presenta náuseas y vómitos deberá recibir una dosis día de 84 mg de oxicodona subcutánea bien en perfusión continua o bien repartida en seis tomas cada cuatro horas de 14mg cada toma. Dosis de rescate de 8.4 mg vía subcutánea.

Tabla 8

Procedimiento:

- a) Calcular la dosis total de oxycodona oral que ha tomado el paciente en las últimas 24 horas.

- b) Calcular la dosis de oxycodona subcutánea en base a la ratio de conversión; oxycodona oral: oxycodona subcutánea (1:0,7).

- c) Suspender la oxycodona oral e iniciar la oxycodona subcutánea en infusión continua en 24 horas. En caso de encontrarse el paciente en el domicilio, repartir la dosis en 6 administraciones (cada 4 horas).

- d) Si el cambio se realiza entre oxycodona oral mediante comprimidos de liberación prolongada, se recomienda en caso de haber administrado ya la oxycodona oral esperar unas 6 horas antes de iniciar la perfusión endovenosa si existe mal control del dolor. En caso de toxicidad se recomienda esperar entre 8-12 horas.

- e) Como medicación de rescate, calcular el 10% de la dosis total diaria o bien administrar 1/6 de la dosis total diaria.

- f) Posteriormente, titular la dosis diaria en función del número de dosis extras utilizado por el paciente.

En el caso de pasar de oxycodona parenteral a oxycodona oral el procedimiento sería el siguiente (tabla 9):

Tabla 9

Procedimiento:

- a) Calcular la dosis administrada en 24 horas (ratio de conversión 1:1,3) y dividirla entre 2 si se administran comprimidos de liberación retardada y seleccionar la dosis en comprimidos más aproximada

Por ejemplo, si el paciente lleva una perfusión endovenosa de 120mg/24 h de Oxycodona EV le corresponde una dosis oral $(x1,3) = 156 \text{ mg/día VO}$.

Repartidos en dos tomas /12h = 78 mg/12h (dosis más aproximada de comprimido = 80 mg)

- b) Durante las primeras 12 horas tras la administración del primer comprimido, éste no será plenamente eficaz por lo que es necesario mantener durante unas 6-8 horas la perfusión de oxycodona, disminuyendo un 50% la dosis (en el caso, 60 mg en infusión continua endovenosa /24 h). Pasado este tiempo se suspende la infusión.

- c) En el caso de pasar de oxycodona parenteral a oxycodona de liberación inmediata, se calcula la dosis total diaria de oxycodona y se divide en 6 tomas al día. En este caso, no es necesario mantener la infusión. Se inicia la oxycodona oral según el horario establecido de administración, una vez suspendida la infusión parenteral.

CAMBIO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE HIDROMORFONA Hidromorfona oral a Hidromorfona parenteral y viceversa

En nuestro país no disponemos de la presentación parenteral de hidromorfona. No obstante, puede ser interesante conocer los ratios de conversión utilizados allí donde disponen del fármaco.

No existe un consenso franco sobre el ratio de conversión entre hidromorfona oral y parenteral. Algunos trabajos señalan que el ratio de conversión de la hidromorfona oral a parenteral es 2.5 a 1. De tal manera que 2.5 mg de hidromorfona oral equivale a 1 mg de

hidromorfona parenteral⁶⁶. La encuesta de Syrmis y cols. señala que el ratio de conversión más usado es de 3 a 1 pero puede oscilar entre (2 a 1 y 5 a 1). Tampoco parece existir un consenso claro para pasar de hidromorfona endovenosa a oral, ya que los ratios oscilan entre 1 a 2 y 1 a 5⁷.

Bibliografía

1. De Lima L, Arias Casais N, Wenk R, Radbruch L, Pastrana T. Opioid medication in expensive formulations are sold at a lower prices than immediate-release morphine in contries throughout the world: third phase of opioid prices watch cross-sectional study. *J PalliatMed* 2018; 21(10):1458-1465.
2. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev OncolHematol*. 2016;99:241-8.
3. Naito T1, Kawakami J. Interindividual variation of pharmacokinetic disposition of and clinical responses to opioid analgesics in cancer pain patients. *YakugakuZasshi*. 2015;135(5):709-15.
4. Bruera E, MacMillan K, Hanson J, MacDonald RN. Palliative care in a cancer center: Results in 1984 versus 1987. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5(1):1-5.
5. Mercadante S, Valle A, Porzio G, Fusco F, Aielli F, Adile C et al. Home Care –Italy Group. Opioid switching in patients with advanced cancer followed at home. A retrospective analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(2):298-304.
6. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(4):304-15.
7. Syrmis W, Good P, Spurling G. Opioid conversion ratios used in palliative care: is there an Australian consensus? *Internal Med J*. 2014;44(5):483-9.
8. Harrison P. Intravenous-subcutaneous patient controlled analgesia for cancer pain management. *Tech RegAnesth Pain Manag*. 1997;1:47-52.
9. Mikkelsen Lynch P, Butler J, Huerta D, Tsals I, Davidson D, Hamm S. A pharmacokinetic and tolerability evaluation of two continuous subcutaneous infusion systems compared to an oral controlled-release morphine. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(5):348-56.
10. Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, Hanson J, Bruera E. A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J Palliat Med*. 2008;11(4):570-4.
11. Treliis-Navarro J. Situación de últimos días-agonía. In: Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editors. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. 2nd ed. Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2008. P. 313-24.

12. Starlande J, Melin-Johansson C, Jonsson H, Axelsson B. Oral-Parenteral Conversion Factor for Morphine in Palliative Cancer Care: A Prospective Randomized Crossover Pilot Study. *Pain Res Treat*. 2011;2011:504034.
13. Gallardo Avilés R, Gamboa Antiñolo F. Uso de la vía subcutánea en cuidados paliativos Monografías SECPAL. [Última consulta 11 diciembre 2018]. Disponible en: http://www.secpal.com//Documentos/Blog/monografia_secpal_04.pdf.
14. Corrales-Baz E, Porta-Sales J. Uso de la vía subcutánea. In: Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editors. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. 2nd ed. Madrid: AránEditores S.L.; 2008. P. 337-43
15. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids. A critical review and proposals for long-term dosing. *J Pain Symptom Manage*. 2001;22(2):672-87.
16. Parsons HA, Shukkoor A, Quan H, Delgado-Guay MO, Palmer JL, Fainsinger R, et al. Intermittent subcutaneous opioids for the management of cancer pain. *J Palliat Med*. 2008;11(10):1319-24.
17. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):578-96.
18. Ripamonti C, Bruera E. Current status of patient-controlled analgesia in cancer patients. *Oncology (Williston Park)*. 1997 Mar;11(3):373,80, 383-4; discussion 384-6
19. Ripamonti C, Bianchi M. Alternative routes for systemic opioide delivery. In: Bruera E, Higginson I, Ripamonti C, von Gunten C, editors. *Textbook of Palliative Medicine*. 1st ed. London: Hodder Arnol; 2006. P. 415-30.
20. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58-68.
21. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001;84(5):587-93.
22. Hanks GW, Robbins M, Sharp D, Forbes K, Done K, Peters TJ, et al. The random study: A randomized controlled trial to evaluate a hospital palliative care team. *Br J Cancer*. 2002;87(7):733-9.
23. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med*. 2003;17(3):248-56.
24. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M et al. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Pal Med* 2010; 24: 9-16.
25. Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13(5):262-7.
26. Mherekumombe MF, Collins JJ. Patient-controlled analgesia for children at home. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(5):923-7.

27. Kurita GP, Kaasa S, Sjögren P. Spinal opioids in adult patients with cancer pain: A systematic review: A European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Opioid Guidelines Project. *Palliat Med*. 2011; 25(5) 560–577
28. Twomey M. Routes of administration. In: Walsh D, Caraceni AT, Fainsiger R, Foley KM, Glare P, Goh C, et al, editors. *Palliative Medicine*. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 706-10.
29. Baker L, Lee M, Regnard C, Crack L, Callin S, Tyneside Spinals Group. Evolving spinal analgesia practice in palliative care. *Palliat Med*. 2004;18(6):507-15.
30. Ota T, Makihara M, Tsukuda H, Kajikawa R, Inamori M, Miyatake N et al. Pain Management of Malignant Psoas Syndrome Under Epidural Analgesia During Palliative Radiotherapy. *J Pain Palliat Pharmacother*. 2017;31(2):154-157.
31. Ertaş IE, Sehrali S, Ozsezgin Ocek S, Sancı M, Arbak G, Yıldırım Y. The effectiveness of subcutaneously implanted epidural ports for relief of severe pain in patients with advanced-stage gynecological cancer: a prospective study. *Agri*. 2014;26(1):8-14.
32. Bruera E, Fainsinger R, Spachynski K, Babul N, Harsanyi Z and Darke AC. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol* 1995;13:1520–1527.
33. Porteous A, Robson P, Lee M. End-of-life management of patients who have been established on oral methadone for pain control. *J Palliat Med*. 2013;16(8):820.
34. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*. 2001;9(2):73-83.
35. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain*. 2002;18(4 Suppl):S3-13.
36. Lossignol D, Libert I, Michel B, Rousseau C, Obiols-Portis M. Intravenous Methadone for Severe Cancer Pain: A Presentation of 10 Cases. *ISRN Pain*. 2012 Nov 28;2013:452957.
37. Gonzalez-Barboteo J, Porta-Sales J, Sanchez D, Tuca A, Gomez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2008;22(3):200-5.
38. Mercadante S. Switching Methadone: A 10-Year Experience of 345 Patients in an Acute Palliative Care Unit. *Pain Medicine* 2012; 13(3): 399–404.
39. Gonzalez Barboteo J, Porta-Sales J, Nabal-Vicuña M, Díez-Porres L, Canal J, Alonso-Babarro A et al. A randomized controlled trial (RCT) of 2 dose ratios for conversion from parenteral to oral methadone in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 2016; 34(26_suppl):206-206.
40. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4) (4):CD003971.
41. Mathew P, Storey P. Subcutaneous methadone in terminally ill patients: Manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18(1):49-52.
42. Neto JO, Machado MD, de Almeida Correa M, Scomparim HA, Posso IP, Ashmawi HA. Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study. *J Anesth*. 2014;28(4):505-10.

43. Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Rizzio E, Saita L, Lodi F et al. Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann Oncol.* 1995;6(8):841-3.
44. Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M and Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain* 1995; 62: 141–146.
45. Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: Clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev.* 1996;22Suppl A:131-6.
46. Love R, Bourgeois K. Topical methadone: an alternative for pain control in end-of-life management. *J Palliat Med.* 2014;17(2):128.
47. Spaner D. Effectiveness of the buccal mucosa route for methadone administration at the end of life. *J Palliat Med.* 2014;17(11):1262-5.
48. Reisfield G, Wilson G: Rational use sublingual opioids in palliative medicine. *J Palliat Med* 2007;10:465–475.
49. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DW, Nip TJ, Wallenstein S, Houde RW, Foley KM: Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *ClinPharmacolTher.* 1988;44:335–342.
50. Hwang IC, Bruera E, Park SM. Use of Intravenous Fentanyl against Morphine Tolerance in Breakthrough Cancer Pain: A Case Series and Literature Review. *Am J HospPalliat Care.* 2014; 31(1) 109-11.
51. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, Bruera E. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47(2):209-17.
52. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, Primavera LH, Payne R, Manfredi PL. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer.* 2001;92(12):3056–3061.
53. Samala RV, Bloise R, Davis MP. Efficacy and safety of a six-hour continuous overlap method for converting intravenous to transdermal fentanyl in cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48(1):132–136.
54. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Gambaro V. Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone. *J Palliat Med.* 2007;10(2):338-44.
55. Breivik H. Bloqueos anestésicos locales y epidurales. In: Wall P, Melzack R, editors. *Tratadodel Dolor.* 5ª ed. Madrid: Elsevier Ediciones; 2007. p. 519-32
56. Alamo C, Zaragoza Arnáez C, Noriega Matanza C, Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2017; 24(4):188-200
57. Nabal M, Canal J. Tabletas bucales oralescentes de fentanilo en el dolorepisódico: Revisión de datos clínicos. *Rev Soc Esp Dolor.* 2012;19(1):24-31.

58. Mercadante S, Porzio G, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, Ficarella C et al. Switching from transdermal drugs: An observational "N of 1" study of fentanyl and buprenorphine. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(5):532-8.
59. Sittl R. Transdermal buprenorphine in cancer pain and palliative care. *Palliat Med.* 2006;20Suppl 1:s25-30.
60. Schmidt-Hansen M, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD009596.
61. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1990;47(5): 639-646.
62. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: A review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):175-92.
63. Twycross R, Wilcock A. *Palliative care formulary.* 3rd ed. Nottingham: Palliative drugs. com Ltd; 2008.
64. Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, Walker P, Hanson J, Bruera E. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer.* 1999;7(4):265-70.
65. Kawabata M, Kaneishi K. Continuous subcutaneous infusion of compound oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30(3):305-11.
66. Reddy A, Vidal M, Stephen S, Baumgartner K, Dost S, Hguyen A et al. The conversion ratio from intravenous hydromorphone to oral opioids in cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2017; 54(3): 280-288. col. 1998;16(10):3222-9.

LA ROTACIÓN DE OPIOIDES EN LA POBLACIÓN ANCIANA

Prevalencia del dolor en los ancianos

En la actualidad estamos viviendo una serie de cambios sociodemográficos importantes. El aumento de la expectativa de vida junto con los cambios en el cuidado de los familiares enfermos, así como la alta prevalencia del dolor, provocan que el manejo del dolor en la población anciana se convierta en un problema de salud de primera magnitud¹.

Por ejemplo, se estima que solo en Cataluña la población mayor de 65 años en el año 2040 será aproximadamente de un 26,09%, calculándose una población de 2.315.000 ancianos. El año 2021 la población mayor de 80 años habrá aumentado un 34% respecto a 2008².

Además, la prevalencia del dolor en la población anciana en general varía desde el 40 al 70%³ y se considera uno de los síntomas más frecuentes en esta población. En el caso del dolor por cáncer, las cifras varían según la situación evolutiva de la enfermedad. En el caso del dolor oncológico, en término globales éste aparece en el 50% de la población con cáncer y aumenta hasta el 75% en fases avanzadas. Si tenemos en cuenta la intensidad de este síntoma, en torno a un 40-50% de los pacientes presentarán una intensidad severa y en un 25-30% la intensidad será muy severa o intolerable⁴. No se han encontrado diferencias en la incidencia del dolor oncológico entre pacientes ancianos y jóvenes⁴⁻⁶.

A este hecho se asocia el aumento del dolor secundario a problemas crónicos degenerativos, así como del dolor agudo postoperatorio favorecido por la mejora de las técnicas diagnósticas y quirúrgicas mínimamente invasivas, una adecuada valoración geriátrica y, por tanto, el incremento del número de personas mayores de 65 años que cumplen criterios para una intervención quirúrgica.

Las causas del dolor en el paciente con cáncer son de origen multifactorial. El dolor puede ser causado por el propio tumor, la infiltración de estructuras locales y/o mediante la liberación de mediado-

res. El dolor también puede ser causado por tratamientos terapéuticos, incluyendo quimioterapia y radioterapia. Entre la población anciana también hay una mayor posibilidad de que el dolor no esté relacionado con el cáncer y pueda deberse a condiciones de su propia comorbilidad, como la osteoporosis y la artritis³.

El dolor va a ser el desencadenante de la activación de una secuencia de eventos (cronicidad, inmovilidad, depresión, incapacidad, invalidez) que van a conducir a la dependencia del paciente anciano.

Una comorbilidad particularmente difícil en los pacientes de edad avanzada es el deterioro cognitivo que conduce a barreras significativas en el diagnóstico y tratamiento del mismo⁷.

En este sentido es fundamental comprender las causas del dolor, los cambios fisiopatológicos que se producen en el anciano, realizar una evaluación multidisciplinar, así como adaptar los distintos tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos a la situación clínica del enfermo. De esta manera podremos mejorar su calidad de vida y disminuir el sufrimiento del paciente.

trointestinal como en el sistema nervioso central. Los polimorfismos de estas proteínas pueden condicionar variaciones individuales importantes².

Barreras para un adecuado tratamiento del dolor en el anciano

Ser anciano está considerado como un factor de riesgo para un infradiagnóstico e infratratamiento del dolor^{8,9}. Esta situación es debida a una serie de interpretaciones erróneas que facilitan que no se evalúe y se trate adecuadamente a los ancianos.

Por una parte, existe la creencia que tener dolor es normal en la población anciana, lo cual hace que no expliquen que tienen dolor. Por otra parte, está la reticencia a realizarse pruebas complementarias o procedimientos terapéuticos agresivos.

También existe miedo al uso de los propios opioides (temor a desarrollar adicción, a la aparición de efectos secundarios o al desarrollo de tolerancia). Además, se considera que el dolor forma parte del proceso evolutivo de la enfermedad y por tanto, se cree que no se puede evitar.

Al mismo tiempo, nos encontramos con la dificultad en la evaluación: es necesario más tiempo y son necesarias escalas diferentes. Por otra par-

te, dentro de la evaluación juega un papel muy importante la presencia de déficit cognitivo¹⁰. En pacientes con demencia es aún más frecuente el infratratamiento que en pacientes ancianos sin deterioro cognitivo¹¹. Datos de pacientes con demencia leve o moderada sugieren que ésta no altera la experiencia del dolor¹². La percepción y expresión dolorosas varían dependiendo del tipo de deterioro cognitivo (Tabla 1).

Tabla 1. Repercusión de algunos tipos de deterioro cognitivo en la percepción dolorosa

	D. Alzheimer	D. Vascular	D. Frontotemporal	D. Parkinson
Detección	Normal	Depende de la localización del daño cerebral	Disminuida	Normal
Tolerancia	Aumentada		Disminuida	Normal
Respuesta autonómica	Disminuida		Disminuida	Disminuida

D.=demencia

Los ancianos tienen más dificultades, en ocasiones, para acceder a distintos tratamientos ya sea por las propias limitaciones físicas y, según el contexto económico y/o geográfico, por el coste de los tratamientos. Un estudio muestra que los pacientes con demencia avanzada recibieron sólo un tercio de la analgesia de sus homólogos cognitivamente intactos. Es probable que la mayoría de estos pacientes también experimentarían dolor severo a muy severo antes y después de la cirugía¹².

Se ha de tener en cuenta también la presencia de comorbilidades y la polifarmacia que dificultan en ocasiones un tratamiento adecuado del dolor. Otros aspectos que también influyen son los déficits sensitivo-sensoriales y los problemas psicosociales asociados. También existe la creencia por parte de los profesionales sanitarios que los ancianos toleran peor los opioides y por tanto, existe una actitud reacia a prescribirlos¹³. Sin embargo, Mercadante y cols.¹⁴ observaron como la titulación de opioides en pacientes ancianos con dolor oncológico es tolerada de la misma manera que en pacientes jóvenes, sin un aumento comparativo en la aparición de efectos secundarios.

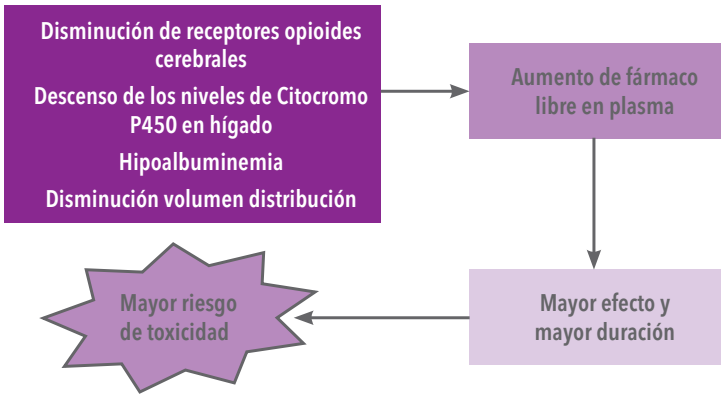
Alteraciones fisiológicas asociadas al envejecimiento

El manejo farmacológico en el paciente anciano es complicado, debido a las diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco¹⁵. Con el paso de los años se van produciendo una serie de cambios o modificaciones fisiológicas que influyen en el efecto que pueden producir los fármacos en el organismo. A nivel intestinal, se produce un enlentecimiento del tránsito gastrointestinal junto con una disminución de la producción de ácido gástrico. Además, existe una reducción del flujo sanguíneo gastrointestinal. Todo ello desencadena una reducción de la absorción superficial. Estos cambios fisiológicos favorecen una alteración en la absorción y biodisponibilidad farmacológica¹⁶. El aumento de edad se asocia a un aumento de la grasa corporal y una reducción total del volumen de agua, por lo que se aumenta el volumen de distribución de fármacos lipofílicos, como la metadona. El estado nutricional del anciano no es óptimo en muchas de las ocasiones y la albúmina sérica también puede estar disminuida, de la misma manera que ocurre con la concentración de hemoglobina. Todo ello conlleva un volumen de distribución reducido del fármaco, con el consiguiente aumento de la concentración sérica y la toxicidad¹⁷. Por último, queremos destacar que un empeoramiento fisiológico de la función de determinados órganos, como son el riñón y el hígado, puede afectar a la farmacología de los analgésicos, y por ello, al punto de acción, la tasa de eliminación y la vida media del fármaco. Una de las características del envejecimiento es la disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular¹⁸, hecho que favorece el acúmulo de metabolitos (como es el caso de la morfina). Para todos los opioides, excepto la buprenorfina, la vida media del fármaco activo y sus metabolitos se incrementa en los ancianos y en pacientes con disfunción renal. Se recomienda disminuir las dosis, un intervalo de tiempo más largo entre las dosis, y la monitorización del aclaramiento de creatinina¹⁹.

Con respecto al metabolismo hepático, la reducción de la masa hepática junto con la reducción de los niveles de monooxigenasas y citocromos, conlleva una reducción del 30-40% de la eliminación de los agentes metabolizados por el hígado. En este sentido, el envejecimiento afecta principalmente a las reacciones tipo I (enzimas

del citocromo P450)²⁰. Estas modificaciones fisiológicas favorecen las interacciones de fármacos que se metabolizan a través de estos sistemas. Todas estas modificaciones van a favorecer una mayor sensibilidad a los opioides (Figura 1).

Figura 1. Sensibilidad a los opioides en el anciano



No obstante, en la monitorización a largo plazo de la respuesta a opioides en pacientes con cáncer avanzado controlados en domicilio, la edad avanzada se asoció con dosis más bajas de opioides, pero con efectos adversos similares¹⁴.

Evaluación del dolor

Como se ha comentado previamente, se debe tener en cuenta una serie de consideraciones especiales en la evaluación del dolor. La necesidad de un mayor tiempo de evaluación, así como el empleo de instrumentos de evaluación adaptados a los mismos (escalas analgésicas u observación de gestos o comportamientos) son aspectos relevantes. Se debe además realizar una evaluación multidimensional^{21,22}. En la [tabla 2](#) se recogen los aspectos princi-

pales dentro de una adecuada evaluación analgésica. Dentro de las escalas de evaluación pueden ser de utilidad los instrumentos utilizados en la población general (Tabla 3), teniendo en cuenta que es importante conocer y saber utilizar distintos instrumentos y adaptarlos a cada paciente. Por ejemplo, se ha observado que entre el 90-100% de pacientes sin deterioro cognitivo o con deterioro cognitivo leve-moderado son capaces de responder a alguna de las escalas de dolor más utilizadas en la práctica clínica diaria, mientras que solamente el 30% de pacientes con deterioro cognitivo severo pueden responder adecuadamente²³. Hay que tener en cuenta que los pacientes responden más fácilmente y prefieren las escalas verbales, frente a las numéricas²⁴. Dentro de las escalas, parece que la más preferida es el termómetro de dolor²⁵. Por otra parte, hay que valorar muy bien cuándo se aplican escalas cualitativas, debido a que requieren más tiempo, concentración y son complejas¹³. En el caso de pacientes con deterioro cognitivo las recomendaciones dadas por la *American Geriatric Society* (AGS)¹⁶ nos indican que hay que valorar los cambios de comportamiento no verbales como por ejemplo, las expresiones faciales, alteraciones del lenguaje o las vocalizaciones, los movimientos corporales, cambios en las interacciones interpersonales, cambios en el comportamiento habitual o cambios en el estado mental. Se debe prestar atención en las vocalizaciones, gemidos o quejidos. También las alteraciones de la funcionalidad pueden ser un indicador de dolor. Es fundamental tener en cuenta las referencias expresadas por parte de los familiares y cuidadores, que son los que mejor conocen al paciente. Se han desarrollado diversas escalas para evaluar estas alteraciones y extrapolárselas como indicadores de dolor en estos pacientes (Tabla 3).

Tabla 2. Evaluación del dolor en el paciente anciano

EVALUACIÓN GENERAL	
1. Evaluación del dolor	Localización, irradiación, intensidad, calidad, factores precipitantes y aliviadores, tratamientos previos y presentes y respuesta a los mismos, temporalidad. Mapa de dolor
2. Identificación del cuidador principal	
3. Comorbilidad	Deterioro cognitivo. trastornos del ánimo y/o sueño, ansiedad, enfermedades cardiovasculares, cerebrales y neurológicas. Insuficiencia renal y/o hepática
4. Polifarmacia	
EXPLORACIÓN FÍSICA	
1. Exploración física general	
2. Examen de la región dolorosa	Signos inflamatorios, alteraciones tróficas, alteraciones de la sensibilidad (alodinia, hiperalgesia)
3. Examen músculo-esquelético	
4. Examen neurológico	Parestesias, alodinia, hiperalgesia, hipoestesia
5. Estado cognitivo	Test de Pfeiffer, <i>Mini-mental State Examination</i>
6. "Red flags conditions"	Fracturas espontáneas, arteritis de la temporal, dolor óseo reciente, compromiso vascular
CAMBIOS EN LA EXPLORACIÓN FÍSICA PROPIOS DEL ANCIANO	
Atrofia muscular Debilidad muscular Disminución del rango de las articulaciones Disminución de la sensibilidad vibratoria	

Tabla 3. Algunas escalas habitualmente utilizadas en la evaluación del dolor en pacientes ancianos

ESCALAS UTILIZADAS EN PACIENTES SIN DETERIORO COGNITIVO	
Estimaciones cuantitativas²⁶	Escalas verbales: ausente, ligero, moderado, intenso, insoportable Escalas numéricas: 0-10 Escala visual analógica Escalas gráficas: Termómetro , Faces Pain Scale,
Estimaciones cualitativas	MPQ (McGill) ²⁷ Brief Pain Inventory(BPI) ²⁸
Estimaciones globales	ESAS ²⁹ (Bruera, 1991)/STAS
ESCALAS UTILIZADAS EN PACIENTE CON DETERIORO COGNITIVO	
<i>Discomfort scale (DS-DAT)³⁰</i> <i>Checklist of Nonverbal Pain indicators (CNPI)³¹</i> <i>Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD)³²</i> <i>Doloplus³³</i> <i>Pain assessment Tool in Confused Older Adults (PAT-COA)³⁴</i> <i>PAIN Assessment in Dementing Elderly Scale (PADE)³⁵</i> <i>Pain Assessment Checklist for Senior with Limited Ability to Communicate (PASLAC)³⁶</i>	

Tratamiento del dolor en el anciano

En el caso del tratamiento del dolor en pacientes ancianos se deben seguir las recomendaciones generales que se pueden aplicar a la población general, como son:

- Realizar una adecuada evaluación.
- Identificar la causa del dolor.
- Iniciar un tratamiento analgésico según la escalera analgésica de la OMS.
- Establecer una analgesia regular y ajustar la dosis de forma individual.
- Tener en cuenta la polifarmacia y otras patologías concomitantes.

- Establecer una medicación de rescate para las crisis de dolor.
- Valorar adecuadamente el uso de co-analgésicos.
- Prevenir los efectos secundarios de los analgésicos, como uso de laxantes en el caso de tratamiento con opioides.
- Establecer objetivos realistas.
- Tener en cuenta los aspectos psico-sociales.
- Revisar regularmente, monitorizar y reajustar la pauta según sea necesario³⁷.

En relación con los fármacos de primer escalón de la OMS, se considera que el paracetamol es el fármaco de primera línea (<4 g/d). Sin embargo, este fármaco es menos eficaz para el dolor inflamatorio que los AINEs. Los AINEs se han de utilizar con precaución en aquellos pacientes que presenten un aclaramiento de creatinina bajo, gastropatía previamente conocida, enfermedad cardiovascular, plaquetopenia o insuficiencia cardíaca congestiva³⁸.

El riesgo de gastropatía aumenta la frecuencia y la severidad de hemorragia digestiva. Por este motivo se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones o el uso de fármacos inhibidores selectivos de la COX-2. Los efectos cardiovasculares de los AINEs representan otro riesgo significativo para pacientes mayores; incluyen la retención de líquidos, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y accidente vascular cerebral. Los AINEs tienen un impacto significativo en el sistema renal, a nivel de la retención de agua y sodio, la disminución del flujo sanguíneo renal, desequilibrios electrolíticos e insuficiencia renal aguda y crónica³⁹.

Los opioides se recomiendan y son eficaces para el tratamiento del dolor oncológico moderado y severo. Los estudios sobre la rotación de opioides sugieren la existencia de variabilidad tanto en la respuesta analgésica como en la tolerabilidad⁴⁰.

Hay controversia en el uso del segundo escalón frente al paso directo desde el primer escalón al tercer escalón analgésico de la OMS en el tratamiento del dolor oncológico. Algunos estudios señalan datos discrepantes en la frecuencia de aparición de efectos secundarios y control del dolor de este grupo frente a analgésicos de tercer escalón⁴¹. El tramadol es un agonista μ opioide débil que interviene en la recaptación de serotonina y noradrenalina, no se recomienda rutinariamente para los adul-

tos mayores con dolor severo, pero es de uso común. En ancianos debe iniciarse a dosis bajas de 25 mg/día o dos veces al día e incrementarse en incrementos de 25 mg cada 2 o 3 días hasta alcanzar 100 mg/día³⁹.

En relación con los opioides potentes o fármacos de tercer escalón, los ancianos pueden tener, como se ha comentado previamente, una mayor sensibilidad a los efectos de estos fármacos. Sin embargo, experiencias clínicas recientes muestran que las personas mayores toleran igual que la gente más joven la titulación de estos. Otro componente clave para la prescripción segura de opioides es el uso de un opioide de acción corta de forma inicial. La biodisponibilidad oral no parece verse afectada por la edad, pero sí lo puede hacer el metabolismo de primer paso y los opioides deben iniciarse entre un 25% y un 50% de la dosis recomendada para adultos⁴². Después de una buena respuesta inicial de un opioide de acción corta, una preparación de liberación sostenida puede ser considerada para disminuir la complejidad de la medicación. Aunque los opioides de liberación sostenida pueden mejorar la adherencia y la satisfacción del paciente, no se ha demostrado que mejoren los resultados analgésicos⁴³.

El aclaramiento de los opioides puede verse significativamente retrasado dado que la mayoría se eliminan a nivel renal, excepto la buprenorfina, el fentanilo y la metadona⁴⁴.

A nivel hepático, existe una reducción del flujo sanguíneo hepático y de la actividad de las enzimas hepáticas. La hepatitis, la cirrosis o las neoplasias malignas hepáticas que afectan la función hepática pueden aumentar sustancialmente la biodisponibilidad de los opioides. En general, los pacientes de edad avanzada con disfunción hepática significativa, deben tener dosis iniciales de opioides del 50%, y el intervalo de dosificación se debe duplicar⁴⁵.

En este sentido y con el objetivo de disminuir los posibles efectos adversos de los opioides en población anciana, se han propuesto una serie de recomendaciones en cuanto a su uso:

- Elegir la vía de administración menos agresiva, preferiblemente la vía oral.
- Se recomienda prescribir un solo opioide.
- Es conveniente iniciar con dosis bajas e incrementar gradualmente. Se recomienda utilizar la mitad de la dosis que en el resto de la población, en aquellos pacientes ancianos vírgenes de opioides.

- La AGS recomienda especial precaución en el uso de formulaciones de acción prolongada, recomendando el uso de opioides de acción corta para reducir precozmente los efectos secundarios en caso de aparición de los mismos. En este sentido, la AGS recomienda especial precaución en el uso de la metadona por su vida media de acción prolongada.
- Tal y como hemos repetido en varias ocasiones hemos de tener en cuenta las interacciones farmacológicas y los efectos aditivos de los distintos fármacos (opioides, benzodiacepinas, anticolinérgicos, quinolonas, entre otros).
- Se han de utilizar los opioides potentes en caso de dolor moderado severo, que produce limitación funcional o disminuye la calidad de vida.
- Siguiendo las recomendaciones generales, hemos de establecer un tratamiento regular y con pauta de analgesia de rescate.
- Hemos de prevenir, valorar e identificar los posibles efectos adversos.
- Es preferible usar dosis bajas de opioides que dosis altas de fármacos de primer escalón.
- Sólo se recomienda el uso de metadona por personal experto^{1,46}.

Por último, hay que mencionar que, en caso de que estas medidas no consigan un buen control del dolor, hay que tener presente otras alternativas terapéuticas, concomitantes o no, como son el uso de co-analgésicos, la radioterapia antiálgica, el uso de técnicas anestésicas invasivas, o la ROP.

La ROP en la población anciana

No existen estudios específicos de uso de la ROP en la población anciana. Algunos estudios indican que la realización de ROP en esta población es inferior que en la población más joven (47). Sin embargo, es un procedimiento que se puede utilizar en esta población, aunque teniendo en cuenta una serie de recomendaciones:

- En líneas generales, sirven las recomendaciones dadas para la población general. (Ver capítulo "Procedimientos generales para realizar una ROP. Cuidados de enfermería").

- Se ha de seleccionar el nuevo fármaco teniendo presente la comorbilidad del paciente, posibles alteraciones de las funciones renal y hepática y las posibles interacciones farmacológicas.
- Se recomienda realizar el cambio de nuevo opioide disminuyendo un 50% la dosis total^{48,49}.
- Hemos de advertir a paciente y familia, así como al personal de enfermería, del riesgo de posibles acontecimientos adversos, como el desarrollo de delirium.

Pautar medicación de rescate.

- Monitorizar de manera estrecha y realizar titulación progresiva según la respuesta analgésica y las necesidades del paciente.
- En caso de utilizar metadona, actuar con gran precaución, aunque no existen estudios sobre el impacto que tiene la edad en la ROP a metadona⁵⁰.

CONCLUSIONES

- El dolor produce un gran impacto en el paciente anciano y sus familiares, con compromiso de todas sus esferas vitales. Gracias a un abordaje multidisciplinar podemos disminuir su impacto. Debemos tener presente que el dolor no es normal en el paciente anciano. Para un correcto tratamiento del mismo es necesaria una evaluación cuidadosa.
- A pesar de la escasa literatura existente sobre el uso de la ROP en la población anciana es un procedimiento indicado en el manejo del dolor difícil, así como en el tratamiento de los efectos secundarios de los opioides. Para un buen resultado de la ROP es necesario realizar una evaluación minuciosa, seleccionar un opioide adecuado a la situación clínica del paciente y realizar una disminución de las dosis del nuevo opioide. En los últimos años, se ha incrementado la evidencia de que cuando un opioide potente produce efectos secundarios adversos, cambiando a un opioide diferente es posible disminuir los efectos adversos y mejorar el control del dolor. La rotación de los opioides parece ser segura y eficaz para el manejo tanto dolor basal como del dolor irruptivo de los pacientes con cáncer⁵¹.

- Por último, no podemos olvidar que es fundamental realizar una supervisión estrecha del proceso para disminuir los posibles acontecimientos adversos.

LA ROTACIÓN DE OPIOIDES EN NIÑOS

Introducción

El dolor es el síntoma más prevalente en los niños afectados de enfermedades oncológicas. En las distintas fases de la enfermedad y por causas asociadas a la misma o por efectos derivados del tratamiento, el niño con un proceso neoplásico presenta numerosos episodios de dolor agudo o puede sufrir algún tipo de dolor crónico⁵²⁻⁵⁵.

Para poder mejorar este aspecto en los cuidados del niño oncológico es necesario conocer la fisiopatología del dolor, las causas del mismo en el niño con cáncer y los mecanismos de acción de los distintos fármacos disponibles para su tratamiento^{56,57}. También es importante conocer las medidas no farmacológicas que pueden facilitar el control del dolor.

Antes de desarrollar los distintos aspectos del manejo del dolor en el paciente oncológico pediátrico debemos hacer ciertas consideraciones sobre algunas características peculiares de las neoplasias en la edad pediátrica. Las neoplasias que afectan a la población pediátrica presentan características biológicas distintas a las de las neoplasias del adulto. La mayoría de estos tumores presentan una evolución rápida, a diferencia de las neoplasias propias del adulto con un desarrollo más lento a lo largo del tiempo. Este crecimiento rápido determina con frecuencia la afectación de distintos órganos y estructuras que produce síntomas importantes y especialmente dolor. En contrapartida, la respuesta de la mayoría de las neoplasias de la edad pediátrica al tratamiento específico es más rápida y por lo tanto el control de los síntomas puede realizarse en un periodo menor de tiempo. En los pacientes en los que no se consigue la curación y llegan a una fase terminal la evolución también es habitualmente más rápida que en el adulto.

Existe otro hecho de carácter psicosocial que diferencia a los procesos oncológicos en el niño y en el adulto. El impacto emocional sobre el paciente y la familia, siempre importante ante el diagnóstico de una enfermedad neoplásica, es todavía mayor cuando el paciente es un niño.

Otro aspecto a tener en cuenta cuando se afronta el tratamiento de un niño oncológico son las dificultades de comunicación, que dependen en gran medida de la edad y el desarrollo cognitivo del niño⁵⁷⁻⁶⁰.

Causas de dolor en el niño con enfermedades oncológicas

Existen diferentes causas de dolor en los niños afectados de un proceso neoplásico, que se resumen en la **tabla 4**.

Tabla 4. Causas de dolor en el niño con cáncer.
(Porcentaje de episodios de dolor para cada causa a lo largo de la enfermedad)

1. Dolor relacionado con el tumor (25%)

Infiltración tumoral del hueso	Sarcoma de Ewing Osteosarcoma Metástasis óseas (Neuroblastoma, etc)
Infiltración de la médula ósea	Leucemias Metástasis en M.O. (Neuroblastoma, S. de Ewing, etc)
Compresión o infiltración de estructuras nerviosas	Neuroblastoma Ewing-PNET Osteosarcoma
Cefalea por HTIC	Tumores SNC
Compresión o infiltración de vísceras	Neuroblastoma Tumor de Wilms Linfomas

Continuación tabla 4

2. Dolor relacionado con el tratamiento (25%)

Dolor relacionado con la cirugía	Síndrome del miembro fantasma Dolor abdominal Dolor Postoracotomía
Dolor relacionado con quimioterapia	Mucositis Neuropatía periférica por citostáticos (Vincristina) Neuralgias herpéticas Dolor por el uso de G-CSF
Dolor relacionado con radioterapia	Radiodermatitis Síndrome postradioterapia del SNC Proctitis Mucositis

3. Dolor relacionado con procedimientos diagnósticos y terapéuticos (45%)

Punciones Venosas
Punciones Biopsia
Aspirado Médula Osea / Biopsia Médula Osea
Punciones Lumbares

4. Dolor de otras causas no relacionadas con el cáncer (5%)

M.O.=médula ósea; PNET= tumor neuroectodérmico primitivo; HTIC=hipertensión intracraneal; SNC=sistema nervioso central; G-CSF= factores estimulantes del crecimiento de colonias

Dolor directamente relacionado con el tumor

Es aquel que está relacionado directamente con el tumor, su crecimiento, la presencia de metástasis y la afectación de distintos órganos y estructuras. Habitualmente este dolor aparece en el momento del diagnóstico y su resolución se relaciona con la respuesta al tratamiento específico. Este dolor puede volver a aparecer en caso de recidiva y será de gran intensidad en caso de progresión tumoral y evolución a la fase terminal⁶¹.

El dolor variará según las estructuras afectadas por la enfermedad. En caso de infiltración tumoral del hueso aparecerá un dolor sordo, localizado y relacionado con el movimiento o la carga. Es el caso de los tumores óseos (sarcoma de Ewing y sarcoma osteogénico) o de la afectación metastásica del hueso (neuroblastoma, etc). Otro tipo de dolor frecuente es el que provoca la infiltración de la médula ósea, suele ser un dolor también sordo, pero generalizado y que con frecuencia se exacerba por la noche. Puede aparecer en neoplasias hematológicas (leucosis) o en tumores sólidos que metastatizan en la médula ósea (neuroblastoma, sarcoma de Ewing). Otra posible causa de dolor se relaciona con la afectación de estructuras nerviosas, raíces o nervios periféricos, es un dolor neuropático y se caracteriza por ser lancinante, paroxístico, acompañado de alteraciones de la sensibilidad y con tendencia a irradiar por los trayectos nerviosos afectados. Aparece en tumores paravertebrales o que penetran por los agujeros de conjunción vertebrales (neuroblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo-PNET), en tumores óseos que engloban, comprimen o desplazan estructuras nerviosas (sarcoma de Ewing, sarcoma osteogénico) o en fases avanzadas de distintos tumores. En pacientes con tumores del sistema nervioso central aparece como síntoma frecuente la cefalea, de predominio matutino, acompañada de vómitos y en ocasiones de alteraciones neurológicas focales. Este dolor suele ser opresivo y se relaciona con el crecimiento tumoral pero sobre todo con las alteraciones de la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), es decir con la presencia de hidrocefalia. Otro tipo de dolor que suele aparecer en tumores de localización abdominal, es el dolor visceral, por compresión o infiltración de vísceras. Suele ser un dolor cólico, mal delimitado, que puede presentarse como referido o irradiado. Puede aparecer como síntoma inicial en tumores abdominales como el neuroblastoma, el tumor de Wilms y los linfomas.

Dolor debido a los efectos secundarios del tratamiento específico

En este grupo de causas debemos incluir el dolor que se relaciona con la cirugía, como el Síndrome del miembro fantasma o el dolor en la zona del muñón que presentan numerosos pacientes que han sido sometidos a amputaciones de algún miembro, el dolor postquirúrgico (abdominal, postoracotomía, cefalea, etc.) y el dolor de las complicaciones de la cirugía (bridas, etc.).

También puede aparecer dolor en relación con los efectos secundarios del tratamiento con citostáticos. Es frecuente la producción de cuadros importantes de mucositis tras distintas combinaciones de quimioterápicos (metotrexate, actinomicina-D, adriamicina, 5-fluorouracilo a dosis altas) y especialmente en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea. La afectación de la mucosa oral y del resto del tubo digestivo puede provocar dolores importantes, que pueden hacer imposible la alimentación por vía oral y precisar del uso de nutrición parenteral y de analgésicos potentes para su control.

En otras ocasiones, la extravasación de algunos citostáticos en la zona de administración (Antraciclinas, Alcaloides de la vinca) puede provocar un intenso dolor local. Este accidente, cada vez menos frecuente con el uso de accesos venosos centrales permanentes, produce lesiones importantes, con necrosis de la piel y el tejido subcutáneo, dolorosa durante la fase activa y al cicatrizar. También tras el uso de citostáticos pueden aparecer dolores relacionados con el efecto neurotóxico de algunos de ellos, en este grupo debemos mencionar especialmente la neuropatía periférica inducida por los alcaloides de la vinca (vincristina, vindesina, vinblastina), con dolores característicos como el dolor mandibular.

Debido a la situación de inmunodepresión que produce la enfermedad y su tratamiento es mayor el riesgo de infecciones en estos pacientes. Dentro de estas infecciones las producidas por virus herpes-zóster puede provocar neuralgias herpéticas causantes de un dolor de tipo neuropático importante. Para disminuir la duración de las neutropenias inducidas por la quimioterapia es frecuente el uso de factores estimulantes del crecimiento de colonias (G-CSF), uno de los efectos secundarios de estos fármacos es el dolor óseo o medular similar al producido por la infiltración de la médula ósea por la enfermedad.

También el uso de la radioterapia como tratamiento puede provocar distintos tipos de dolores. En este grupo se deben incluir el dolor por radiodermatitis, mucositis o proctitis en las zonas irradiadas o el síndrome postradioterapia del SNC, que aparece entre 4 a 6 semanas tras la irradiación y cursa con cefalea, vómitos y somnolencia.

Dolor secundario a procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos invasivos

Otra causa importante de dolor para los niños afectos de neoplasias es el que provocan distintos procedimientos diagnóstico y terapéuticos invasivos. Este dolor, generalmente de duración breve, es el más frecuente a lo largo de la enfermedad y el que crea mayores situaciones de angustia y miedo entre los niños. En el grupo de procedimientos dolorosos debemos incluir la realización de punciones venosas y de los dispositivos de acceso venoso central, las punciones biopsia, los aspirados o biopsias de médula ósea y las punciones lumbares, ya sean diagnósticas o para administrar fármacos por vía intratecal con finalidad terapéutica. Estas pueden provocar dolor por la propia punción, por los cambios en el volumen del LCR (cefalea postpunción) o por irritación por los fármacos administrados (aracnoiditis química).

Dolor de origen no oncológico

Por último debemos considerar que existe un pequeño porcentaje de dolores que puede presentar el niño con procesos neoplásicos y que no están relacionados con su enfermedad de base (traumatismos, procesos banales intercurrentes, etc).

EVALUACIÓN DEL DOLOR EN EL NIÑO CON ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

El primer paso para obtener un adecuado control del dolor en cualquier paciente es la correcta evaluación del mismo. Debemos valorar de forma exhaustiva sus características, evolución, localización, irradiación, intensidad y mecanismos de exacerbación o alivio.

A la hora de evaluar la intensidad del dolor en pacientes en edad pediátrica nos encontramos con una importante dificultad, especialmente en los niños en edad preverbal a los que no podemos aplicar escalas subjetivas. Por lo tanto debemos conocer las distintas herramientas que nos permiten valorar la intensidad del dolor y aplicar las más adecuadas para la edad y la situación clínica del niño^{56,58-60}.

En pacientes menores de 3 años o con situación neurológica que impida una correcta comprensión y respuesta a métodos subjetivos de valoración utilizaremos las escalas objetivas que valoran distintos parámetros fisiológicos o parámetros conductuales que se modifican por el dolor. El principal inconveniente de estos métodos es que no valoran el componente subjetivo del dolor y que los cambios conductuales o fisiológicos pueden corresponder a situaciones distintas del dolor (hambre, miedo, frío, infecciones, etc.)

Los parámetros conductuales que mejor podemos valorar son la distorsión facial (arqueamiento de cejas, fruncimiento de labios, apertura de la boca, lengua en tensión y el fruncimiento o cierre de los párpados), el llanto (presencia o ausencia del mismo, intensidad, posibilidad de desaparición con caricias o palabras), la actitud, la movilidad y la postura. En este sentido hay que observar de forma muy cuidadosa al paciente.

Los parámetros fisiológicos que nos ayudan a evaluar el dolor son la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la tensión arterial, la situación pupilar y la sudoración. Habitualmente la respuesta frente al dolor es de predominio simpático (taquicardia, polipnea, hipertensión arterial, midriasis, etc.) pero en algunos casos puede predominar el componente vagal (bradicardia, hipotensión, etc.). Existen algunas escalas que estructuran la evaluación objetiva del dolor (CHEOPS, Children's Hospital of Eastern Ontario PainScale; OPS, Objective Pain Score, DEGR (DouleurEnfantsGustaveRoussy), entre otras)⁶². Disponemos de una escala diseñada y validada en nuestro medio para la medición de dolor agudo en preescolares, la escala LLANTO⁶³.

En niños mayores de 4 ó 5 años y con un adecuado nivel de conciencia utilizaremos métodos subjetivos de valoración del dolor. En este grupo podemos utilizar escalas gráficas en niños menores de 7-8 años. Estas escalas muestran caras con distintos niveles de confort y dolor (Dibujos faciales de McGrath, Score de Oucher, escala de Wong-Baker) (Figura 2) o escalas de color entre el blanco que representa la ausencia de dolor y el rojo intenso que supone el dolor máximo que se puede imaginar. Estas escalas tienen una equivalencia numérica que nos permite valorar la evolución del dolor y la eficacia del tratamiento analgésico.

Figura 2. Escala de intensidad de dolor de las caras de Wong-Baker (con permiso de reproducción)



En niños de mayor edad utilizaremos las escalas numéricas, la escala analógica visual (EVA) o escalas verbales. En la [tabla 5](#) se muestra la equivalencia entre algunas de estas escalas.

Tabla 5. Equivalencia de intensidad entre distintas herramientas de medida

Escala categórica	Escala numérica	Escala de Wong Baker	CHIPPS
No dolor	0	0	0-3
Dolor leve	1-3	1-3	4-5
Dolor moderado	4-6	4-6	6-7
Dolor intenso	7-9	7-9	8-9
Dolor insoportable	10	10	10

CHIPPS: Children's and Infants' Postoperative Pain Scale

En los últimos años se han incorporado algunas herramientas electrónicas en forma de aplicaciones para dispositivos móviles con formatos atractivos para los niños y que facilitan la evaluación y el registro del dolor en niños: PainBuddy, PainSquad o en nuestro medio el Painometer v.2.

Tratamiento del dolor en niños con enfermedades neoplásicas

El tratamiento farmacológico del dolor en el niño no se diferencia esencialmente del adulto. La base del tratamiento es la escalera analgésica de la O.M.S.^{64,65} y el uso de fármacos coadyuvantes según el tipo de dolor que presente el paciente y que permiten mejorar el control de determinados tipos de dolor^{56,61,65}.

No obstante algunos aspectos específicos se deben tener en cuenta al planificar el abordaje del dolor en el niño:

Las medidas no farmacológicas cobran especial importancia en los niños. Se debe realizar un ajuste más preciso de dosis en función de la edad y el peso de los niños. Es importante adecuar las vías de administración al niño, su edad, su situación clínica^{66,67}. Hay que tener en cuenta que algunos fármacos no están indicados en la edad pediátrica, o lo están a partir de edades determinadas (p.e. el tramadol está indicado a partir de los 12 años). Es fundamental la estrecha colaboración de los padres para valorar el efecto del dolor y del tratamiento del niño sobre su situación clínica^{56,57,61,68,69}.

En la tabla 6 se resumen las dosificaciones de los distintos analgésicos de cada escalón según la O.M.S.

Tabla 6. Fármacos utilizados frecuentemente en el control del dolor oncológico en el niño

Fármaco	Dosis (mg/kg)/frecuencia		Observaciones	Indicaciones
FÁRMACOS DE PRIMER ESCALÓN SEGÚN LA OMS				
	VO	EV		
PARACETAMOL	10-15/4-6 horas Máx. 5 dosis /día (75 mg/Kg/día). No superar 4 g/día	10-15/4-6 horas Máx. 4 dosis /día (60 mg/Kg/día). No superar 4 g/día En menores de 1 año o de menos de 10 Kg 7,5 /4-6 horas	No antiinflamatorio	Dolor leve- moderado
METAMIZOL	20-40/6 horas	20-40/8 horas (Administrar en 15min.) Máx. 6 g/día	No antiinflamatorio Hipotensión en infusión rápida	Dolor moderado- intenso Dolor cólico
IBUPROFENO	5-10/6-8 horas Máx. 2.400 mg/día			Dolor leve- moderado Dolor óseo

Continuación tabla 6

Fármaco	Dosis (mg/kg)/frecuencia	Observaciones	Indicaciones		
FÁRMACOS DE SEGUNDO ESCALÓN SEGÚN LA OMS					
VO					
CODEINA	0,5-1/4-6 horas Máx. 1,5 mg/4 horas		Dolor moderado		
TRAMADOL	No aprobado su uso en < 12 años. > 12 años 50-100 mg/6 horas	Uso limitado en los últimos años. Se sustituye por Morfina a dosis bajas en niños más pequeños y por Tramadol en los mayores.	Dolor moderado-intenso Dolor neuropático Riesgo de depresión respiratoria		
FÁRMACOS DE TERCER ESCALÓN SEGÚN LA OMS					
	VO	IV-SC	IV:VO		
MORFINA	Dosis inicial (no opiáceos previos): < 6 meses: 0,15 mg/kg 4 horas > 6 meses: 0,3 mg/Kg /4 h	< 6 meses: Bolus: 0,05 mg/kg/2-4 horas. Infusión continua: 0,015-0,025 mg/Kg/hora. > 6 meses: Bolus: 0,1 mg/kg/2-4 horas. Infusión continua: 0,03-0,05 mg/Kg/hora.)	1:3	Agonista puro	Dolor intenso
FENTANILO		Dosis inicial < 6 meses: Bolus lento (3-5 min): 0,5-3 µg/kg, seguido de infusión continua a 0,5-2 µg/kg/h > 6 meses : Bolus lento 1-2 µg/kg seguido de infusión continua 1 µg/kg/h		Agonista puro Efecto rapido Posible por via transdermica	Dolor intenso Procedimientos dolorosos Alternativa en prurito por morfina
OXICODONA	0,1-0,2 mg/kg/3-4 horas	Bolus: 0,04 mg/kg/4 horas Infusión Continua: 0,02 mg/kg/hora		Agonista puro	Dolor intenso
METADONA	0,1-0,2 mg/kg /4-12 h.	0,1 mg/kg/4-8 horas		Agonista puro	Dolor intenso Dolor neuropático

Rotación de Opioides en el niño

Si consideramos la ROP como el “cambio en el fármaco o en la vía de administración con el objetivo de mejorar los resultados”(49), ésta es una práctica habitual en el manejo del dolor en niños con procesos neoplásicos. No obstante, al revisar la bibliografía sólo encontramos un artículo publicado por Drake et Al en 2004 que estudia de forma sistemática el efecto de la ROP en un grupo de 162 niños que reciben tratamiento con opioides^{70,71}. En este estudio retrospectivo se observa que se aplica la ROP en 145 de los niños. Las causas de la rotación son la aparición de efectos secundarios excesivos con un buen control del dolor (70%), excesivos efectos secundarios sin adecuado control (16,7%) y tolerancia (6,7%). La rotación más frecuente es de morfina a fentanilo (67%). En el 90% de los casos se resolvieron los efectos secundarios con la rotación. En general, los autores concluyen que se mantuvo un adecuado control del dolor manteniendo dosis equianalgésicas, por lo que consideran que la ROP tiene un efecto positivo sobre el manejo del dolor y los efectos secundarios de su tratamiento en niños con cáncer.

Otros autores incluyen algunas recomendaciones sobre la ROP en niños en una revisión sobre el manejo del dolor en el niño con cáncer⁶⁸. Los autores repasan las indicaciones de la rotación en este grupo de pacientes y sugieren algunas pautas, pero destacando la falta de evidencia y que se basan en pautas de uso en adultos.

Las principales indicaciones de la ROP en niños son: la falta de control del dolor con dosis máximas de opioides menores, efectos secundarios intolerables con dolor adecuadamente controlado, dolor no controlado con un opioide mayor, falta de cumplimiento o imposibilidad de utilizar vía oral.

La base para la ROP son las tablas de dosis equianalgésicas, que para algunos autores precisan de mayor y más profunda investigación⁷¹⁻⁷³.

En la **tabla 7** se indican las dosis equianalgésicas entre distintos opioides usados en pediatría^{66,68}.

Tabla 7. Dosis equianalgésicas entre distintos opioides utilizadas en niños

Fármaco	Vía de administración	Dosis equianalgésica diaria (mg)
Codeína	Oral	200
Tramadol	Oral	150
Morfina	Oral	30
	Subcutánea	15
	Endovenosa	10
Fentanilo	Transdérmico	0,288 (12 µg/hora)
	Endovenoso	0,1
Oxicodona	Oral	15
	Envovenosa	8
Metadona	Oral	10

En nuestra experiencia la rotación más frecuente es de morfina a fentanilo, por vía EV o en su presentación transdérmica. La pauta que solemos utilizar es la siguiente:

Calculamos la dosis equianalgésica diaria según la tabla 4. Ajustamos la dosis del nuevo opioide con reducción del 25% de la dosis calculada. Calculamos dosis de rescate del 5-10% de la dosis diaria hasta titular la dosis efectiva. Durante los primeros días de la rotación se incrementa la frecuencia de monitorización del dolor y de los efectos secundarios de los opioides.

Habitualmente se realiza la rotación con el paciente hospitalizado.

En caso de rotación a fentanilo transdérmico la dosis equianalgésica la calculamos según la indicación de la ficha del fármaco, ajustamos a la presentación más próxima a la dosis equianalgésica calculada con reducción del 25%. Tras aplicar el dispositivo, reducimos al 50% la dosis del fármaco a sustituir en las siguientes 12 horas, y lo retiramos de forma completa en las siguientes 24 horas.

Una rotación que hemos utilizado en los últimos años es el cambio de morfina EV en infusión continua en niños que reciben tratamiento con Anticuerpos AntiGD2 (Neuroblastoma). Tras los 2-3 primeros días de hospitalización y con dosis analgésica ajustada, pasamos a morfina VO para permitir el completar el tratamiento de forma ambulatoria. Calculamos la dosis de morfina EV diaria y calculamos la dosis equianalgésica VO repartida cada 4 horas. 60 minutos después de la 1ª dosis de Morfina VO reducimos la dosis EV al 50%. Si el dolor se mantiene controlado, a las 4 horas administramos la dosis por VO y suspendemos la perfusión.

CONCLUSIONES

- Las características tanto de la enfermedad neoplásica como la fisiología del niño marcan una actuación en el manejo del dolor oncológico diferente que en el adulto.
- El número de estudios que han evaluado la ROP en el paciente infantil es muy escaso, a pesar de ser un procedimiento extendido en el tratamiento del dolor en esta población. Una correcta evaluación aplicando las herramientas adecuadas para la edad y la situación de cada niño, la aplicación de tablas equianalgésicas adaptadas a la edad pediátrica, cautela en el manejo de los fármacos, así como la colaboración de los padres favorecerán una rotación segura.

Bibliografía

1. Fine PG. Treatment Guidelines for the Pharmacological Management of Pain in Older Persons. *Pain Med.* 2012;13(suppl 2):S57–66.
2. Idescat. Instituto de Estadística de Cataluña. [Última consulta 6 diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.idescat.cat/?lang=es>.
3. Urban D, Cherny N, Catane R. The management of cancer pain in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Feb;73(2):176–83.
4. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer.* 1982;50(9):1913–8.
5. Viganò A, Bruera E, Suarez-Almazor ME. Age, pain intensity, and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer.* 1998;83(6):1244–50.
6. van den Beuken-van Everdingen M, de Rijke J, Kessels A, Schouten H, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol.* 2007;18(9):1437–49.
7. Bjoro K, Herr K. Assessment of Pain in the Nonverbal or Cognitively Impaired Older Adult. *Clin Geriatr Med.* 2008;24(2):237–62.
8. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and Its Treatment in Outpatients with Metastatic Cancer. *N Engl J Med.* 1994;330(9):592–6.
9. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ.* 1995;310(6986):1034–7.
10. Morrison RS, Siu AL. A comparison of pain and its treatment in advanced dementia and cognitively intact patients with hip fracture. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(4):240–8.
11. Reynolds KS, Hanson LC, DeVellis RF, Henderson M, Steinhauser KE. Disparities in Pain Management Between Cognitively Intact and Cognitively Impaired Nursing Home Residents. *J Pain Symptom Manage.* 2008 ;35(4):388–96.
12. Harkins SW. Geriatric pain. Pain perceptions in the old. *Clin Geriatr Med.* 1996;12(3):435–59.
13. Rao A, Cohen HJ. Symptom Management in the Elderly Cancer Patient: Fatigue, Pain, and Depression. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004;2004(32):150–7.
14. Mercadante S, Ferrera P, Villari P CA. Opioid escalation in patients with cancer pain: The effect of age. *J Pain Symptom Manag.* 2006;32(5):413–9.
15. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol.* 2007;21(3):217–30.
16. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(6 Suppl):S205–24.
17. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer.* 2000;36(14):1741–54.
18. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med.* 1986;80(3):435–42.

19. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract* . 2008;8(4):287–313.
20. Flacker JM, Wei JY. Endogenous anticholinergic substances may exist during acute illness in elderly medical patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):353-5.
21. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005;113(1–2):9–19.
22. Hadjistavropoulos T, Herr K, Turk DC, Fine PG, Dworkin RH, Helme R, et al. An interdisciplinary expert consensus statement on assessment of pain in older persons. *Clin J Pain*. 2007;23(1 Suppl):S1-43.
23. Manz BD, Mosier R, Nusser-Gerlach MA, Bergstrom N, Agrawal S. Pain assessment in the cognitively impaired and unimpaired elderly. *Pain Manag Nurs*. 2000;1(4):106–15.
24. Herr KA, Mobily PR. Comparison of selected pain assessment tools for use with the elderly. *Appl Nurs Res*. 1993;6(1):39–46.
25. Taylor LJ, Herr K. Pain intensity assessment: a comparison of selected pain intensity scales for use in cognitively intact and cognitively impaired African American older adults. *Pain Manag Nurs*. 2003;4(2):87–95.
26. Gloth FM, Scheve AA, Stober C V, Chow S, Prosser J. The Functional Pain Scale: reliability, validity, and responsiveness in an elderly population. *J Am Med Dir Assoc*. 2001;2(3):110–4.
27. Gauthier LR, Young A, Dworkin RH, Rodin G, Zimmermann C, Warr D, et al. Validation of the short-form McGill pain questionnaire-2 in younger and older people with cancer pain. *J Pain*. 2014;15(7):756–70. 956.
28. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994;23(2):129–38.
29. Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmser P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. *J Palliat Care*. 1991;7(2):6–9.
30. Hurley AC, Volicer BJ, Hanrahan PA, Houde S, Volicer L. Assessment of discomfort in advanced Alzheimer patients. *Res Nurs Health*. 1992;15(5):369–77.
31. Feldt KS. The checklist of nonverbal pain indicators (CNPI). *Pain Manag Nurs* . 2000;1(1):13–21.
32. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):9–15.
33. Pautex S, Herrmann FR, Michon A, Giannakopoulos P, Gold G. Psychometric properties of the Doloplus-2 observational pain assessment scale and comparison to self-assessment in hospitalized elderly. *Clin J Pain*. 2007;23(9):774–9.

34. Decker SA, Perry AG. The development and testing of the PATCOA to assess pain in confused older adults. *Pain Manag Nurs*. 2003;4(2):77–86.
35. Villanueva MR, Smith TL, Erickson JS, Lee AC, Singer CM. Pain Assessment for the Dementing Elderly (PADE): reliability and validity of a new measure. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):1–8.
36. Cheung G, Choi P. The use of the Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate (PACSLAC) by caregivers in dementia care. *N Z Med J*. 2008;121(1286):21–9.
37. Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A, editores. Manual control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal. 3ª ed. Madrid: Enfoque Editorial; 2013.
38. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1331–46.
39. Malec M, Shega JW. Pain management in the elderly. *Med Clin North Am* . 2015;99(2):337–50.
40. Reddy A, Yennurajalingam S, Pulivarthi K, Palla SL, Wang X, Kwon JH, et al. Frequency, outcome, and predictors of success within 6 weeks of an opioid rotation among outpatients with cancer receiving strong opioids. *Oncologist* . 2013;18(2):212–20.
41. Porta-Sales J, Gomez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, Madrid JF, Espinosa-Rojas J, Trelis J. WHO analgesic -ladder-or lift? *Eur J Palliat Care*. 2003;10:105–9.
42. Gupta DK, Avram MJ. Rational Opioid Dosing in the Elderly: Dose and Dosing Interval When Initiating Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 ;91(2):339–43.
43. Rauck RL. What is the case for prescribing long-acting opioids over short-acting opioids for patients with chronic pain? A critical review. *Pain Pract*. 2009;9(6):468–79.
44. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):87–96.
45. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147–61.
46. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58–68.
47. Mercadante S, Aielli F, Masedu F, Valenti M, Ficarella C, Porzio G. Pain characteristics and analgesic treatment in an aged adult population: a 4-week retrospective analysis of advanced cancer patients followed at home. *Drugs Aging*. 2015 Apr;32(4):315–20.
48. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Sifaka I. Opioid rotation in patients with cancer: a review of the current literature. *J Opioid Manag*. 2008;4(4):213–50.
49. Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):418–25.
50. Mercadante S, Bruera E. The effect of age on opioid switching to methadone: a systematic review. *J Palliat Med*. 2012;15(3):347–51.

51. González-Barboteo J, Alentorn XG, Manuel FA, Candel VA, Eito MA, Sánchez-Magro I, et al. Effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: the ROTODOL study. *J Opioid Manag.* 2014;10(6):395–403.
52. Miser a W, McCalla J, Dothage J a, Wesley M, Miser JS. Pain as a presenting symptom in children and young adults with newly diagnosed malignancy. *Pain.* 1987;29(1):85–90.
53. Miser a W, Dothage J a, Wesley R a, Miser JS. The prevalence of pain in a pediatric and young adult cancer population. *Pain.* 1987;29(1):73–83.
54. Twycross a., Parker R, Williams a., Gibson F. Cancer-Related Pain and Pain Management: Sources, Prevalence, and the Experiences of Children and Parents. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2015;32(6):369-84
55. Tutelman PR, Chambers CT, Stinson JN, Parker JA, Fernandez C V, Wittman HO, et al. Pain in Children with Cancer: Prevalence, Characteristics, and Parent Management. *Clin J Pain. Clin J Pain.* 2018;34(3):198-206
56. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):304–15.
57. Stevens B. Pain assessment and management in infants with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Dec;49(7 Suppl):1097-101.
58. Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 2000;47(3):487–512.
59. Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, Lapin J, Nadel T, Thaler HT, et al. The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(5):363–77.
60. Valdivielso A. Dolor en pediatría: Fisiopatología y valoración. *An Pediatr Contin.* 2004;2(2):63-72.
61. Gros L. Tratamiento del dolor. In: *Oncopaidomecum 2010.* Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2010. p. 137-50.
62. Büttner W, Finke W. Analysis of behavioural and physiological parameters for the assessment of postoperative analgesic demand in newborns, infants and young children: a comprehensive report on seven consecutive studies. *Paediatr Anaesth.* 2000;10(3):303–18.
63. Reinoso-Barbero F, Lahoz Ramn AI, Durn Fuente MP, Campo Garca G, Castro Parga LE. Escala LLANTO: Instrumento español de medición del dolor agudo en la edad preescolar. *An Pediatr.* 2011;74(1):10–4.
64. World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care in children.* 1st ed. Geneve: World Health Organization; 1998.
65. McGrath PA. Development of the World Health Organization Guidelines on Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. *J Pain Symptom Manage.* 1996;12(2):87–92.
66. Berde C, Sehtna NF. Analgesics for the Treatment of Pain in Children. *N Engl J Med.* 2002;347(14):1094–103.
67. Mercadante S, Giarratano A. Pharmacological management of cancer pain in children. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;91(1):93–7.

- 68.** Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Paediatr Drugs*. 2009;11(2):129–51.
- 69.** Valdivielso A. Dolor en pediatría: Tratamiento del dolor pediátrico. *An Pediatr Contin*. 2004;2(2):73-80
- 70.** Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med*. 2004;7(3):419–22.
- 71.** Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med*. 2011;25(5):504–15.
- 72.** Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid Equianalgesic Tables: Are They All Equally Dangerous? *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):409–17.
- 73.** Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):426–39.

The background features a large, vibrant purple shape that resembles a stylized letter 'C' or a thick curved arrow. This shape is set against a light grey background with several overlapping, semi-transparent grey and light purple curved shapes. Two white-outlined, grey-filled arrows are positioned on the purple shape: one at the top right pointing downwards and to the left, and another at the bottom left pointing upwards and to the right. The word 'APÉNDICES' is centered in white, bold, uppercase letters within the purple area.

APÉNDICES

FORMULACIONES DE LOS PRINCIPALES OPIOIDES COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA¹

Tabla 1. Presentaciones de Codeína comercializadas en España

Presentación	Dosis comercializada
Comprimidos de liberación inmediata	28,7 mg
Solución oral	Concentración de 10 mg/5 ml
Jarabe	Concentración de 6,33 mg/5 ml Concentración de 10 mg/5 ml
Presentaciones asociadas a otros principios activos	
Ibuprofeno (mg)/Codeína (mg)	
Comprimidos	400/30 mg
Paracetamol (mg)/Codeína (mg)	
Cápsulas*/Comprimidos	300 mg/15 mg*, 325/15 mg, 500/10 mg, 500/30 mg**, 650/30 mg
Solución oral	24/2,4 mg/ml

** También en presentación efervescente

Tabla 2. Presentaciones de Dihidrocodeína comercializadas en España

Presentación	Dosis comercializada
Gotas orales*	Concentración de 10 mg/ml
Jarabe	Concentración de 12 mg/5ml

* Gotas orales 10 mg/ml: 1 ml=33 gotas; 1 gota=0,3 mg

Tabla 3. Presentaciones de Tramadol comercializadas en España

Presentación	Dosis comercializada
Comprimidos de liberación inmediata	50 mg
Gotas orales*	Concentración de 100 mg/ml
Comprimidos de liberación retardada	50, 75, 100, 150, 200, 300 y 400 mg
Solución para administración parenteral	Ampollas de 100 mg/2 ml
Presentaciones asociadas a otros principios activos	
Tramadol (mg)/Dexketoprofeno (mg)	
Comprimidos	75/25 mg
Tramadol (mg)/Paracetamol (mg)	
Tramadol (mg)/Paracetamol(mg)	37,5/325 mg** 75/650 mg

* Gotas orales 100mg/ml: 1ml=40gotas; 1gota=2,5mg

** También en presentación efervescente

Tabla 4. Presentaciones de Morfina comercializadas en España

Presentación	Dosis comercializada
Comprimidos de liberación inmediata	10 y 20 mg
Comprimidos efervescentes	20 mg
Solución oral	Concentración de 2 mg/ml Concentración de 20 mg/ml
Comprimidos de liberación retardada	5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg
Solución para administración parenteral	Ampollas 1 mg/ml Ampollas de 10 mg/ml Ampollas de 20 mg/ml Ampollas de 40 mg/ml

Tabla 5. Presentaciones de Oxiconona comercializadas en España

Presentación	Dosis comercializada
Comprimidos de liberación inmediata	5, 10, 20 mg
Solución oral	Concentración de 10 mg/ml
Comprimidos de liberación retardada	5, 10, 20, 40 y 80 mg
Solución para administración parenteral	Ampollas de 10 mg/ml
Presentaciones asociadas a otros principios activos: Oxiconona (mg)/Naloxona (mg)	
Comprimidos de liberación retardada	5/2.5, 10/5, 20/10, 40/20 mg

Tabla 6. Presentaciones de Hidromorfona comercializadas en España

Presentación	Dosis comercializada
Comprimidos de liberación retardada (única administración al día)	4, 8, 16 y 32 mg
Comprimidos de liberación retardada (administración cada 12 horas)	4, 8, 16 y 24 mg

Tabla 7. Principales preparaciones de Metadona disponibles en España

Presentación	Dosis comercializada
Viales de administración parenteral	Ampollas de 10 mg/ml
Comprimidos	5, 30, 40 mg
Solución oral	5 mg/ml 10 mg/ml 10 mg/10 ml 20 mg/20 ml 100 mg/20 ml

*También se pueden realizar en las farmacias fórmulas magistrales de solución acuosa de metadona. La concentración habitual utilizada en nuestro entorno es de 2mg/ml. El volumen del envase depende de la dosis total diaria.

Tabla 8. Principales preparaciones de Meperidina disponibles en España

Presentación	Dosis comercializada
Viales de administración parenteral	Ampollas de 50 mg/ml

Tabla 9. Principales preparaciones de Fentanilo disponibles en España y de próxima aparición

Presentación	Dosis comercializada
Fentanilo transdérmico	12, 25, 50, 75, 100 mcg/h
Fentanilo comprimidos para chupar	200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg
Fentanilo comprimidos sublinguales	100, 200, 300, 400, 600, 800 mcg 67, 133, 267, 400, 533 mcg
Fentanilo tabletas bucales	100, 200, 400, 600, 800 mcg
Láminas bucales de fentanilo	200, 400, 600, 800, 1200 mcg
Fentanilo pectina nasal	100, 400 mcg 50, 100, 200 mcg
Fentanilo pulverización nasal	50, 100, 200 mcg
Fentanilo parenteral	Ampollas de 3 ml (0,05 mg/ml)

Tabla 10. Presentaciones de Buprenorfina comercializadas en España

Presentación	Dosis comercializada	Dosis de Buprenorfina
Parche transdérmico	35 microgramos /hora	
Parche transdérmico	52 microgramos /hora	
Parche transdérmico	70 microgramos /hora	
Comprimidos	0,2 mg	
Ampollas	0,3 mg/ml	
Presentaciones asociadas a otros principios activos: Buprenorfina (mg)/Naloxona (mg)*		
Comprimidos	2/0,5 mg, 8/2 mg	

*Presentación utilizada en el tratamiento de sustitución de dependencia opioide

Tabla 11. Principales preparaciones de Tapentadol disponibles en España

Presentación	Dosis comercializada
Comprimidos de liberación prolongada	25, 50, 100, 150, 200 y 250 mg

Bibliografía

1. Diversos autores. e-Medimecum 2018. Guía on-line de terapia farmacológica. [Internet] 23ª ed. Villa Alcázar LF editor. España: Springer Healthcare Ibérica; 2018. [citado 2018, Dec 27], Disponible en: <http://www.medimecum.com/>

Tabla 1. Tabla de rotación de opioides (ROP-ICO): equivalencias entre diferentes dosis de morfina oral a otras vías de administración y otros opioides mayores. Se indican las ratios de conversión utilizadas*.

Opiode	Posología/ Vía											Ratio de conversión morfina vo: opioide
	Dosis											
Morfina (mg)	c/4h vo	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	2:1 (÷2)
	c/24h vo	30	60	90	120	180	270	360	540	740	960	
	DE vo	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	
	c/24h sc	15	30	45	60	90	135	180	270	370	480	
	DE sc	3	5	8	10	15	23	30	45	62	80	
	c/24h ev	10	20	30	40	60	90	120	180	247	320	
Oxicodona (mg)	DE ev	2	3	5	7	10	15	20	30	41	53	3:1 (÷3)
	c/24h vo	20	40	60	80	120	180	240	360	490	640	
	DE vo	3	6	10	13	20	30	40	60	80	100	
	c/24h vo	6	12	18	24	36	54	72	108	148	192	
Hidromorfona** (mg)	DE Morfina vo	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	5:1 (÷5)
	c/24h vo	100	200	300	400	600	900	1200	1800	2400	3150	
Tapentadol***±Ø (mg)	DE Morfina vo	5	10	15	20	30	45	60	90	120	160	1:3:3 (x3.3)
	c/24h vo	100	200	300	400	600	900	1200	1800	2400	3150	

Opiode	Posología/ Vía	Dosis										Ratio de conversión morfina vo: opiode
Metadona (mg)	c/8h vo	3	5	7	5	7	12	10	15	20	26	<90mg→4:1 90-300mg→ 8:1 >300mg →12:1
	DE vo	1,5	3	4	3	4	6	5	8	10	13	
Fentanilo (µg/h)***	c/24h ICEV/ ICSC	7	12	17	12	17	28	24	36	48	60	MTD oral:MTD sc/ev 1:0.8 -> x 0.8
	DE ev/sc	1	2	3	2	3	5	4	6	8	10	
Fentanilo (µg/h)***	dosis/h c/72h TTS	12,5	25	37,5	50	75	112,5	150	225	308	400	1mg morfina: 10µg fentani- lo (x 10) (x10/24h si parche)
	Dosis del parche	1 de 12 25	1 de 25	1 de 25 +1 de 12	1 de 50	1 de 75 +1 de 12	1 de 100 +1 de 75	2 de 75	3 de 75	4 de 100	4 de 100	
Fentanilo (µg)***	c/24h ev o sc	300	600	900	1200	1800	2700	3600	5400	7400	9600	
	c/72h TTS	17	35	52	70	105	157					
Buprenorfina (µg/h)	Dosis del parche	½ de 35	1 de 35	1 de 52,5 70	1 de 70	+1 de 35	2 de 70	No administrar dosis superiores de buprenorfina				1mg morfina: 14µg buprenor- fina (x14/24h -> Fc=0.583)

DE: Dosis extra; VO: oral; sc: subcutánea; ev: endovenosa; ICEV: infusión continua endovenosa; ICSC: infusión continua subcutánea; MTD= metadona; TTS: parche transdérmico; Fc=factor de conversión.

* Los ratios de conversión expuestos en esta tabla corresponden al paso de morfina oral a otras vías de administración u otros opioides. Para realizar la conversión inversa se deberán de aplicar los factores multiplicadores inversos, excepto en el caso de pasar de hidromorfona oral a morfina oral (ratio 3,7:1) y para pasar de metadona oral a morfina no existe una conversión específica pero se propone el ratio metadona oral:morfina oral 1:5.

** En estos momentos, no existen formulaciones de liberación rápida que puedan ser utilizadas como medicación de rescate.

*** Puede rescatar con la dosis extra de los correspondientes opioides; potentes o con la dosis efectiva de fentanilo transmucoso. En el caso de administrar fentanilo parenteral: Rescate inicial con 50µg ev y ajustar posteriormente según respuesta analgésica y duración.

† En el caso de tapentadol, la conversión a morfina se realiza a partir de las equivalencias entre tapentadol y oxiacodona.

‡ Las dosis máximas recomendadas en ficha técnica son 500mg/24h. A partir de estas dosis se debe evaluar de forma muy precisa la indicación y vigilar la posible de efectos secundarios.

ÍNDICE ALFABÉTICO DE TÉRMINOS

Analgésicos utilizados en el niño	296	• Metadona transmucosa	258
Buprenorfina		• De fentanilo transdérmico a fentanilo parenteral y viceversa	249
• Características farmacológicas generales	142	• Fentanilo espinal	262
• Contraindicaciones		• Fentanilo Transmucoso	262
- Tabla	150	• De buprenorfina transdérmica a parenteral y viceversa	263
• “Efecto techo”	141	• De hidromorfona oral a parenteral y viceversa	266
• Efectos secundarios	144	• De oxycodona oral a oxycodona parenteral y viceversa	264
• Fórmula química	141		
- Figura	141	Codeína	
• Interacciones		• Contraindicaciones	51
- Tabla	143	• Efectos secundarios	42
• Presentaciones	146	• Fórmula química	47
• Tratamiento en deshabitación	145	- Figura	47
• Utilización clínica	146	• Indicaciones	50
• Vías de administración	148	• Interacciones	52
		• Propiedades farmacocinéticas	48
Cambio de opioide		• Propiedades farmacodinámicas	48
• Definiciones	166	• Vías de administración	53
		• Uso en situaciones especiales	49
Cambio de vía de administración		• Dosificación	53
• De morfina oral a morfina subcutánea	248	Combinación de opioides (Ver Semiswitch)	168
- Indicaciones	249		
- Contraindicaciones	249	Dihidrocodeína	
• De morfina oral a morfina endovenosa	251	• Contraindicaciones	61
• De morfina oral o parenteral a espinal	254	• Efectos secundarios	61
• De morfina parenteral a oral	253	• Fórmula química	59
• Morfina rectal	255	- Figura	59
• De metadona oral a metadona parenteral y viceversa	256	• Indicaciones	61
• Metaona rectal	258	• Interacciones	63
• Metadona tópica	258		

• Propiedades farmacocinéticas	60	• Interacciones	131
• Propiedades farmacodinámicas	60	• Presentaciones	134
• Vías de administración	63	• Propiedades farmacocinéticas	130
• Dosificación	63	• Propiedades farmacodinámicas	129
		• Vías de administración	132
Dolor		Hidromorfona	
• Definición	17	• Contraindicaciones	99
• Dolor refractario	21	• Dosificación	100
• Epidemiología	18	• Efectos secundarios	100
• Mal control del dolor	185	• Fórmula química	97
• Sistema de Clasificación de Edmonton para el dolor oncológico	21	- Figura	97
- Tabla	23	• Indicaciones	99
		• Interacciones	100
Dolor en el anciano		• Presentaciones	100
• Prevalencia	273	• Propiedades farmacocinéticas	98
• Evaluación	277	• Propiedades farmacodinámicas	97
- Escalas de evaluación: tabla	280	• Vías de administración	101
• Tratamiento	280		
- Barreras	274	Meperidina	
		• Contraindicaciones	122
Dolor en el niño		• Dosificación	125
• Causas	286	• Efectos secundarios	123
- Tabla	286	• Fórmula química	121
• Tratamiento	293	- Figura	121
• Evaluación	290	• Indicaciones	122
		• Interacciones	124
Escala de Wong-Baker (Figura)	292	• Propiedades farmacocinéticas	122
		• Propiedades farmacodinámicas	121
Fallo opioide		• Vías de administración	125
• Tabla	185		
		Metadona	
Fallo opioide primario	186	• Contraindicaciones	108
		• Control electrocardiográfico al inicio y durante el uso de metadona	112
Fenómeno de tolerancia	174	- Tabla	113
		• Dosificación	112
Fentanilo		• Efectos secundarios	113
• Contraindicaciones	131	• Fórmula química	105
• Efectos secundarios	131		
• Fórmula química	129		
- Figura	129		
• Indicaciones	130		

- Figura	105	• Efectos secundarios	90
• Indicaciones	107	• Fórmula química	85
• Interacciones	109	- Figura	85
- Tabla de los principales fármacos que interaccionan con metadona	110	• Indicaciones	88
- Tabla de interacciones con metadona y riesgo de prolongación del Qt	111	- Indicaciones en el dolor neuropático	89
• Propiedades farmacocinéticas	106	- Indicaciones en el estreñimiento	89
• Propiedades farmacodinámicas	104	• Interacciones	90
• Vías de administración	114	• Presentaciones	92
Morfina		• Propiedades farmacocinéticas	86
• Contraindicaciones	80	• Propiedades farmacodinámicas	85
• Dosificación	81	• Vías de administración	92
• Efectos secundarios	80	Plasticidad neuronal	175
- Tabla	81	Receptores opioides	
• Fórmula química	76	• Características	29
- Figura	76	• Localización	33
• Indicaciones	79	- Tabla	33
• Interacciones	80	• Mecanismo de acción	36
• Presentaciones	76	- Figuras	34, 37, 39
• Propiedades farmacocinéticas	76	• Subtipos	35
• Propiedades farmacodinámicas	78	Resistencia primaria opioide o fallo opioide primario	165
• Vías de administración	82	Rotación de opioides	
Opioides		• Bases farmacocinéticas	177
• Situaciones clínicas y opioides recomendados (tabla)	207	• Bases farmacodinámicas	174
• Clasificación estructural de los opioides (tabla)	30	• Experiencias clínicas	178
• Afinidad a receptores opioides (tabla)	31	- Tabla	179
• Clasificación según origen	30	• Definiciones	165
• Propiedades farmacocinéticas	43	• Frecuencia	167
- Tabla	43	• Factores relacionados	206
Oxicodona		• Verdadero cambio	165
• Contraindicaciones	90	• Rotación parcial de opioides (Ver semiswitch)	168
• Dosificación	91	• Protocolo general	205
		- Figura	206
		• Método "stop and go"	210

• Rotación progresiva	
- Tabla	211
• Rotación entre formulaciones de liberación inmediata y las formulaciones de liberación prolongada	
- Tabla	211
• Rotación ambulatoria	212
• Enfermería	213
• Indicaciones	185
- Neurotoxicidad	187
- Hiperalgnesia	186
- Estreñimiento	188
- Prurito	189
- Náuseas o vómitos	188
- Dolor	185
- Alergia	191
- Motivos económicos	192
- Insuficiencia de órganos	190
- Estratificación del riesgo en insuficiencia renal	
-Tabla	191
- Hemodiálisis	191
- Trastornos del ritmo cardíaco	191
- Intolerancia vía de administración	192
- Consumo aberrante opioide	192
• Contraindicaciones	193
• Mortalidad	193
• ROP de morfina a fentanilo	219
• ROP de morfina a oxycodona	220
• ROP de morfina a metadona	221
- Tabla	222
• ROP de morfina a buprenorfina	227
• ROP de morfina a hidromorfona	228
• ROP de morfina a tapentadol	229
• ROP de fentanilo TTS a morfina	230
• ROP de fentanilo TTS a oxycodona	230
• ROP de fentanilo TTS a metadona	231
• ROP de fentanilo endovenoso a metadona parenteral	232
• ROP de fentanilo TTS a buprenorfina	233
• ROP de fentanilo TTS a hidromorfona	233
• ROP de oxycodona a morfina	233
• ROP de oxycodona a fentanilo	234
• ROP de oxycodona a metadona	235
• ROP de oxycodona a hidromorfona	235
• ROP de oxycodona a buprenorfina	236
• ROP de oxycodona a tapentadol	237
• ROP de metadona a morfina	237
• ROP de metadona a fentanilo TTS	238
• ROP de metadona a otros opioides	239
• ROP de buprenorfina a morfina	239
• ROP de buprenorfina a fentanilo TTS	239
• ROP de buprenorfina a otros opioides	240
• ROP de hidromorfona a morfina	240
• ROP de hidromorfona a metadona	240
• ROP de hidromorfona a otros opioides	241
Rotación de opioides en el anciano	286
Rotación de opioides en el niño	295
Semiswitch	166
Sufrimiento	
• Definición	17
Tablas equianalógicas	
• Limitaciones	202
Tabla equianalógica de opioides en el niño	296
Tabla equianalógica ROP-ICO	310
Tapentadol	
• Características farmacológicas generales	153
- Tabla características farmacocinéticas	155
• Contraindicaciones	156

• Efectos secundarios	157
• Fórmula química	153
- Figura	153
• Interacciones	157
• Presentaciones	158
• Situaciones especiales	155
• Tolerancia	158
• Vías de administración	158

Tramadol

• Contraindicaciones	70
• Efectos secundarios	72
• Fórmula química	67
- Figura	67
• Indicaciones	70
• Interacciones	71
• Propiedades farmacocinéticas	68
• Propiedades farmacodinámicas	68
• Vías de administración	72
• Dosificación	72

LISTADO DE ABREVIATURAS

µg	Microgramos
5-HT	Serotonina
AC	Adenil ciclasa
ADT	Antidepresivos tricíclicos
AGS	<i>American Geriatrics Society</i>
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
AUC	<i>Area Under Curve</i> (área bajo la curva)
CaMKII	Quinasa dependiente de calcio-calmodulina tipo 2
cAMP	Adenosín monofosfato cíclico
CFTO	Citrato de Fentanilo por vía Transmucosa Oral
CGRP	Péptido relacionado al gen de la calcitonina
C-max	Concentración máxima
COX-2	Ciclooxigenasa-2
DDD	Dosis diaria definida
DE	Dosis extra
DEMOD	Dosis Equivalente de Morfina Oral Diaria
DHC-6-G	Dihidrocodeína-6-Glucurónido
DHM	Dihidromorfina
DOR	Receptor opioide delta
EAPC	<i>European Association of Palliative Care</i>
ECG	Electrocardiograma
ECS-CP	<i>Edmonton Classification System for Cancer Pain</i>
ESS	<i>Edmonton Staging System</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
EV	Endovenoso
EVA	Escala visual analógica
FC	Factor de conversión
FDA	U.S. Food and Drugs Administration
FG	Filtrado glomerular
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
G-CSF	Factores estimulantes del crecimiento de colonias
GDP	Guanina-difosfato
gp-P	Glicoproteína-P
GRK	<i>G-protein receptor kinase</i>
GTP	Guanina-trifosfato

HM-3-G	Hidromorfona-3-glucurónico
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i> . Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
ICEV	Infusión Continua Endovenosa
ICSC	Infusión Continua Endosubcutánea
I.H.	Insuficiencia hepática
I.R.	Insuficiencia renal
IM	Intramuscular
IMAOs	Inhibidores de la mono-amino-oxidasa
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
KOR	Receptor opioide kappa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
M-6-G	Morfina-6-Glucurónido
MEDD	Morphine Equivalent Daily Dose
Mg	Miligramos
ml	Mililitros
MO	Médula ósea
MOR	Receptor opioide mu
MOR/NRI	Mu Opioid Receptor Noradrenaline Reuptake Inhibitor
MTD	Metadona
MTD-O	Metadona
MTD-IV	Metadona endovenosa
NA	Noradrenalina
NDHC	Nordihidrocodeína
NDHC-6-G	Nordihidrocodeína-6-glucurónido
NDHM	Nordihidromorfina
NIO	Neurotoxicidad inducida por opioides
NMDA	N-metil-D-aspartato
N/OFQ	Nociceptina/orfanina FQ
NOP	Receptor de la Orfanina
NRI	Inhibidor de la recaptación de Noradrenalina
OLI	Opioide de liberación inmediata
OLP	Opioide de liberación prolongada
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORL-1	<i>Opioid Receptor-Like</i> (Receptor similar a receptores opioides 1)
OROS	<i>Osmotic-controlled Release Oral delivery System</i>
p	Significación estadística
p.e	Por ejemplo

PCA.....	<i>Patient Control Analgesia</i>
PCCA	<i>Professional Compounding Centers of America</i>
PKA.....	<i>Protein kinase-A</i>
pg/ml	Picogramos/mililitro
pl.....	Placebo
PID	Pain Intensity Difference
PNET.....	Tumor neuroectodérmico primitivo
PR.....	Pain relieve
RMN	Resonancia magnetica nuclear
RO	Receptores opioides
ROP	Rotación de opioides
RPOP.....	Rotación parcial de opioides o <i>semiswitch</i>
SC.....	Subcutánea
Sd	Síndrome
SIADH.....	<i>Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion</i> (Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)
SL.....	Sublingual
SNC.....	Sistema Nervioso Central
SNP.....	Sistema Nervioso Periférico
SPID	Sum pain intensity difference
SUD	Situación de últimos días
T analgesia	Tiempo de analgesia
T max.....	Tiempo en que se alcanza la concentración máxima en sangre
TNM.....	Tumor size, lymph Nodes, Metastasis
TTS.....	Transdérmico
UGT.....	Sistema uridin-difosoglucoronosiltransferasa
VO.....	Vía Oral