

CONCEPTOS BÁSICOS DEL USO DE OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

GRISELL VARGAS-SCHAFFER¹, DANYA GODOY²

¹CLÍNICA DEL DOLOR DEL CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, ^{1,2} UNIDAD INTEGRAL DEL DOLOR CENTRO CLÍNICO PROFESIONAL CARACAS, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Revisión de los conceptos relacionados al uso de los opioides: resistencia, tolerancia y dependencia física en el paciente oncológico. La falta de conocimiento de estos conceptos conlleva a creencias erróneas, mitos, así como, a una inadecuada dosificación. Al aclarar conceptos se brinda confianza al médico, personal paramédico y al paciente, para un adecuado tratamiento del dolor. Luego, se exponen los principios básicos sobre la prescripción de opioides según la Organización Mundial de la Salud, escalera analgésica y su modificación con un esquema de cuatro niveles y uno flotante. Se presenta al lector, dosificaciones (inicio y mantenimiento), tablas equianalgésicas en caso de intolerancia o ineficacia, los eventos adversos más comunes con el uso de los opioides, al igual que su manejo. Se propone un esquema terapéutico útil en nuestro medio. Como conclusión, se debe tener claro que el paciente oncológico presentará dolor en algún momento y que existen estrategias eficaces y seguras para su tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Dolor oncológico, opioides, tratamiento, tolerancia, resistencia.

SUMMARY

Review of the concepts related to the use of the opioids: resistance, tolerance and physical dependency in the oncological patient. The lack of knowledge of these concepts entails to erroneous beliefs, myths, as well as, to an inadequate dosefication metering. When the concepts are clarified, we offer confidence to the medical doctor, paramedic personnel and to the patient, for a suitable treatment of the pain. Soon, the basic principles are exposed on the opioid's prescription according to Worth Health Organization, analgesic stairs and its modification with a four levels scheme and one floating one. One appears the reader, equal analgesic metering (beginning and maintenance), tables in case of intolerance or inefficiency, and more common adverse events with the use of the opioids, like its handling. A useful therapeutic scheme in our means sets out. Like conclusion, one is due to know clearly that the oncological patient will present pain at some moment and that effective and safe strategies for their treatment exist.

KEY WORDS: Oncological pain, opioids, treatment, tolerance, resistance.

Recibido: 05/03/2004 Revisado: 16/03/2004
Aprobado para Publicación: 10/04/2004
Correspondencia: Dra. Grisell Vargas-Schaffer
Clínica del Dolor Centro Médico Docente la Trinidad,
Av. Intercomunal La Trinidad-El Hatillo, Caracas,
Venezuela. E-mail: unidol@cantv.net

En la práctica clínica cotidiana se está en contacto diario con el dolor físico de nuestros pacientes, siendo muchas veces este dolor de difícil manejo y fuerte intensidad, ameritando el empleo de analgésicos tipo opioides. El presente artículo de revisión pretende aclarar conceptos y brindar confianza al realizar una prescripción de opioides en un paciente con dolor de origen oncológico.

La efectividad clínica como analgésico de los opioides y su prototipo, la morfina es tradicional e indiscutible, entonces si los conocimientos actuales demuestran la efectividad y explican el mecanismo de acción de los opioides, cabe preguntarse: ¿Por qué el tratamiento del dolor no es siempre excelente? Muchas son las razones, dentro de las cuales destacan: mitos y creencias sobre los opioides, conceptos erróneos, regímenes de dosificación inadecuados, vías de administración inapropiadas, farmacocinéticas individuales desfavorables, falta de prevención de los efectos colaterales.

La resistencia a la utilización de opioides en la práctica diaria involucra una serie de conceptos muchas veces erróneos que han desarrollado en parte, la creencia de algunos mitos que rodean la utilización de estos analgésicos.

En esta confusión de términos y conceptos se entremezclan las definiciones de opioides, opiáceos, narcóticos, adicción, dependencia, tolerancia y resistencia entre otros, los cuales serán aclarados a lo largo del presente artículo. La inadecuada utilización de cada uno de estos términos conlleva muchas veces al manejo de conceptos erróneos y por lo tanto a un mal empleo de los analgésicos opioides. Algunos de los conceptos mal empleados son: Opiáceo: Sustancia derivada del opio e incluye solo a la morfina, codeína y tebaína ⁽¹⁾. Opiode: Sustancia que tiene actividad a nivel de receptores opioides. Incluye los péptidos opioides endógenos y los opioides sintéticos ⁽¹⁾. Narcótico: palabra derivada del griego estupor. Se refiere a cualquier droga capaz de inducir sueño ⁽¹⁾. Calmante: término empleado en el lenguaje popular para designar a toda aquella sustancia que alivie un dolor físico ⁽¹⁾. Analgésico: Sustancia capaz de aliviar un dolor físico ^(1,2).

El tener claro cada uno de estos conceptos ayuda al personal médico y paramédico a

“informar y educar” mejor al paciente que será sometido a tratamiento con opioides.

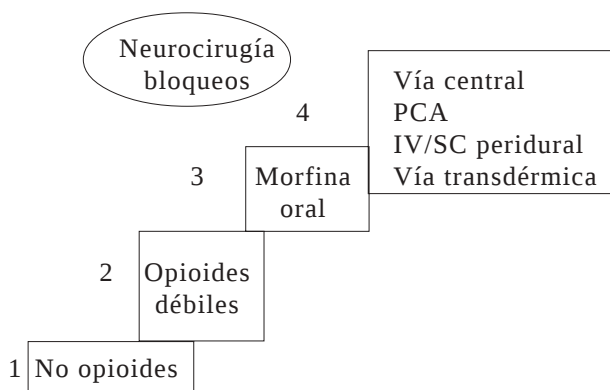
Debe resaltarse que el empleo de opioides puede suspenderse si se logra actuar eficazmente sobre la causa del dolor, es por eso que la premisa de que el mejor tratamiento para el dolor, es etiológico y la atención multidisciplinaria es la mejor arma para lograr un adecuado manejo y tratamiento del dolor crónico de origen oncológico, siguen teniendo vigencia en la actualidad.

Los opioides según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y desde el punto de vista farmacológico, son clasificados en opioides débiles y opioides fuertes ⁽³⁻⁵⁾.

Para el tratamiento del dolor crónico y oncológico, se utiliza la escalera analgésica recomendada por la OMS. Este esquema terapéutico fue propuesto originalmente en 1986 por la OMS, para tratar el dolor oncológico, pero ha sido tan útil su aplicación que se ha trasladado desde 1996 luego de unas modificaciones al tratamiento del dolor crónico no maligno y, por supuesto, sigue vigente su utilización en el tratamiento del dolor de origen oncológico. Debido a su fácil empleo, también se ha propuesto (pero en sentido descendente) para tratamiento del dolor agudo, bien sea de origen posoperatorio, traumatológico o de emergencias médicas. La nueva propuesta de la escalera terapéutica comprende cuatro niveles (Figura 1).

El nivel 1 está representado por los analgésicos no opioides como la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos, el paracetamol y el metamizol. El nivel 2 por los opioides débiles, el nivel 3 por la morfina oral como prototipo, incluyendo otros opioides fuertes por vía oral. El cuarto nivel incluye las diferentes vías de administración de los opioides.

El nivel flotante puede ser utilizado como anexo sobre todo en el nivel 3 y 4 de la escalera analgésica y están representados los actos neuroquirúrgicos y los bloqueos nerviosos



A cada nivel: AINE, coadyuvantes.

Figura 1. Escalera terapéutica modificada de la OMS.

PCA: analgesia controlada por el paciente.

IV: intravenoso.

SC: subcutánea.

AINE antiinflamatorio no esteroideo.

Fuente: Vargas-Schaffer G. ⁽⁵⁾.

analgésicos o neurolíticos, estos últimos con indicaciones muy precisas.

En cada nivel se pueden utilizar los AINES y los medicamentos coadyuvantes. El empleo de estos medicamentos va a estar determinado por la etiología y fisiopatología del dolor. La vía parenteral ha sufrido en los últimos diez años un gran desarrollo en el campo de la algología, primero con la aparición de las jeringas eléctricas y las bombas electrónicas de infusión continua que han permitido la utilización de los opioides de manera constante y segura. La vía transdérmica podría considerarse como una alternativa a la vía parenteral.

Otra vía muy utilizada actualmente y, que ofrece todo un nuevo campo en el manejo del dolor, es la vía peridural, la cual, puede ser utilizada como vía de administración continua gracias a los nuevos catéteres que permiten un

empleo mucho más prolongado.

Para pasar de un nivel a otro en la escalera analgésica debe de realizarse: a. Una adecuada evaluación del dolor. b. Un nuevo examen físico. c. Verificación de que el paciente haya tomado las dosis indicadas, en el horario preciso. d. Descartar la asociación y/o presencia de un dolor neuropático u otro dolor intercurrente con el cuadro clínico de la primera evaluación. e. Eliminar las posibilidades de reagudización del dolor por aumento de actividad física o enfermedad coexistente, esto en caso de dolor crónico no maligno y en caso de dolor de origen oncológico, descartar aumento de la masa tumoral o la presencia de metástasis.

Opioides débiles (Nivel 2):

Constituyen los medicamentos del segundo nivel de la escalera analgésica propuesta por la OMS. Son utilizados para el tratamiento del dolor moderado ⁽⁵⁻⁹⁾. Este nivel comprende opioides débiles agonistas puros como la codeína y el dextropropoxifeno. Los opioides débiles agonistas-antagonistas y los agonistas parciales, comprenden: el tramadol, la nalbufina, butorfanol y buprenorfina.

La utilización de los agonistas-antagonistas así como de los agonistas parciales es limitada debido al efecto “plafond” (de la literatura francesa) o efecto “techo” caracterizado por una insuficiencia analgésica, a pesar de aumentar las dosis.

Por otra parte la utilización de estos medicamentos en sus presentaciones intra muscular, subcutánea o endovenosa, realizada en forma rápida pueden producir “sensaciones agradables” en los pacientes, lo cual se denomina “efecto flash” pudiendo facilitar en cierta forma su utilización repetida con fines no analgésicos. Este efecto no se observa con los opioides agonistas puros como la morfina, metadona y el fentanyl.

Opioides fuertes (Nivel 3):

Los analgésicos opioides constituyen los medicamentos claves para un adecuado tratamiento y control del dolor oncológico, así como son los indicados en el tratamiento del dolor agudo (emergencia y posoperatorio) y en el dolor crónico no maligno de fuerte intensidad.

Este nivel está representado por los opioides agonistas puros como la oxycodona, morfina, oximorfona, fentanyl, remifentanyl, alfentanyl y metadona. Es importante destacar que en el caso de existir insuficiencia hepática o renal, lo cual, puede ser frecuente en el paciente oncológico o en fase terminal, “no debe suspenderse la terapia analgésica con opioides”. Solo debe disminuirse la dosis diaria del opioide a un 50 %. Se debe recordar, que al disminuir la dosis se debe titular individualmente, en función de la intensidad del dolor y de los exámenes paraclínicos de laboratorio, debido a

que pueden existir pacientes que necesiten una disminución sólo de un 40 %-30 % de la dosis diaria. En caso de insuficiencia renal, se debe recordar que la morfina tiene un metabolito activo, morfina 6 glucorónido (M6G), el cual, posee eliminación renal, por tanto, en caso de alteración de la función renal se puede considerar sustituir la morfina por otro opioide como el fentanyl y la metadona que no posee metabolitos activos eliminados por riñón.

La prescripción de medicamentos analgésicos debe de seguir ciertas normas básicas que deben de ser respetadas si se desea tratar adecuadamente el dolor de nuestros pacientes. Estas normas son las siguientes ⁽⁵⁾: a. Conocimiento de la vida media y ciclo nictemeral del medicamento (Cuadro 1). b. Realizar la prescripción del medicamento de acuerdo a la vida media del mismo, nunca S.O.S. dolor. c. Manejo de dosis equianalgésicas

Cuadro 1. Equianalgesia con 10 mg de morfina oral y 3 mg IV.

Opioide	V.O (mg)	IM- IV (mg)	Vida media (horas)	Duración (horas)	Metabolito analgésico activo
Codeína	200	130	2 -3	2 - 4	Morfina (10 %)
Buprenorfina	0,8 sublingual	0,4 IM	5-7	6-8	Norbuprenorfina
Meperidina	300	75	3-4	3-6	-
Tramadol	75	75	5-7	3-6	Metabolito M1
Nalbufina	-	10 IM	2-3	4-6	Oximorfona
Oxycodona IR*			3,2		Oxycodona
Oxycodona LC**	10	-	4,5***	4-5	Oximorfona Noroxicodona
Fentanyl	-	50-75 µg	2-3	2-4	-
Metadona	20 Titular individualmente	10	15-100	6-8	-

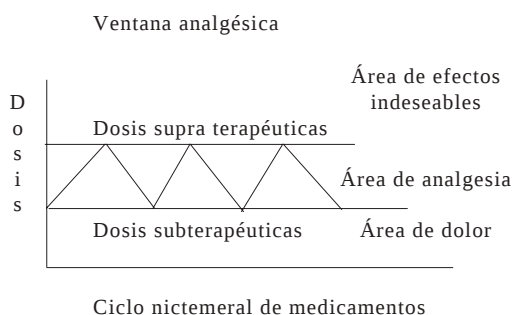
* IR: acción inmediata. ** LC: Liberación controlada. *** Para alcanzar concentraciones plasmáticas estables, deben transcurrir 24 horas, lo cual explica la dosificación cada 12 horas en esta presentación.

Fuente: Modificada de: Andrade Carvalho ⁽¹⁸⁾ y Gourlay ⁽²⁰⁾.

(Cuadro 1). d. Conocimiento de las diferentes interacciones medicamentosas. e. Conocimiento cabal de los efectos colaterales y prevención de los mismos. f. Deben ser administrados por un tiempo determinado, en función de la tolerancia del medicamento, de la presencia de efectos colaterales no controlados y sobre todo en función de la persistencia de la causa del dolor.

Al prescribir un analgésico se debe de conocer la ventana analgésica (Figura 2), la cual representa gráficamente la importancia de mantener una concentración constante de analgésico para permanecer en la “zona de analgesia”, lo cual, se logra administrando el medicamento a horas precisas, de acuerdo a la vida media del mismo y nunca S.O.S (sólo si hay dolor).

Si se administran dosis subterapéuticas se mantienen bajas concentraciones analgésicas, por tanto el paciente se mantiene con dolor. Si se administran dosis supratapéuticas se logra analgesia por un corto período de tiempo, obteniéndose rápidamente los efectos colaterales. Al administrar los analgésicos sin respetar el ciclo nictemeral de los mismos (S.O.S. dolor), se pasa rápidamente por picos y valles de concentraciones analgésicas sin lograr un adecuado control del dolor.



Fuente: Vargas-Schaffer G ⁽¹²⁾.

Figura 2. Ventana analgésica.

Existe lo que podríamos llamar una progresión normal de consumo de opioides ^(6,7), en un paciente oncológico, las cuales se podrían clasificar en causas orgánicas y causas psicológicas.

Causas orgánicas: debidas a un aumento en la actividad de los nociceptores periféricos por factores mecánicos como son aumento de masas tumorales, cambios bioquímicos y procesos inflamatorios que se generan alrededor del tumor, alteraciones en el sistema nervioso periférico como son la formación de neuromas, así como también, puede estar relacionado a un aumento en la actividad a nivel del sistema nervioso central por alteraciones patológicas como por ejemplo cambios en los procesos de modulación y de plasticidad central que afectan a esta población de pacientes.

Causas psicológicas: al sentirse bien anímica y físicamente, el paciente tiene un aumento de actividad física, por disminución del dolor, desencadenando de nuevo el mismo y produciendo un aumento en el consumo diario de opioides que nunca es mayor del 5 % al 10 % y se puede tratar con dosis de rescate antes de la actividad física. Otras causas son: aumento de estrés, ansiedad y/o depresión, que pueden llevar a un aumento del dolor. Además las alteraciones cognitivas capaces de cambiar la percepción dolorosa como es el caso de los delirios, son frecuentes en los pacientes oncológicos y pueden favorecer la aparición del dolor.

Hay que resaltar que en pacientes bien controlados y en equilibrio desde el punto de vista de su dolor y de oncopsicología, son pacientes, en los cuales, la tolerancia farmacológica se traduce en un aumento de 1 mg a 5 mg de los opioides en un mes, lo cual, clínicamente no es significativo.

El empleo de analgésicos opioides se asocia a la aparición de dependencia física, dependencia psicológica y de tolerancia, fenómenos estos que pueden erróneamente relacionarse con neurotoxicidad y que han sido

además causantes de un gran temor y de numerosos mitos entorno a la utilización prolongada de estos analgésicos.

La resistencia a los opioides puede clasificarse en varios tipos: a. Resistencia personal del paciente a no someterse a un tratamiento analgésico con morfina o sus semejantes, lo cual, puede ser explicado por temores internos a ser adicto o temor a la muerte. b. Resistencia del personal paramédico, el cual, en su gran mayoría está mal informado y mal educado con respecto a los analgésicos tipo opioide y, muchas veces no considera necesario su prescripción en pacientes que no están próximos a la muerte, y por tanto, refuerzan los temores del paciente y sus familiares. c. Resistencia del personal médico, el cual, no prescribe los opioides por miedo a los efectos colaterales, miedo a ser culpable de inducir adicción a sus pacientes. En otras ocasiones el médico realiza prescripciones de opioides pero no respeta la vida media farmacológica del analgésico y rápidamente cataloga al paciente como adicto, omitiendo la prescripción analgésica, o establece que es un dolor resistente a los opioides, cuando en realidad la resistencia está en la mala prescripción y la ausencia de conocimientos sobre los opioides.

Todos estos tipos de resistencia, han desarrollado un nuevo concepto, que es el de adicción iatrogénica, la cual, puede definirse como el consumo de analgésicos de forma frecuente y en algunos casos de forma compulsiva. Se encuentra asociado a automedicación de analgésicos o a prescripciones médicas erróneas, como por ejemplo: prescripción de opioides S.O.S dolor, brindando al paciente sólo horas de alivio, y este alivio lo lleva a consumir el analgésico sin indicación médica y en forma compulsiva para tratar de controlar el dolor.

Por otra parte tenemos que los fenómenos de dependencia física y de tolerancia son una respuesta farmacológica normal al uso continuo

de cualquier fármaco. Por tanto para poder reconocerlos debemos de aclarar sus conceptos.

Dependencia física: está determinada por la aparición de síntomas de abstinencia cuando se interrumpe bruscamente el tratamiento, produciendo malestar físico, que se caracteriza por dolores musculares intensos, dolores erráticos, intensificación de los dolores anteriores, náuseas, vómitos, malestar general. La dependencia física se evita con la disminución progresiva de dosis de opioides y no con la suspensión brusca. Tanto el aumento de dosis como el descenso deben de realizarse de manera gradual.

Dependencia psicológica: es un fenómeno de comportamiento que se caracteriza por el deseo vehemente del fármaco y un ansia agobiante por obtenerlo. La vasta experiencia clínica acumulada, así como, los innumerables reportes en la literatura médica mundial demuestran que la dependencia psicológica es muy rara, por no decir que inexistente, en los pacientes con dolor crónico no maligno y con dolor de origen oncológico ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Tolerancia: es una palabra de origen inglés que se define como la necesidad de aumentar progresivamente las dosis de ciertos medicamentos para poder obtener los mismos efectos iniciales ^(7,8,10,11). Si la administración de este producto se interrumpe durante cierto tiempo, se puede volver a la sensibilidad inicial del producto. Para los farmacólogos la tolerancia a los opioides se refiere a la disminución del efecto analgésico relacionado a un proceso de adaptación neural.

El término de tolerancia se ha entremezclado con el de resistencia a los opioides ^(7,12,13) y, se puede clasificar: como tolerancia farmacodinámica, farmacocinética y psicológica.

Tolerancia farmacodinámica: se debe a la disminución del efecto del medicamento, en nuestro caso, disminución de la analgesia que es independiente de su disposición farmacológica y puede estar determinada por cambios

en el sistema nervioso.

Tolerancia Farmacocinética: está relacionada con una disminución de la actividad metabólica y/o la disponibilidad farmacológica del medicamento.

Tolerancia psicológica: es conocida como dependencia y se define como la necesidad que busca el individuo de sentirse bien y evadir los problemas cuando la persona es toxicómana. Esta tolerancia es prácticamente inexistente en el paciente oncológico⁽¹⁰⁾. En la práctica clínica la tolerancia se caracteriza por una disminución de la eficacia en los casos de administración repetida y puede obligar a aumentar la dosis para mantener el efecto analgésico.

Existe en la literatura una descripción de los mecanismos responsables de la tolerancia a los opioides^(7,14,15), los cuales son: a. Modificación en el número de receptores. b. Ausencia de unión entre el receptor y el segundo mensajero. c. Producción de péptidos antiopioideos. d. Cambios en el sistema paralelo de facilitación o de antagonismo. e. Activación de la proteína C quinasa. f. Transmisión de mensaje doloroso por la fibra A. g. Inversión del metabolismo de la morfina.

Es posible que la acción controlada de alguno de estos mecanismos o de varios, pueda producir la aparición de esta tolerancia a los opioides, dicha tolerancia en la práctica clínica se traduce sólo en el 1 % en pacientes con patología oncológica^(12,7,14,15).

¿Cómo y cuándo iniciar los opioides?

El tratamiento con opioides debe iniciarse de forma precoz, brindando calidad de atención médica y, sobre todo, calidad de vida para el paciente oncológico. No debe ser dejado para la fase terminal, y menos para ayudar al paciente a que muera sin dolor. La prescripción de analgésicos opioides debe ser instaurada al inicio del dolor, brindando al paciente confianza en su empleo, respondiendo todas las dudas

referentes a los efectos colaterales, dosis y aclarando todos los mitos que rodean a los opioides.

Las dosis deben ser calculadas de acuerdo a la intensidad del dolor, peso del paciente, estado de hidratación, nutrición, función hepática y renal. También debe de tomarse en cuenta los medicamentos de las diversas patologías de bases que puedan coexistir con la enfermedad oncológica y las diferentes interacciones entre estos y los opioides.

Es importante resaltar que al iniciar una terapéutica analgésica con opioides en un paciente que nunca los ha recibido, hasta un 80 % de ellos va a requerir un cambio de opioides⁽¹⁶⁾ y, hasta un 44 % van a necesitar dos o más intentos⁽¹⁷⁾. Esto podría explicarse por varios factores, entre los cuales destacan: analgesia inadecuada, efectos colaterales no controlados y los altos costos de algunos opioides y la presencia de variabilidad interindividual en la respuesta a los diferentes opioides⁽¹⁶⁾.

A continuación se ofrecen algunos datos y dosis importantes en el manejo del dolor con opioides.

Nivel 2:

Codeína: es un opioide puro que puede ser utilizado a la dosis de 30 mg cada cuatro horas, y codeína de acción prolongada (dihidrocodeína) con una presentación de 60 mg cada doce horas. Existe la codeína en asociación con el acetaminofen o AINES (ibuprofeno y diclofenac sódico), en cuyo caso la concentración de codeína es relativamente baja y mayor la de acetaminofen o el AINE. Por tanto hay que tener en cuenta el total de dosis de acetaminofen y AINE administrado por día, controlando la función hepática en pacientes que requieran de dosis elevadas. Es importante recordar que la codeína se metaboliza en morfina 3 glucorónido⁽¹²⁾.

Nalbufina: es un opioide semisintético, agonista-antagonista disponible en ampollas

para uso intramuscular o endovenoso. Es muy utilizado como analgésico posoperatorio. Dosis: IV/SC/IM: 100 mg/kg - 300 mg/kg cada 3 a 6 horas, no se deben administrar más de 160 mg diarios ⁽¹¹⁾.

Tramadol: es un derivado del grupo aminociclohexano. Tiene afinidad baja por los receptores m, k, y d, careciendo de selectividad. Su mecanismo de acción se debe a la existencia de un mecanismo opioide básicamente central, y también por el aumento de la actividad monoaminérgica a nivel de la médula espinal, por inhibición de la recaptación tanto de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) como de la nora-drenalina en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas y noradrenérgicas, existiendo una potenciación de ambos mecanismos ^(11,18).

Meperidina: primer opioide sintético con una potencia diez veces menor que la morfina. Tiene efectos anticolinérgicos que pueden manifestarse a nivel cardíaco como taquicardia e incluso depresión cardíaca con hipotensión. A altas dosis, el uso de meperidina ha sido asociado a convulsiones, mioclonos, temblor e inquietud debido a su metabolito activo, la normeperidina. Este metabolito tiene una vida media de 14 a 21 horas, la cual es más larga que la propia meperidina, lo que lleva a acumulación en pacientes a quienes se le administra repetidamente por largos períodos, particularmente en pacientes con falla renal. Se han descrito convulsiones y mioclonos tanto en la administración para dolor en el posoperatorio como en dolor crónico. La dosis analgésica es de 0,1 a 1 mg/kg/dosis. Se debe evitar altas dosis y su utilización por períodos prolongados por la posibilidad de convulsiones con dosis únicas altas o uso prolongado ⁽¹⁹⁾. Es el único opioide espasmolítico. Su utilización de forma crónica en pacientes oncológicos, actualmente está muy cuestionada y hasta desaconsejada ^(11,18).

Oxicodona: es un fenantreno sintético, agonista puro. Está indicado para el tratamiento

del dolor de moderada a fuerte intensidad. Al ser un agonista puro, carece de efecto *flash* y efecto techo. Sin existir límite de dosis farmacológica, el límite está determinado por el adecuado control del dolor. Tiene dos presentaciones una de acción inmediata que debe de ser administrada cada cuatro horas, permitiendo utilizar esta presentación como dosis inicial para titular la dosis individual o como dosis de rescate y/o suplementaria a la dosis de acción prolongada. Dosis: Niños: no son muchos los estudios publicados, pero en función de la experiencia personal (Trabajo de campo en el Hospital de Niños "J.M. de Los Ríos", Caracas, Venezuela), puede ser utilizada a partir de los 20 - 25 kg de peso a dosis iniciales de 0,25 a 0,5 mg/kg/día ⁽¹²⁾. Se recomienda iniciar dosis con la presentación de acción inmediata para titular la dosis individual y pasar luego a la de acción prolongada o controlada. Ofrece un excelente control del dolor nociceptivo puro y mixto. Adultos: se recomienda iniciar dosis a: 1 mg/kg/día y aumentar en un 50 % de la dosis, si el dolor no se encuentra bien controlado. Recordar que desde el punto de vista farmacológico, al utilizar medicamentos de acción prolongada se debe esperar de 2 a 3 vidas medias para aumentar la dosis. Paciente geriátrico: se recomienda iniciar dosis de un 50 % de las recomendadas en adultos, con presentación de acción inmediata y pasar luego a la de acción prolongada que brinda mayor comodidad al paciente oncológico y en fase terminal.

Para algunos autores es considerado un opioide fuerte y para otros un opioide intermedio entre el nivel 2 y 3 de la escalera analgésica propuesta por la OMS ⁽¹²⁾. Puede ser un alternativa comparada con la morfina, si el paciente presenta alucinaciones o sueño intranquilo ⁽²⁰⁾.

Nivel 3:

Morfina: es el analgésico opioide de referencia, con presentación vía oral bajo la

forma de clorhidrato de morfina (morfina de acción inmediata) y bajo la forma de sulfato de morfina (morfina de acción prolongada).

La morfina es utilizada por vía oral a la dosis inicial de 0,5 a 1 mg/kg/día, para todas las edades, dividida en dosis cada 4 horas (si se utiliza morfina de acción inmediata), o cada 12 ó 24 horas si se utiliza la de liberación prolongada. Estas dosis pueden ser aumentadas si el dolor está mal controlado. El aumento debe hacerse a las 8-12 horas luego de iniciado el tratamiento y debe de corresponder a un 50 % de la dosis inicial.

La morfina puede ser utilizada en infusión continua vía subcutánea o intravenosa con jeringas eléctricas o la utilización de bombas de infusión continua controlada por el paciente (*Patient Controlled Analgesia* P.C.A.). Por estas vías la dosis de morfina debe ser la mitad de la dosis/día vía oral. Si el paciente nunca ha recibido opioides, la dosis de inicio de morfina vía subcutánea o intravenosa es de 0,25 a 0,5 mg/kg/día. La dosis máxima no existe ya que es un medicamento que no presenta “el efecto techo” de los opioides débiles. El límite de la dosis está representado por el control del dolor. En niños la respuesta al medicamento es excelente, lográndose un adecuado control del dolor oncológico ^(12,18).

Fentanyl: es un opioide sintético muy utilizado por vía endovenosa en la práctica anestésica con una vida media corta. Es cien veces más potente que la morfina. Existe una presentación para administración transdérmica (parche de fentanyl) que se caracteriza por una absorción lenta a través de la piel con una duración de hasta 3 días (72 horas). Se forma una especie de reservorio en el estrato corneo que está justamente debajo del parche en un período de 12 a 16 horas y que mantiene concentraciones constantes de fentanyl en sangre por hasta 3 días. En el caso de cambiar de un opioide a fentanyl transdérmico, no es necesario disminuir la dosis ya que para esta

formulación, las guías de conversión fueron desarrolladas incorporando un factor de seguridad, obviando la necesidad de disminuir la dosis al cambiar a fentanyl transdérmico ⁽²⁰⁾. Es importante destacar que el inicio de acción analgésica de los parches transdérmicos es entre 8 y 12 horas, luego de su colocación. En dolor oncológico, los parches deben ser utilizados sólo en aquellos pacientes con dolor bien controlado y estable que estén bajo régimen de opioides: por ejemplo morfina oral entre 80 y 100 mg/24 horas, iniciar parche de 25 mg/hora. A pesar de estar recibiendo continuamente el fentanyl transdérmico, se puede brindar al paciente la posibilidad de analgesia de rescate con otro opioide de liberación inmediata por vía oral.

Metadona: opioide sintético, percibido por muchos únicamente como un tratamiento de mantenimiento para los pacientes con trastornos adictivos (toxicómanos), pero es un excelente analgésico que se utiliza para el control del dolor oncológico ⁽²¹⁻²³⁾. La metadona presenta algunas ventajas comparada con otros opioides, tales como, su bajo costo y buena analgesia. No tiene metabolitos activos conocidos y no posee eliminación renal. Tiene además de su actividad sobre los receptores opioides, una actividad antagonista en los receptores N-metil D-aspartato (NMDA), lo cual le confiere un doble mecanismo de analgesia.

Existe una propuesta interesante que plantea Bruera y col. ⁽¹⁶⁾, para los países subdesarrollados, donde se propone la posibilidad de que la metadona sea considerada de primera línea, ya que ofrece igual potencia analgésica y efectos colaterales similares a la morfina, pero con costos mucho menores, para lo cual, destaca la importancia de realizar más estudios comparativos y de dosificación en países con bajo presupuesto en salud.

Propuesta terapéutica

La vida media de los opioides vía oral de

liberación inmediata del nivel 3 (excepto la metadona), es de aproximadamente 4 horas, por lo que una concentración plasmática estable pudiese ser alcanzada en menos de 24 horas. En realidad lo que cambia es la concentración máxima en plasma (Cmax) del opioide, dependiendo de la ruta de administración. El Cmax aproximado para la administración EV es de 6 minutos, mientras que el de la vía subcutánea e intramuscular es de 30 minutos y, por la vía oral una hora. Es importante resaltar que si el dolor está presente luego de que se alcance el Cmax, no se debe esperar hasta la próxima dosis, sino administrar una dosis de rescate ⁽²⁴⁾.

Para entender lo anteriormente expuesto y su aplicación a nuestros pacientes venezolanos, proponemos el siguiente esquema de dosificación para la morfina oral en un paciente con dolor severo de 60 kg y que no ha recibido opioides como analgésico. Se inicia morfina por vía oral/sublingual 10 mg (1 ampolla), cada 4 horas (60 mg en un día). Si el dolor no es bien controlado se puede ofrecer además medicación de rescate con una dosis de 5 % a 15 % de la dosis total con la misma morfina, cada hora si fuese necesario. Luego de las primeras 24 horas, si el dolor sigue siendo moderado, se puede aumentar la dosis en 25 % - 50 % de la dosis del primer día y si es severo, se aumentaría en 50 % - 100 %. Una vez alcanzada la dosis que ha brindado alivio del dolor, se puede simplificar la dosificación con morfina de liberación prolongada, que se administra cada 12 horas.

Eventos adversos de los opioides

Los opioides como cualquier otro medicamento producen efectos colaterales indeseables ^(25,26), los cuales, deben conocerse para poder prevenirlos y tratarlos. Se debe "preparar y educar" al paciente, tomarse tiempo para explicar que los efectos colaterales existen y pueden aparecer, pero que los beneficios del

tratamiento adecuado de su dolor van a influir en mejoras de su calidad de vida y menor morbilidad.

Los efectos adversos más comunes son: náuseas, vómitos, sedación, constipación y la depresión respiratoria, la cual, es casi inexistente por la vía oral y en tratamientos prolongados. Afortunadamente, excepto la constipación, los pacientes se vuelven tolerantes a la mayoría de los eventos adversos en un período de días a 2 semanas. Mientras esto ocurre, los eventos adversos pueden ser controlados sintomáticamente.

Las náuseas son producidas por la acción de los opioides a nivel del área quimiorreceptora y su acción en el sistema vestibular, además del efecto en la disminución de vaciamiento gástrico. Responden a antieméticos que actúen el área quimiorreceptora (drogas antidopaminérgicas), el aparato vestibular (antihistamínicos) y al mejorar la motilidad gástrica. La metoclopramida es usada frecuentemente como antiemético en cuidados paliativos porque aumenta la motilidad gástrica y como agente antidopaminérgico.

El letargo o sedación deben ser evaluados y vigilados. Si la sedación es profunda (paciente que no responde a estímulos verbales y no mantiene conversación) se debe descartar: a. Alteraciones del sistema nervioso central como: metástasis cerebrales o a meninges, accidentes cerebrovasculares, hemorragia subdurales. b. Trastornos metabólicos como: deshidratación, hipercapnia, hiponatremia, hipercalcemia, falla renal o hepática, hipoxia o hipocarbica. c. Interacciones medicamentosas: antidepresivos tricíclicos, antibióticos, benzodiazepinas, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos y quimioterapia entre otras.

Si la sedación y el letargo severo persisten una vez descartado lo antes descrito, se debe interrumpir el tratamiento, hasta que el paciente este respondiendo a estímulos verbales y considerar el uso de antagonistas opioides como

la naloxona y estimulantes como el metilfenidato.

Si la somnolencia es leve o moderada, se debe hablar con el paciente y sus familiares, explicándoles que en una semana este efecto colateral disminuirá gradualmente. También se pueden indicar medidas sencillas tales como realizar actividades que impliquen una mayor actividad física y tomar estimulantes suaves como la cafeína y el té.

En relación con la constipación, el paciente debe ser informado de este efecto colateral e impulsarlo a cambiar sus hábitos alimenticios, ingerir alimentos ricos en fibra, abundantes líquidos y recibir un régimen intestinal profiláctico que comenzará al mismo tiempo que la terapia con opioides. Un régimen típico consiste en la administración de un laxante que contenga fibra natural para la regulación de la función intestinal (Senna, semillas de plantado ovata o sábila) y un laxante para lograr evacuaciones suaves ⁽¹²⁾.

El paciente con cáncer es un paciente que en algún momento de la historia natural de su enfermedad va a presentar dolor y éste debe ser tratado de una forma adecuada. Se debe pensar que el dolor siempre existe y es nuestra obligación ética el tratarlo, siendo la piedra angular del tratamiento analgésico los opioides, por tanto, el adecuado manejo de estos analgésicos es fundamental en el tratamiento de un paciente con patología oncológica.

No se debe temer al aumento de dosis de opioides para mantener el efecto analgésico, recordando que todo aumento de dolor debe ir acompañado de una evaluación exhaustiva y de un aumento de dosis si es necesario, teniendo siempre presente que cuando el dolor está bien controlado el requerimiento de aumento de dosis se estabiliza por períodos muy prolongados.

Debe resaltarse que el empleo de opioides puede suspenderse (siempre de forma gradual y paulatina), si se logra actuar eficazmente sobre la causa del dolor, es por eso, que el trabajo en equipo multidisciplinario es fundamental en el adecuado tratamiento del dolor crónico en el paciente oncológico.

Todo aumento del consumo de opioides en un paciente canceroso no está asociado a una tolerancia a los opioides; hay que buscar otros factores como: aumento inadecuado de dosis de opioides, la yuxtaposición de otros tipo de dolor tales como el dolor neuropático, el cual es muy frecuente en el paciente oncológico así como la asociación de dolores mantenidos por el simpático.

Se debe siempre tratar de encontrar el equilibrio entre la analgesia y los efectos colaterales. La tolerancia analgésica puede implicar una tolerancia a los efectos colaterales, la resistencia a los analgésicos es rara en la práctica clínica cotidiana y no debe representar un elemento limitante para la prescripción de opioides en pacientes que realmente lo ameriten.

REFERENCIAS

1. Reisini T, Pastemak G. Opioid analgesics and antagonist. En: Hardman J, Limbird L, Molinoff P, Ruddon P, Goodman Gilman A, editores. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9ª edición. McGraw-Hill; 1996.p.521-555.
2. García-Pelayo R. Larousse Diccionario usual. 7ª edición. 1994.
3. Krakowski. 1986-1996: Dix ans d'échelle OMS. En: Boiron M, Marty M, editores. Eurocancer 96. Jhon Libbey Eurotext. 1996.p.291-293.
4. Rodríguez MJ. Cuarto escalón en el tratamiento del dolor oncológico. 8th World congress The Pain Clinic. Rev Soc Esp Dolor. 1996;5(Supl I):63.
5. Vargas-Schaffer G. Manejo y tratamiento del dolor

- oncológico. En: Vargas-Schaffer G, Esposito Quercia G, editores. *Dolor y cuidados paliativos en oncología. Evaluación, manejo y tratamiento*. Caracas, Venezuela: Ediciones Expansión Científica G & S.; 1999:79-93.
6. Vargas-Schaffer G, Pichard-Leandri E. Douleurs cancéreuses et résistance aux opioïdes. Trabajo presentado y publicado en el libro del congreso: *La Douleur du Cancer de La Société Française de la Douleur*. 1-2 de junio. Paris-Francia. 1995.p.74-78.
 7. Vargas-Schaffer G. Tolerancia a los opioides. Mito o realidad. *Rev Venez Anest*. 1998;3(Supl I):40-42.
 8. Twycross RG. Opioids. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of pain*. 4ª edición. Edinburgh. Londres: Churchill Livingstone; 1999.p.1187-1214.
 9. Vargas-Schaffer G, Schaffer S, Mejia A. Opioid for non-malignant pain experience of venezuelan center. 9th world congress on pain, August 22-27 Vienna-Austria. International Association for the Study of Pain. IASP Press 1999.p.345.
 10. Porter J, Jick H. Adicción rara in patients treated with narcotics. *N Engl J Med*. 1980;302(2):123.
 11. Poulain P, Vargas-Schaffer G. Evaluation et traitement de la douleur de l'enfant lors de maladies évolutives. *JAMA supplément a l'édition française*, Septembre 1995:12-21.
 12. Vargas-Schaffer G. Medicamentos analgésicos en oncología y cuidados paliativos. En: Vargas-Schaffer G, Esposito Quercia G, editores. *Dolor y cuidados paliativos en oncología. Evaluación, manejo y tratamiento*. Caracas, Venezuela: Ediciones Expansión Científica G & S; 1999.p.94-147.
 13. Fallon M, Hanks GW. Opioids resistant pain in cancer: Sense or non sense. *The Pain Clinic*. 1993;6:205-206.
 14. Dickenson A.H., Where and how do opioids act? En: *Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in pain research and management, Vol 2*. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS, editores. IASP Press, Seattle. 1994.p.525-552.
 15. Rusell K. Portnoy. Opioid tolerance and responsiveness: Research findings and clinical observation. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen TS, editores. *Proceedings of the 7th World Congress on Pain, Progress in pain research and management, Vol 2*. IASP Press, Seattle; 1994.p.595-619.
 16. Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first line strong opioïd for cancer pain: A randomized double blind study. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):185-192.
 17. Foley KM, Houde RW. Methadone in cancer pain management: Individualize dose and titrated to effect. *J Clin Oncol*. 1998;16:3213-3215.
 18. Andrade Carvalho W, Lemonica L. Farmacología de los analgésicos opioides En: Gómez Sancho M, editor. *Medicina paliativa en la cultura latina*, Aran. España. 1999.p.535-581.
 19. Coda B. Opioids. En: Barash P, editor. *Clinical anesthesia*. 3ª edición. 1997.p.329-358.
 20. Gourlay G. Clinical pharmacology of the treatment of chronic non cancer pain. *Pain* 1999. An updated Review, Refresher Course Sillabus. En: Mitchell Max, IAPS Press, 1999.p.433-442.
 21. Crews JC, Sweeney NJ, Denson DD. Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other mu-receptor agonist analgesics for management of terminal cancer pain. *Cancer*. 1993;72(7):2266-2272.
 22. Mercadante S, Sapio M, Serretta R, Caligara M. Patent controlled analgesia with oral methadone in cancer pain. *Ann Oncol*. 1996;7(6):613-617.
 23. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain*. 1997;70(2-3):109-115.
 24. Thomas J, Von Gunten C. Pain in terminally ill patients. Guidelines for pharmacological management. *CNS Drugs*. 2003;17(9):621-631.
 25. Reisine T, Pasternak G, Opioids analgesics and antagonists. En: Goodman and Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 9ª edición. McGraw-Hill; 1996;23:521-555.
 26. Bruera E, Walker P, Lawlor P. Opioides en el dolor canceroso. En: Stein Chr, editor. *Opioides en el control del dolor. Aspectos básicos y clínicos*. Barcelona, Madrid: Masson; 2001.p.299-313.