

Opioides en el manejo del dolor músculo-esquelético

G. Santos-Soler⁽¹⁾, J. Rosas⁽¹⁾, J.M. Senabre⁽¹⁾, C. Santos-Ramírez⁽²⁾, E. Salas⁽¹⁾, X. Barber⁽³⁾, M. Sánchez-Barrioluengo⁽⁴⁾.

⁽¹⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa (Alicante).

⁽²⁾Servicio de Reumatología, Hospital Marina Alta, Denia (Alicante).

⁽³⁾COI de la Universidad Miguel Hernández (Elche).

⁽⁴⁾INGENIO (CSIC-UPV), Universitat Politècnica de València.

CONCEPTOS GENERALES

Los opioides en la fisiología y neuroquímica del dolor

Denominamos *Opiáceo*, a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio (*Papaver somniferum*), y a los productos químicamente derivados de la morfina. Sin embargo, se denomina *Opioide*, a cualquier sustancia endógena o exógena con afinidad por el receptor específico que interactúa con él de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona.

El sistema opioide está compuesto por péptidos endógenos y receptores opioides. Los opioides actúan sobre los componentes nociceptivos y emocionales o afectivos que conforman la sensación dolorosa. Esta acción se desarrolla sobre receptores celulares específicos localizados a lo largo del sistema nervioso central y periférico. A partir de esta acción, ejercen su efecto analgésico, y potencialmente desencadenan sus efectos adversos.

Los *receptores opioides* se clasifican dentro de los receptores de ligandos endógenos, siendo los mejor caracterizados: μ (MOR en la nomenclatura molecular, o bien OP-3 (μ) según la nomenclatura de la Unión Internacional de Farmacología, kappa (KOR, OP-2 (κ), y delta (DOR, OP-1 (δ) (tabla 1).

A nivel periférico, los opioides bloquean la formación del estímulo doloroso, y modulan la sensación dolorosa a nivel de las astas posteriores de la médula espinal; mientras que a nivel central elevan el umbral del dolor y modifican las respuestas orgánicas que éste origina. El efecto analgésico es más intenso para los agonistas μ , porque este receptor es el más numeroso. No existen agonistas δ , para su administración clínica. Los κ presentan un techo analgésico bajo y efectos indeseables, que los descartan^(1,2).

Clasificación funcional de los opioides

Los fármacos opioides se pueden clasificar utilizando el criterio de su origen: naturales (morfina, codeína), sintéticos (fentanilo, tramadol), semisintéticos (oxicodona, buprenorfina); estructura química; intensidad de dolor que pueden suprimir: débiles o potentes. Sin embargo, las que más nos interesan en la clínica se refieren al tipo de interacción con el receptor μ . Así según su afinidad a los receptores y eficacia: agonistas, antagonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas); y según la duración de acción: corta, ultracorta, retardada, prolongada ó modificada (tabla 2).

Tabla 1: **Clasificación de los receptores de opioides**

Receptor Opiode	μ (OP-3)	δ (OP-1)	κ (OP-2)
Acción	Activado por morfina. Ocasiona la analgesia supraespinal y los efectos agonistas	Activado por met y leu-enkefalinas (péptidos opioides endógenos)	Activado por la ketaciclazocina. Media la analgesia espinal, sedación, miosis depresión reflejos flexores
Efecto farmacológico	Analgesia, miosis, depresión respiratoria, euforia, dependencia física,	Incierto	Analgesia espinal

Receptor Sigma (σ), responsable de acciones como: disforia, alucinación, estimulación respiratoria y vasomotora.

Tabla 2: **Clasificación funcional de los opioides**

Receptor Opiode		μ (OP-3)	δ (OP-1)	κ (OP-2)
Agonistas Puros				
Potentes	Morfina	+++		
	Fentanilo	+++		+
Debiles	Codeína	++		
	Tramadol	+		
Antagonistas Puros				
Naloxona		---	-	--
Naltrexona				
Agonistas Parciales: agonistas μ; con actividad intrínseca inferior a la máxima				
Buprenorfina			+	--
Agonistas-Antagonistas Mixtos: acción agonista sobre receptores κ y acción antagonista o agonista parcial sobre receptores μ.				
Pentazocina		+ ó --		++

+,++,+++ potencia agonista; -,--,--- potencia antagonista.

- Agonistas Puros, afinidad total sobre el receptor μ. Muestran la máxima actividad intrínseca (el efecto desencadenado por la unión de un agonista con su receptor). Ejemplo: morfina, metadona, fentanilo, oxicodona, hidromorfona.
- Fármacos con mecanismo de acción dual, por ser agonista μ y tener efecto sobre neurotransmisores. Ejemplo: tramadol, tapentadol.
- Antagonistas Puros: poseen afinidad por el receptor μ, pero carecen de efecto analgésico intrínseco. Se usan para prevenir y revertir los efectos secundarios de los Opioides. Ejemplo: naloxona, naltrexona. Las formulaciones que no pasan la barrera hematoencefálica, consiguen bloquear los efectos secundarios periféricos de los opioides, ejemplo: la naloxona sobre el estreñimiento.
- Agonistas Parciales: se comportan como agonistas μ; pero presentan actividad intrínseca inferior a la máxima, por ello tienen un efecto menos intenso y con un límite (techo terapéutico). Si se administran en presencia de un agonista puro, y consiguen desplazarlo (la afinidad de los opioides por los receptores es relativa, de tal forma que un opioide puede desplazar a otro del receptor al que se ha unido), reducirá la acción de este y manifestará cierto antagonismo. Ejemplo: buprenorfina.
- Agonistas-Antagonistas Mixtos: acción agonista sobre receptores κ y acción antagonista ó agonista parcial sobre receptores μ. Antes se usó este término para aquellos opioides que actuaban como agonista sobre un tipo de receptor opioide y como antagonista ó agonista parcial sobre otro. Por ejemplo, la nalorfina, en presencia de morfina se comporta como antagonista de la misma, pero administrada sola produce analgesia y depresión respiratoria. No los consideramos de utilidad en nuestro trabajo⁽¹⁾.

Variabilidad interindividual frente al opioide

Existe una variabilidad genética, que influye en la eficacia analgésica y tolerabilidad del opioide, como es el caso de la codeína. La codeína sufre la conversión a morfina por vía enzimática (isoenzima CYP2D6 del sistema hepático P450). Entre el 5 y 10% de las personas presentan un fenotipo metabolizador lento, que limita la eficacia analgésica de la misma. Los metabolizadores rápidos, alcanzan niveles más altos, con posible efecto de sobredosis con dosis teóricamente más bajas, y además presentan más frecuentemente efectos adversos. Esta variabilidad, aunque probablemente ocurre también con otros opioides, ha llevado a desaconsejar el uso, al menos inicial de la codeína^(1,3,4).

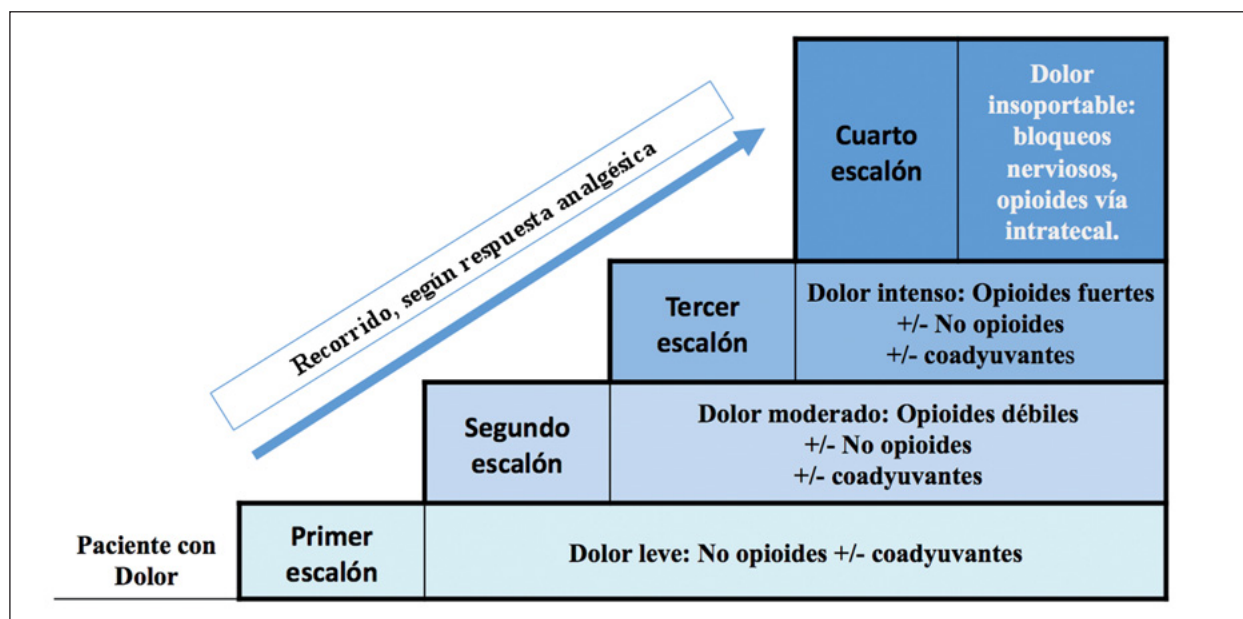


Figura 1. Escalera Analgésica de la OMS. La flecha azul indica el recorrido que se recomienda siga el paciente en la búsqueda de la analgesia eficaz

¿Porqué es necesario el empleo de los opioides en Reumatología?

El dolor es el motivo de consulta al reumatólogo más frecuente, tanto por los pacientes, como desde otras especialidades. Estudios epidemiológicos y ensayos clínicos evidencian un inadecuado control del dolor entre nuestros pacientes. El opioide es un analgésico útil como tratamiento único y principal o asociado a otros fármacos analgésicos con los que se complementa, y de otras medidas de afrontamiento del dolor no farmacológicas. Se debe considerar su uso inicial en cualquier paciente con dolor moderado a severo, agudo, persistente o crónico, en el que los AINEs u otros analgésicos estén contraindicados, muestren un perfil de seguridad inadecuado o sea previsible que muestren un efecto techo. Su papel en el tratamiento del dolor está definido por la gravedad del dolor y la tolerancia al fármaco⁽⁵⁻¹⁰⁾.

De la “Escalera Analgésica” hacia el “Ascensor Terapéutico”

Tradicionalmente los opioides se introducen siguiendo la escalera analgésica de la OMS, en un segundo nivel, después del empleo de analgésicos y/o antiinflamatorios, empezando con los llamados opioides débiles. De tal manera que comenzando por los peldaños inferiores, se pasa a un escalón superior cuando el dolor no se controla. Sin embargo, el esquema del ascensor

terapéutico, posiciona a los opioides desde el inicio del tratamiento del dolor, respondiendo a la intensidad del dolor con un analgésico de potencia adecuada, considerando que el opioide puede asociarse a los analgésicos no opioides no antiinflamatorios, a los antiinflamatorios, o también como monoterapia, en función de la intolerancia, contraindicación o fracaso de los primeros, como una opción terapéutica preferente (figura 1 y 2)⁽¹¹⁻¹⁶⁾.

¿Tiene fundamento la denominación de opioide “Débil ó Fuerte”?

La potencia de un analgésico opioide depende de la afinidad, actividad intrínseca, fuerza de unión y tiempo de permanencia de la unión con el receptor (tabla 2 y 3). Sin embargo, la eficacia analgésica depende de factores como la farmacocinética (proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un medicamento en el organismo) y de su farmacodinamia (el efecto fisiológico y la acción terapéutica). Puede estar influenciada por factores raciales y el sexo.

La clasificación de los opioides en débiles o menores y potentes o fuertes es un instrumento pedagógico. Los opioides débiles fueron definidos en función de algunos aspectos, de tolerancia y seguridad, que se consideró eran ventajosos en el tratamiento del dolor moderado a severo, en pacientes que no habían estado expuestos a otros opioides. Se reservan los opioides fuertes para los

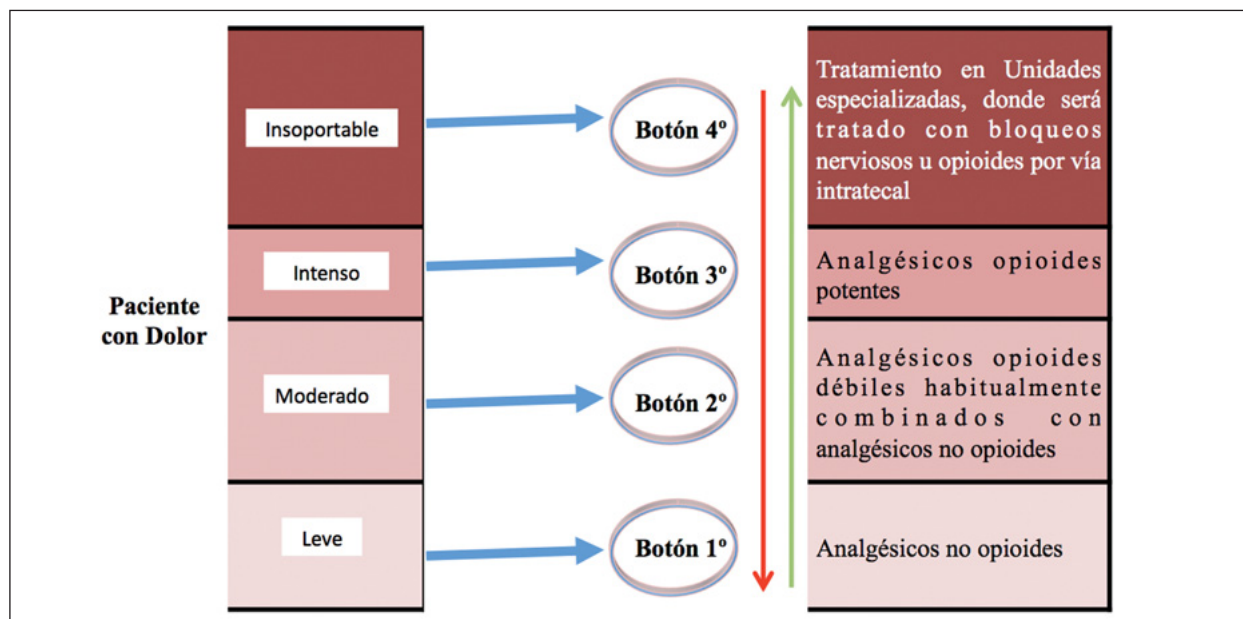


Figura 2. **Propuesta de Ascensor Terapéutico.** La flecha azul indica el recorrido que se recomienda siga el paciente en la búsqueda de la analgesia eficaz. El paciente busca una respuesta más corta y directa, adecuada a la intensidad del dolor y en cada momento. Las flechas roja y verde, representan la dinámica del dolor en la práctica clínica, con variaciones en su intensidad, a las que hay que atender con prontitud, cambiando de piso

Tabla 3: **Farmacocinética de los Opioides**

	T máx (horas)	Duración (horas)	Potencia
Morfina vo Liberación Inmediata	1,5-2	4-6	1
Morfina vo Liberación lenta	3-3,5	8-12	1
Morfina vo Liberación Ultralenta	9	24	1
Morfina Oral / Parenteral			1:3 a 1:6
Oxicodona Liberación Controlada	3	12	1:0,5
Hidromorfona Liberación Controlada	13-16	18-24	1: 0.1
Fentanilo Transdérmico	12-24	72	1:0,02 a 0,006
Buprenorfina Transdérmico	60-80	84	(1:0,02 sl)
Tramadol	1,5-2	4-6	1.12
Codeína	1	4	1.12
Metadona	1-5	4-6	1:0,3-0,25

vo: vía oral. sl: sublingual.

Velocidad de Absorción Farmacológica (Tmax): Periodo transcurrido desde que se administra un fármaco por vía no vascular, hasta que alcanza la concentración plasmática máxima (Cmáx). Cuando la Tmáx dura poco, la absorción y el inicio de la acción farmacológica serán relativamente rápidos. Por el contrario, cuando la duración de la Tmáx es prolongada, la absorción será relativamente lenta y puede retrasarse el inicio de la acción.

pacientes que presentan un fallo terapéutico a los previos, y que habían estado ya expuestos a los opioides. Sin embargo, estos últimos han diversificado las posibilidades de manejo del dolor, ofreciendo frente a los débiles algunas ventajas a considerar:

- A dosis bajas ofrecen un efecto equivalente a los opioides “débiles”, sin perder seguridad.
- No tienen efecto techo terapéutico.
- Se ha demostrado su eficacia analgésica y seguridad en el tratamiento de patología del aparato locomotor (artrosis de rodillas y caderas y lumbalgia, como modelos de dolor) a corto (menos de 2 semanas) y medio plazo (unas 12 semanas), tanto en pacientes naive o tolerantes a opioides^(1,12,17).

Revisión de la Evidencia

La eficacia en el control de la intensidad del dolor asociado a artrosis de rodilla, cadera y dolor de espalda, alcanza un resultado significativo en múltiples meta-análisis. Sin embargo, la mejoría funcional aunque significativa, muestra un efecto de menor cuantía (tabla 4). El efecto no concluyente sobre la calidad de vida y la función, junto al porcentaje de pacientes que abandonaban el tratamiento, especialmente por efectos secundarios, contrapesan el beneficio para los autores de varias revisiones. (tabla 5). El perfil de tolerabilidad es mejor para los fármacos de acción dual (analgésicos que combinan el agonismo del receptor opioide μ y la inhibición de la recaptación de diferentes neurotransmisores, tramadol frente a placebo y tapentadol frente a oxicodona), las formulaciones retardadas y para algunos aspectos de los transdérmicos⁽¹⁸⁻²⁶⁾.

Interacción entre opioides y psicología

Podemos definir el dolor crónico como una experiencia subjetiva desagradable, expresión de un estado emocional, por tanto psicológico. Es el resultado de la interacción, variable, entre las características psicofisiológicas, experiencias previas y el contexto en que se produce, incluyendo un nivel socio-cultural. Así se derivan varios conceptos^(19,27-34):

Dependencia Física

La dependencia física viene definida por la aparición de un síndrome de abstinencia por el abandono, suspensión o reducción de la dosis de tratamiento opioide, o por la administración de un antagonista opioide. Es prevenible y tratable.

Síndrome de abstinencia

La suspensión brusca de la administración de un agonista opioide o la administración de un antagonista, en pacientes que reciben de manera crónica tratamiento con agonistas opioides, desencadena el cuadro que conocemos como síndrome de abstinencia. Cursa con sintomatología central y vegetativa simpática. Representa la existencia de un estado de dependencia física. Aparece junto a la tolerancia y más frecuentemente que la adicción.

- Abstinencia aguda. Es su primera fase y dura unas 2-3 semanas. Sus signos y síntomas (ansiedad, deseo del fármaco, irritabilidad, rinorrea, lacrimo, bostezos, sudoración, piel de gallina, dolores musculares, espasmos abdominales, insomnio y depresión; progresando con náuseas, vómitos, alteraciones circulatorias e hidroelectrolíticas), son en parte opuestos al efecto opioide y derivan de una hiperreactividad noradrenérgica. Con la morfina, aparece unas 8 horas después de la última dosis, alcanzando su máximo hacia las 36-72 horas y cede en 5 a 10 días. Con la Metadona la máxima intensidad tarda varios días y puede durar varias semanas, con sintomatología menos intensa. En un ensayo clínico se han definido síntomas de privación más graves después del tratamiento con fentanilo transdérmico (Diferencia Estandarizada de Medias, SMD: 0,60, 95% IC: 0,42-0,79).
- Abstinencia prolongada. Dura meses. Predomina la sintomatología psíquica: trastornos conductuales, intolerancia al estrés, hipersusceptibilidad y baja autoestima.

La administración de agonista opioide revierte la sintomatología de abstinencia (naloxona 400 mg/2-3 min hasta revertir el cuadro. Máximo 30 mg/kg). La administración de antagonistas opioides intensifica y precipita el síndrome.

Adicción o desorden de dependencia a sustancias

Es una enfermedad definida por el desarrollo de una conducta de pérdida de control sobre el uso, que se torna compulsivo, del opioide. En la tabla 6, se establece un protocolo de actuación ante diversas situaciones.

Diferentes matices presenta la *Pseudoadicción*: el paciente desarrolla una conducta aberrante en relación al opioide, pero que desaparece cuando se consigue un mejor control analgésico. Son conductas más relacionadas con la desesperación asociada a un control analgésico no satisfactorio. Puede coexistir con la adicción.

Tabla 4: **Eficacia de los Opioides en la revisión de la Evidencia**

Diferencia de Medias Estandarizadas (SMD)		
	Dolor	Función
Jones P. ClinDrugInvestig 2010 (18)		
Coxib vs Tramadol	-6,6 (-9,63 a -3,47)	A favor de coxib
Nuesch E. Cochrane 2009 (19)		
Eficacia del Opioides frente a P	- 0,36 (-0,4 a -0,25)	-0,33 (-0,45 a -0,21)
Deshpande A. Cochrane 2007 (20)		
Tramadol vs P	0,70 (0,39 a 1,02)	0,17 (0,04 a 0,30)
Tramadol vs Naproxeno	-0,58 (-1,42 a +0,26)	-0,06 (-0,88 a +0,76)
Cepeda MS. J Rheumatol 2007 (21)		
Tramadol	-0,85 (-1,2 a -0,5)	Mejoría funcional al menos moderada, 1 de cada 6 pacientes
Furlan AD. CMAJ 2006 (22)		
Eficacia del Opioides frente a P	-0,69 (-0,60 a -0,50)	-0,31 (-0,41 a -0,22)
Eficacia del Opioides vs Otros Analgésicos	-0,05 (-0,32 a 0,21)	0,16 (0,03 a 0,30)
Eficacia de Opioides Mayores vs P	-0,34 (-0,67 a -0,01)	
Zhang W. ARD 2005 (23)		
Opioides	0,78 (0,38 a 1,18)	
AINes	0,69 (0,12 a 1,26)	Nd
Avouac J. OsteoarthrCartilage 2007 (24)		
Todos los Opioides vs P	-0,58 (-0,64 a -0,52)	
Oxicodona vs P	-0,93 (-1,08 a -0,78)	
Fentanilo vs P	-0,37 (-0,57 a -0,17)	
Morfina vs P	-0,62 (-0,81 a -0,43)	
Tramadol y Tramadol + Paracetamol vs P	-0,50 (-0,58 a -0,43)	
Codeina vs P	-1,22 (-1,65 a -0,79)	

P: placebo. Nd: no disponible.

CRITERIOS GENERALES PARA EL EMPLEO DE LOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Pauta de prescripción

Para un dolor continuo o persistente, tiene ventajas la toma de la medicación analgésica según un horario regular y programado ("around the clock" ATC). Añadiremos una medicación de rescate para controlar los brotes de dolor agudo.

El Dolor Irruptivo o Incidental (DI), es aquel que aparece por encima del nivel de dolor basal, controlado mediante un tratamiento de base o tolerado por el paciente. Su control se basa en la administración de tratamiento, según necesidad y tolerancia ("as-needed" PRN), mediante analgésicos opioides de acción corta, u otros tratamientos analgésicos: antiinflamatorios, paracetamol. Podemos ofrecer, en pacientes que sean tolerantes

Tabla 5: **Seguridad de los Opioides en las revisiones de la evidencia**

Noble M. Cochrane 2010 (25)		SMD			
Abandonos por AA: Opiode Oral		22,9% (15,3-32,8%)			
Abandonos por AA: Opiode Transdérmico		12,1% (4,9-27%)			
Abandonos por Ineficacia: Opiode Oral		10,3% (7,6-13,9%)			
Abandonos por Ineficacia: Opiode Transdérmico		5,8% (4,2- 7,9%)			
Adicción		0,27%			
Nuesch E. Cochrane 2009 (19)		RR			
AA		1,55 (1,41-1,70)			
Abandonos por AA		4,05 (3,06-5,38)			
AA graves		3,35 (0,83-13,56)			
Dependencia de Fentanilo vs Placebo		0,60 (0,42- 0,79)			
Deshpande A. Cochrane 2007 (20)		RA			
Tramadol. AA cefalea		9% (6-12%)			
Tramadol. AA nauseas		3% (0-6%)			
Tramadol. AA somnolencia		9% (5-13%)			
Tramadol. AA estreñimiento		8% (4-12%)			
Tramadol. AA sequedad oral		7% (4-10%)			
Tramadol. AA mareo		8 %(4-12%)			
Furlan AD. CMAJ 2006 (22)					
AA del Opiode frente a Placebo: Estreñimiento		16% (10-22%)	NNH: 4		
AA del Opiode frente a Placebo: Nauseas		15% (11-19%)	NNH: 5		
AA del Opiode frente a Placebo: Vértigo		8% (5-12%)	NNH: 7		
AA del Opiode frente a Placebo: Vómitos		5% (2-7%)	NNH: 9		
AA del Opiode frente a Placebo: Sequedad cutánea, prurito		4% (1-6%)	NNH: 17		
AA del Opiode frente a Otros Analgésicos: Nauseas		14% (4-25%)			
AA del Opiode frente a Otros Analgésicos: Estreñimiento		9% (1-17%)			
AA del Opiode frente a Otros Analgésicos: Somnolencia		6% (0-11%)	NNH: 8		
Francisco-Hernández FM. Reumatol Clin 2006 (26)					
	Abandonos por AA	AA graves	Nauseas	Vómitos	Estreñimiento
Morfina	23,8%	2,5-3,8%	26-39%	10-39%	39-41%
Fentanilo	4,5-24,4%	2,8-7%	26-31%	15%	16-19%
Oxicodona	12,8-29,5%	11,1%	15-34%	6-17%	27-71%

AA: Acontecimientos Adversos; SMD: diferencia de medias estandarizadas; RR: riesgo relativo; RA: riesgo absoluto; NNH: número de pacientes a tratar para detectar un efecto adverso.

Tabla 6: **Protocolo de actuación ante diversas situaciones**

Predictores del desarrollo de Adicción (no establecidos empíricamente) de riesgo de su desarrollo, en pacientes con Dolor Crónico NO Maligno:

- Pacientes con historia previa personal o familiar de abuso de drogas (peor con politoxicómanos y sustancias distintas al alcohol) o psicopatología (trastornos psiquiátricos asociados al desarrollo de conductas adictivas, retraso mental leve o coeficiente de inteligencia límite, trastorno de la personalidad)
- Pacientes jóvenes
- Pacientes con nulo apoyo familiar y mala integración en grupos de enfermos

Alerta Temprana de desarrollo de una Conducta Adictiva:

- Pérdida de recetas, uso de recetas de otro paciente, sospecha de tráfico y venta de las mismas
- Uso concurrente de drogas ilícitas
- Episodios reiterados de gran incapacidad

Respuesta anticipada al desarrollo de una posible Conducta Adictiva:

- Comunicación con el paciente y entorno autorizado: aumentar la frecuencia de las visitas
- Comunicación con el Servicio Farmacéutico: centralizar la administración del medicamento y reducir el número de dosis que se administran
- Usar formulaciones de larga duración y evitar las dosis de rescate
- Test de Opioides u otras sustancias en orina
- Descartar otros procesos que simulen un estado de dependencia como: estado confusional, encefalopatía, desordenes familiares, etc

Actuación ante una Conducta Adictiva:

- Discontinuar el tratamiento según un protocolo que prevenga el desarrollo del síndrome de abstinencia
- Contactar y derivar al paciente a una Unidad y Especialista en Conductas Adictivas

a una determinada dosis y formulación de opioide, un tratamiento a demanda.

Inicio de tratamiento: selección del opioide

Elegir entre Diferentes Preparaciones

Preparaciones de liberación inmediata (LI) (con un pico analgésico en 1 a 1,5 horas):

- Inicio del tratamiento con opioides.
- Tratamiento inicial del dolor agudo.
- Fase de titulación del tratamiento del dolor agudo y crónico.
- Medicación de rescate durante las reagudizaciones del dolor y en el DI.
- En algunos pacientes con buena tolerancia y adecuada eficacia pueden usarse durante periodos de tiempo más largos.

Las formulaciones retardadas o retard (LR) o de liberación prolongada (LP) o modificada, están especialmente indicadas:

- Tratamiento de mantenimiento a largo plazo: al disminuir el número de tomas puede mejorar la comodidad y con ello la adherencia del paciente. La ausencia de efecto inmediato, disminuye el riesgo de desarrollar conductas adictivas.
- Se pueden utilizar para el inicio del tratamiento.
- Están disponibles galénicas, cuya liberación es bifásica (Dolpar®). Con una liberación inicial rápi-

da, que se sigue de una liberación controlada que determina hasta 24 horas de acción⁽³⁷⁻⁴⁷⁾.

Elegir la Vía de Administración

- La vía oral (VO) es la preferida por tener su disponibilidad, eficacia, comodidad y seguridad. Ofrece mayor flexibilidad de dosificación. Los opioides son eficaces y se pueden administrar por cualquier otra vía: intraespinal-intratecal, parenteral: endovenosa o subcutánea, intra-articular, etc. Las formulaciones de LI líquidas son especialmente útiles en pacientes con disfagia u odinofagia.
- La vía transdérmica (TD), ofrece como formulación de LR una comodidad para el paciente polimedicaado o sus cuidadores. Su indicación inicial son aquellos pacientes en los que no está disponible la vía oral: mucositis, disfagia, obstrucción intestinal, nauseas.
- La vía Transmucosa (TM) está indicada como formulación de LI para el adecuado tratamiento del DI severo. La vía rectal (morfina, hidromorfona, oximorfona), tiene una potencia similar a la vía oral, pero la absorción y por tanto su efecto es variable. La eficacia de la administración de morfina intra-articular en el manejo del dolor posterior a la artroscopia de rodilla es

cuestionable, no exenta de efectos adversos sistémicos.

Dosificación

Inicial

La dosis menor disponible, con la pauta horaria recomendada para cada formulación. Será nuestro Opioides Basal.

Titulación

Se establece en las primeras 24 a 48 horas una dosis, que es tolerada y muestra eficacia analgésica.

Se administra según una pauta horaria y después de un periodo de 1 a 15 días, toda la dosis consumida en un día (dosis diaria de opioide) la transformamos en una formulación preferentemente de LR (dosis base de tratamiento opioide), que administraremos según su pauta horaria recomendada.

Dosis de Rescate

Se usa ante la presencia de dolor no controlado, agudo o irruptivo. Se utiliza una formulación de LI, que representa entre el 5 al 15% del total de dosis diaria de opioide. Idealmente con el mismo opioide, pero en una galénica de liberación inmediata. Existe suficiente experiencia para afirmar que siempre se puede usar el tramadol, paracetamol, antiinflamatorios u otros analgésicos.

Para este fin, se han desarrollado de forma específica formulaciones de fentanilo transmucoso de más rápido inicio de acción que las formulaciones orales de liberación inmediata. El ajuste podría ser como se indica a continuación, aplicando formulaciones de liberación inmediata de fentanilo.

Ajuste de la dosis del fentanilo transmucoso (F-Tm):

- La dosis eficaz de F-Tm no puede predecirse a partir de la dosis diaria de mantenimiento.
- En pacientes que no tomaban opioides o tomaban opioides distintos se inicia con fentanilo oral, en dosis de 100 mcgr de Effentora®, o 200 de Actiq®. En pacientes que ya seguían tratamiento con fentanilo se puede empezar con dosis mayores.
- Si no se consigue una analgesia adecuada a los 15 minutos (Actiq®) o a los 30 minutos (Effentora®), siguientes a la administración de una única y primera unidad, puede administrarse una segunda unidad o comprimido de la misma concentración. En ajustes futuros se recomienda esperar al menos 4 horas.
- Si el paciente presenta con frecuencia más de cuatro episodios de DI en 24 horas, o precisa de más de 2 dosis de rescate al día durante más de 2 ó 3 días, se debe volver a calcular la

dosis del tratamiento de mantenimiento con opioides.

- No deben usarse más de 2 unidades de Actiq® de Actiq para el tratamiento de un episodio de dolor, y NO deben emplearse más de 4 dosis de fentanilo transmucoso al día.

Los episodios de dolor irruptivo pueden variar en intensidad y la dosis de requerida deberá modificarse en esa circunstancia.

Escalada de dosis

Cada 2 a 3 días (equivalente a 5-6 semividas del producto. Para formulaciones transdérmicas serían 3 a 6 días), en función de la eficacia del tratamiento instaurado, incrementaremos la dosis basal de opioide en un 25 a 100%, o igual al total de dosis de rescate diario demandadas. Hasta que se consigue un balance favorable entre la analgesia y los acontecimientos adversos. No existe una dosis óptima, entendida como dosis "correcta". El objetivo es alcanzar un satisfactorio control del dolor. El límite es la aparición de efectos secundarios intolerables o de difícil manejo⁽³⁵⁻⁴⁹⁾.

¿Tratamiento farmacológico en monoterapia o combinado?

Con la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos buscaremos una reducción del dolor más eficiente y mejoría en la función. La combinación de un analgésico no opioide y uno opioide representa una reducción de la dosis total de opioide necesaria para conseguir la analgesia (efectivo "ahorro" de opioide: evitando una indefinida escalada de dosis), con una reducción proporcional de los acontecimientos adversos. Está indicado en un dolor leve a moderado, primordialmente agudo o en las fases iniciales del dolor crónico, durante la fase de titulación⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

Rotación de opioides

No podemos definir un perfil de "No Respondedor", pero la falta de respuesta a las 3 semanas de tratamiento, predice una falta de respuesta futura. Un ensayo terapéutico durante 1 mes, sería suficiente para evaluar la eficacia del tratamiento. Los abandonos acontecen especialmente en las 2 primeras semanas de tratamiento. La media de duración del tratamiento opioide en los ensayos clínicos es de 5 semanas (rango 1 a 13).

Basándose en la observación de diferente respuesta analgésica y de tolerancia a diferentes opioides (tolerancia cruzada incompleta), se ha convertido en una práctica clínica el cambio de un tratamiento opioide por otro, para buscar de nuevo la eficacia perdida con el tiempo, ó soslayar efectos adversos.

Tabla 7: **Acontecimientos adversos asociados al tratamiento Opiode⁽⁷⁸⁾**

	Muy Frecuentes y Frecuentes	Poco Frecuentes y Raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, sequedad de boca y vómitos, dolor abdominal, anorexia, disfagia, dispepsia, flatulencia, estreñimiento, diarrea	Arcadas, irritación gastrointestinal (sensación de opresión en el estómago, hinchazón)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefaleas y somnolencia, deterioro de la memoria, hipoestesia, parestesia, temblor o contracciones musculares involuntarias, sedación, trastornos de la atención, disgeusia	Alteraciones del apetito, parestesia, temblor, depresión respiratoria, convulsiones epileptiformes, contracciones involuntarias de los músculos (mioclonus), coordinación anormal y síncope, depresión respiratoria. Alteraciones del habla
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, alteraciones del pensamiento	Alucinaciones, confusión, alteraciones del sueño, ansiedad y pesadillas, cambios de humor (euforia, disforia), de la actividad (en general disminuida, a veces aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial, dependencia. abstinencia, ataques de pánico, alucinaciones, parestesias, tinnitus, confusión, delirio, despersonalización, pérdida del sentido la realidad, paranoia
	Riesgo de Suicidio: Los datos obtenidos de los ensayos clínicos y de los informes post-comercialización no muestran evidencia de un incremento del riesgo	
Trastornos respiratorios	Broncoespasmo, disminución de la tos	Disnea, empeoramiento del asma
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sudoración	Reacciones cutáneas (prurito, erupción cutánea, urticaria)
Trastornos cardiovasculares		Palpitaciones, taquicardia, hipotensión postural o colapso cardiovascular, bradicardia y bradiarritmias, aumento de la presión
Trastornos oculares	Sensación frecuente de conjuntivitis	Miosis, midriasis, visión borrosa
Trastornos músculo-esqueléticos		Debilidad motora
Trastornos hepatobiliares		Incremento sérico de los enzimas hepáticos
Trastornos renales y urinarios	Disuria, trastornos de la micción	Dificultad en la micción (dificultad en la expulsión de la orina y retención urinaria)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, astenia anorexia, deshidratación, edema, síndrome de abstinencia, pirexia, dolor, molestias torácicas, escalofríos	Reacciones alérgicas (disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxias

AA: Acontecimientos Adversos; SMD: diferencia de medias estandarizadas; RR: riesgo relativo; RA: riesgos absolutos; NNH: número de pacientes a tratar para detectar un efecto adverso.

Forma de actuar:

- Sobre la base del opioide que se tomaba previamente, buscamos la dosis equianalgésica del nuevo opioide, e iniciamos el tratamiento a una dosis un 25 a 50% menor si el dolor es leve o moderado.
- La reducción será del 75-90% en pacientes frágiles o cuando se cambia a metadona.
- No reducir la dosis o hacerlo en menos del 10%, si el dolor es severo o se opta por una ruta diferente o por el empleo de fentanilo⁽⁵³⁾.

PREVENCIÓN, DETECCIÓN Y TRATAMIENTO PRECOZ DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La intensidad y forma de aparición de los acontecimientos adversos (AA), dependen de la dosis y la rapidez con que se alcanza, de la vía de administración y del desarrollo de tolerancia, más que del opioide utilizado. Desde el inicio del tratamiento opioide, debemos preguntar al paciente y ampliar a la familia o el entorno (cuidadores), por la presencia de AA (tabla 7), así como, desarrollar actuaciones tendentes a una prevención primaria y a actuar con rapidez ante la aparición de las mismas. Una correcta titulación y pauta de tratamiento cómoda consiguen una mejor adherencia al tratamiento y reducción de los AA^(47-49,52,54,55).

Situaciones y consideraciones sobre los opioides

Contraindicaciones

- Intoxicaciones agudas originadas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides, o psicótropos.
- Pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.
- Pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento.
- Precauciones especiales: pacientes con traumatismo craneal, shock, perturbación del conocimiento de origen desconocido, trastornos en el centro respiratorio o de la función respiratoria o con hipertensión intracraneal. Además en pacientes con hipotensión con hipovolemia, enfermedad hepática aguda, enfermedad renal o hepática crónica, hipotiroidismo, insuficiencia adrenocortical, estados que cursen con reserva respiratoria reducida, riesgo de íleo paralítico, enfermedad inflamatoria intestinal y estreñimiento crónico, obstrucción

biliar, intestinal, pancreatitis, y trastornos urogenitales.

Embarazo

Se debe evaluar la relación riesgo-beneficio ya que los opioides atraviesan la placenta. Cuando se administran antes o durante el parto, no se afecta la contractibilidad uterina. El uso regular durante el embarazo puede producir dependencia física en el feto, lo que ocasiona síntomas de abstinencia en el neonato. No se han descrito efectos teratogénicos en humanos, pero no se dispone de estudios al respecto. Los opioides tienen una Categoría B* (C* en otras fuentes) de la FDA, excepto si se utilizan durante periodos prolongados o a altas dosis en el embarazo a término, en cuyo caso alcanzarían una categoría D* (por el riesgo de ralentización de la mecánica del parto, y depresión respiratoria neonatal).

Lactancia

Los opioides se excretan en la leche materna. Se recomienda no administrarlos durante el período de lactancia. Tras la administración de una dosis, normalmente no es necesario interrumpir la lactancia.

Insuficiencia renal

No están los opioides incluidos en los factores de riesgo de desarrollo de insuficiencia renal, pero el desarrollo o progresión de la misma puede potenciar su efecto hasta desencadenar mayores efectos secundarios. En el caso de presentar el paciente un deterioro de la función renal se recomienda reducir la dosis y/o distanciar la toma.

Frente a la morfina, la hidromorfona, el fentanilo, la buprenorfina y la metadona ofrecen una opción terapéutica ventajosa.

Los metabolitos de la hidromorfona, alcanzan concentraciones comparativamente más bajas y por tanto menos tóxicas que la morfina. El fentanilo, carece de metabolitos activos y por tanto resulta menos tóxico, aunque también tiende a acumularse y prolongar el efecto del fármaco activo. La metadona puede ser una alternativa en pacientes con insuficiencia renal que han presentado excesiva sedación o delirio con otros opioides.

El paciente anciano: ¿presenta una sensibilidad diferente al dolor y su tratamiento?

El sentido común sugiere que las personas mayores con múltiples enfermedades, fragilidad y reserva fisiológica disminuida, podrían presentar

*B: sin evidencia de riesgo en humanos, C: el riesgo no se puede excluir, D: evidencia de riesgo en humanos.

peor balance beneficio-riesgo para los opioides. Pero la eficacia y seguridad no ha sido diferente al de la población general en los ensayos clínicos. Además, la edad se asoció negativamente con el desarrollo de conductas adictivas y de mal uso. En el uso a corto plazo hay que valorar un negativo efecto sobre el estado y función mental.

Manejo práctico en el paciente anciano: comenzar y progresar con cautela. Dosis más bajas de lo habitual, separadas por el margen más amplio de tiempo recomendado. Incrementos lentos. Los pacientes se deben reevaluar con frecuencia para valorar la eficacia de los fármacos y sus efectos secundarios⁽⁵⁵⁾.

Reacciones adversas (tabla 7)

Estreñimiento

Es el efecto secundario más frecuente (más del 30% de los pacientes), pero es al que menos y más tardíamente se desarrolla tolerancia. Requiere una intervención temprana y mantenida. Se trata de un fenómeno complejo que se ha denominado “Disfunción Intestinal por Opioides” (DIO). Esta incluye junto al estreñimiento, problemas defecatorios, flatulencia, hinchazón, dolor al defecar, pérdida de apetito, ruidos gastrointestinales, dolor abdominal y retortijones, eructos, náuseas y vómitos. Se puede establecer una escalera de progresión en la prevención y tratamiento de la DIO (tabla 8) que incluye medidas no farmacológicas: aumentar el consumo de líquidos, la ingesta de fibra (tomando alimentos de origen vegetal), el ejercicio regular; y farmacológicas⁽⁵⁶⁻⁶⁵⁾.

Náuseas, vómitos

Suele producirse inducido sobre todo después de la primera administración del opioide y durante los primeros días. Es más intensa en el paciente ambulatorio (erguido) al participar los núcleos vestibulares. Es el motivo principal de abandono en los ensayos clínicos, precozmente en las dos primeras semanas, durante la fase de titulación. Los mecanismos ematogénicos de los opioides serían un efecto directo sobre el quimiorreceptor central, sobre la sensibilidad vestibular, así como al producir retraso del vaciado gástrico y estreñimiento.

El tratamiento se realiza sobre una estrategia de anticipación y prevención, que debe combinar medidas farmacológicas (tabla 9) y no farmacológicas. Medidas no farmacológicas son el reposo relativo, y las ingestas de pequeñas cuantías⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Sonmolencia, torpor

Aparece más frecuentemente con la administración repetida de dosis de un opioide de semivida prolongada (ejemplo: metadona y buprenorfina). Suele desaparecer por desarrollo de tolerancia en unos días, pudiendo persistir ante la presencia de factores como la existencia de una demencia previa, la toma de fármacos. El grado y la caracterización clínica es variable, incluyendo fatiga, desorientación, torpor, lentificación mental y física, confusión, alucinaciones, hasta delirio. Predominan los síntomas negativos o de inhibición: irritabilidad, estado de ánimo deprimido, disforia; aunque pueden aparecer otros de activación: euforia, inquietud, agitación o alucinaciones.

Como medidas de prevención, debemos recomendar el respeto del ritmo de sueño, ocupación del tiempo y usar opioides con una semivida corta. La rotación de opioide o sencillamente si se había conseguido un buen control analgésico, reducir la dosis un 25%. Es anecdótica la evidencia con psicoestimulantes: metilfenidato, modafenilo, ó el donezepilo⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾.

Crisis Convulsivas. Efecto sobre la epilepsia y su tratamiento

Los opioides están relativamente contraindicados en pacientes con epilepsia que no esté controlada con tratamiento. Se han comunicado convulsiones en pacientes tratados con tramadol en los niveles de dosificación recomendados. Este riesgo puede aumentar si se excede el límite superior de la dosis diaria recomendada. Adicionalmente, pueden incrementar el riesgo de que el paciente presente crisis epilépticas si está recibiendo otra medicación que reduzca el umbral convulsivo, tales como: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, de antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos entre otros.

Depresión Respiratoria

Es un acontecimiento adverso grave, pero infrecuente. La tolerancia se desarrolla rápidamente a este efecto y por tanto es excepcional cuando se usa la vía oral y se administra el opioide de manera repetida. Se produce por inhibición del centro respiratorio a nivel central, siendo excepcional en la administración vía oral. Aparece tras la administración aguda de un opioide por vía parenteral, es decir a la media hora, y también cuando suprimido el dolor, la dosis acumulada es alta. Puede manifestarse por una reducción de la frecuencia,

Tabla 8: **Estrategia y tratamiento del estreñimiento en pacientes en tratamiento con opioides**

Tratamiento NO Farmacológico:

1. Incrementar el ejercicio físico y la ingesta de fluidos y fibra, excepto en situaciones de obstrucción.
2. Asegurar confortabilidad y privacidad, así como una rutina para la defecación.

Tratamiento Farmacológico (estrategia escalonada y progresiva):

1. Uso intermitente de la vía rectal.
2. Uso intermitente de laxantes osmóticos: hidróxido de magnesio o citrato o fosfato.
 - Lactulosa (Belmalax®, Duphalac®).
 - Estreñimiento crónico: inicialmente 15 ml/12 horas. A partir de los 2 o 3 días, seguir con 15-30 ml/24 horas.
 - Prevención del estreñimiento: 15 ml/8-24 horas según necesidades.
 - Lactitol (Emportal®, Oponaf®). Posología: 10-20 g/día.
 - Polietilenglicol (Movicol®).
 - Estreñimiento: en adultos y niños mayores de 12 años: 1 sobre/8-24 horas; uso prolongado: 1 sobre/12-24 horas.
 - Impactación fecal: 8 sobres disueltos en 1 litro de agua y administrados en un período de 6 h, durante un máximo de 3 días. Advertencia: los pacientes con cardiopatía deberán dividir la dosis de forma que no tomen más de dos sobres en una hora.
 - Citrato sódico (vía rectal): Clisteran®, Micralax®.
 - Fosfatos (vía rectal); Enema Casen®.
3. Uso diario de un agente reblandecedor:
 - Parafina líquida: Hodernal®, Emuliquen Simple: 15 ml/12-24 horas; ir disminuyendo la dosis diaria y espaciarlas cada 2-3 días.
 - Docusatosódico: Laxvital®, 100 mg/12 horas.
4. Uso intermitente de un agente catártico (estimulantes):
 - Estimulantes: Bisacodilo (Bekunis Complex®, Dulco Laxo®):
 - Vía oral: 5-10 mg por la noche (actúan en 10-12 horas);
 - Vía rectal: 10 mg por la mañana (los supositorios actúan en 20-60 minutos).
 - Docusatosódico (Laxvital®): Posología vía oral para el estreñimiento crónico: hasta 500 mg/día en varias tomas (actúan entre el primero y el segundo día).
 - Supositorios Glicerina. Posología vía rectal: 1-2 supos/24 horas.
 - Picosulfato sódico (Contumax®, Evacuol®): 5-10 mg, por la noche (5-10 gotas/día hasta aparecer evacuación, duración máx 6 días).
5. Sen (Bekunis Complex®, Bekunis Instant®, Laxante Bescansa Normal®): en adultos: 1-3 comprimidos/día, o 1-2 cucharaditas de 5 g/día: En ancianos, la mitad de las dosis del adulto. Administrar preferiblemente por la noche antes de acostarse, sin masticar con un vaso de líquido (agua o zumo). Actúa en 8-12 h.
6. Uso diario de un agente catártico con o sin agente reblandecedor.
7. Uso diario de lactulosa (Duphalac®: 1 sobre cada 8-12 horas, sorbitol ó polietilenglicol (Movicol®)
8. Ajustar dosis y combinar estrategias.
9. En casos refractarios se puede plantear el uso de antagonistas opioides, que deben evitarse en caso de obstrucción intestinal:
 - Naloxona oral, asociada aoxicodona (Targin®). La naloxona, como antagonista opioide se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por el opioide, al bloquear la acción de la oxicodeona, en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.
 - Metilnaltrexona (Relistor®): puede añadirse para inducir una pronta deposición intestinal cuando el tratamiento laxante habitual no haya sido suficiente. La dosis recomendada de bromuro de metilnaltrexona es de 8 mg (0,4 ml) para los pacientes entre 38 y 61 kg y 12 mg (0,6 ml) entre 62 y 114 kg. Pauta: una sola dosis en días alternos, aunque también se podría administrar a intervalos mayores, según se precise clínicamente. Únicamente en caso de que no se haya producido respuesta (no haya habido deposición) a la dosis del día anterior, se pueden administrar dos dosis consecutivas, separadas por un intervalo de 24 horas. El volumen de inyección para estos pacientes se calculará de la siguiente forma: Dosis (ml) = peso del paciente (kg) x 0,0075.
10. Alternativas, raramente empleadas incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa (donezépil), análogo prostaglandinas (misoprostol) o colchicina

Enfermedades reumáticas: Actualización SVR

Tabla 9: **Tratamiento de las náuseas y vómitos durante el tratamiento con opioides**

Tratamiento NO farmacológico:		
Evitar la cinetosis mediante el reposo, y mejorar la digestión postprandial, evitando las comidas pesadas, grasas y copiosas.		
Tratamiento Farmacológico		
Neurolépticos	Prevención y tratamiento inicial de las náuseas y vómitos:	
	Metoclopramida (Primperan®)	Vía oral: 10 mg 3 veces al día (5 mg en adultos jóvenes de 15 a 19 años con un peso <60 kg).
	Domperidona (Motilium®)	<ul style="list-style-type: none"> Vía oral: adultos y adolescentes de >35 kg: 10-20 mg 3-4 veces al día; máximo 80 mg/día. Vía rectal: adultos y adolescentes de >35 kg: 60 mg 2 veces al día.
	Alternativa, especialmente en pacientes. que precisan tratamientos de otras condiciones	
	Proclorperazina (no comercializado en España)	Crisis aguda: empezar con 20 mg y seguir con 10 mg a las 2 horas; profilaxis: 5-10 mg, 2-3 veces al día.
	Perfenazina (Decentan®)	4 mg 3 veces al día, ajustados según la respuesta; 24 mg/día como máximo (trastorno inducido por la quimioterapia). Ancianos: de un cuarto a la mitad de la dosis del adulto.
	Trifluoperazina (Eskazine®)	2-4 mg/día, en varias tomas, o en una sola dosis de una especialidad de liberación modificada; 6 mg/día como máximo.
	Haloperidol (Haloperidol, Esteve®, Prodes®, etc)	15 gotas/noche, hasta 0,5 a 2 mg /8-12 horas
	Clorpromazina (Largactil®)	10 mg/8 horas, vía im
	Levomepromazina (Sinogan®)	12,5-50 mg cada 4-8 horas
Benzodiacepinas	Prevención de las náuseas, en pacientes con ansiedad, que refieren náuseas anticipatorias, o previas a la toma del opioide.	
	Alprazolam (Trankimazin®, Alprazolam genérico)	250-500 µg tres veces al día [dosis máxima 4 mg/día]. Ancianos o personas debilitadas): 250 µg, 2-3 veces al día, aumentando hasta un total de 3 mg/día si procede.
	Lorazepam (Idalprem®, Orfidal®, Lorazepam genéricos)	1-4 mg/día, repartido en varias tomas [2-4 mg/día al acostarse; dosis máxima 5 mg/12 horas]. Ancianos o personas debilitadas): mitad de la dosis del adulto.
	Olanzapina (Zyprexa®)	5-10 mg/día
Antagonistas del receptor 5HT3	Sin indicación específica para la prevención o tratamiento de las náuseas asociadas al tratamiento opioide	
	Ondansetron (Yatrox®, Zofran®)	<ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia o radioterapia moderadamente emetógena: <ul style="list-style-type: none"> Vía oral: 8 mg 1-2 horas antes del tratamiento Vía rectal: 16 mg 1-2 horas antes del tratamiento. Posteriormente, por vía oral: 8 mg/12 horas durante un máximo de 5 días; o por vía rectal: 16 mg/día durante un máximo de 5 días; Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios: por vía oral: 16 mg, 1 hora antes de la anestesia o bien 8 mg, 1 hora antes de la anestesia, seguido de 8 mg en intervalos de 8 horas hasta completar dos dosis
	Granisetron (Kytril®)	Vía oral: 1-2 mg en la hora previa al inicio del tratamiento y 2 mg/día, en 1-2 tomas durante el tratamiento, hasta 5 días después de la terapia citostática.
Antihistamínicos	Indicado en el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo (difenhidramina), o al viaje: cinetosis (dimenhidrinato).	
	Difenhidramina (Acetuber®)	25-50 mg/6 horas
	Dimenhidrinato	vía oral: 50-100 mg/4-6 horas, dosis máxima 400 mg/24 horas o 1 chicle/1-3 horas. vía rectal: 1 supositorio (100 mg)/3-4 horas.

La domperidona posee la ventaja, sobre la metoclopramida y las fenotiazinas, de que induce menos efectos centrales, como sedación y síntomas extrapiramidales, pues no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

La indicación de los antagonistas del receptor 5HT3 se centra en la prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia citotóxica o radioterapia.

amplitud, o aparición ritmos respiratorios anormales. Son más sensibles los pacientes con asma, enfisema, bronquitis crónica, obstrucción respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por tener una menor reserva respiratoria. Se puede producir una retención de la secreción bronquial, que favorece las sobreinfecciones.

La prevención incluye medidas de vigilancia: frecuencia respiratoria, el ritmo, la profundidad y sonido de la respiración. La sedación es un marcador sensible para depresión respiratoria. La antagonización de la depresión respiratoria una vez desarrollada, o ante una sedación importante se consigue mediante la administración de naloxona, en pequeñas y repetidas dosis de 1 mL de una dilución de 0,4 mg en 10 mL. Esta se administra hasta conseguir que el paciente despierte o normalice la mecánica ventilatoria. El tratamiento con naloxona se mantiene, según la respuesta obtenida y la vida media del opioide que estaba siendo administrado, pues la semivida de la naloxona es más breve que la de la mayoría de los opioides.

Bradycardia

La cardiotoxicidad de los opioides es escasa. El riesgo de prolongar el QT puede verse aumentado cuando se administra con medicamentos que producen alteraciones electrolíticas y con aquellos que afectan la conducción cardiaca como antiarrítmicos de la clase IA (quinidina, disopiramida y procainamida) y de clase III (amiodarona, sotalol); antidepresivos (amitriptilina, maprotilina), antipsicóticos, terfenadina, bepridil, halofantrina, cispripida, moxifloxacino y esparfloxacino.

Función sexual y género

La toma crónica de opioides se asocia con disfunción eréctil y alteraciones endocrinológicas. Sin embargo, en algún ensayo clínico en el que se recoge específicamente esta situación, probablemente en relación al mejor control analgésico, se refiere mejoría de la función sexual.

En un meta-análisis se detecta una diferencia en estudios experimentales (especialmente con morfina) y en estudios clínicos con un sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA). El tamaño del efecto analgésico fue mayor en las mujeres^(3,4,72).

¿Tienen los opioides un efecto inmunosupresor?

El dolor en sí mismo se asocia a inmunosupresión, entendido como una situación que predispone al desarrollo de infecciones. Si el tratamiento con

opioides mejora o potencia esta situación no es algo que esté claro. Sin embargo, se debe recordar que el tratamiento opioide se asocia al desarrollo de infecciones respiratorias y urinarias, al favorecer la retención de secreciones respiratorias y residuo miccional^(1,2).

Hiperalgnesia inducida por opioides

Es un estado de sensibilización nociceptiva causada por la exposición a opioides. Se caracteriza por una respuesta paradójica que hace al paciente más sensible a ciertos estímulos dolorosos, que en algunos casos llegan a desarrollar dolor con estímulos considerados normalmente como no dolorosos (alodinia). Se debe tomarlo en consideración cuando el paciente desarrolla dolor sin evidencia de progresión de la enfermedad o se produce un dolor difuso durante el tratamiento con opioides. Probablemente sea juicioso usar otras alternativas terapéuticas o proceder a una rotación de opioides^(73,74).

Interacciones farmacológicas

Fármacos que pueden potenciar el efecto opioide:

- Fármacos antidepresivos: IMAO, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otras monoaminas (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, venlafaxina), antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina), bupropión. Alcohol.
- Fármacos ansiolíticos e hipnóticos: haloperidol y otros neurolepticos, (fenotiazinas, butirofenona), benzodiazepinas, barbitúricos, ansiolíticos no benzodiazepínicos).
- Otros. Betabloqueantes, metoclopramida, linezolid, agonistas-antagonistas mixtos (buprenorfina, nalbufina y pentazocina), naltrexona, otros derivados de la morfina (incluidos los antitusígenos y los tratamientos sustitutivos), antihistamínicos H1, antihipertensivos de acción central, talidomida, baclofeno, mefloquina, y derivados cumarínicos (por ejemplo, warfarina o acenocumarol), paracetamol, ketoconazol, eritromicina, diltiacem, ritonavir, quinidina, isoniacida, cimetidina.

Fármacos que pueden disminuir el efecto opioide:

- Inductores enzimáticos: carbamazepina, ondasetrón, rifampicina, fenobarbital, hierba de San Juan (*hypericum perforatum*).
- Los opioides pueden alterar el control de la coagulación con anticoagulantes orales.

Sobredosis

La sobredosis puede acontecer por un mal uso del fármaco (ingesta de dosis superiores a la recomendable), pero también por interacción con otros medicamentos. Así, los inhibidores de la citocromo P450 y sus isoenzimas (por ejemplo: ritonavir, ketoconazol, itroconazol, eritromicina, claritromicina, verapamil, diltiazem, amiodarona, etc) potenciarían el efecto opioide del tramadol, metadona, buprenorfina, fentanilo y oxicodona; mientras que los que actúan sobre la uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT), potencian a la morfina, hidromorfona y tapentadol.

Los síntomas de sobredosificación asociada a opioides puros incluyen miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia, coma, convulsiones y depresión respiratoria o incluso parada respiratoria.

Su tratamiento incluye unas normas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (aspiración), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. En experimentación animal, la naloxona no ha mostrado efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam iv. La descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico, en caso de intoxicación con formulaciones orales, sólo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta. Más tardíamente podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada. Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de opioide sérico.

Manejo de la obredosis por buprenorfina: La naloxona tiene un efecto limitado sobre los efectos depresores respiratorios causados por la buprenorfina. Se necesita administrar dosis más altas y repetidas que con los agonistas mu puros, por ejemplo bolos de 1 o 2 mg endovenoso^(48,49).

Mortalidad asociada a los opioides

En diversas fuentes podemos encontrar la comunicación de un incremento de mortalidad entre los pacientes que seguían tratamiento opioide por dolor crónico no maligno. Esto llega a ser considerado como un fenómeno epidémico. Esto nos debe alertar de la necesidad de vigilar el desarrollo de conductas de mal uso del opioide y la detección precoz de los acontecimientos adversos, así como de un seguimiento protocolizado del paciente^(47,54,75-78).

CARACTERIZACIÓN DE DIFERENTES OPIOIDES EN EL MANEJO DEL DOLOR MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Aunque las características son comunes a todos los agonistas mu puros, se puede establecer algunas características diferenciables en función de sus propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas. Hay una amplia variabilidad interindividual en la respuesta, con una tolerancia cruzada incompleta^(47-49,54).

Morfina

La consideración de la morfina como “opioide de elección”, tiene matices históricos, no fundamentada en ensayos clínicos o datos comparativos. La morfina no es superior, ni inferior, en eficacia y tolerabilidad a los otros opioides mayores. No obstante, la diferencia de precio, si que es en todos los casos significativa.

El índice de potencia oral/parenteral con la administración de dosis únicas se establece en 1:6, pero con dosis múltiples, tal vez por acumulación del metabolito activo M6G se reduce a 1,2 a 3.

En el anciano, se puede modificar la farmacocinética de la morfina, obligando, al igual que en la insuficiencia renal, a reducir la dosis total y espaciar el tiempo de administración.

Oxicodona

La liberación de oxicodona de los comprimidos de liberación controlada (LC) es bifásica, con una liberación inicial relativamente rápida, seguida de una liberación más controlada que determina las 12 horas de duración de su acción. El tiempo de semivida de eliminación de oxicodona LC es 4,5 horas lo que conduce a alcanzar un estado estacionario en alrededor de 1 día. La liberación de la oxicodona es independiente del pH.

Los comprimidos de (Oxycontin®) contienen por cada 5 mg de oxicodona clorhidrato, 4,5 mg de oxicodona. La asociación con una pauta fija de naloxona o naltrexona mejora su perfil de tolerabilidad, reduciendo la dependencia física, el estreñimiento, la somnolencia y el prurito.

Hidromorfona

Debido a la tecnología OROS® (Jurnista®), después de la administración de una dosis única oral del comprimido de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas aumentan gradualmente durante 6 a 8 horas. A partir de entonces, las concentraciones se mantienen

alrededor de 18 y 24 horas después; los valores medios de $T_{\text{máx}}$ son aproximadamente de 13 a 16 horas. Esto demuestra, que la hidromorfona se libera de la forma farmacéutica de una manera constante, con una absorción continuada del medicamento a lo largo del tubo digestivo durante unas 24 horas.

Las concentraciones plasmáticas estables son aproximadamente dos veces las observadas después de la primera dosis, y el equilibrio se alcanza aproximadamente en el momento que se administra la tercera dosis. El margen de fluctuaciones se reduce respecto a las formulaciones de liberación inmediata. Cada comprimido de 4 mg, contiene 4,36 mg y libera 4 mg de hidroclicloruro de hidromorfona, equivalente a 3,56 mg de hidromorfona.

Fentanilo. Parches transdérmicos

Es un opioide muy lipofílico lo que permite las formulaciones transdérmicas y transmucosas. La administración mediante parches de difusión transdérmica TDS, consigue una concentración plasmática efectiva hacia las 12 a 18 horas de su primera administración. El mantenimiento de este efecto se prolonga unas 72 horas, variando entre las 48 y 96 horas. Esto origina dificultad para predecir la respuesta terapéutica, su intensidad y el tiempo de la misma, pero solo al inicio del tratamiento, no cuando se han alcanzado una dosificación estable y prolongada.

La absorción de fentanilo puede ser un poco diferente según el lugar de aplicación. Se ha observado una menor captación de fentanilo (aproximadamente un 25% menos) en estudios realizados en voluntarios sanos después de aplicar el parche en el tórax comparado con la aplicación en el brazo o espalda.

Tras la aplicación inicial del parche, las concentraciones séricas de fentanilo aumentan gradualmente, hasta equilibrarse, entre las 12 y las 24 horas y permaneciendo relativamente constantes durante el resto de las 72 horas del periodo de aplicación. Tras la retirada del mismo, las concentraciones séricas de fentanilo disminuyen gradualmente, cayendo aproximadamente al 50% en unas 17 horas (rango 13-22), después de un uso de 24 horas. Después de 72 horas de aplicación, el rango de vida media es de 20-25 horas.

La falta de metabolitos lo hace preferible a la morfina en situaciones de insuficiencia renal. Además, presenta una mejor respuesta del dolor en reposo, y de la calidad del sueño, con menor estreñimiento que la morfina oral.

La exposición del parche al calor (temperatura corporal elevada por fiebre, por temperatura ambiente, por contacto directo con heridas expuestas, por aplicación de fuentes externas de calor, etc) incrementa la velocidad de absorción con riesgo de desarrollo de toxicidad y acortamiento de la duración del efecto analgésico. La concentración de fentanilo en suero podría incrementarse en un tercio si la temperatura de la piel alcanza los 40°. Debe evitarse la aplicación de fuentes de calor (compresas calientes, mantas eléctricas, bolsas de agua caliente, baños calientes, saunas y aguas termales) y monitorizar a los pacientes con fiebre. Los parches contienen metal que puede originar quemaduras durante la realización de la resonancia magnética.

Para la discontinuación del tratamiento, se empezará con una dosis baja del opioide alternativo en el momento en que se retira el parche y se irá aumentando lentamente.

Presentaciones: desde 2,1 mg (Cantidad liberada: 12,5 mcg/hora, aproximadamente 0,3 mg/día, aunque el parche se denomina de 12 mcg/hs).

Buprenorfina

Se trata de un opioide potente, con actividad agonista sobre los receptores μ y actividad antagonista sobre los receptores kappa. Tiene las características generales de la morfina, con un perfil clínico y farmacológico propio.

La buprenorfina tiene una propensión a la dependencia menor que los agonistas opioides puros. Este efecto se pierde con la prolongación del tratamiento. Puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los que están en hemodiálisis. Después de su aplicación inicial, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina se incrementan gradualmente, y después de 12 a 24 horas las concentraciones plasmáticas alcanzan la concentración mínima eficaz de 100 pg/ml. Presenta una $t_{\text{máx}}$ media de 60-80 h. Después de haber retirado el parche, las concentraciones plasmáticas de buprenorfina disminuyen de forma regular y se eliminan con una vida media de aproximadamente 30 horas (en el intervalo 22-36). Debido a la continua absorción de buprenorfina procedente del depósito en la piel la eliminación se puede prolongar.

Después de retirar el parche las concentraciones séricas de buprenorfina disminuyen gradualmente por lo que el efecto analgésico se mantiene durante algún tiempo. Esto se debe considerar

cuando el tratamiento vaya a ir seguido de otros opioides. Como regla general, no debe administrarse otro opioide en las 24 horas posteriores a la retirada de la buprenorfina.

Presentaciones: Transtec® vía transdérmica (los parches se denominan por la velocidad de liberación de la buprenorfina): parches de 35 mcg/h, durante 96 horas, con un área que contiene 20 mg del principio activo, de 25 cm², parches de 52,5 mcg/h (contenido de 30 mg, área de 37,5 cm²), y parches de 70 mcg/h (contenido 40 mg, área 50 cm²). Se han realizado ensayos clínicos con parches semanales de 5, 10, 20, 40-microg/h.

Tapentadol

El tapentadol (Palexia®), se trata de un analgésico de acción central, que combina el agonismo del receptor opioide μ y la inhibición de la recaptación de noradrenalina, de forma sinérgica, reduciendo significativamente los acontecimientos adversos opioides.

El hidrocloreuro de tapentadol (como estereoisómero puro), al contrario que el tramadol, no precisa de una activación metabólica, no sufriendo de una dependencia farmacodinámica del isómero activo. Es una molécula no racémica que actúa como agonista μ moderado (el isómero activo del tramadol actuaría como agonista μ débil) y a su vez inhibe la recaptación de norepinefrina en la terminación nerviosa modulando el sistema descendente.

Su potencial de interacción medicamentosa es bajo, al no metabolizarse por vía oxidativa (del citocromo P450). No se recomiendan dosis superiores a 500 mg al día. No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática leve a moderada.

Tramadol

El hidrocloreuro de Tramadol es un analgésico de acción central y mecanismo dual. Es un agonista puro, no selectivo, con mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina, así como la intensificación de la liberación de serotonina. Este efecto depende de diferentes isómeros. Entre un 5% y un 15% de la población muestra una escasa capacidad metabolizadora (que depende de la enzima P4502D6). La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Síndrome Serotoninérgico

El tramadol inhibe el metabolismo de la serotonina por sí mismo, pero especialmente asociado a otros fármacos con capacidad de inhibir la recaptación de serotonina, como los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOIs) o triptanes. Clínicamente se caracteriza por la presencia de cambios del estado mental (agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (taquicardia, variaciones en la presión arterial, hipertermia), alteraciones neuromusculares (hiperreflexia, incoordinación) y síntomas gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea).

Otros Opioides

Codeína

Prototipo de opioide "débil", característico del 2º escalón de la OMS, para el tratamiento del dolor leve y moderado en pacientes que no responden a analgésicos y/o antiinflamatorios y que no habían tenido una exposición previa o esta era muy limitada a otros opioides.

La dosificación oscila desde 5 a 10 mg que se administran cada 4 a 6 horas para las formulaciones de liberación inmediata. En niños de 8 a 12 años, y en pacientes geriátricos, se recomienda empezar por la mitad de dosis o espaciarlas. Los efectos secundarios más frecuentes a las dosis terapéuticas son: estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, dolor de cabeza, vértigo y somnolencia.

El uso de codeína durante el embarazo, se acepta en ausencia de alternativas más seguras. La utilización cercana al parto y a dosis altas puede provocar la prolongación del mismo y depresión respiratoria neonatal. La mínima excreción con la leche materna parece no tener significación clínica.

Metadona

Disponible en una formulación racémica donde el isómero d no se une al receptor μ , pero es un antagonista del receptor N-methyl-D-aspartate NMDA, con lo que puede mantener el efecto analgésico evitando o revirtiendo el desarrollo de tolerancia a otros agonistas μ puro. Su vida media es muy variable de 12 a más de 150 hs (media 24 horas), lo que hace difícil ajustar la dosis, especialmente en hepatopatías y ancianos, con el consiguiente riesgo de sobredosificación y acumulación. Puede ser una buena alternativa en pacientes con insuficiencia renal que han presentado sedación o delirio con morfina. Puede prolongar el QT predisponiendo a arritmias.

Opiorphin

Un camino alternativo hacia la analgesia es la prevención de la destrucción de los opioides endógenos por endopeptidasas. La opiorphin produce una analgesia similar a la morfina, eludiendo efectos adversos asociados a morfina.

Ibutilast

Inhibidor de la activación glial y de las cyclic nucleotide phosphodiesterases, ha mostrado eficacia potencial en el dolor neuropático y en el síndrome de abstinencia, restaurando la tolerancia a la morfina.

Irrupción del genérico en el uso práctico de los opioides

Sin discutir consideraciones de índole político y económico, no está justificado el intercambio de opioides potentes entre sí, ya sean genéricos o de marca. Esto se fundamenta en el efecto que sobre la eficacia y tolerabilidad tienen los posibles cambios en la concentración plasmática al intercambiar una presentación por otra; no siendo el margen terapéutico de cada paciente en un momento concreto suficientemente amplio, como para aceptar esta variabilidad. Solo debería realizarse bajo el control del médico directamente responsable del paciente, con el objetivo de mantener la analgesia conseguida y evitar la aparición de efectos adversos^(82,83).

CONCLUSIONES

Los Opioides representan una realidad en cualquier estrategia de tratamiento del dolor eficaz, con riesgos conocidos y por tanto predecibles y tratables. Obligan al prescriptor a adquirir una pericia en su manejo, a realizar una evaluación del paciente que atienda a la eficacia y seguridad del tratamiento (tabla 10).

Programa terapéutico y ventajas del tratamiento con opioides

El tratamiento opioide debe integrarse en un programa terapéutico que debe incluir:

- Explicación de los principios del tratamiento, con objetivos realistas y explícitos.
- Programa con intervención a diferentes niveles: el uso racional de los analgésicos y psicofármacos, pedagogía sobre el dolor crónico y la estrategias para su afrontamiento.
- Establecer un plan en colaboración con el paciente. Acordar un programa dirigido a mejorar la calidad de vida del paciente en base a una sucesión de etapas pactadas.

Las ventajas del opioide incluyen:

- Efectividad en todos los tipos de dolor con seguridad.
- Flexibilidad en su empleo y dosificación.
- Fácil titulación y adaptación a la intensidad del dolor, sin otro techo terapéutico, que la tolerabilidad.

Consejos sobre el manejo de los opioides

- Una aproximación analgésica incluye la administración inicial de analgésicos no opioides con o sin adyuvantes, seguida por la adición de opioides débiles y por último de los opioides fuertes, en el dolor leve a moderado. Pueden ser usados como fármacos adyuvantes para controlar el dolor, vigilando los acontecimientos adversos y otros síntomas como la depresión, sedación, ansiedad, insomnio.
- El tratamiento opioide debe iniciarse preferentemente con la vía oral, usando agonistas mu puros con efecto de corta duración, en pacientes con dolor intenso; y tramadol asociado o no a otro analgésico en dolor leve y moderado.
- En insuficiencia renal se recomienda la buprenorfina y en la insuficiencia hepática, la metadona es una aceptable opción.
- El cambio a formulaciones retard, puede mejorar la adherencia, al ofrecer una posología más cómoda.
- La vía transdérmica es ventajosa en pacientes con problemas de absorción intestinal, disfagia, o en situaciones en que preveemos difícil manejo del estreñimiento; y por supuesto en pacientes poli-medicados.
- Se debe establecer una pauta de analgesia regular, adaptada individualmente. Esta debe incluir: el tratamiento basal según un esquema horaria (en el dolor crónico y persistente), o a demanda (en el dolor intermitente), la medicación de rescate (para afrontar el dolor irruptivo), las medidas de prevención de los efectos no deseados, la asociación de otros fármacos analgésicos (coanalgésicos) ó coadyuvantes (que se usan en el tratamiento del dolor, pero no son propiamente analgésicos) y la revisión programada de la eficacia y seguridad del tratamiento, estableciendo objetivos realistas, y valorando diversos: aspectos psicosociales: familia, estado de ánimo.

Reconocimiento: este trabajo ha sido patrocinado por la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB), 2012.

Tabla 10: **Guía práctica en el manejo de Opioides**

Titulación: inicio del tratamiento opioide							
1. Opioides de actividad de corta duración cada 2-4 horas							
2. Determinar dosis basal diaria x 4-6 dosis y pasar a opioide de larga duración							
3. Hacer coincidir la puesta del parche con la ultima dosis de opioide oral (cubrir 12 hs)							
4. Ancianos, hepatopatía e insuficiencia renal: empezar con 25-50% de las dosis							
Prevención de Acontecimientos Adversos							
1. Náuseas: recomendar reposo relativo inicial y ante su presencia, iniciar tratamiento, y no progresar en la dosis							
2. Estreñimiento: modificar hábitos dietéticos y de estilo de vida Ante su presencia, iniciar tratamiento							
Día de Tratamiento	Tramadol	Tapentadol	Morfina	Oxicodona	Hidromorfona	Fentanilo	Buprenorfina
1 a 3	37,5 mg/12hs						
4 a 6	37,5 mg/8hs		10 mg /12hs	5 mg/12hs			
7 a 10	50 mg/8hs						
11 a 15	100 mg/12hs	50 mg/12hs	20 mg/12hs	10 mg/12hs	4 mg/24hs	12,5 mg/72hs	35 mg /72hs
16 a 21	200 mg/24hs						
Dosis Máxima	400 mg/24 hs	100mg /12hs	40 mg/12hs	20 mg/12hs	8 mg/24hs	25mg/72hs	35 mg/72hs
Rescate: administrar dosis 10-15% (1/6) del total diario, preferentemente de formulaciones de liberación inmediata							
Escalada de Dosis: si precisa más de 3 dosis de rescate: Incremento de Dosis: ½ a 1/4 de la previa							
Retirada: reducción del 25% de la dosis: Retirar el parche iniciando opioide oral a las 12 horas							

Tramadol: 1 ml de solución oral, 100 mg en 40 gotas u 8 pulsaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Tratamiento del Dolor. Teoría y Práctica. Edit. Aliaga L, Baños JE, Barutell C., Molet J., Rodríguez de la Serna A. Publicaciones Penmayer 2002. 2ª ed. Pág. 85-111.
- International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain Suppl. 1986;3:S1-226.
- Cepeda MS, Carr AB. Women experience more pain and require more morphine than men to achieve a similar degree of analgesia. Anesth Analg 2003;97:1464-1468.
- Cepeda MS, Roa JH, Ruiz F, et al. Ethnicity influences morphine pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther 2001;70:351-361.
- Martínez R, Pérez J, Aliaga L. Opioides Orales Manual de Tratamiento del Dolor. Editor: Elena Català. Publicaciones Penmayer, 2008. 2ª ed. Pág. 68-77.
- Tornero J, Vidal J, Alonso Ruiz A, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. Reumatol Clin 2006;2 sipple 1: S50-4.
- Power I. Update on Analgesics. Br J Anaesth 2011;107:19-24.
- Woolf CJ. What is this thing called pain?. J Clin Invest 2010;120:3742-3744.
- Quessy SN. Where are the new analgesics?. An alternative approach to early phase analgesic trials using a multivariable input model with adaptively allocated enrichment. Pain 2010;151:247-250.

10. Sanz-Rubiales A, Del Valle M.L, González C, Hernansanz S, García C, Sánchez T, et al. Formación en el uso de opioides: ¿repercute en la práctica diaria?. *Rev Soc Esp Dolor* 200;18:461-467.
11. Rico MA. La Escalera Analgésica de la OMS Cumplió 20 Años: Historia y Desafíos. *RID* 2007; 2:10-15.
12. Eisenberg E, Marinangeli F, Briján J, et al. Time to modify the WHO analgesic ladder. *Pain Clinical Updates* 2005;13:1-4.
13. Collado F y Torres L M. Debemos hacer mucho más. Editorial. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12:71-73.
14. Torres L M, Calderón E, Pernia A, Martínez-Vázquez J. De la Escalera al Ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002;9:289-290.
15. Collado, F. y Torres, L. M. Asociación de Fentanilo TTS matricial y Citrato de Fentanilo Oral Transmucosa (CFOT), en pacientes que no han recibido tratamiento previo con opioides y padecen dolor crónico intenso de etiología osteoarticular: Haciendo realidad el Ascensor Analgésico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007;14:257-265.
16. Meldrum M. The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:41-54.
17. World Health Organization. *Cancer Pain Release* 1990;4: 1.
18. Jones P, Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury: systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. 2010;30:419-437.
19. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD003115.
20. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, et al. Opiáceos para el dolor lumbar crónico. (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008.
21. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol* 2007;34:543-555.
22. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-1594.
23. Zhang W, Doherty M, Arden N, EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-681.
24. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:957-965.
25. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD006605.
26. Francisco-Hernández FM, Santos-Soler G. Evidencia de seguridad de los opioides mayores y menores en las enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2006, S10-17.
27. Wasan AD, Kaptchuk TJ, Davar G, Jamison RN. The association between psychopathology and placebo analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain Med* 2006;7:217-228.
28. Wasan AD, Davar G, Jamison R. The association between negative affect and opioid analgesia in patients with discogenic low back pain. *Pain* 2005;117:450-461.
29. Hans Carlson, MD; Nels Carlson, MD. An Overview of the Management of Persistent Musculoskeletal Pain. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2011;3:91-99.
30. Kalso E, Allan L, DelleMijn P, Faura CC; Ilias WK, Jensen F, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003;7:381-386.
31. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain-A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manag* 2003;8:3-28.
32. Jamison RN, Ross EL, Michna E, Chen LQ, Holcomb C, Wasan AD. Substance misuse treatment for high-risk chronic pain patients on opioid therapy: a randomized trial. *Pain* 2010;150:390-400.
33. Foster NE, Thomas E, Bishop A, Dunn KM, Main CJ. Distinctiveness of psychological obstacles to recovery in low back pain patients in primary care. *Pain* 2010;148:398-406.
34. Lillrank, A. Back pain and the resolution of diagnostic uncertainty in illness narratives. *Soc Sci Med* 2003;57:1045-1054.
35. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain-A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manag* 2003;8:3-28.
36. De la Cruz C; Rivas P; Herrero-Beaumont G. La clínica del dolor osteoarticular: justificación y objetivos. *Protocolos de actuación. Dolor* 2002;17:106-114.
37. Felson DT et al. Osteoarthritis: New insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Int Med* 2000;133: 726-737.
38. Salzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD. Can a controlled-release oral dose

- form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control?. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:271-279.
39. De Santiago A.; Bruera E : Rotación de opioides, cómo y cuando. *Med Pal* 2004;11:180-93.
 40. Kalso E, Simpson KH, Slappendel R, Dejonckheere J, Richarz. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC Med* 2007;5:39.
 41. American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain. 6th ed. Glenview, Ill: American Pain Society; 2008.
 42. Hutchison RW, Tucker WF Jr, Gilder R. A comparison of a fentanyl, morphine, and hydromorphone patient-controlled intravenous delivery for acute postoperative analgesia: a multicenter study of opioid-induced adverse reactions. *Hosp Pharm* 2006;41:659-663
 43. D'Arcy Y. One opioid does not fit all. *Nurse Pract* 2007;32:7-8.
 44. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of opioids. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:429-444.
 45. Lötsch J, Geisslinger G. Current evidence for genetic modulation of the response to analgesics. *Pain* 2006;121:1-5.
 46. Arnstein P. Clinical Coach for Effective Pain Management. Philadelphia, Pa: F.A. Davis Company; 2010.
 47. Tagarro I, et al. Effect of a simple dose-escalation schedule on tramadol tolerability: Assessment in the clinical setting. *Clin Drug Invest* 2005;25:23-31.
 48. Ficha Técnica de los medicamentos citados, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do>
 49. Guías de prescripción terapéutica, disponibles en: <http://www.imedicinas.com/GPTage/>
 50. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain-A consensus statement and guidelines from the Canadian. Pain Society, 2002. *Pain Res Manag* 2003;8:3-28.
 51. Felson DT et al. Osteoarthritis: New insights. Part 2: treatment approaches. *Ann Int Med* 2000;133: 726-737.
 52. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharmacy Therap* 2001;26:257-264.
 53. De Santiago A.; Bruera E : Rotación de opioides, cómo y cuando. *Med Pal* 2004;11:180-193.
 54. Solomon DH, Rassen JA, Gynn RJ et al. The comparative safety of opioids for non-malignant pain in older adults. *Arch Int Med* 2010;170:1979-1986.
 55. American Geriatrics Society. The Management of Chronic Pain in Older Persons. AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. *JAGS* 1998.46:635-651.
 56. Gálvez R et al. Estudio DIO. Congreso SED 2010. Madrid.
 57. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006 Apr;10(3):209-217.
 58. Moss J, Rosow CE. Development of peripheral opioid antagonists: new insights into opioid effects. *Mayo Clinic Proc* 2008;83:1116-1130.
 59. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:3503-3512.
 60. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008;358:2332-2343.
 61. Webster L, Jansen JP, Peppin J, et al. Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008;137:428-440.
 62. Becker G, Galandi D, Blum HE. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:547-565.
 63. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European patient survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42.
 64. Foss J. How safe and effective is methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in advanced illness?. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:12-13.
 65. Reimer K, Hopp M, Zenz M, et al. Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management: a novel approach. *Pharmacology* 2009;83:10-17.
 66. Keeley PW. Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *Clin Evid (Online)* 2009.
 67. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003;4:231.
 68. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001;19:2542.

69. Arnstein P. *Clinical Coach for Effective Pain Management*. Philadelphia, Pa: F.A. Davis Company; 2010.
70. Pasero C. Assessment of sedation during opioid administration for pain management. *J Perianesth Nurs* 2009;24:186-190.
71. Dempsey SJ, Davidson J, Cahill D, et al. Selection of a sedation assessment scale for clinical practice: inter-rater reliability, ease of use and applicability testing of the Richmond Agitation-Sedation and Pasero Opioid-Induced Sedation scales. Program and abstracts of the National Association of Orthopedic Nurses Congress; May 6-10,2009;Tampa, Florida.
72. Niesters M, Dahan A, Kest B, et al. Do sex differences exist in opioid analgesia? A systematic review and meta-analysis of human experimental and clinical studies. *Pain* 2010;151:61-68.
73. Fishbain DA, Cole B, Lewis JE, et al. Do opioids induce hyperalgesia in humans? An evidence-based structured review. *Pain Med* 2009;10:829.
74. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009;12:679.
75. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain-A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manag* 2003;8:3-28.
76. Paulozzi LJ, Budnitz DS, Xi Y. Increasing deaths from opioid analgesics in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;618-627.
77. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, et al. Systematic Review: Opioid Treatment for Chronic Back Pain: Prevalence, Efficacy, and Association with Addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:2:116-127.
78. Von Korff M, Kolodny A, Deyo RA; and Chou R. Long-Term Opioid Therapy Reconsidered. *Ann Intern Med* 2011;155:325-328.
79. Van Zee A,. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am J Public Health* 2009;99:221-227.
80. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK. *General Practice Research Database. BMJ* 2010;341:5475.
81. Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti MLA, et al. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ* 2009. DOI:10.1503/cmaj.090784.
82. Torres LM, Collado F, Martínez-Vázquez de Castro J, Calderón E, Sánchez-Pardo J, Molano JL, et al Efectos de la intercambiabilidad de fentanilo transdérmico. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16: 21-28.
83. Álamo C. Irrupción de los genéricos en el campo de los opiáceos potentes de liberación retardada. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;14:397-403.