

Opioides en el **manejo del dolor** moderado a severo en pacientes con **cáncer**



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE



D. Pareja, O. Leiva, Equipo Medicina Paliativa UC
Proyecto FONIS SA18I0039
Programa de Medicina Paliativa
Pontificia Universidad Católica de Chile

Clínica Familia
FUNDACIÓN PARA LA DIGNIDAD DEL HOMBRE

**Sociedad
Médica
Cuidados
Paliativos
Chile**

Un proyecto financiado por:



Fonis
Fondo Nacional
de Investigación en Salud

El dolor oncológico es un problema clínico relevante. Durante las últimas décadas, la incidencia de cáncer ha aumentado en todo el mundo y el dolor es una complicación habitual, con una frecuencia de alrededor de 64% en cáncer avanzado (1). El dolor no controlado tiene un impacto en la funcionalidad, estado de ánimo, el apetito, el sueño y la calidad de vida de los pacientes (2,3).

En pacientes con cáncer es clave realizar una evaluación exhaustiva del dolor. Esta evaluación incluye intensidad del dolor, sus características, la etiología y fisiopatología. Además identificar con qué intensidad de dolor el paciente se sentirá cómodo (objetivo analgésico) y/o que mejoría funcional busca. Se debe encontrar la causa que genera el dolor e idealmente realizar un tratamiento dirigido a ésta. Esto es relevante porque hasta un 5% de los pacientes con cáncer con dolor tienen una causa no oncológica, y pudiera requerir estrategias terapéuticas diferentes (REF). Para pacientes con dolor oncológico, herramientas no farmacológicas como radioterapia, cirugía o bloqueos neurales pueden ser muy útiles y permitir el ahorro de fármacos como los opioides.

Es importante tener presente que el dolor es una experiencia multidimensional, influenciado por muchos factores (culturales, religiosos, sufrimiento existencial, psicológicos, delirium, etc.), este concepto es el denominado “Dolor total”. Por esto último, el enfoque del tratamiento debe ser multidimensional también, incorporando en el manejo al resto del equipo de salud si es necesario y no sólo usando la aproximación farmacológica.

Afortunadamente el 90% del dolor causado por cáncer se puede tratar de manera eficaz siguiendo las pautas internacionales, como el ascensor analgésico de la OMS que propone que en dolor moderado a severo (entendiendo como tal a dolor > o = a 4 en la escala visual análoga) se establezca un esquema analgésico con opioides fuertes (morfina, metadona, fentanilo, entre otros) asociado o no a coadyuvantes. La severidad del dolor determina qué opioide se debe utilizar.

OPIOIDES

Los opioides se pueden clasificar en:

- Opioides débiles, como la codeína o el tramadol, donde existe dosis máxima de uso.
- Opioides fuertes, como la morfina, fentanilo, hidromorfona, metadona, buprenorfina, oxycodona, donde no existe dosis máxima, sino que esta es dada por los efectos adversos que pueden presentarse.

El uso de opioides es la base del tratamiento del dolor oncológico agudo moderado o intenso, y cuando se usan de acuerdo con las pautas, pueden ser analgésicos seguros y efectivos.

Conocer ciertos conceptos de farmacología de los opioides es útil para su correcta utilización.

- Existen importantes diferencias interindividuales en eficacia y efectos adversos entre los diferentes opioides, es decir, cada paciente responderá de manera diferente frente a cada opioide con respecto a su efecto analgésico y efectos adversos.
- En general, con casi todos los opioides, el mayor efecto analgésico se logra a los 60-90 minutos, excepto por el fentanilo que es más rápido.
- En pacientes con función renal y hepática normal la duración del efecto analgésico de la morfina es de 4 horas.
- El tiempo que se demora en desaparecer la morfina en el cuerpo es de 2-3 días. En el caso de la metadona es de más de 5 días.
- En caso de falla renal o hepática no se recomienda el uso de morfina (sobre todo con clearance < 30ml/min). En esos casos es posible utilizar metadona, fentanilo o buprenorfina.
- Es clave la educación del paciente en cuanto a las expectativas del tratamiento opioide, modo de uso y posibles efectos adversos.

El uso de coadyuvantes es útil para potenciar el efecto analgésico y así disminuir la dosis de opioide con el fin de disminuir los efectos adversos de estos. Entre los fármacos coadyuvantes están el paracetamol, AINE, corticoides, gabapentinoides, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, etc.

DOSIS DE INICIO

La morfina en dolor agudo oncológico o fin de vida es considerada el opioide fuerte de primera línea, por su bajo costo, fácil administración y disponibilidad en varias presentaciones.

La dosis de inicio de morfina vía oral es de 5 mg c/4 hrs. (o sus equivalentes) para pacientes vírgenes a opioides. El uso de intervalos de 6 horas debe ser considerado en caso de deterioro de la función renal, hepática y personas mayores. Considerar en algunos casos el uso inicial solo de rescates puede ser una alternativa.

La dosis de rescate que se asocia a la dosis horaria debe ser un 10-20% de la dosis total en 24 horas.

En caso de no lograr alivio del dolor se debe incrementar en un 50% la dosis a las 24 hrs.

Recomendamos no mezclar opioides por horario. Iniciar con un opioide de vida corta para titular. Luego de lograr un buen control del dolor con la dosis diaria total conocida, iniciar opioide de liberación prolongada o transdérmico.

EFFECTOS ADVERSOS

Se dividen en dos:

- 1) Los que son esperables y pueden ser prevenibles o tratables, y
- 2) Los que no son esperables y requieren cambio de opioide.

ESPERABLES Y PUEDEN SER PREVENIBLES O TRATABLES	NO SON ESPERABLES Y REQUIEREN CAMBIO DE OPIOIDE
<p>Náuseas y vómitos 40% pacientes con cáncer. Presenta tolerancia (primeros 3-5 días). Se puede utilizar profilaxis antiemética (metoclorpramida o domperidona).</p>	<p>Delirium Buscar otras posibles causas. Se debe reducir la dosis de opioides o rotar de opioide.</p>
<p>Somnolencia Frecuente y generalmente leve. Presenta tolerancia (primeros 3-5 días).</p>	<p>Somnolencia severa Infrecuente. Se deben disminuir las dosis. Responde a naloxona.</p>
<p>Constipación Disminución frecuencia de deposiciones, necesidad de mayor esfuerzo al defecar, sensación de evacuación incompleta o heces más duras. No presenta tolerancia. Iniciar laxantes si se presenta.</p>	<p>Mioclónias Movimientos repentinos, rápidos, breves e involuntarios de uno o varios miembros. En el caso de opioides, las contracciones se extienden a todo un grupo muscular. Se debe disminuir la dosis o rotar opioide.</p>
<p>Xerostomía Es la sequedad de las mucosas. Se puede utilizar hidratación frecuente y bálsamos labiales.</p>	<p>Depresión respiratoria Raro y nunca debería suceder si las dosis se administran adecuada y progresivamente. El riesgo aumenta si se usan benzodiazepinas o gabapentinoides. Responde a Naloxona.</p>

Debido a la neuroadaptación (tolerancia o dependencia fisiológica), la discontinuación del tratamiento con opioides debe ser lento y progresivo para disminuir el riesgo de síntomas de abstinencia. No deben discontinuarse en forma abrupta.

ROTACIÓN DE OPIOIDES Y EQUIANALGESIA

La “rotación de opioides” se define, en algunos textos, como el cambio de un opioide “A” por “B”. Dicha intervención se recomienda en las siguientes situaciones:

- Efectos adversos intolerables.
- Falta de control del dolor a pesar de aumento de las dosis (tolerancia)
- Cambios en la vía de administración por condición clínica del paciente (pérdida de ingesta oral en el transcurso de la enfermedad) o por disponibilidad de medicamento. Las dos últimas condiciones tienen una connotación diferente, ya que no se requiere disminución de dosis.

“Dosis equianalgésica” es la dosis en la cual dos opioides proveen aproximadamente el mismo efecto analgésico. Por ejemplo, 10mg de morfina parenteral equivalen en efecto analgésico a 30mg de morfina oral.

En la actualidad, este modelo sigue siendo el más recomendado para la conversión de opiodes en la práctica clínica, pero tiene limitaciones ligadas con el paciente como la edad, sexo, superficie corporal, fisiopatología del dolor, interacciones medicamentosas, comorbilidades, heterogeneidad en los receptores opioides. La evidencia que apoyan las recomendaciones en la práctica clínica es limitada por la cantidad y la metodología de estudios de las que emanan las recomendaciones (5). Siempre es importante recordar que la conversión entre opioides durante la rotación no debe ser solo un cálculo matemático, sino una parte de la evaluación completa y comprensiva de la terapia opioide, situación clínica, características del dolor y efectos adversos, comorbilidades, drogas concomitantes. Las tablas de equianalgesia deben ser consideradas como una referencia y adaptadas a la condición individual de cada paciente. Debido a lo anterior, las recomendaciones descritas en este texto se deben interpretar como una guía que no reemplaza el criterio clínico del equipo tratante.

Debido a lo anterior se mantiene la conversión de morfina vo:sc:ev, en una relación 3:2:1, esta conversión es la que se utiliza, hoy en día, en la práctica local, siendo hasta el momento razonable y efectiva. Sin embargo, la evidencia disponible internacional, sin ser muy potente avala más la relación 2,5:1:1, esta experiencia es limitada a nivel nacional. Por lo anterior, falta evidencia respecto de cuál es la dosis equianalgésica más adecuada de morfina en nuestro país. Esperamos poder contar pronto con información avalada por la evidencia para poder realizar los ajustes que correspondan.

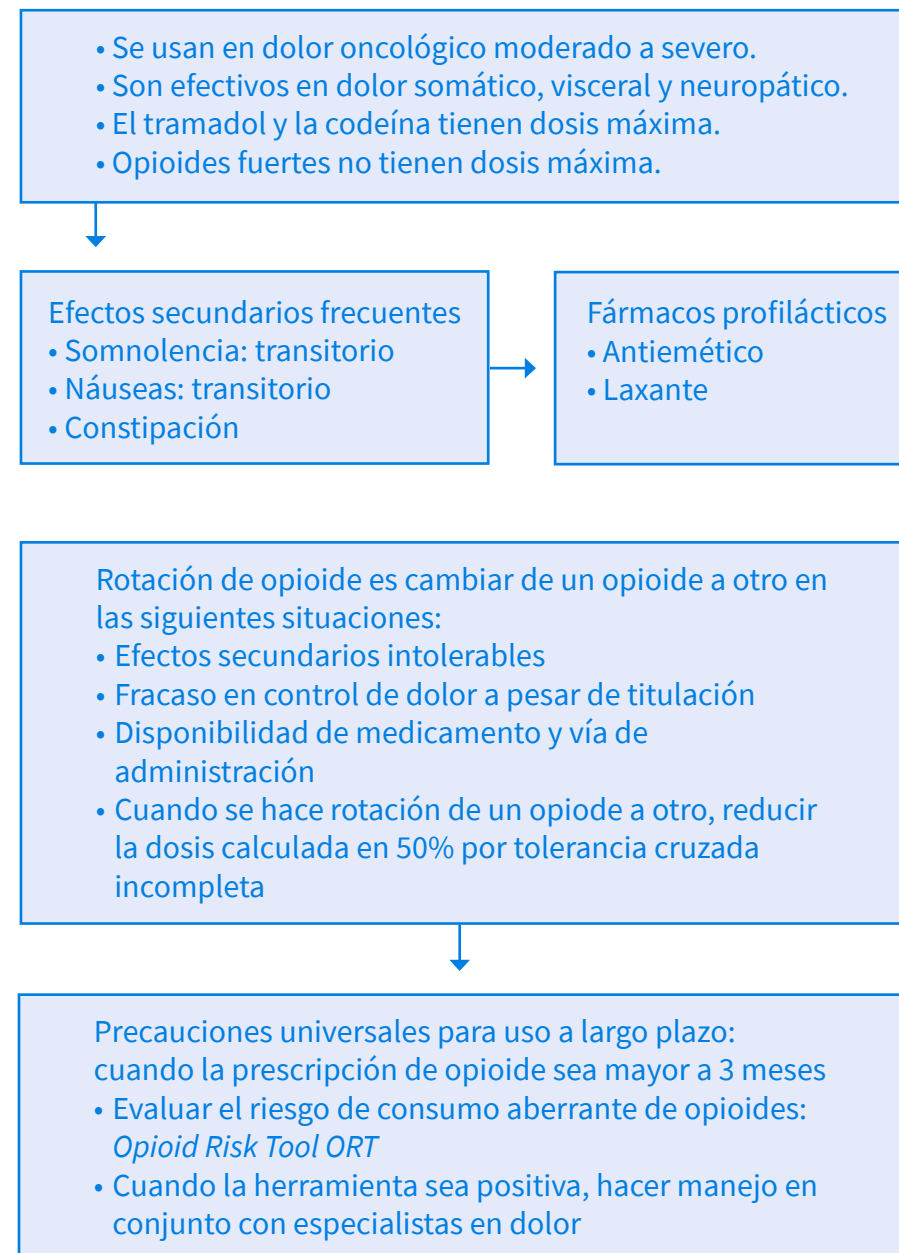


TABLA PROPUESTA DE EQUIANALGESIA

OPIOIDE	DOSIS (ORAL) mg		DOSIS SC/IM	DOSIS EV	RELACIÓN ORAL PARENTERAL
MORFINA Falla renal y hepática: evitar uso	30		20	10	3.2:1 10 mg morfina ev = 30 mg morfina oral
TRAMADOL Dosis máxima: 400 mg/d Falla renal y hepática: menos seguro = 200mg/d máximo	120		100		Relación tramadol oral morfina oral 50 mg tramadol oral = 10 mg morfina oral
OXICODONA Falla renal y hepática: menos seguro	20		No disponible		Relación morfina oral oxico-dona oral 1.5 : 1 15 mg morfina oral = 10 mg oxiconona oral
CODEINA Dosis máxima: 240mg Falla renal y hepática: evitar uso	200				Relación codeína a morfina oral 8: 1 60 mg codeína = 7,5 mg morfina oral
TAPENTADOL Falla renal y hepática: menos seguro	100				Relación morfina oral a tapentadol 1: 3,3 100 mg tapentadol = 25 mg morfina oral
FENTANILO Falla renal y hepática: más seguro	Morfina mg EV 10	Fentanilo mg EV 0,1	Parche TD 25 mcg/h 75 mcg/h 100 mcg/h	Morfina oral/ 24 h 30-90 mg 151-210 mg 211- 270 mg	
BUPRENORFINA Falla renal y hepática: menos seguro	Relación morfina oral a buprenorfina 75-110:1		Parche TD 5 ug/h 10 ug/h 20 ug/h 35 ug/h	Morfina oral/ 24h 9-13 mg 18-26 mg 36-53 mg 58-92 mg	
METADONA Falla renal y hepática: más seguro	Relación metadona EV:SC:VO es 1:1:1				
Mercadante 2001 Morfina oral 24 mg/h	30-90		90-300		>300
Radio conversión Metadona oral	4:1		8:1		12:1

(6)(7)(8)(9)(10)(11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)

RECOMENDACIONES PARA USO DE OPIOIDES EN DOLOR RELACIONADO CON CÁNCER. CHILE - 2021 (Farber *et al.*, 2020) (Ducharme and Moore, 2019)



Drugs, N.A. (2015). Analgesics Fact Sheet. 1-5.

Ducharme, J., & Moore, S. (2019). Opioid Use Disorder Assessment Tools and Drug Screening. *Missouri Medicine*, 116(4), 318-324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31527982><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6699803>

Farber, D., Hospital, W., Fowler, B., Pharm, D., Lynch, M., & Abrahm, J. (2005). Pain Management Tables and Guidelines. *Pain*, October 2004.

REFERENCIAS

- Bethann M. Scarborough et al. Optimal Pain Management for Patients With Cancer in the Modern Era . CA: CA Cancer J Clin 2018;68:182-196.
- Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 1;32(16):1662-70. doi: 10.1200/JCO.2013.52.5188. Epub 2014 May 5. Review. PubMed ID: 24799466
- Wien PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD003868
- Eija Kalso. Pharmacological treatment of cancer pain. EBM guidelines. Last change 13.11.2019
- M. L. McPherson, "Why equianalgesic tables are only part of the answer to equianalgesia," *Ann. Cardiothorac. Surg.*, vol. 9, no. 2, pp. 537–541, 2020, doi: 10.21037/apm.2020.03.05.
- González-Barboteo, J., Porta-Sales, J., Sánchez, D., Tuca, A., & Gómez-Batiste, X. (2008). Conversion from parenteral to oral methadone. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 22(3), 200–205. <https://doi.org/10.1080/15360280802251199>
- Group, G. R. P. C. C. C. P. (2011). Opioid Conversion Guidelines. March 2015.
- McPherson, M. L. (2020). Why equianalgesic tables are only part of the answer to equianalgesia. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 9(2), 537–541. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.03.05>
- Mercadante, S., Casuccio, A., Fulfaro, F., Groff, L., Boffi, R., Villari, P., Gebbia, V., & Ripamonti, C. (2001). Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: A prospective study. *Journal of Clinical Oncology*, 19(11), 2898–2904. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.11.2898>
- Mercadante, Sebastiano, & Bruera, E. (2016). Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 99, 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.011>
- Mercadante, Sebastiano, Casuccio, A., Tirelli, W., & Giarratano, A. (2009). Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine. *Supportive Care in Cancer*, 17(6), 715–718. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0546-6>
- Portenoy, R. K., & Ahmed, E. (2014). Principles of opioid use in cancer pain. *Journal of Clinical Oncology*, 32(16), 1662–1670. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5188>
- Drugs, N. A. (2015). Analgesics Fact Sheet. 1–5.
- Ducharme, J., & Moore, S. (2019). Opioid Use Disorder Assessment Tools and Drug Screening. *Missouri Medicine*, 116(4), 318–324. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31527982><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6699803>
- Hernández-Ortiz, A. (2016). Construction of a nomogram to facilitate the calculation of equianalgesic doses for opioid rotation. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 39(4), 251–260.
- World Health Organization. (2018). WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. In *World Health Organization*.
- Faria J., Barbosa J., Moreira R., Queirós O., Carvalho F., Dinis-Oliveira RJ. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain*. 2018 May;22(5):827-844. doi: 10.1002/ejp.1196. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29369473.
- Farber, D., Hospital, W., Fowler, B., Pharm, D., Lynch, M., & Abrahm, J. (2020). Pain Management Tables and Guidelines. *Pain*, March 2020

Opioides en el **manejo del dolor** moderado a severo en pacientes con **cáncer**

D. Pareja, O. Leiva, Equipo Medicina Paliativa UC
Proyecto FONIS SA18I0039
Programa de Medicina Paliativa
Pontificia Universidad Católica de Chile



PONTIFICIA
UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CHILE

Un proyecto financiado por:

 **Clínica Familia**
FUNDACIÓN PARA LA DIGNIDAD DEL HOMBRE

 **Sociedad
Médica
Cuidados
Paliativos
Chile**



Fonis
Fondo Nacional
de Investigación en Salud