

Actualización sobre el tratamiento de Opioides en el Dolor Crónico no Oncológico (DCNO)

Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
<http://actualizaciones.elmedicointeractivo.com/dcno>

Esta información es de carácter científico y técnico y está dirigida a los profesionales de la salud facultados para prescribir o dispensar medicamentos en España con finalidades formativas y educativas siendo, por tanto, necesaria una formación especializada para su correcta interpretación (en adelante Contenidos). Los Contenidos están compuestos por opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de los autores que figuran como tal en cada una de las partes del mismo, reproducidos de una manera fiel y honesta con respecto a la información profesionalmente analizada por los mismos en estricto cumplimiento de la normativa vigente y respetando los derechos de propiedad intelectual que pudieran existir sobre los mismos. Los Contenidos pueden no coincidir necesariamente con la documentación científica o ficha técnica correspondiente aprobada por las autoridades sanitarias competentes, recomendándose encarecidamente su contraste con la información científico-técnica disponible en cada momento y su consulta con el departamento científico correspondiente. MUNDIPHARMA y FERRER únicamente recomiendan el uso de sus productos de acuerdo con el contenido de sus respectivas fichas técnicas y en las indicaciones debidamente autorizadas. Oxicon LP/Naloxona LP está indicada para dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides. El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxicon LP en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.



© SANED 2014

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00
Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com
Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.
08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30
Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com
Composición y Fotomecánica: Artecomp
SVR 37/09-L-CM

Actualización sobre el tratamiento de Opioides en el Dolor Crónico no Oncológico (DCNO)

Feliciano Sánchez Domínguez

Médico Adjunto. Servicio de Cuidados Paliativos (Equipo de Soporte Domiciliario). Hospital de Los Montalvos. Salamanca.

OPIOIDES AGONISTAS	9
• Codeína	9
• Tramadol	9
• Fentanilo	10
• Hidromorfona	11
• Metadona	12
• Morfina	12
• Oxycodona y Oxycodona/naloxona	14
• Tapentadol	14
• Buprenorfina	15
DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO	15
USO DE OPIOIDES EN EL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO	16
RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL USO DE OPIOIDES PARA EL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO	18
• Inicio del tratamiento	18
• Durante el tratamiento	19
• Rotación de opioides	23
• Retirada del tratamiento	23
• Algoritmo de manejo del paciente con dolor no oncológico	25
NUEVA NORMATIVA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE OPIOIDES	25
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	28

Falsos mitos en el uso de los opioides

Javier del Saz

Médico de Familia. Adjunto de la Unidad de Dolor. Hospital Quirón. Pozuelo de Alarcón. Madrid.

ADICCIÓN, TOLERANCIA, DEPENDENCIA Y PSEUDOADICCIÓN	33
ASPECTOS LEGALES DE LOS OPIOIDES	38

Actualización sobre el tratamiento de Opioides en el Dolor Crónico no Oncológico (DCNO)

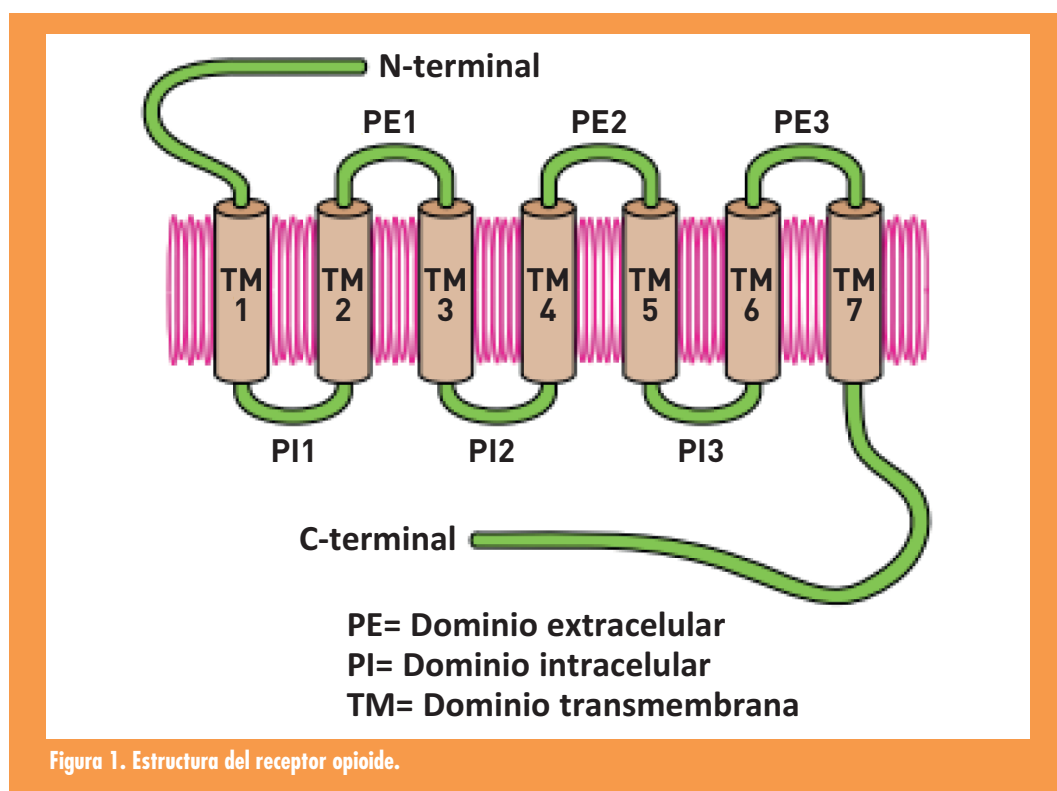
Aunque los opioides están recomendados por la OMS para el tratamiento eficaz del dolor producido por el cáncer (1), su papel en el dolor crónico no oncológico (DCNO) es más controvertido. Se ha argumentado que la eficacia analgésica de los opioides en ciertos tipos de dolor crónico, por ejemplo, el dolor neuropático, no es tan clara (2). En la literatura, existen numerosas publicaciones donde se expresa la preocupación por la seguridad en la administración de opioides a largo plazo, debido a los efectos adversos, el desarrollo de tolerancia al efecto analgésico y la posibilidad de aparecer un síndrome de adicción. Esta preocupación se refleja en la aparición de numerosas guías clínicas para el uso responsable de estos fármacos en el DCNO (3-5).

Sin embargo, hoy en día existe una amplia evidencia publicada en la literatura médica sobre el uso de este grupo terapéutico en el tratamiento del dolor osteoarticular, tanto en términos de eficacia como de seguridad. Numerosas revisiones sistemáticas de la evidencia (6-10) han demostrado la eficacia de los opioides en términos de reducción de la intensidad del dolor o alivio del dolor y mejora de la capacidad funcional frente a placebo y a otros analgésicos como los AINEs. En estos metanálisis se han revisado más de 100 estudios clínicos sobre su uso en patologías musculoesqueléticas tan prevalentes como las lumbalgias, la artrosis de rodilla y cadera, y en otras menos frecuentes como la artritis reumatoidea, los aplastamientos vertebrales o el dolor postlaminectomía.

Los efectos analgésicos de los opioides fueron reconocidos ya en el año 4.000 a.C. Sin embargo, también se hicieron evidentes sus efectos sedativos y su potencial de abuso. Desde entonces, el género humano ha intentado encontrar un equilibrio entre el uso lícito y el ilícito, entre los efectos terapéuticos y las reacciones adversas. El posible uso ilícito y los efectos secundarios de estos fármacos, dieron lugar a la creación de numerosas barreras para su empleo en el tratamiento en el dolor. El miedo a la adicción, la posible toxicidad, la tolerancia o las trabas burocráticas pueden ser causas de lo que algunos han dado en llamar "opiofobia" (11). La opiofobia es definida como la "infrautilización habitual de analgésicos opioides basada en un miedo irracional y no documentado" (12).

Desde los primeros días de la investigación opioide, parecía obvio que los opioides actuaban sobre receptores del sistema nervioso. La existencia de recep-

tores específicos se demostró por la presencia de sitios de unión saturables, y de gran afinidad, en las preparaciones de membranas cerebrales (13). Así mismo, se observó que la naloxona, un derivado sintético de la morfina, bloqueaba la actividad de esta, y se consideró que era el prototipo de antagonista opioide. El primer receptor opioide caracterizado fue un receptor delta de ratón (14), y posteriormente se clonaron el receptor Kappa (15) y finalmente el receptor mu (16). Los receptores opioides pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G (GPCR). Cada receptor se compone de un extremo N-terminal, 7 dominios transmembrana, 3 dominios extracelulares y 3 intracelulares y un extremo C-terminal (**Figura 1**).



Se cree que el acoplamiento de los receptores opioides a los canales iónicos de K^+ y Ca^{2+} es un mecanismo fundamental por el cual los opioides, tanto exógenos como endógenos, producen analgesia. Dependiendo del lugar donde se localice el receptor, su acción será diferente. Así, si se localiza en terminales presinápticos, inhibirá la liberación de neurotransmisores, y si se localiza en terminales postsinápticos, inhibirá el disparo neuronal.

Fundamentalmente, la analgesia se va a producir en dos niveles del sistema nervioso central (SNC) a nivel espinal y a nivel supraespinal. El principal mecanismo de la analgesia espinal es producido por la activación de receptores opioides presinápticos, que actúan disminuyendo selectivamente la liberación

del neurotransmisor en las vías nociceptivas. A nivel supraespinal, los principales lugares de localización de los receptores opioides son: el mesencéfalo, las estructuras del tronco encefálico y la sustancia gris periacueductal. Desde estos lugares parte la vía descendente inhibitoria que controla la analgesia a nivel del asta posterior de la médula. La acción de los opioides a este nivel sería la activación de esta vía inhibitoria descendente. Pero no sólo existen receptores opioides en las estructuras descritas, sino que podemos encontrarlos en otros diferentes lugares. Así, existen numerosos receptores opioides a nivel del tracto solitario y áreas adyacentes que parecen relacionarse con los efectos respiratorios de los opioides, supresión de la tos y las náuseas y vómitos. Los opioides que actúan sobre el tronco encefálico reducen la sensibilidad de los centros respiratorios a la PCO_2 , y ésta es la causa más frecuente de muerte por sobredosis en el uso no terapéutico, recreativo e ilícito de los opioides. Las acciones de los opioides sobre los núcleos monoaminérgicos están asociadas, probablemente, con procesos de recompensa y se relacionan así con la dependencia.

Existen varios efectos secundarios de los opioides que son debidos a las acciones de estas sustancias sobre receptores que se encuentran localizados fuera del SNC. Así, los opioides producen contracción pupilar al actuar sobre el núcleo oculomotor, y producen estreñimiento por dos mecanismos: por una parte, producen una contracción mantenida de la musculatura lisa intestinal, disminuyendo por tanto la movilidad, y, por otra, disminuyen la secreción intestinal. Los opioides, también producen una contracción de los esfínteres en todo el tubo digestivo, así como liberación de histamina desde los mastocitos. En casos extremos, esta liberación de histamina puede producir irritación y/o broncoespasmo. Las acciones de los opioides, el tipo de receptor involucrado y la localización de dichos receptores se encuentran resumido en la **Tabla 1**.

Tradicionalmente, los opioides se han clasificado como opioides débiles o fuertes. Esta clasificación fue reafirmada por la normativa sobre analgésicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). Sin embargo, los términos débil o fuerte tienen un significado relativo, más que absoluto. Además, la clasificación es bastante arbitraria, y no está basada en las propiedades farmacodinámicas de los diferentes componentes. La clasificación funcional (**Tabla 2**) representa un sistema más práctico que agrupa a los opioides, de acuerdo a su actividad intrínseca sobre el receptor, como agonistas completos, agonistas parciales, antagonistas o mezcla de agonistas-antagonistas. Esta propiedad, y la afinidad de los opioides sobre los distintos receptores nos permiten predecir los efectos clínicos y, secundariamente, sus efectos adversos.

Tabla 1

Localización y función de los diferentes receptores de opioides

Función	Tipo de receptor	Localización
Inhibición del dolor	μ , κ y δ	Supraespinal y espinal
Depresión respiratoria	μ , δ	Tronco cerebral
Motilidad gastrointestinal	μ	Sistema mioentérico, espinal
Diuresis	μ : inhibición	Hipotálamo-hipófisis
Respuestas endocrinas		Hipotálamo-hipófisis
• Estimulación de:		
– Hormona del crecimiento	δ	
– ACTH	μ , κ	
– Prolactina	μ , κ	
• Inhibición de LH	μ	
Conducta	μ : euforia y sedación κ : disforia, sedación	Corteza, sistema límbico
Dependencia física	μ : intenso κ : moderada	Corteza, sistema límbico

Tabla 2

Clasificación funcional de los opioides

Opioides débiles

- Codeína
- Dihidrocodeína
- Dextropropoxifeno
- Tramadol

Opioides fuertes

- Fentanilo
- Hidromorfona
- Metadona
- Morfina
- Oxycodona y oxycodona-naloxona
- Petidina (Meperidina)
- Tapentadol

Agonistas completos

- Codeína
- Dihidrocodeína
- Fentanilo
- Hidromorfona
- Metadona
- Morfina
- Oxycodona y oxycodona-naloxona
- Petidina (Meperidina)
- Tapentadol
- Tramadol

Agonistas parciales

- Buprenorfina

Agonistas-Antagonistas

- Pentazocina

Antagonistas completos

- Naloxona
- Naltrexona

OPIOIDES AGONISTAS

a) Codeína

Es un alcaloide natural producido a partir del opio. Se metaboliza en el hígado, principalmente por glucuronización, N-desmetilación y O-desmetilación. El último proceso se realiza en el citocromo P450 2D6, y es el responsable de su transformación en morfina (2-10% de la dosis de codeína) que es el metabolito con acción analgésica de la codeína, ya que, en sí mismo, el fármaco carece de propiedades analgésicas. Esto, precisamente limita el empleo clínico de la codeína, ya que cerca del 9% de la población blanca carece de este enzima y, por tanto, no obtiene beneficio analgésico.

La biodisponibilidad oral de la codeína es variable y la duración de la acción analgésica de una dosis oral es de 4-6 horas. Habitualmente se emplea a una dosis de 30 mg/4-6 horas con una dosis máxima de 120 mg/día. La eficacia analgésica de una dosis de 30 mg de codeína es muy baja. Sin embargo, la codeína mejora de forma importante la eficacia analgésica de fármacos no opioides, como el paracetamol, aumentando también el tiempo de acción de la analgesia (17).

b) Tramadol

No es un opioide en el significado clásico del término. Está constituido por dos enantiómeros, cada uno de los cuales contribuyen a la actividad analgésica a través de diferentes mecanismos. Uno de ellos es agonista opioide μ , y el otro inhibe la recaptación de serotonina y de norepinefrina. Es un analgésico de acción central atípico, debido a que presenta efectos mixtos como agonista opioide y fármaco monoaminérgico. Las acciones complementarias y sinérgicas de los dos enantiómeros mejoran la eficacia analgésica y el perfil de tolerabilidad (18). La OMS lo considera como un opioide débil, cuyos efectos analgésicos y perfil de reacciones adversas lo sitúan como el más útil dentro de los opioides débiles.

Está disponible en forma de gotas, cápsulas y formulaciones de liberación sostenida para uso oral, y la solución para inyección intramuscular, intravenosa y subcutánea. Alcanza la concentración máxima en 4,9 horas y tiene una biodisponibilidad del 87-95%. Se metaboliza principalmente por O y N-desmetilación y por reacciones de conjugación que forman glucurónidos y sulfatos. Tramadol y sus metabolitos se excretan principalmente por los riñones. La vida media es de aproximadamente 6 horas. La O-desmetilación produce el principal metabolito analgésico (que es el que produce la analgesia), y es catalizada por el citocromo (CYP) P450 2D6, mientras que N-desmetilación es catalizada por

CYP2B6 y CYP3A4. La amplia variabilidad en las propiedades farmacocinéticas del tramadol se puede atribuir, en parte, al polimorfismo del CYP. La eliminación es por vía renal. La potencia analgésica del tramadol es de aproximadamente 10% de la de la morfina tras la administración parenteral. La eficacia analgésica del tramadol puede mejorarse mediante la combinación con un analgésico no opioide (19). El riesgo de depresión respiratoria es, en dosis equianalgésicas con los opioides fuertes, significativamente inferior. Además, la incidencia y gravedad del estreñimiento también es menor, aunque no parece ser así frente a la combinación oxicodona/naloxona. Por último, y no menos importante, el tramadol posee un potencial de abuso muy bajo, con índices de adicción y de dependencia física de menos de 1 por cada 100.000 pacientes expuestos (20,21). Sin embargo, con este fármaco se produce el mismo grado de náuseas y vómitos que con otros opioides, y representan los efectos adversos más frecuentes. En pacientes que están en tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, se corre el riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico. Las dosis máximas recomendadas son de 400 mg/día.

c) Fentanilo

Es un agonista opioide sintético derivado de la piperidina, y es aproximadamente 80 veces más potente que la morfina. Es un potente fármaco agonista μ , cuyas características son la alta potencia, el inicio de acción rápido y la acción de corta duración. En la actualidad ha adquirido una gran importancia en el tratamiento del dolor oncológico y del dolor crónico en general, a partir de la introducción de presentaciones de uso transdérmico, transmucoso oral e intranasal.

Fentanilo transdérmico: su alta liposolubilidad, bajo peso molecular y alta potencia, hacen de él un fármaco ideal para la administración a través de la piel y de las mucosas. En estudios de biodisponibilidad, el 92% de la dosis de fentanilo administrada por vía transdérmica alcanza la circulación sistémica como fentanilo en forma pura. El tiempo que transcurre, con los sistemas transdérmicos, en alcanzar la concentración pico plasmática es de 12-24 horas y, después de la retirada completa del parche, permanece un depósito residual en el tejido subcutáneo durante, aproximadamente, 24 horas.

Fentanilo transmucoso: fentanilo oral y fentanilo intranasal: en los últimos años, se han comercializado nuevas presentaciones de fentanilo por vía oral transmucosa, sublingual y nasal que permiten un avance en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. Pero ¿qué es el dolor irruptivo? El dolor irruptivo aparece con frecuencia entre los pacientes con dolor crónico (tanto oncológico como no oncológico), que se asocia a una morbilidad sig-

nificativa, interfiere de forma importante en las actividades diarias y se considera un factor de mal pronóstico analgésico en los pacientes con dolor crónico ya que, como el dolor en general, deteriora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes. Aunque existe un amplio consenso del empleo de opioides de inicio rápido en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, existe controversia en su uso en el DCNO (22). Sin embargo, existe una amplia bibliografía que avala su empleo (23-27), a pesar de que esto no está reconocido en las fichas técnicas de estos medicamentos. Aunque no existe un consenso universal sobre su definición, el dolor irruptivo se considera como una exacerbación transitoria de dolor, que se manifiesta de forma espontánea o asociado a un desencadenante, en pacientes que presentan manifestaciones de dolor crónico que se encuentra estabilizado y adecuadamente controlado con el tratamiento recibido. El término de dolor irruptivo debe utilizarse, solamente, para describir los episodios de dolor que cumplen los criterios diagnósticos (en cuanto a duración y características del dolor) que se presentan en la **Figura 2**.

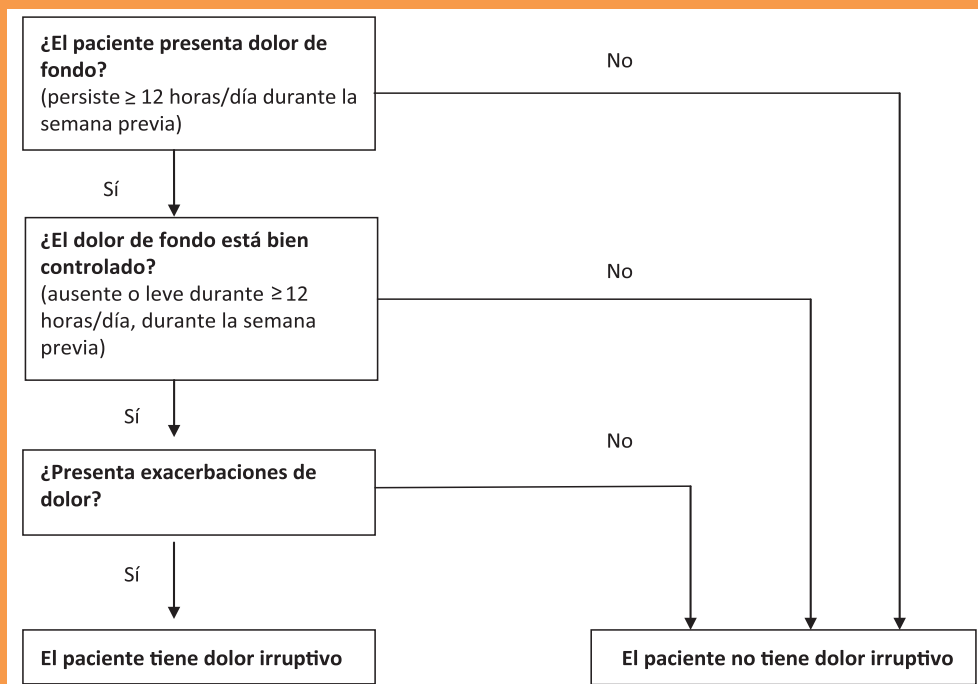


Figura 2. Algoritmo de evaluación del dolor irruptivo. Davies A, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain* 2009;13:331-338.

Fentanilo, ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor irruptivo (28), produciendo un inicio rápido de acción y una duración de acción corta. En nuestro país se encuentran disponibles diversas formas farmacéuticas de este producto, para

el tratamiento del dolor irruptivo oncológico: comprimidos con aplicador bucal integrado, comprimidos sublinguales, y comprimidos bucales efervescentes. Recientemente se ha comercializado el fentanilo intranasal transmucoso, mediante spray para pulverización nasal, que se ha propuesto como alternativa en pacientes que no toleran la vía bucal (mucositis, boca seca, bruxismo, etc.). Estos medicamentos presentan diferencias farmacocinéticas que conllevan distintas biodisponibilidades, por lo que no son intercambiables, de manera que si se sustituyen será necesario realizar un nuevo cálculo de la dosis. En la **Tabla 3** se presentan algunas características de estos medicamentos, que pueden ser de utilidad práctica cuando se considere su uso.

Tabla 3

Características de los diferentes fentanilos de acción corta*

	Actiq®	Effentora®	Abstral®	Pecfent®	Instanyl®
Aplicación	Oral transmucoso con aplicador	Comprimidos orales	Comprimidos sublinguales	Spray intranasal	Spray intranasal
Tiempo de aplicación	15 minutos	14-25 minutos	Inmediato	Inmediato	Inmediato
Tmax	20-40 minutos	Mediana 46,8 (20-240 minutos)	22,5-240 minutos	Mediana: 15-21 minutos	Media: 12-15 minutos
Tiempo para alcanzar la analgesia	15 minutos	10 minutos	10 minutos	5 minutos	5 minutos
Tiempo para utilizar una segunda dosis	30 minutos	30 minutos	15-30 minutos	30 minutos	10 minutos
Biodisponibilidad	50% (absoluta)	65% (absoluta)	70% (estimada)	120% con respecto a Actiq® (relativo)	89% (absoluta)
Autoregulación	SI	NO	NO	NO	NO
Necesidad de titulación	SI	SI	SI	SI	SI
Necesidad de saliva	SI	SI	SI	NO	NO
Presentaciones	200 µg 400 µg 600 µg 800 µg 1200 µg 1600 µg	100 µg 200 µg 400 µg 600 µg 800 µg	100 µg 200 µg 400 µg 600 µg 800 µg	100 µg 400 µg	50 µg 100 µg 200 µg
Efectos secundarios locales	SI	SI	SI	SI	SI

* Fuente: fichas técnicas

d) Hidromorfona

Es un opioide semisintético análogo a la morfina. Es de tres a cinco veces más potente que la morfina cuando se utiliza por vía oral. La duración de la acción es de 3-4 horas, y en nuestro país existen preparaciones de liberación prolongada que permiten la administración cada 12 ó 24 horas. Aproximadamente el 62% de la dosis oral se elimina por el hígado en el primer paso hepático. La hidromorfona no posee metabolito 6-glucurónido, como la morfina, pero se metaboliza ampliamente en hidromorfona-3-glucurónico, que es 3 veces más potente, como neuroexcitador, que la morfina-3-glucurónido (29).

e) Metadona

Es un opioide sintético que se convirtió en todo el mundo en el fármaco de mantenimiento para tratar la adicción a opioides, debido a su buena disponibilidad oral (60-95%), su alta potencia y su larga duración. Estas propiedades, sumadas a la ausencia de metabolitos activos, su bajo coste y su efecto adicional como antagonista del receptor NMDA e inhibidor de la recaptación de serotonina, han llevado a su uso para tratar el dolor oncológico y el dolor crónico (30). Otra ventaja de la metadona es que su eliminación no se afecta de manera significativa en la insuficiencia hepática o renal.

Aunque su larga vida media facilita el tratamiento del dolor, también ocasiona que durante 10 días no se consiga una concentración plasmática estable, lo que impide establecer una pauta de dosificación. La titulación de la dosis se debe hacer de forma individualizada. La metadona se utiliza con éxito en la rotación de opioides, aunque requiere experiencia en su empleo (31).

f) Morfina

Es el patrón oro en el tratamiento con opioides y, hasta hace poco tiempo, ha sido el opioide utilizado con mayor frecuencia en el mundo. Está disponible en una amplia gama de presentaciones, y a través de múltiples vías de administración, incluyendo preparaciones de liberación inmediata y de liberación prolongada. Aunque la morfina oral se absorbe completamente, tiene una biodisponibilidad oral limitada y muy variable de entre el 10 y el 45%, como consecuencia del extenso metabolismo de primer paso. Debido a este fenómeno, existe una gran variabilidad entre pacientes y las dosis deben determinarse de forma individual.

Además, los metabolitos de la morfina complican el manejo de la morfina. En particular, con el uso a largo tiempo, el metabolito activo morfina-6-glucuróni-

do aporta una analgesia adicional, mientras que el metabolito morfina-3-glucurónido provoca efectos adversos neuroexcitatorios. Los factores individuales, incluyendo la función renal determinan el índice entre morfina-6-glucurónido y morfina-3-glucurónido.

g) Oxycodona y Oxycodona/Naloxona

La oxycodona es un derivado semisintético de la tebaína. Tiene una mayor biodisponibilidad que la morfina (60%). La eficacia analgésica es comparable a la de la morfina. Es un agonista del receptor opioide μ , aunque presenta menor afinidad que morfina o metadona, y del receptor Kappa. Hay autores que defienden que su efecto analgésico se debe a la acción simultánea sobre ambos receptores (32). En el año 2009, en Europa, se aprobó la comercialización de un producto de liberación prolongada que asocia oxycodona con naloxona, un antagonista opioide. Esta atípica combinación proporciona el mismo alivio analgésico que la oxycodona de liberación prolongada, y gracias al efecto bloqueante de la naloxona sobre los receptores opioides mesentéricos, se reduce de forma significativa el riesgo de estreñimiento inducido por los opioides. Este es un efecto secundario de gran prevalencia y uno de los principales motivos de abandono del tratamiento por parte de los pacientes.

h) Tapentadol

Es un analgésico sintético de acción central que actúa como agonista de los receptores μ , así como inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Esta combinación de mecanismos da lugar a una actividad analgésica similar a la de otros opioides potentes (morfina, oxycodona en monoterapia) pero con algunos menos efectos secundarios. La dosis máxima recomendada es de 500 mg/día.

Después de la administración oral, se absorbe el 32% de la dosis total. Su farmacocinética no se ve afectada por el pH gástrico o la motilidad gastrointestinal y se pueden administrar con o sin alimentos. Se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y no se requiere activación metabólica para su acción. Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, dando lugar a un inicio rápido de la acción después de la administración.

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 20%. La vida media es de aproximadamente 4 h, y alcanza su pico máximo a la hora de administración. La duración de la acción es de 4-6 h. El fármaco sufre un extenso metabolismo de primer paso hepático aproximadamente del 97%. Una pequeña

cantidad de tapentadol se metaboliza por las vías metabólicas de la fase I, mientras que la mayoría del fármaco se metaboliza a través de las vías de fase II. Debido a este metabolismo, tapentadol tiene una menor posibilidad de interacciones farmacológicas. No posee metabolitos activos y se elimina por vía renal.

i) Buprenorfina

Fue sintetizada por primera vez en 1966, pero no se comercializó para su uso en humanos en forma inyectable hasta 1977 en el Reino Unido (33). En 1981 se desarrolló en tabletas sublinguales y desde el 2001 se puede utilizar como parche transdérmico. Es un agonista parcial de los receptores μ y antagonista de los receptores kappa. Posee una actividad analgésica muy superior a la de la morfina, con efectos analgésicos más prolongados. La depresión respiratoria es dosis-dependiente y equivalente a la de la morfina. Muestra unos ligeros efectos bradicárdicos e hipotensores. Se cree que sus efectos adictivos son inferiores a los de la morfina, aunque la evidencia disponible hasta el momento es insuficiente. En la forma transdérmica, el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de unas 60 h. La biodisponibilidad es de un 50% y, en el hígado, es metabolizada por el citocromo P450 dando lugar a norbuprenorfina. Este metabolito, presenta una potencia analgésica débil (aproximadamente $\frac{1}{4}$ de la potencia del compuesto original) con poca capacidad de penetración cerebral; sin embargo, provoca una depresión respiratoria diez veces mayor que buprenorfina, fundamentalmente por acción directa sobre los receptores μ del parénquima pulmonar, aunque esta acción es fácilmente revertida por la naloxona. Aproximadamente un 68-71% de la dosis administrada de buprenorfina es eliminada por las heces, la mayoría sin metabolizar, y entre el 15 y el 27% se elimina por la orina fundamentalmente en forma de metabolitos.

DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

El DCNO incluye cualquier condición dolorosa que persista durante 3 o más meses, y que no esté asociada con un diagnóstico de cáncer. En un reciente estudio sobre la prevalencia del dolor en nuestro país (34), se estimó que el 17,25% de la población adulta de España (6,10 millones) habían presentado dolor en el último mes. De estos, el 11,69% referían un dolor intenso, el 64,17% un dolor moderado y el 24,14% un dolor leve. El 6,95% de la población presentaban dolor a diario y, en estos, las principales patologías eran el dolor de espalda, en el 60,53% de los casos, y el dolor articular en el 40,21%,

teniendo en cuenta que los pacientes podían tener más de un dolor. El dolor crónico puede ir acompañado de una serie de síntomas, siendo los más frecuentes la ansiedad, problemas hormonales, trastornos de los sistemas inmune y gastrointestinal, disminución de la movilidad, y trastornos del apetito y sueño. Todo ello conlleva a una disminución en la calidad de vida de la persona que lo padece que interfiere con la capacidad para el trabajo y con el resto de actividades diarias.

Todos estos factores hacen que el dolor crónico sea uno de los problemas sanitarios con mayor coste dentro de nuestra sociedad, no sólo por los gastos directos inherentes (hospitalización, consultas, analíticas, pruebas diagnósticas, tratamientos farmacológicos, rehabilitación, fisioterapia, ayudas a domicilio, cuidado familiar, etc.) sino también por los gastos indirectos (baja laboral, pérdida de la capacidad productiva, etc.). Su coste se cifra, actualmente, en el 2,5% del Producto Interior Bruto (35).

USO DE OPIOIDES EN EL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

El tratamiento inadecuado del dolor se ha atribuido a la falta de conocimiento sobre los opioides, al miedo a la aparición de adicción, o a las trabas burocráticas de los diferentes países. Los defensores del tratamiento con opioides, para todos los tipos de dolor, sostienen que la terapia analgésica opioide juega un papel importante en el tratamiento del dolor y debe estar disponible, cuando sea necesario, para el tratamiento de todos los tipos de dolor, incluyendo el dolor no oncológico, sin restricción de la dosis o la frecuencia (36).

Aunque el uso de los opioides en el dolor agudo, postquirúrgico y cáncer es aceptado por la mayoría de los profesionales de la salud, existe un importante debate acerca de si los opioides son apropiados para el tratamiento del DCNO (37,38). La eficacia de los opioides en el tratamiento de este tipo de dolor se ha demostrado en ensayos clínicos a corto plazo (6-10), incluyendo el dolor neuropático (39). Ya en el año 2006, Andrea D. Furlan y cols., publicaron un metaanálisis con la inclusión de 41 ensayos clínicos publicados hasta 2005, con un total de 6.019 pacientes, donde se recoge la eficacia en términos de alivio del dolor y mejora de la capacidad funcional de los opioides frente a placebo. Cuando estos eran comparados a otros grupos de analgésicos, el opioide mayor mejoraba la eficacia del AINE. Anteriormente, en otro metaanálisis de Kalso y cols (2004), que incluye 11 ensayos clínicos doble ciego realizados entre 1950 y 2003, se observó que la reducción media de la intensidad del dolor

del grupo tratado con opioides fue estadísticamente significativa frente al grupo placebo en diferentes tipos de dolor crónico no maligno, cuando se compararon distintos tipos de etiología del dolor. Dos revisiones Cochrane (2009 y 2010) y otro metaanálisis del 2007 (que incluye 18 ensayos clínicos con 3.244 pacientes), sobre la eficacia de los opioides en distintas patologías osteoarticulares (artrosis de rodilla y cadera, lumbalgias, etc.) evidenciaron resultados parecidos a los anteriores de mejoría del dolor y la capacidad física del grupo tratamiento.

No obstante, poco se sabe acerca de si la eficacia de estos fármacos sigue siendo efectiva durante meses o años, que es el tiempo que dura el dolor en los pacientes con DCNO, ya que, en la mayoría de los estudios, existe un porcentaje importante de abandono del tratamiento por efectos secundarios o inadecuado control del dolor (7). La mayoría de pacientes tratados con opioides a largo plazo son capaces de tolerar la dosis mínima efectiva durante largos periodos de tiempo. Por lo tanto, se han planteado dudas acerca de los efectos adversos que puedan surgir con el uso de estos fármacos a largo plazo, incluyendo el desarrollo de la adicción psicológica y/o el abuso. Será muy importante seleccionar a los pacientes adecuados y el opioide y la vía de administración adecuada. Watson et al, en el 2010 (40) publica un trabajo con 84 pacientes que presentaban DCNO, intratable, y que fueron tratados con opioides durante una media de 3 años. De los 84 pacientes, 71 presentaban dolor neuropático (dolor facial, neuropatía postherpética, neuropatía diabética, síndrome regional complejo, dolor fantasma), 21 presentaban dolor musculoesquelético (osteoartritis, enfermedad de Crohn, osteomielitis, artritis reumatoide), y alguno de ellos presentaba dos o más tipos de dolor. Estos autores concluyen que el uso a largo plazo de los opioides es seguro y eficaz en pacientes seleccionados con DCNO intratable, para quienes todos los demás tratamientos han fracasado, aunque reconocen que estos datos no deben ser trasladados a todos los pacientes con DCNO.

Las diferentes directrices, publicadas en los últimos años, subrayan que los opioides pueden estar indicados en algunas enfermedades crónicas no cancerosas y que el objetivo del tratamiento debe ser no sólo el alivio del dolor, sino también una mejora de la calidad de vida y de la capacidad funcional. El objetivo de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia, para la prescripción responsable de opioides en el DCNO, se basa en mejorar la calidad de la atención del paciente, mejorar el acceso del paciente a estos fármacos, valorar los resultados del tratamiento, la adecuación del tratamiento, y lograr la contención de costes, mejorando la relación coste-beneficio.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL USO DE OPIOIDES PARA EL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

La evidencia actual recomienda el uso adecuado de los opioides en el DCNO (41). Un correcto tratamiento, de este tipo de dolor, proporciona una calidad de vida adecuada, aunque el dolor no haya sido aliviado en su totalidad. Por este motivo, se debe intentar proporcionar al paciente el mejor tratamiento para aliviar un dolor innecesario.

El DCNO es de origen multifactorial, mezclándose en muchas ocasiones tanto fenómenos fisiológicos, como psicológicos (ansiedad, movilidad reducida, alteraciones del sueño y del apetito y depresión). Debido a esta naturaleza compleja, en la mayoría de pacientes con DCNO el tratamiento debe ser diverso y multifactorial y, frecuentemente, el éxito de este tratamiento precisa de una cuidadosa integración de diversas terapias, incluyendo entre ellas el uso de opioides mayores. Los opioides, en estos pacientes, no deben ser fármacos de primera línea, pero tampoco deben existir restricciones para su utilización si el médico lo considera oportuno.

Los opioides son fármacos que, como hemos visto anteriormente, actúan a nivel central produciendo no sólo analgesia, sino también efectos indeseables, los cuales pueden interferir de forma importante en la vida diaria de los pacientes. Por lo tanto, el tratamiento con opioides tiene que ser indicado y prescrito con precauciones y siempre valorando a cada paciente de forma individual.

En este sentido, se ha desarrollado varias “guías para un uso apropiado y responsable de los opioides”, en los pacientes afectos de DCNO, en diversas sociedades científicas de los países desarrollados. Un resumen de estas recomendaciones podemos agruparlas en 4 apartados, teniendo en cuenta el uso secuencial del opioide:

Inicio del tratamiento

Es necesario realizar una exhaustiva historia clínica y exploración física identificando factores que puedan interferir con el uso de opioides. Una correcta evaluación del dolor, que incluya: intensidad, localización, factores que lo agravan o alivian, tratamientos previos y tipo (nociceptivo, neuropático, mixto). Una evaluación de la funcionalidad a corto y largo plazo, teniendo presente la función cognitiva, el distrés emocional, actividad ocupacional, tareas domésticas, sueño y actividad y calidad sexual. Investigar posibles contraindicaciones en el uso de los opioides, tanto relativas, como la presencia de enfermedades respiratorias crónicas, trastornos cognitivos o psicopatológicos y dificultades sociales,

como absolutas en la que se incluye la adicción a fármacos. Así mismo, debe informarse correctamente al paciente y familiares del tratamiento con estos fármacos, tanto de sus efectos beneficiosos como de sus efectos adversos. Los pacientes deberían evitar conducir o trabajar con maquinaria al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento

El tratamiento con opioides debe tener como premisa encontrar la dosis que produzca un buen alivio del dolor, mejore la funcionalidad y dé lugar a un aumento en la calidad de vida del paciente. El opioide prescrito debe ser de liberación normal para dolor intermitente y de liberación retardada para dolor continuo, aunque la mayoría de las guías recomienda realizar la titulación con formulaciones de acción rápida, y pasar a presentaciones de acción retardada cuando se consiga la estabilización (42). Debe iniciarse con la menor dosis posible y siempre valorando las necesidades individuales de cada paciente. Basándonos en la literatura disponible, el inicio de la titulación y las dosis más habituales de mantenimiento se encuentran reflejadas en la **Tabla 4**. En la **Tabla 5** se recogen la forma farmacéutica, dosis y pauta posológica. Así mismo, debe hacerse profilaxis de los efectos adversos más comunes, como son las náuseas y el estreñimiento (**Tabla 6**); este último es menos frecuente y serio con el uso de la combinación de oxicodona-naloxona.

El ajuste de dosis se hará gradualmente (25-50% en cada control) y cuando se alcance la mínima dosis efectiva debe mantenerse el máximo tiempo posible (43). Debe vigilarse el rápido aumento de dosis, ya que puede suponer el inicio del mal uso de estos fármacos, o la aparición de dos fenómenos que deben ser reconocidos:

a) Tolerancia a los opioides: con el tratamiento crónico de un opioide, puede aparecer tolerancia farmacológica a ese opioide, que se caracteriza por una disminución de los efectos analgésicos causado por la exposición repetida al fármaco. Puede haber muchas razones para la inducción de tolerancia a los opioides. La principal, es que la activación prolongada del receptor opioide induce la adaptación de los sistemas neuronales por la expresión de mecanismos de compensación, con lo que el receptor tiene una sensibilidad reducida al fármaco (44,45). Se corrige con una rotación de opioides.

No debe confundirse la tolerancia con la adicción. La adicción se define como el uso compulsivo por el cual un individuo se preocupa de obtener y usar una sustancia, aún sabiendo que su uso continuado provoca una disminución de su calidad de vida. Debemos diferenciarla también de la pseudo-

adicción, relacionada con el temor a la falta del fármaco cuando no se ha conseguido alivio o debido a un tratamiento inadecuado, conducta que cesa con el control del dolor.

Tabla 4

Recomendaciones para el inicio y mantenimiento del tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico

Opiode	Pacientes sin exposición previa al opioide	Pacientes con exposición previa al opioide	Dosis de mantenimiento más habitual
Codeína	15 mg dos o tres	30 mg dos o tres	De 120-160 mg/día
Fentanilo			
Transdérmico	12,5 µg/72 horas	25 µg/72 horas	50-75 µg/72 horas
Hidromorfona			
De acción prolongada	4 mg por la noche	8 mg por la noche	20-40 mg/día
Morfina			
De acción corta	5 mg/6 horas	10 mg/6 horas	60-90 mg/día
De acción prolongada	10 mg/12 horas	15-30 mg/12 horas	60-90 mg/día
Oxicodona			
De acción corta	5 mg/6 horas	10 mg/6 horas	30-60 mg/día
De acción prolongada (Incluido la combinación oxicodona/naloxona)	5 mg cada 12 horas	10 mg/12 horas	30-60 mg/día
Oxicodona/Naloxona			
De acción prolongada	5/2,5 mg/12 horas	10/5 mg/12 horas	20-40 mg/día
Tapentadol			
De acción prolongada	25 mg/24 horas (por la noche)	50 mg/12 horas	400-500 mg/día
Tramadol			
De acción corta	25 mg dos o tres veces/día	50 mg tres o cuatro veces/día	150-200 mg/día
De acción prolongada	50 mg/12 horas	100 mg/12 horas	200-300 mg/día
Buprenorfina			
Transdérmico	18,25 µg/72 horas	37,5 µg/72 horas	37,5-52,5 µg/72 horas

Observaciones: En caso de insomnio, alteraciones del sueño y malestar nocturno, se puede añadir un 20% de la dosis total diaria a la dosis nocturna (p ej. Si un paciente está controlado por el día con 20 mg de oxicodona-naloxona cada 12 horas, y presenta insomnio y malestar nocturno, se puede añadir 10 mg más por la noche del preparado y quedar con 20 mg por la mañana y 30 mg por la noche). El contenido de esta Tabla no se ajusta a fichas técnicas de los productos arriba mencionados, por lo que Mundipharma y Ferrer recomiendan la lectura de éstas antes de la prescripción.

Tabla 5

Opioides para el tratamiento del dolor crónico

Opioide	Forma farmacéutica	Dosis	Pauta posológica
Tramadol			
De acción corta	Cápsulas	50 mg	6-8 h
De acción prolongada	Comprimidos/Cápsulas	50, 75, 100, 150, 200, 300 y 400 mg	12/24 h
Morfina			
De acción corta	Comprimidos	10 y 20 mg	4 h
De acción prolongada	Comprimidos Cápsulas	5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg 10 y 30 mg	12 h 12 h
Hidromorfona			
De acción prolongada	Comprimidos Cápsulas	4, 8, 16 y 32 mg 4, 8, 16 y 24 mg	24 h 12 h
Fentanilo			
Transdérmico	Parches transdérmicos	12, 25, 50, 75 y 100 µg	48-72 h
Oxicodona			
De acción corta	Cápsulas	5, 10 y 20 mg	4-6 h
De acción prolongada	Comprimidos	5, 10, 20, 40, 80	12 h
Oxicodona/Naloxona			
De acción prolongada	Comprimidos	5/2.5, 10/5, 20/10 y 40/20 mg	12 h
Tapentadol			
De acción prolongada	Comprimidos	25, 50, 100, 150, 200 y 250 mg	12 h
Buprenorfina			
Transdérmico	Parche Transdérmico	35, 52.5, 70 µg	72-96 h

b) Hiperalgnesia inducida por opioides (HIO): es una entidad clínica, que aparece con el uso prolongado de un opioide, en la que los pacientes experimentan un empeoramiento del dolor y la aparición de síntomas anormales, tales como alodinia, a pesar de aumentar las dosis de opioides (46). La HIO es ahora aceptada como una realidad clínica y debe ser diferenciada de la tolerancia a los opioides. Se corrige con una rotación de opioides.

Si la dosis prescrita no obtiene el beneficio esperado o los efectos adversos son intolerables o no deseables, debe pensarse en la rotación del opioide o en la rotación de la vía de administración o incluso en su retirada. Siempre debe prescribirse analgesia de rescate.

Tabla 6

Efectos secundarios más frecuentes con el uso de opioides y su tratamiento

Efecto secundario	Tratamiento	Observaciones
Inicio tratamiento		
Náuseas y vómitos	Antieméticos: • Metoclopramida • Haloperidol	Se utilizan de manera profiláctica y se retiran a la semana de tratamiento.
Estreñimiento	Utilización de laxantes. Esto no es necesario en el caso de utilizar el preparado de oxicodona con naloxona.	Se mantendrán durante todo el tiempo que dure el tratamiento con opioides.
Depresión respiratoria	Naloxona: naloxona clorhidrato 0,4 a 2 mg por vía intravenosa/infusión de 2 mg de naloxona clorhidrato en 500 ml de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5% (0,004 mg de naloxona/ml).	Es difícil que aparezca en los pacientes con dolor crónico, tratados con opioides de forma prolongada, ya que el organismo se acostumbra y se requieren dosis de opioides realmente altas para que esto ocurra.
Prurito	Antihistamínicos. Rotación de opioide.	Puede ser generalizado o sólo afectar a la espalda del paciente.
Sedación y somnolencia	Disminuir dosis opioide. Siesta corta. Tomar cafeína (si no está contraindicado). Utilizar metilfenidato.	Es un problema frecuente en pacientes que toman dosis altas de opioides, aunque también suele aparecer en pacientes de edad avanzada.
Largo plazo		
Hormonales: • irregularidades en el ciclo menstrual de la mujer, que pueden desaparecer y confundirse con la menopausia. • disminución de testosterona en el hombre, que podría reducir la calcificación ósea, el nivel de energía, inducir a depresión y también disminuir el deseo sexual.	Suspender el tratamiento Administración de parches o gel de testosterona.	En general, estos problemas no se presentan a dosis bajas de opioides (son más frecuentes cuando la dosis aumenta), pero antes de prescribir opioides se debe advertir de esta complicación a las personas que son sexualmente activas o que tienen planes de tener hijos.
Disminución de la efectividad	Rotación de opioides.	Con el tiempo, los opiáceos pueden disminuir su efectividad debido a que el organismo del paciente «se acostumbra a la medicación» y la elimina más rápidamente y las células que regulan el dolor se vuelven menos sensibles al fármaco.

Algunos trastornos que cursan con DCNO pueden necesitar del uso de dosis asimétricas, es decir, aportar una mayor dosis por la noche o por la mañana en función del carácter fisiopatológico del dolor. Por ejemplo, en el caso de las artrosis podría ser conveniente reforzar la dosis matinal para que el paciente pueda tener una mayor capacidad funcional y, en algunas lumbalgias, podría incrementarse la dosis nocturna para facilitar el descanso.

El uso del opioide en el DCNO no debe considerarse un tratamiento de por vida y los pacientes deben ser visitados y controlados cada 6-9 semanas por el mismo equipo médico y se debe revisar y preguntar por la dosis administrada, intensidad de dolor, analgesia de rescate, efectos adversos, funcionalidad y cambios de comportamiento. Todos estos datos deben quedar bien registrados en la historia clínica del paciente. Los requisitos mínimos para continuar el tratamiento con opioides son: una disminución del dolor de al menos un 30%, y/o mejora de la actividad en un 30%, además de no existir mal uso de abuso o efectos adversos importantes.

Rotación de opioides

A pesar de una correcta iniciación y titulación del opioide, la eficacia clínica inicial puede ir disminuyendo gradualmente (tolerancia a opioides), lo que justifica un aumento de la dosis del opioide. Esto, puede provocar efectos secundarios no deseados. En este caso, así como en la aparición de tolerancia o hiperalgesia inducida por opioides, debemos valorar la conveniencia de una rotación de opioides.

La rotación de opioides es una estrategia terapéutica en la cual el opioide utilizado se sustituye por un opioide diferente (47). El éxito de la rotación se basa en la tolerancia cruzada incompleta entre analgésicos opioides, debido a diferencias farmacodinámicas y a diferencias en la interacción con los receptores. En la **Tabla 7** se resumen las dosis equianalgésicas entre los diferentes opioides. Por tanto, la rotación de opioides debe ser considerada como una opción cuando hay un control insuficiente del dolor y/o efectos secundarios intolerables, o bien, cuando el tratamiento, inicialmente eficaz, ya no proporciona los resultados deseados.

Retirada del tratamiento

Se debe pensar en retirar el tratamiento con opioides orales cuando:

- No haya alivio del dolor o éste sea escaso.
- Cuando la causa del dolor se haya resuelto por otros mecanismos.
- Cuando exista una intolerancia a los efectos adversos.
- Cuando el propio paciente prefiera dejar el tratamiento.

El planteamiento de retirada debe ser lento y cuanto más tiempo haya pasado desde el inicio del tratamiento, más lenta será la retirada. Se recomienda ir reduciendo un 25% en cada visita médica. Esto, generalmente es bien tolerado por el paciente, con efectos fisiológicos de abstinencia mínimos. Durante este periodo, si aparece el síndrome de abstinencia a opioides, rara vez es grave, a pesar de que los síntomas pueden ser bastante desagradables. Estos síntomas, que incluyen náuseas, diarrea, dolor muscular y mioclonías, se pueden mitigar con clonidina 0,1 a 0,2 mg por vía oral cada 6 horas durante el periodo que dura la interrupción del tratamiento.

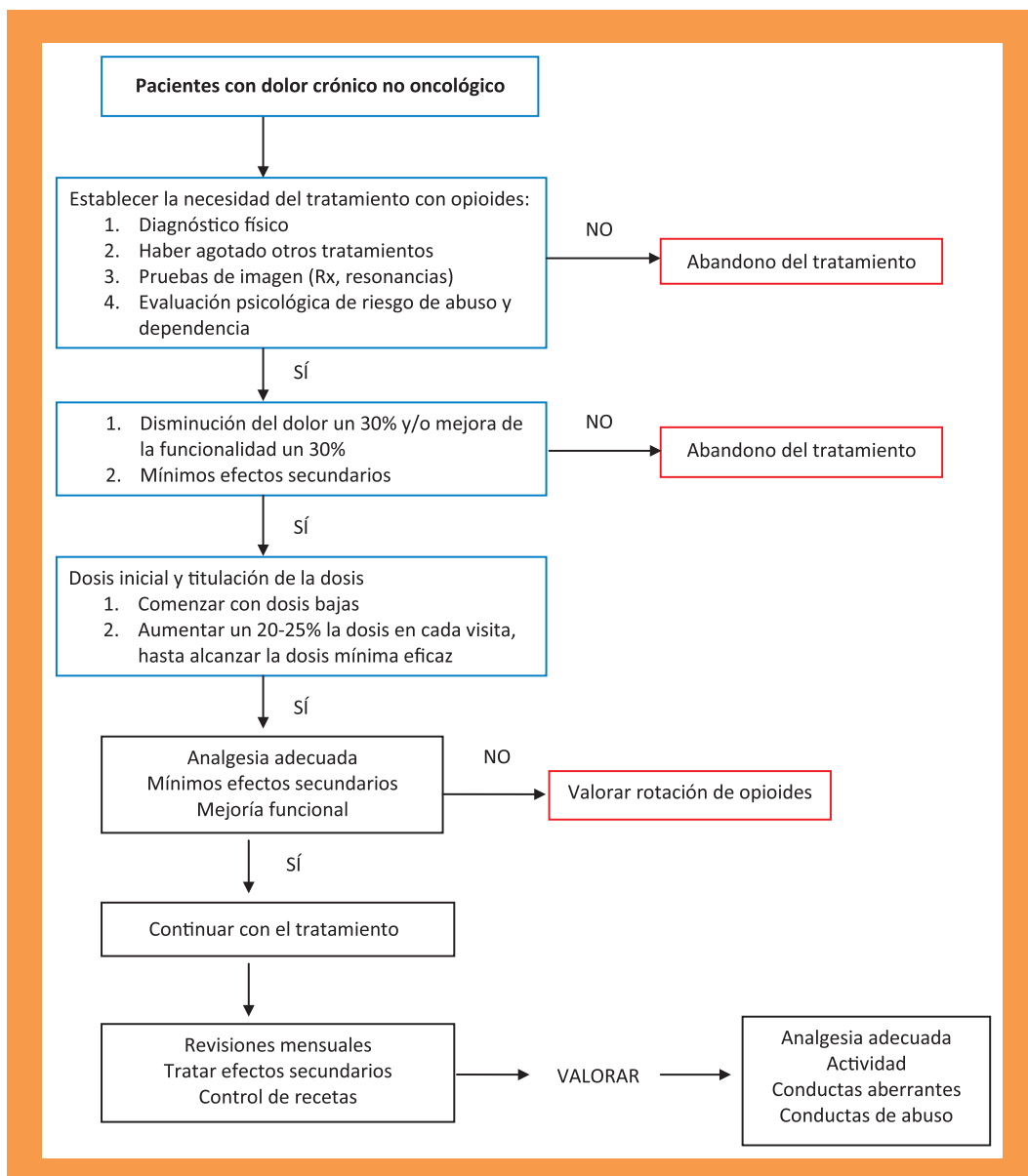
Tabla 7
Conversión de dosis entre opiáceos

Tratamiento previo	Con una dosis de:				
Morfina, oral (mg/d)	40 mg/d	80 mg/d	120 mg/d	160 mg/d	
Oxicodona, oral (mg/d)	20 mg/d	40 mg/d	60 mg/d	80 mg/d	
Oxicodona/Naloxona, oral (mg/d)	20/10 mg/d	40/20 mg/d	60/30 mg/d	80/40 mg/d	Una titulación de
Tramadol, oral (mg/d) ^a	200 mg/d	400 mg/d	–	–	hasta 2 x 250 mg/d
Hidromorfona oral (mg/d)	4 mg/d	8 mg/d	–	16 mg/d	es posible con
Fentanilo, transdérmico (µg/h)	12 µg/h	25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h	Tapentadol Retard
Buprenorfina, transdérmico (µg/h)	–	35 µg/h	52,5 µg/h	70 µg/h	
Tapentadol, oral (mg/d)	100 mg/d	200 mg/d	300 mg/d	400 mg/d	

^aLa recomendación para pacientes con tramadol en dosis < 400 mg/d es iniciar el tratamiento con Tapentadol Retard con 100 mg/d.

Fuente: Torres Morera LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. Rev Soc Esp Dolor 2011;18(5): 283-290.

Algoritmo de manejo del paciente con dolor no oncológico



NUEVA NORMATIVA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN DE OPIOIDES

Una de las principales trabas a la hora de recetar estupefacientes, era el hecho de precisar de una receta especial asociada a la receta normal del Sistema Nacional de Salud. La normativa en vigor hasta la fecha que regulaba las recetas, y sus requisitos especiales de prescripción y dispensación, de medicamentos estupefacientes se basaba en órdenes de 1935 "normas para la adquisición de estupefacientes por los farmacéuticos y para su dispensación por éstos" y de 1994 "por la que se regulan las recetas y los requisitos especiales de pres-

cripción y dispensación de estupefacientes para uso humano". La prescripción por tanto debía de ser doble, con un periodo de prescripción máximo de 60 días, y tan sólo con 30 recetas por talonario. Actualmente se distribuyen en nuestro país más de 1.300.000 recetas, por lo que era imprescindible la modernización de la misma y su adaptación a las actuales condiciones de prescripción existentes en el conjunto de los distintos servicios autonómicos de salud.

El 14 de diciembre de 2012 el Consejo de Ministros aprobó, en su reunión a propuesta del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, un Real Decreto (48) que simplifica la prescripción y dispensación de los medicamentos estupefacientes de uso humano. El objetivo es mejorar el acceso a los pacientes que los necesitan y, a la vez, rebajar la carga burocrática de los profesionales. Al mismo tiempo mantiene todos los controles necesarios para evitar el uso indebido gracias a la incorporación de las nuevas tecnologías en la prescripción, dispensación y vigilancia de los medicamentos estupefacientes.

Las principales novedades aprobadas son las siguientes:

1. El Decreto hará posible que, en el ámbito de la asistencia sanitaria pública, se requiera una sola receta, frente a las dos necesarias hasta ahora, rebajando la carga burocrática de los profesionales.
2. Se amplía la posibilidad de prescripción de estos medicamentos por un periodo de hasta tres meses, frente al actual de un mes, para mejorar el acceso en tratamientos prolongados. El máximo de envases será de 4 unidades.
3. Ampliación del nº de recetas por talonario: pasarán de 30 a 50 recetas.

CONCLUSIONES

La evidencia actual nos demuestra que los opioides pueden mejorar el dolor, la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes seleccionados con DCNO. Estos pacientes serían aquellos con DCNO, moderado o grave, que afecte significativamente a la funcionalidad o la calidad de vida, y que no responda a otras medidas terapéuticas. Antes de iniciar el tratamiento, es preciso realizar una buena historia clínica, que incluya la valoración del posible riesgo en el uso indebido de estos fármacos. Se debe realizar una correcta historia clínica que incluya la evaluación del dolor, de la funcionalidad y de alteraciones cognitivas, así como descartar patologías que puedan ser contraindicación para el empleo de opioides, e investigar posibles adicciones a fármacos. En los tratamientos a largo plazo se debe monitorizar a los pacientes para observar respuesta y detectar la aparición de conductas de abuso o dependencia. Si es preciso interrumpir el tratamiento, se debe realizar lentamente para evitar la

aparición del síndrome de abstinencia a opioides. En resumen, los médicos que tratan pacientes con DCNO de elevada intensidad y en cuyo criterio se deban prescribir estos fármacos tendrían que seguir las recomendaciones de correcto uso de opioides mayores con el fin de administrarlos y utilizarlos de una forma correcta y beneficiosa para el paciente. Está claro que la tolerancia y dependencia es inevitable con el uso de estos fármacos, pero esto no justifica no utilizarlos cuando sean necesarios. El uso de opioides mayores para el alivio del DCNO y para mejorar la vida de los pacientes que lo padecen es, por tanto, una alternativa totalmente legítima.

Bibliografía

- (1) World Health Organisation. Cancer pain relief, 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.
- (2) McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD006146. DOI: 10.1002/14651858. CD006146.pub2.
- (3) American Academy of Pain Medicine. Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain: a consensus document from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society, and the American Society of addiction Medicine. Glenview, IL, Chevy Chase, MD: American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, and American Society of Addiction Medicine; 2001.
- (4) Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, et al. Recommendation for using opioids in chronic non-cancer pain. Eur J Pain. 2003;7:381-6.
- (5) Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non cancer pain. J Pain. 2009;10:113-30.
- (6) Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMA. 2006;174:1589-94.
- (7) Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):006605.
- (8) Kalso E. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. Pain. 2004;112:372-380.
- (9) Nüesch E, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009(4):CD003115. DOI: 10.1002/14651858.
- (10) Papaleontoiu M, et al. Outcomes Associated with Opioids Use in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2010;58(7):1353-1369.
- (11) Rhodin A. The rise of opiophobia: is history a barrier to prescribing? J Pain Palliat Care Pharmacother. 2006;20:31-2.
- (12) Ripamonti C, Valle A, Peruselli C, Pessi MA, Prandi C. Project "Hospital without pain": analysis of the Italian situation before the law 38. Assist Inferm Ric. 2011;30:95-9.
- (13) Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science 1973;179:1011-4.
- (14) Evans CJ, Keith DE, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. Science. 1992;258:1952-5.
- (15) Wollemann M, Benyhe S, Simon J. The kappa-opioid receptor: evidence for the different subtypes. Life Sci. 1993;52:599-611.
- (16) Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. Mol Pharmacol. 1993;44:8-12.
- (17) Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD001547. DOI: 10.1002/14651858. CD001547.pub2.
- (18) Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet. 2004;43:879-923.
- (19) Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. Clin Drug Investig. 2010;30:711-38.
- (20) Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. Drug Alcohol Depend. 1999;57:7-22.
- (21) Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, Geller A, Senay EC, Woody GE, et al. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994-2004. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005;14:851-9.

- (22) Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician*. 2011;14:E103-17.
- (23) Portenoy RK, et al. Prevalence and Characteristics of Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients With Chronic Noncancer Pain. *The Journal of Pain* 2006;7(8):583-591.
24. Portenoy RK, et al. Fentanyl buccal tablet (FBT) for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin*. 2007;23: 223-233.
- (25) Tennant F, et al. The use of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate for Breakthrough Pain in severe, non-malignant chronic pain. *AJPM*. 2002;12: 130-135.
- (26) Simpson DM, et al. Fentanyl Buccal Tablet for the Relief of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Adult Patients with Chronic Neuropathic Pain: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Clinical Therapeutics*. 2007; 29(4):588-601.
- (27) Slatkin NE, et al. Fentanyl Buccal Tablet for Relief of Breakthrough Pain in Opioid-Tolerant Patients With Cancer-Related Chronic Pain. *The Journal of Supportive Oncology*. 2007;5:327-34.
- (28) Mercadante S. Managing breakthrough pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:244-9.
- (29) Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone-3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci*. 2001;69:409-20.
- (30) Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*. 2002;5:127-38.
- (31) Bruera, E, Pereira Y, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer*. 1996;78:852-7.
- (32) Evans DA, Mahgoub A, Sloan TP, Idle Jr, Smith RL. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet*. 1980;17:102-5.
- (33) Marcus AW, Ward AE, Smith DW. Methodology of monitored release of a new preparation: buprenorphine. *Br Med J*. 1979;2:163-5.
- (34) Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andrés J, Castellón R. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14: 367-80.
- (35) Rodríguez MJ. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España: Estudio STEP. *Rev Soc Esp Dolor*. 2013;13:525-32.
- (36) Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, Allan LG. A survey of chronic noncancer pain patients prescribed opioid analgesics. *Pain Med*. 2003;4:340-51.
- (37) A Consensus Statement From the American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. The Use of Opioids for the Treatment of Chronic Pain *Clin J Pain*. 1997;13:6-8.
- (38) Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. 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 Spring;8 Suppl A:3A-28A.
- (39) Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(3):(1)006146.
- (40) Watson CP, Watt-Watson J, Chipman M. The long-term safety and efficacy of opioids: a survey of 84 selected patients with intractable chronic non-cancer pain. *Pain Res Manag*. 2010;15:213-7.
- (41) Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2-guidance. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S67-116.

ACTUALIZACIONES

El Médico

(42) Kahan M, Srivastava A, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Midmer D. Opioids for managing chronic non-malignant pain: safe and effective prescribing. *Can Fam Physician*. 2006;52:1091-6.

(43) Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician*. 2008; 11:S133-S153.

(44) Martini L, Whistler JL. The role of mu opioid receptor desensitization and endocytosis in morphine tolerance and dependence. *Curr Opin Neurobiol*. 2007;17:556-64.

(45) Collier JK, Christrup LL, Somogyi AA. Role of active metabolites in the use of opioids. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:121-39.

(46) Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag*. 2008;4:123-30.

(47) Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer*. 1999;86:1856-66.

(48) Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2012/12/29/pdfs/BOE-A-2012-15711.pdf>

Falsos mitos en el uso de opioides

El consumo de sustancias con efectos psicotrópicos, entre ellas los opioides, ha sido una constante en la cultura humana, y ha ido pareja al desarrollo evolutivo de las distintas civilizaciones. La alteración de la percepción de la realidad constituye una acción del hombre dirigida a tratar de conocer y explicar el funcionamiento del universo, bien mediante rituales chamánicos, o adivinatorios y festivos, que eran controlados por la comunidad.

Fuera de estos usos recreacionales o religiosos, los opioides constituyen el analgésico más potente del arsenal terapéutico del que disponemos, y en este sentido, debe ser utilizado con precaución, pero con decisión, para controlar el dolor crónico de diferentes etiologías, que condiciona y limita la vida de los pacientes tanto física, como social y laboralmente, y que lleva a estados de depresión reactiva crónica que terminan perpetuando el dolor.

El concepto de OPIOFOBIA fue acuñado por John Morgan, farmacólogo, recogiendo sus experiencias académicas en la Universidad de Nueva York (1983), donde los alumnos no aplicaban posteriormente los tratamientos por miedo a los efectos secundarios de la morfina, principalmente la depresión respiratoria y la adicción. La opiofobia describe el fenómeno por el cual existe entre los profesionales sanitarios un miedo injustificado a la utilización de los opioides, así como entre los pacientes el miedo a ser tratado con ellos, debido a los problemas de abuso y dependencia a que se suelen asociar, así como de depresión respiratoria. La opiofobia hace finalmente que se administren dosis inferiores a las requeridas por el paciente, y se produzca un fenómeno de infradosificación, que lleva a una mala analgesia y a una contribución a la cronificación del dolor.

John Bonica, en el primer tratado de dolor publicado en 1953 señalaba entre las causas de dolor crónico rebelde el miedo que tenían tanto los pacientes como los profesionales sanitarios al uso de estos fármacos.

Entre los mitos de los opioides, que complican y dificultan la atención de los pacientes con dolor podemos destacar:

- 1. La morfina por vía oral no es eficaz.** Precisamente la vía oral es la vía de administración de fármacos recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La disponibilidad de los fármacos varía de unos pacientes a otros, siendo necesaria por tanto una titulación individualizada.
- 2. Los opioides causan depresión respiratoria.** En situaciones de dolor crónico de moderada-elevada intensidad este fenómeno es excep-

cional, aún en presencia de patología concomitante que, por ejemplo, afecte a la vía aérea (enfermedad pulmonar obstructiva crónica –EPOC– tipo enfisema avanzado con oxigenoterapia domiciliaria). De hecho, los opioides se utilizan como tratamiento de la disnea en el paciente terminal, así como en la enfermedad respiratoria crónica severa.

- 3. Los opioides son sólo para enfermos terminales.** Los opioides se utilizan en función de la intensidad del dolor del paciente y no en relación a la patología o momento evolutivo de la enfermedad el paciente. Así, en caso de referir el paciente una intensidad del dolor medida por la Escala Visual Analógica (EVA) a partir de 7/10 se iniciará tratamiento con analgésicos opioides así como analgésicos de primer escalón, asociados o no a coadyuvantes según el tipo de dolor manifestado por el paciente. Por el mismo motivo, los opioides son útiles tanto en el dolor oncológico como en el dolor no oncológico, ya sea nociceptivo (somático o visceral) o neuropático (siempre va a existir respuesta en este tipo de dolor con los analgésicos opioides, aunque siempre requieran de otros analgésicos más específicos para este tipo de dolor como los anticomiciales o los antidepresivos). Actualmente se utiliza como referencia en la titulación de analgésicos el llamado “Ascensor Terapéutico”, basado en la Escalera Analgésica de la OMS, el cual permite pasar directamente del primer escalón terapéutico al tercer escalón terapéutico si la intensidad del dolor referida por el paciente es igual o mayor de 7 según la EAV.
- 4. Los opioides hay que utilizarlos como último recurso.** El uso de opioides no depende de la supervivencia del paciente sino de la intensidad del dolor manifestada por el mismo, algo que recalcaremos repetidamente.
- 5. Los opioides producen euforia.** Los opioides actúan sobre centros del placer a nivel cerebral, lo que contribuye a la sensación de bienestar que va asociada a la analgesia. Ello es muy apreciado por los pacientes ya que puede considerarse que además de aliviar el dolor, alivia el sufrimiento.
- 6. Los efectos secundarios de los opioides restringen su utilización como analgésicos.** Los efectos secundarios derivados de los opioides actúan en diferentes sistemas (digestivo, cardiovascular, sistema nervioso), pero muchos de ellos presentan un fenómeno de tolerancia durante su uso, a excepción del estreñimiento. En pacientes susceptibles pueden tratarse dichos efectos secundarios con medicación; para evitar o atenuar el estreñimiento (efecto secundario del que no se desarrolla tolerancia) se debe prescribir un laxante o bien selec-

cionar un opioide con un perfil muy reducido de dicho efecto adverso (oxiconona/naloxona); para evitar las náuseas y/o vómitos se recomienda prescribir fármacos antieméticos (metoclopramida) durante los primeros días de tratamiento del opioide. Para contrarrestar estos efectos secundarios también puede llevarse a cabo una rotación del tipo de opioide o vía de administración. Todo ello con el fin de beneficiar al paciente y evitar la suspensión definitiva de un tratamiento que controla de forma satisfactoria el dolor.

7. Los opioides producen adicción. La adicción es posible pero poco probable si se pautan adecuadamente. Sólo una minoría de los pacientes con dolor crónico está en alto riesgo de desarrollar problemas de adicciones. Veremos las diferencias que existen entre los conceptos de adicción, dependencia física o psíquica y tolerancia.

8. La retirada de un opioide produce siempre un síndrome de abstinencia. El uso médico de los opioides apenas genera síndrome de abstinencia, ya que el adecuado control de la pauta de dosis descendente por parte del personal médico, con una reducción lenta (cada 3 a 5 días), habitualmente a la inversa de la pauta ascendente inicial, hace que el paciente no manifieste problemas con la retirada del fármaco cuando ya no se requiere.

ADICCIÓN, DEPENDENCIA, TOLERANCIA Y PSEUDOADICCIÓN

Los pacientes con una historia de abuso de sustancias manifiestan una falta de afrontamiento y adaptación a situaciones adversas, lo que se traduce respecto a su enfermedad en una excesiva expresión de su sintomatología. Los promedios de adicción de pacientes con dolor crónico son dispares, debido fundamentalmente al uso de diferentes criterios para definir adicción y los diversos tipos de dolor crónico. Un estudio de 1992 (Fishbain D, Rosomoff H. Drug abuse, dependence and addiction in chronic pain patients, Clin J Pain) determinó un promedio de abuso de drogas, dependencia y adicciones entre los pacientes con dolor de 3,2 a 18%, el cual se corresponde al estimado para la población general. Un estudio que determinó la prevalencia de la adicción en 125 pacientes con dolor crónico, el 70% consumían analgésicos opioides, y de éstos el 10% respondieron a los criterios del DSM IV para abuso de sustancias o dependencia a las mismas, y sólo el 12% fueron diagnosticados de abuso de sustancias. De esta manera, podemos concluir que solo una minoría de los pacientes con dolor crónico está en alto riesgo de desarrollar proble-

mas de adicciones, considerando a la población entera de pacientes con dolor crónico. Los perfiles de uso prolongado de analgésicos opioides en pacientes con cáncer, quemados o con dolor postoperatorio, demuestran que si bien son comunes la tolerancia y la dependencia física, la adicción entendida como la dependencia psicológica y abuso de drogas es rara y casi nunca se presenta en individuos sin antecedentes.

Así, la presencia de adicción a opioides en la población de pacientes que los utilizan con fines analgésicos no es mayor a la de la población general, no aumentando el riesgo de adicción durante su uso.

La **adicción** es un trastorno biopsicosocial en el que existe dependencia psicológica a un fármaco, preocupación por asegurarse su disponibilidad, consumo a pesar del daño que ocasiona, uso para fines no médicos y elevada incidencia de recidiva. En términos más precisos, la adicción supone una ENFERMEDAD NEUROBIOLÓGICA CRÓNICA PRIMARIA, cuyo desarrollo y manifestaciones se hallan bajo la influencia de factores genéticos, psicosociales y ambientales (definición aceptada por la *American Academy of Pain Medicine*, la *American Pain Society* y la *American Society of Addiction Medicine*). Sus cinco características principales son: enfermedad crónica, control deficiente, uso compulsivo, uso continuado a pesar del daño y ansia por consumir. La adicción, a diferencia de la tolerancia y de la dependencia física, no es un efecto farmacológico predecible, sino que representa una reacción adversa idiosincrásica y crónica en individuos biológica y psicosocialmente vulnerables.

En la pseudoadicción, que veremos más adelante, el paciente demanda una mayor dosis de analgésico motivado por un aumento de la intensidad del dolor o dosis inadecuada del analgésico; lo que está necesitando es un esquema adecuado de tratamiento analgésico.

Entre los factores desencadenantes de la adicción y la pseudoadicción podemos considerar:

- La prescripción de dosis infraterapéuticas.
- La evolución de la enfermedad crónica puede desencadenar en el paciente un estado emocional de ansiedad o depresión, que disminuyan el umbral doloroso.
- Los niveles plasmáticos fluctuantes de los fármacos pueden desarrollar un síndrome de abstinencia, así como ansiedad y síntomas somáticos. Todo ello puede contribuir a crear un estado de fobia a nuevos ataques de dolor, con la consiguiente administración continua de fármacos para evitarlo.

Los opioides actúan sobre el sistema de recompensa mesolímbico. El sistema límbico, con sus conexiones con el sistema nervioso autónomo y su control

del sistema endocrino, puede influir en el comportamiento emocional, que incluye reacciones de miedo, enojo y las emociones asociadas con la conducta sexual, así como las respuestas viscerales que acompañan a estas emociones. Las características de personalidad vulnerables al uso recreativo de los opioides son: características de aislamiento (retraimiento), inestabilidad emocional (ansiedad, depresión, furia), impulsividad (hostilidad y agresividad), nivel de autoestima bajo.

En resumen, la incidencia de adicción se sitúa por debajo del 1% en pacientes con dolor crónico, y se encuentra en relación con abuso de alcohol y otras sustancias, entre las que se encuentran los antidepresivos y ansiolíticos. También se considera un factor de riesgo los rasgos patológicos de personalidad y los trastornos psiquiátricos.

La **dependencia física** es un estado de adaptación que se manifiesta en forma de un síndrome de abstinencia específico para una clase de fármaco y que pueden presentarse por el cese brusco de la medicación, rápida reducción de dosis, disminución del nivel sanguíneo del fármaco y/o administración de un antagonista. LA DEPENDENCIA FÍSICA NO DEFINE EN SI MISMA LA ADICCIÓN, ni es exclusiva de los opioides. La terminología de "dependencia psicológica" se utiliza en referencia a la adicción.

La **tolerancia** es un estado de adaptación en el que la exposición a un fármaco induce cambios que dan lugar a la disminución de uno o más efectos del fármaco a lo largo del tiempo. No es un efecto exclusivo de los opioides. LA APARICIÓN DE TOLERANCIA NO DEFINE EN SÍ MISMA LA ADICCIÓN. El concepto de tolerancia supone un fenómeno de atenuación de la potencia de una droga, ya sea como consecuencia de su administración crónica o repetitiva, ya sea como producto de su administración aguda, generalmente en altas dosis en infusión, con variable latencia de aparición. Se ha caracterizado por una disminución de la intensidad y/o duración de la respuesta a un opioide, siempre y cuando la concentración de la misma en plasma o biofase se mantenga constante. Podemos distinguir diferentes tipos de tolerancia:

1. Tolerancia innata. Falta o disminución de la sensibilidad a un opioide, genéticamente determinada, que se observa desde su primera administración.
2. Tolerancia adquirida.
 - a. Farmacocinética: absorción deficiente o rápida excreción ("pseudotolerancia"), o por alteraciones en la distribución o por rápida biotransformación (tolerancia farmacocinética verdadera).
 - b. Farmacodinámica: cambios adaptativos dentro de los sistemas afec-

tados por el opioide a nivel celular de los tejidos blancos (hiporregulación de receptores).

- c. Aprendida: reducción del efecto de un opioide como resultado de mecanismos compensatorios que son aprendidos. Un tipo especial es la tolerancia conductual: aquélla que se desarrolla como destreza a través de la continua repetición de intentos por lograr una función, en estados de leve a moderada intoxicación.
3. Tolerancia aguda. Se asocia con la administración intravenosa o intratecal en infusión continua de opioides de corta duración, a altas dosis, durante períodos más o menos prolongados. No parece estar asociado a la potencia del opioide. Se vincula con la HIPERALGESIA TARDÍA, caracterizada por la ocurrencia de sensibilización central, con reducción del umbral del dolor y expansión de los campos perceptivos. La tolerancia aguda puede prolongarse en el tiempo más allá de la duración de la administración del opioide, generando una "opioide resistencia".
4. Tolerancia crónica. Se trata de un fenómeno de tolerancia farmacodinámico, tiempo y dosis-dependiente y receptor-específica. Hay tres patrones, tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos:
 - a. Escalada rápida de la dosis, asociado a un aumento del dolor, de la ansiedad o de ambos.
 - b. Dosificación estable con opioides por semanas o meses, sin grandes variaciones de la dosis.
 - c. Discontinuación de la droga opioide con efectiva terapia analgésica por coadyuvancia con bloqueos neurolíticos, procedimientos neuroquirúrgicos u otras técnicas.

Portenoy diferencia entre la tolerancia crónica y la disminución de la analgesia en el empleo clínico de opioides:

- a. Aumento de la actividad de las vías nociceptivas:
 - i. Aumento de la actividad de los nociceptores periféricos por factores mecánicos (crecimiento tumoral), bioquímicos (inflamación) o procesos neuropáticos periféricos (formación de neuromas).
 - ii. Aumento de la activación de las vías nociceptivas centrales por procesos neuropáticos centrales.
- b. Fenómenos psicológicos:
 - i. Distrés psicológico (ansiedad, depresión).
 - ii. Cambios del estado cognitivo que alteran la percepción o el reporte del dolor (delirio).
 - iii. Conductas dolorosas condicionales, independientes de la droga.
- c. Tolerancia verdadera.

La **pseudoadicción** se utiliza para describir conductas del paciente que pueden desarrollarse cuando el dolor no está bien tratado. Los pacientes pueden exagerar sus síntomas en un intento por obtener medicación suficiente para el alivio del dolor o pueden simplemente manifestar su malestar y reservar los medicamentos para momentos de dolor intenso. Tales conductas son interpretadas por el médico como signos de adicción y dan lugar a recorte de la medicación. Esto conduce a un círculo vicioso en el que el paciente exige más y más fármacos para aliviar el dolor y el médico prescribe cada vez menos, debido al miedo a la adicción.

Cuando nos encontramos ante un paciente que utiliza dosis cada vez más altas de los opioides prescritos y solicita recetas antes de lo previsto, debemos plantearnos:

- a. Empeoramiento de la enfermedad subyacente. Es la causa más frecuente de escalada de dosis en pacientes con dolor causado por cáncer.
- b. Tolerancia. Ya descrita.
- c. Desviación del fármaco. Es posible que personas distintas de aquellas a las que se ha prescrito el fármaco estén tomándolo.
- d. Adicción.

Se pueden enumerar las siguientes “banderas rojas” para la detección de conductas con riesgo de adicción:

- Aumento de dosis en corto tiempo.
- No acudir a las citas.
- Manejo de las dosis por los propios pacientes.
- Pérdida o robo de las recetas.
- Consumo incontrolado.
- Consumo de otras sustancias estupefacientes o alcohol.
- Visitas frecuentes a urgencias o a otros centros.
- Machacar fórmulas retard.
- Inyección de fórmulas orales.
- Acumulación de recetas.
- Alergia o intolerancia a los demás fármacos.
- El opiáceo es el único fármaco que le quita el dolor.
- Falsificación o manipulación de recetas.
- Venta de recetas.

Los puntos fundamentales para obtener un buen control analgésico con un adecuado cumplimiento terapéutico podemos resumirlos en:

- Médicos formados en dolor.

- Historia clínica con antecedentes personales y psiquiátricos, así como tratamientos farmacológicos en curso o realizados y dosis.
- Diagnóstico de la patología dolorosa.
- Una adecuada valoración psicológica con detección de psicopatologías.
- Uso de dosis individuales teniendo en cuenta el tipo de paciente, perfil de interacciones y tipo de dolor.
- Utilizar medicaciones adyuvantes.
- Utilizar fórmulas de liberación sostenida a intervalos regulares.
- Profilaxis de los efectos adversos desde el inicio del tratamiento en pacientes susceptibles.
- Evitar fórmulas de liberación rápida, incluso en dolor irruptivo, de forma crónica, solo en dolor muy severo y muy justificado.
- Rotación de opioides si sospecha de tolerancia.
- Vía oral preferentemente.
- Reducir dosis o suspender el tratamiento en períodos de mejoría o desaparición del dolor.
- Suspender el tratamiento en caso de no cumplimiento por parte del paciente.

ASPECTOS LEGALES DE LOS OPIOIDES

En el siglo XX los gobiernos reconocieron los peligros del consumo y del tráfico de opioides, entre ellos el opio, morfina y heroína. La preocupación en este sentido, especialmente por el comercio de opio en China y Filipinas, indujo a gobiernos de todo el mundo a unirse y establecer controles sobre el creciente desvío de narcóticos para su uso ilegal. Estudios llevados a cabo sobre adictos en las décadas de 1950 y 1960 parecían demostrar que muchos de ellos habían tenido su primer contacto con los opioides a través de prescripciones por una enfermedad dolorosa. Esta constatación fue incorrectamente extrapolada, hasta llegar a sugerirse que el tratamiento médico era causa frecuente de drogadicción.

El Consejo Internacional de Control de Narcóticos (INCB, *International Narcotics Control Board*) es una rama con sede en Viena del Programa Internacional para el Control de Drogas de Naciones Unidas. Este organismo realiza un seguimiento de la aplicación del tratado internacional de la Convención Única sobre Estupefacientes. En un estudio de 65 gobiernos realizado por el INCB, el impedimento referido con mayor frecuencia en relación con el uso médico de opioides fue la preocupación por una posible drogadicción. El siguien-

te aspecto referido con mayor frecuencia fue la insuficiente preparación de los profesionales de la asistencia sanitaria.

Las cinco listas dentro de las cuáles se clasifican todos los opioides y fármacos regulados por la *Federal Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act* son los siguientes:

Lista I. Fármacos con un elevado potencial de uso ilegal y uso médico no aceptado.

Lista II. Fármacos con un elevado potencial de uso ilegal e intensa probabilidad de producir dependencia física o psíquica. Ejemplos de sustancias son: morfina, codeína, hidromorfona, metadona, cocaína, oxicodona.

Lista III. Fármacos con riesgo de uso ilegal, que sin embargo es menor que los fármacos incluidos en las listas I y II. Ejemplos de estos fármacos son aquéllos que contienen cantidades limitadas de algunos opioides.

Lista IV. Fármacos con bajo potencial de uso ilegal que dan lugar a una dependencia física o psicológica limitada en comparación con los fármacos de la lista III. Un ejemplo es el diazepam.

Lista V. Fármacos susceptibles de uso ilegal, pero en menor medida que los fármacos de la lista IV. Ejemplos son los antidiarreicos.

En España, con la publicación del nuevo Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario, se actualiza, tras casi 20 años de vigencia, la anterior normativa que regulaba la receta especial de estupefacientes a través de la orden de mayo de 1994. Además de una actualización a las nuevas tecnologías y realidades del sistema nacional de salud, se adapta la receta de estupefacientes a la prescripción en el ámbito privado de la sanidad y, se regula por primera vez la receta de estupefacientes en el ámbito veterinario. Todo ello facilita al médico la posibilidad de efectuar de manera eficaz un tratamiento mediante analgésicos opioides del dolor crónico.

Con la llegada de esta norma se observan las siguientes novedades:

- La receta oficial de estupefacientes en versión papel adquiere un carácter autonómico, de manera que si un profesional dispone de estas recetas y pasa a trabajar para un servicio de salud o en una organización sanitaria de otra comunidad autónoma, devolverá el talonario que tuviese en uso al colegio oficial correspondiente o a la entidad que se lo hubiese facilitado.
- Las declaraciones semestrales y trimestrales de movimientos que venían realizando los diferentes servicios farmacéuticos, se reconvierten en una declaración anual de movimientos que deberán ser enviadas a las

autoridades de las comunidades autónomas en la forma que éstas establezcan.

- El médico podrá hacer enmiendas o tachaduras en una receta en papel, siempre que la salve con una nueva firma.
- Se procede a actualizar los vales de estupefacientes que emiten a sus proveedores los diferentes servicios de farmacia, así como las órdenes de dispensación intrahospitalaria de estupefacientes.
- Los talones de recetas especiales de estupefacientes tendrán 50 recetas, en lugar de las 30 que contenían anteriormente.
- Los talonarios de recetas especiales de estupefacientes tendrán una numeración única para todo el territorio nacional, independientemente de la administración emisora de las recetas.
- Cada receta de estupefacientes podrá abarcar el tratamiento de un paciente hasta tres meses, en lugar de los 30 días de la anterior normativa, y un máximo de 4 envases.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Targin 5 mg/2,5 mg comprimidos de liberación prolongada. Targin 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada. Targin 20 mg/10 mg comprimidos de liberación prolongada. Targin 40 mg/20 mg comprimidos de liberación prolongada. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** (Targin 5 mg/2,5 mg). Cada comprimido de liberación prolongada contiene 5 mg de oxiconona clorhidrato, equivalentes a 4,5 mg de oxiconona. 2,73 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 2,5 mg de naloxona clorhidrato y a 2,25 mg de naloxona. (Targin 10 mg/5 mg). Cada comprimido de liberación prolongada contiene 10 mg de oxiconona clorhidrato, equivalentes a 9,0 mg de oxiconona. 5,45 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 5,0 mg de naloxona clorhidrato y a 4,5 mg de naloxona. (Targin 20 mg/10 mg). Cada comprimido de liberación prolongada contiene 20 mg de oxiconona clorhidrato, equivalentes a 18,0 mg de oxiconona. 10,9 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 10,0 mg de naloxona clorhidrato y a 9,0 mg de naloxona. (Targin 40 mg/20 mg). Cada comprimido de liberación prolongada contiene 40 mg de oxiconona clorhidrato, equivalentes a 36,0 mg de oxiconona. 21,8 mg de naloxona clorhidrato dihidrato equivalen a 20,0 mg de naloxona clorhidrato y a 18,0 mg de naloxona. Excipientes con efecto conocido. (Targin 5 mg/2,5 mg) cada comprimido contiene 68,17 mg de lactosa anhidra. (Targin 10 mg/5 mg) cada comprimido contiene 61,04 mg de lactosa anhidra. (Targin 20 mg/10 mg) cada comprimido contiene 51,78 mg de lactosa anhidra. (Targin 40 mg/20 mg) cada comprimido contiene 103,55 mg de lactosa anhidra.. Para consultar la lista completa de excipientes ver lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido de liberación prolongada. (Targin 5 mg/2,5 mg). Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color azul, con "OXN" marcado en una cara y "5" en la otra. (Targin 10 mg/5 mg). Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color blanco, con "OXN" marcado en una cara y "10" en la otra. (Targin 20 mg/40 mg). Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color rosa, con "OXN" marcado en una cara y "20" en la otra. (Targin 40 mg/20 mg). Comprimidos recubiertos con película, oblongos y de color amarillo, con "OXN" marcado en una cara y "40" en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Dolor intenso, que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides. El antagonista opioide naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la oxiconona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino. Targin está indicado en adultos. **Posología y forma de administración.**

Posología. La eficacia analgésica de Targin es equivalente a la de las formulaciones de oxiconona clorhidrato de liberación prolongada. La dosis debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual del paciente. Salvo que se prescriba de otro modo, Targin debe administrarse de la forma siguiente: *Adultos.* La dosis inicial habitual para un paciente no tratado previamente con opioides es de 10 mg/5 mg de oxiconona clorhidrato/naloxona clorhidrato cada 12 horas. Los pacientes que ya estén recibiendo tratamiento con opioides podrán iniciar el tratamiento recibiendo dosis mayores de Targin en función de su experiencia previa con opioides. Targin 5 mg/2,5 mg se propone como dosis para titulación cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual. La dosis diaria máxima de Targin es de 80 mg de oxiconona clorhidrato y de 40 mg de naloxona clorhidrato. Para pacientes que requieran dosis mayores de Targin, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar oxiconona clorhidrato de liberación prolongada de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de oxiconona clorhidrato de liberación prolongada es de 400 mg. Si se administra de forma adicional oxiconona clorhidrato, puede verse modificado el efecto beneficioso de naloxona clorhidrato sobre la función intestinal. Si se suspende el tratamiento con Targin y se empieza a recibir otro opioide, puede producirse un empeoramiento de la función intestinal. Algunos pacientes que reciben Targin siguiendo una pauta habitual, pueden necesitar para el dolor irruptivo analgésicos de liberación inmediata como medicación de "rescate". Targin es una formulación de liberación prolongada, y por tanto no está diseñada para el tratamiento del dolor irruptivo. Para el tratamiento del dolor irruptivo, una sola dosis de "medicación de rescate" consistirá en aproximadamente una sexta parte de la dosis diaria equivalente de oxiconona clorhidrato. La necesidad de más de dos dosis de "rescate" al día suele ser indicación de necesidad de aumento de la dosis de Targin. Este ajuste debe hacerse cada 1 o 2 días en etapas de 5 mg/2,5 mg dos veces al día o, en caso necesario, de 10 mg/5 mg de oxiconona clorhidrato/naloxona clorhidrato, hasta alcanzar una dosis estable. El objetivo es establecer una dosis específica para el paciente, administrada dos veces al día, que mantenga una analgesia adecuada con la menor dosis de rescate posible, mientras se necesite tratamiento analgésico. Targin se administra dos veces al día a una determinada dosis de acuerdo a una pauta de administración fija. Aunque la administración simétrica (la misma dosis por las mañanas que por las noches) en un esquema de tiempo fijo cada 12 horas es apropiada para la mayoría de los pacientes, algunos pacientes, dependiendo de la situación individual del dolor, pueden beneficiarse de una administración asimétrica, adaptada a su tipo de dolor. En general se elegirá la dosis analgésica mínima eficaz. Si se trata de un dolor de origen no maligno, la administración de dosis diarias de hasta 40 mg/20 mg de oxiconona clorhidrato/naloxona clorhidrato suelen ser suficientes, pero pueden ser necesarias dosis superiores. Para dosis no administrables con alguna presentación, están disponibles otras presentaciones de este medicamento. *Población pediátrica.* No se ha establecido la seguridad y eficacia de Targin en niños menores de 18 años. No se dispone de datos. *Pacientes de edad avanzada.* La posología debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad del paciente, como en los adultos más jóvenes. *Pacientes con insuficiencia hepática.* En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia hepática aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxiconona y de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxiconona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia hepática todavía no se conoce. Targin debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Targin está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección Contraindicaciones). *Pacientes con insuficiencia renal.* En un estudio clínico se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia renal aumentaban las concentraciones plasmáticas de oxiconona y de naloxona. Las concentraciones de naloxona se vieron más afectadas que las de oxiconona. La relevancia clínica de una exposición relativamente alta de naloxona en pacientes con insuficiencia renal todavía no se conoce. Targin debe ser administrado con precaución a pacientes con insuficiencia renal (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Forma de administración.** Vía oral. Targin se administra dos veces al día a la dosis establecida, con una pauta fija de tiempo de administración. Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos, con líquido suficiente. Targin debe tragarse entero, sin romperlo ni masticarlo.

Duración del tratamiento. Targin no debe administrarse durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si fuera necesario un tratamiento analgésico prolongado por la naturaleza y la intensidad de la enfermedad, es necesario realizar un minucioso control periódico para establecer si el paciente requiere más tratamiento y en qué medida lo necesita. Cuando el paciente ya no precise opioides, puede ser aconsejable reducir la dosis progresivamente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Cualquier circunstancia en la que estén contraindicados los opioides. • Depresión respiratoria grave, con hipoxia o hipercapnia, • Enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave, • Cor pulmonale, • Asma bronquial grave, • Ileo paralítico no inducido por opioides, • Insuficiencia hepática moderada a grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** El principal riesgo del exceso de opioides es la depresión respiratoria. Hay que tener precaución cuando se administra Targin a pacientes de edad avanzada o débiles, pacientes con ileo paralítico inducido por opioides, pacientes que presentan un deterioro grave de la función pulmonar, mixedema, hipotiroidismo, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal), psicosis tóxica, colestitis, hipertrofia de próstata, alcoholismo, delirium tremens, pancreatitis, hipotensión, hipertensión, enfermedades cardiovasculares pre-existentes, traumatismo craneoencefálico (por el riesgo de aumento de la presión intracraneal), trastorno epiléptico o predisposición a las convulsiones, y pacientes que reciben IMAO. También debe tenerse precaución al administrar Targin a pacientes con insuficiencia hepática o renal leve. En el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, es particularmente necesaria una vigilancia médica estricta. Se puede considerar que un posible efecto de la naloxona es la diarrea. En pacientes tratados con dosis elevadas de opioides durante periodos prolongados, el cambio a Targin puede provocar síntomas de abstinencia inicialmente. Estos pacientes pueden necesitar atención específica. Targin no es adecuado para el tratamiento de los síntomas de abstinencia. Durante la administración a largo plazo, el paciente puede desarrollar tolerancia al medicamento y necesitar dosis superiores para mantener el efecto analgésico deseado. La administración crónica de Targin puede producir dependencia física. Si se suspende el tratamiento de forma repentina, pueden aparecer síntomas de abstinencia. Si deja de ser necesario el tratamiento con Targin, es aconsejable reducir la dosis diaria de manera progresiva para evitar el síndrome de abstinencia. Existe la posibilidad de experimentar dependencia psicológica (adicción) de los analgésicos opioides incluyendo Targin. Targin debe utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso del alcohol o de drogas. El perfil del abuso de oxiconona sola es similar al de otros agonistas opioides potentes. Para no alterar la característica de liberación prolongada de los comprimidos, deben tomarse enteros, sin romperlos, masticarlos ni triturarlos. Romper, masticar o triturar los comprimidos de liberación prolongada para su ingestión, conduce a una liberación más rápida de los principios activos pudiéndose absorber una dosis de oxiconona potencialmente mortal (ver sección Sobredosis). El uso concomitante de Targin y alcohol puede aumentar la reacciones adversas de Targin, se debe evitar el uso concomitante. No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de Targin en niños y adolescentes menores de 18 años. Por eso no se recomienda su utilización en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de experiencia clínica en pacientes con cáncer asociado a carcinomatosis peritoneal o con síndrome suboclusivo en estadios avanzados de cánceres digestivos y pélvicos. Por eso no se recomienda utilizar Targin en esta población. No se recomienda administrar Targin en el pre-operatorio ni en las 12 a 24 horas siguientes a la cirugía. El momento exacto de inicio del tratamiento con Targin después de una intervención quirúrgica depende del tipo y la magnitud de la intervención, del procedimiento anestésico elegido, de los demás medicamentos que reciba el paciente y de su estado concreto, por lo que es necesaria una minuciosa evaluación del riesgo y el beneficio en cada paciente. Se desaconseja totalmente cualquier abuso de Targin por drogadicción. Si personas con dependencia de agonistas opioides (como la heroína, la morfina o la metadona) realizan mal uso de Targin por vía parenteral, intranasal u oral, cabe esperar que se produzcan intensos síntomas de abstinencia (por la característica de naloxona de antagonismo del receptor de opioides) o que aumenten los síntomas de abstinencia ya presentes (ver sección Sobredosis). Targin se compone de una matriz de polímero doble, prevista para su empleo sólo por vía oral. Si se administran inyecciones parenterales abusivas de los componentes del comprimido de liberación prolongada (sobre todo el talco), cabe esperar que produzcan necrosis tisular local y granulomas pulmonares u otros efectos adversos graves y potencialmente mortales. La matriz vacía del comprimido de liberación prolongada puede ser visible en las heces. El uso de Targin puede dar resultados positivos en los controles de dopaje. El uso de Targin como dopante puede poner en peligro la salud. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros**

medicamentos y otras formas de interacción. Las sustancias que tienen un efecto depresor del SNC (otros opioides, sedantes, hipnóticos, antidepresivos, fenotiazinas, neuróticos, antihistamínicos y antieméticos) pueden potenciar el efecto depresor del SNC (p.ej., depresión respiratoria) de Targin. El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de Targin, se debe evitar el uso concomitante. En personas tratadas simultáneamente con oxiconona y anticoagulantes cumarínicos, se han observado variaciones clínicamente relevantes del cociente internacional normalizado (CIN, INR o valor de Quick) en ambos sentidos. Oxiconona se metaboliza principalmente siguiendo la ruta del CYP3A4 y parcialmente siguiendo la ruta del CYP2D6. Las actividades de estas vías metabólicas pueden ser inhibidas o inducidas por varios medicamentos administrados conjuntamente o por elementos de la dieta. De acuerdo a esto puede ser necesario un ajuste de las dosis de Targin. Inhibidores del CYP3A4, tales como los antibióticos macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina, telitromicina), agentes antifúngicos azoles (ej. ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol), inhibidores de la proteasa (ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir), cimetidina y el zumo de pomelo pueden causar un descenso del aclaramiento de la oxiconona que podría producir un aumento de las concentraciones de oxiconona en plasma. Puede ser necesario una reducción de la dosis de Targin y por lo tanto una retitulación. Inductores del CYP3A4, como la rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan, pueden inducir el metabolismo de la oxiconona y provocar un aumento del aclaramiento del medicamento, dando como resultado un descenso de las concentraciones de oxiconona en plasma. Se aconseja utilizarlo con precaución y también puede ser necesaria una titulación adicional para alcanzar un nivel adecuado de control del dolor. Teóricamente, los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina y quinidina, pueden causar descenso del aclaramiento de oxiconona, lo cual puede producir un incremento de las concentraciones de oxiconona en plasma. La administración concomitante con inhibidores de CYP2D6 tuvo un efecto insignificante en la eliminación de oxiconona y tampoco tuvo influencia en los efectos farmacodinámicos de la oxiconona. Los estudios sobre metabolismo *in vitro* indican que no cabe esperar que se produzcan interacciones clínicamente relevantes entre oxiconona y naloxona. La probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre paracetamol, ácido acetilsalicílico o naltrexona y la combinación de oxiconona y naloxona en concentraciones terapéuticas es mínima. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay datos suficientes sobre la utilización de Targin en mujeres embarazadas y durante el parto. Los escasos datos sobre el uso de oxiconona durante el embarazo en seres humanos no ponen de manifiesto que aumente el riesgo de anomalías congénitas. No se dispone de datos clínicos suficientes sobre embarazos expuestos a naloxona. No obstante, la exposición sistémica de la mujer a naloxona tras el uso de Targin es relativamente baja. Oxiconona y naloxona atraviesan la placenta. No se han realizado estudios sobre la combinación de oxiconona y naloxona en animales. En los estudios realizados en animales a los que se administró oxiconona o naloxona por separado no han puesto de manifiesto efectos teratogénicos ni embriotóxicos. La administración prolongada de oxiconona durante el embarazo puede producir síntomas de abstinencia en el recién nacido. Si se administra durante el parto, oxiconona puede causar depresión respiratoria en el recién nacido. Targin sólo se utilizará en el embarazo si las ventajas superan los posibles riesgos para el feto o el recién nacido. **Lactancia.** Oxiconona pasa a la leche materna. La proporción entre la concentración de oxiconona en leche y plasma es de 3,4:1, por lo que se pueden producir efectos en el lactante. No se conoce si naloxona pasa a la leche materna. Sin embargo, las concentraciones sistémicas de naloxona que se alcanzan tras el uso de Targin son muy bajas. No se puede descartar el riesgo para el lactante, sobre todo si la madre recibe dosis múltiples de Targin. Se suspenderá la lactancia durante el tratamiento con Targin. **Fertilidad.** No se dispone de datos referentes a fertilidad. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Targin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos depresores del SNC. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman Targin, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada. Los pacientes estabilizados con una dosis específica no se verán limitados necesariamente. Por lo tanto, los pacientes deben consultar con su médico si se les permite conducir o utilizar máquinas. **Reacciones adversas.** Las siguientes frecuencias sirven de base para evaluar las reacciones adversas: Muy frecuentes (≥ 1/10). Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10). Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100). Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). Muy raras (< 1/10.000). Desconocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy Raros	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Reducción o pérdida del apetito				
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Inquietud, pensamiento anómalo, ansiedad, confusión, depresión, nerviosismo			Euforia, alucinaciones, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, cefalea, somnolencia	Convulsiones ¹ , trastorno de la atención, trastorno del habla, síncope, temblor			Parestesia, sedación
Trastornos oculares		Problemas visuales			
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo				
Trastornos cardíacos		Angina de pecho ² , palpitaciones	Taquicardia		
Trastornos vasculares	Rubor	Descenso de la presión arterial, aumento de la presión arterial			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, rinorrea, tos	Bostezos		Depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, vómitos, náuseas, flatulencia	Distensión abdominal	Trastornos dentales		Eructos
Trastornos hepatobiliares		Elevación de las enzimas hepáticas, cólico biliar			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Disfunción eréctil
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, reacción cutánea, hiperhidrosis				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares, fasciculaciones, mialgias			
Trastornos renales y urinarios		Micción imperiosa			Retención de orina
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastornos asténicos	Síndrome de abstinencia al fármaco, dolor torácico, escalofríos, malestar, dolor, edema periférico, pérdida de peso	Aumento de peso		
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesiones por accidentes			

¹ particularmente en personas que presentan trastornos epilépticos o predisposición a las convulsiones.

² sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria.

Se conocen las siguientes reacciones adversas adicionales para el principio activo oxycodona clorhidrato: Debido a sus propiedades farmacológicas, oxycodona clorhidrato puede producir depresión respiratoria, miosis, espasmo bronquial y espasmos de músculos no estriados, así como supresión del reflejo de la tos.

Sistema MEDRA de clasificación	Frecuentes	Poco frecuentes	Raros	Muy Raros	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones			Herpes simple		
Trastornos del sistema inmunológico					Respuestas anafilácticas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación	Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Alteración del estado de ánimo y cambio de personalidad, disminución de la actividad, hiperactividad psicomotora	Agitación, trastornos de la percepción (p.ej., desrealización), reducción de la libido, dependencia farmacológica			
Trastornos del sistema nervioso		Dificultad para concentrarse, migraña, disgeusia, hipertonia, contracciones musculares involuntarias, hipoestesia, coordinación anómala			
Trastornos del oído y del laberinto		Deterioro de la audición			
Trastornos vasculares		Vasodilatación			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disfonía			
Trastornos gastrointestinales	Hipo	Disfagia, íleo úlcera bucal, estomatitis	Melena, hemorragia gingival		
Trastornos hepatobiliares					Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sequedad de la piel	Urticaria		
Trastornos renales y urinarios	Disuria				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama					Amenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Edema, sed, tolerancia al fármaco			

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Website: www.notificaram.es.

Sobredosis. *Síntomas de intoxicación.* En función de los antecedentes del paciente, la sobredosis de Targin puede ponerse de manifiesto bien por síntomas producidos por oxycodona (agonista del receptor de opioides) o por naloxona (antagonista del receptor de opioides). Los síntomas de la sobredosis por oxycodona son miosis, depresión respiratoria, somnolencia que evoluciona a estupor, flacidez de la musculatura esquelética, bradicardia e hipotensión. En casos más graves se puede producir coma, edema pulmonar no cardiogénico e insuficiencia circulatoria, que pueden conducir a la muerte del paciente. Es improbable que la sobredosis de naloxona sola produzca síntomas. *Tratamiento de la intoxicación.* El tratamiento del síndrome de abstinencia por sobredosis de naloxona debe ser sintomático, manteniendo al paciente en estricta observación. Los síntomas clínicos indicativos de sobredosis de oxycodona pueden tratarse mediante la administración de antagonistas de opioides (p.ej., naloxona clorhidrato 0,4 a 2 mg por vía intravenosa). Se debe repetir la administración cada 2 o 3 minutos, en función de las necesidades clínicas. También se puede administrar una infusión de 2 mg de naloxona clorhidrato en 500 ml de cloruro sódico al 0,9% o de dextrosa al 5% (0,004 mg de naloxona/ml). La velocidad de la infusión se adaptará a las dosis en bolo administradas previamente y a la respuesta del paciente. Hay que considerar la posibilidad de realizar un lavado gástrico. Se utilizarán las medidas de sostén (ventilación artificial, oxígeno, vasopresores e infusiones de líquidos) que se consideren necesarias para combatir el shock circulatorio que acompaña a la sobredosis. Puede ser necesario un masaje cardíaco o la desfibrilación en caso de parada cardíaca o de arritmia. Si es necesario, se utilizará ventilación asistida. Se mantendrá el metabolismo de los líquidos y de los electrolitos. **DATOS FARMACÉUTICOS.****Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: Etilcelulosa, alcohol estearílico, lactosa monohidrato, talco, estearato de magnesio. {Targin 5 mg/2,5 mg} Hidroxipropilcelulosa. {Targin 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg} Povidona K30. **Recubrimiento del comprimido:** Poli(vinilalcohol), dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, talco. {Targin 5 mg/2,5 mg} Laca de aluminio FCF azul brillante (E133). {Targin 20/10 mg}Óxido de hierro rojo (E172). {Targin 40 mg/20 mg} Óxido de hierro amarillo (E172). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez** Blísteres de policloruro de vinilo/aluminio: 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a una temperatura superior a 25 °C. {Targin 5 mg/2,5 mg} Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **Naturaleza y contenido del envase.** Blíster de lámina de policloruro de vinilo (PVC)/aluminio. 56 comprimidos de liberación prolongada. **Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará con arreglo a la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Mundipharma Pharmaceuticals, S.L.. Bahía de Pollensa, 11. 28042 Madrid. Teléf: 91 3821870. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Targin 5 mg/2,5 mg Nº de registro: 71.127. Targin 10 mg/5 mg Nº de registro: 71.124. Targin 20 mg/10 mg Nº de registro: 71.125. Targin 40 mg/20 mg Nº de registro: 71.126. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: Targin 5 mg/2,5 mg, Targin 10 mg/5 mg, Targin 20 mg/10 mg: 04 /mayo/ 2010. Targin 40 mg/20 mg: 26 /abril /2010. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero 2014. **PRESENTACIÓN Y PRECIO.** Targin 5 mg/2,5 mg, envase de 56 comprimidos de liberación prolongada, C.N. 667988 - P.V.P. IVA 26,44€. Targin 10 mg/5 mg, envase de 56 comprimidos de liberación prolongada, C.N. 667951 - P.V.P. IVA 52,89€. Targin 20 mg/10 mg envase de 56 comprimidos de liberación prolongada, C.N. 654783 - P.V.P. IVA 99,24€. Targin 40 mg/20 mg, envase de 56 comprimidos de liberación prolongada, C.N. 667969 - P.V.P. IVA 160,50€. **CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica de estupefacientes. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **ANTES DE PRESCRIBIR CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA.**

®: TARGIN es una marca registrada.

Mundipharma Pharmaceuticals, S.L. C/ Bahía de Pollensa, 11 - 28042 Madrid

TARGIN[®]

Oxicodona /Naloxona



Bibliografía: 1. Ficha técnica de TARGIN[®]. 2. Wirz S et al. Pain Clin 2005; 17(4): 367-76.

