

ÍNDICE*. GUÍA CLÍNICA

MANEJO DE OPIOIDES POTENTES

| | | |
|-------------|---|----|
| O.3 | Mecanismo de Actuación. Tipos de Opioides | |
| | <i>Receptores Opioides</i> | 28 |
| | <i>Tolerancia Opioides</i> | 30 |
| | <i>Tipos de Opioides Potentes</i> | 32 |
| O.4 | Manejo de Opioides Potentes | |
| | <i>Efectos adversos de los opioides</i> | 34 |
| O.5 | Morfina | |
| | <i>Farmacología. Efectos Adversos [...]</i> | 38 |
| O.6 | Fentanilo | |
| | <i>Farmacología. Efectos Adversos [...]</i> | 44 |
| O.7 | Metadona | |
| | <i>Farmacología. Efectos Adversos [...]</i> | 52 |
| O.8 | Oxicodona | |
| | <i>Farmacología. Efectos Adversos [...]</i> | 58 |
| O.9 | Buprenorfina | |
| | <i>Farmacología. Efectos Adversos [...]</i> | 62 |
| O.10 | Hidromorfona | |
| | <i>Farmacología. Efectos Adversos [...]</i> | 66 |
| O.11 | Dolor Irruptivo | |
| | <i>Definición. Clasificación. Dosis. Titulación</i> | 70 |
| O.12 | Pérdida de la Vía Oral | |
| | <i>Pérdida de la Vía Oral</i> | 76 |
| O.13 | Cambio de Opioides | |
| | <i>Cambio de Opioides</i> | 82 |

* Índice de búsqueda avanzada

MANEJO DE OPIOIDES POTENTES PARA EL DOLOR POR CÁNCER EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TERMINAL

PROGRAMA REGIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS

GUÍA CLÍNICA

manejo de opioides potentes

para el dolor por cáncer en pacientes con enfermedad terminal



PROGRAMA REGIONAL DE CUIDADOS PALIATIVOS

Título

Guía Clínica. Manejo de Opioides potentes para el dolor por cáncer en pacientes con enfermedad terminal

Autores (elaboración)

*Raúl Sánchez Posada
M^ª Paz Varillas López*

Autores (grupo revisor)

*Miguel Ángel Cuervo Pinna; Miguel Ángel Sánchez Correas; Teresa Alonso Ruiz;
Patricia Hernández García; Teresa Galea Martín; M^ª del Pilar Ruiz Máquez; M^ª Eulalia
Alonso Prado; Paloma Encinas Martínez*

Autores (grupo nominal)

Rafael Mota Vargas; María Solano Pallero

Edita

*Observatorio Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura
(Junta de Extremadura, Servicio Extremeño de Salud - FundeSalud)*

Depósito Legal CC-000953-2011

Ejemplares 3.000

Edición Septiembre 2011

Proyecto Gráfico

asimplevista, creatividad editorial

Jesús Burgos Berzosa

jesusburgosberzosa@gmail.com

Imprime

Artes Gráficas Batanero S.L.

www.agbatanero.com

“Este proyecto ha sido financiado a cargo de los fondos para las estrategias 2011 del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad que fueron aprobados en el CISNS de fecha 02.06.2011, como apoyo a la implementación a la estrategia: Cuidados Paliativos y Proceso Final de la Vida”.



JUNTA DE EXTREMADURA
Consejería de Sanidad y Dependencia



MANEJO DE OPIOIDES POTENTES PARA EL DOLOR
POR CÁNCER EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TERMINAL

PRIMERA RE-EDICIÓN

**Autores.
Responsables
Elaboración**

Raúl Sánchez Posada

*Médico del Equipo de Cuidados Paliativos de Coria
(Cáceres)*

M^a Paz Varillas López

*Médico del Equipo de Cuidados Paliativos de Plasencia
(Cáceres)*

**Grupo
Corrector**

Miguel Ángel Cuervo Pinna

Médico del Equipo de Cuidados Paliativos de Badajoz

Miguel Ángel Sánchez Correas

Médico del Equipo de Cuidados Paliativos de Badajoz

Teresa Alonso Ruiz

Médico del Equipo de Cuidados Paliativos de Cáceres

Patricia Hernández García

Médico del Equipo de Cuidados Paliativos de Mérida

Teresa Galea Martín

Enfermera del Equipo de Cuidados Paliativos de Mérida

María del Pilar Ruiz Márquez

*Enfermera del Equipo de Cuidados Paliativos de Zafra -
Llerena*

María Eulalia Alonso Prado

*Enfermera del Equipo de Cuidados Paliativos de Don Benito -
Villanueva*

PRIMERA RE-EDICIÓN

Paloma Encinas Martínez

*Psicóloga del Equipo de Cuidados Paliativos de Zafra -
Llerena*

**Grupo Nominal
de Apoyo**

Rafael Mota Vargas

*Coordinador del Programa Regional de Cuidados Paliativos
de Extremadura*

María Solano Pallero

*Técnico de Investigación y gestión de proyectos del Obser-
vatorio Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura*

**Declaración
de Intereses**

*“Este proyecto ha sido financiado a cargo de los fon-
dos para las estrategias 2011 del Ministerio de
Sanidad, Política Social e Igualdad que fueron apro-
bados en el CISNS de fecha 02.06.2011, como apoyo
a la implementación a la estrategia: Cuidados
Paliativos y Proceso Final de la Vida”.*

ÍNDICE

| | | |
|----|------------|---|
| 12 | 0.0 | Introducción |
| 16 | 0.1 | Alcance y Objetivos |
| 20 | 0.2 | Material y Método |
| 28 | 0.3 | Mecanismo de Actuación. Tipos de Opioides |
| 28 | | Receptores Opioides |
| 30 | | Tolerancia Opiode |
| 32 | | Tipos de Opioides Potentes |
| 34 | 0.4 | Manejo de Opioides Potentes |
| 34 | | Efectos adversos de los opioides |
| 38 | 0.5 | Morfina |
| | | Farmacología. Efectos adversos. |
| | | Indicaciones. Inicio de Administración. |
| | | Titulación y Dosis. Presentaciones disponibles. |
| 44 | 0.6 | Fentanilo |
| | | Farmacología. Efectos adversos. |
| | | Indicaciones. Inicio de Administración. |
| | | Titulación y Dosis. Presentaciones disponibles. |

ÍNDICE

| | | |
|----|-------------|---|
| 52 | 0.7 | Metadona |
| | | Farmacología. Efectos adversos. |
| | | Indicaciones. Inicio de Administración. |
| | | Titulación y Dosis. Presentaciones disponibles. |
| 58 | 0.8 | Oxicodona |
| | | Farmacología. Efectos adversos. |
| | | Indicaciones. Inicio de Administración. |
| | | Titulación y Dosis. Presentaciones disponibles. |
| 62 | 0.9 | Buprenorfina |
| | | Farmacología. Efectos adversos. |
| | | Indicaciones. Inicio de Administración. |
| | | Titulación y Dosis. Presentaciones disponibles. |
| 66 | 0.10 | Hidromorfona |
| | | Farmacología. Efectos adversos. |
| | | Indicaciones. Inicio de Administración. |
| | | Titulación y Dosis. Presentaciones disponibles. |
| 70 | 0.11 | Dolor Irruptivo |
| | | Definición. Clasificación. Dosis. Titulación |

ÍNDICE

| | |
|-----|------------------------------------|
| 76 | 0.12 Pérdida de la Vía Oral |
| 76 | Vía Subcutánea |
| 78 | Vía Transdérmica |
| 78 | Vía Intravenosa |
| 82 | 0.13 Cambio de Opioides |
| 83 | ... de Morfina a Metadona |
| 85 | ... de Morfina a Fentanilo |
| 86 | ... de Morfina a Oxycodona |
| 86 | ... de Morfina a Buprenorfina |
| 86 | ... de Morfina a Hidromorfona |
| 87 | ... de Fentanilo a Morfina |
| 87 | ... de Fentanilo a Metadona |
| 88 | ... de Fentanilo a Huprenorfina |
| 88 | ... de Metadona a Otros Opioides |
| 89 | ... de Oxycodona a Morfina |
| 92 | 0.14 Bibliografía |
| 118 | 0.15 Notas |

0.0

INTRODUCCIÓN

S.0 INTRODUCCIÓN

En Europa un tercio de la población padecerá cáncer y en torno al 50% de los pacientes diagnosticados fallecerá a causa de él. El cáncer se ha convertido en la primera causa de muerte en España en la población general, representando el 25% de todas las defunciones¹.

Según la *International Association for the Study of Pain* (IASP) el dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o que se describe como provocada por esa lesión². El dolor es uno de los principales síntomas que van a presentar los enfermos de cáncer, de tal forma que hasta un 80% presentarán algún tipo de dolor a lo largo de su enfermedad³, y seguramente sea necesario el uso de opioides para su control. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece unas recomendaciones para el manejo del dolor por cáncer basadas en escalones analgésicos secuenciales. Cada escalón asocia un determinado grupo de fármacos a una intensidad de dolor situando los opioides potentes en el tercer escalón como indicación para el manejo del dolor moderado-severo⁴. Actualmente se avala la posibilidad de iniciar tratamiento con opioides potentes en pacientes con dolor por cáncer terminal con intensidad leve-moderada sin necesidad de pasar por el primer o segundo escalón, obteniendo mejores resultados en control analgésico y en cuanto a satisfacción^{5,6}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define los Cuidados Paliativos como aquellos que están dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias afectados por problemas asociados a enfermedades que amenacen su vida, a través del alivio del sufrimiento por medio de una rápida identificación e impecable valoración y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales. Esto se debe aplicar tan pronto como sea posible en el curso de enfermedades crónicas y finalmente fatales⁷.

S.0 INTRODUCCIÓN

Además, en varios estudios sobre calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado se pone de manifiesto que, si se dan las condiciones adecuadas, hasta el 67% de los enfermos preferirían morir en su domicilio^{8,9}.

Por todo esto nos parece fundamental el desarrollo de esta guía sobre el manejo del dolor en pacientes con cáncer avanzado, susceptibles de recibir cuidados paliativos tanto en el hospital como en su domicilio, para el apoyo de todos los profesionales que les aportan cuidados a lo largo de su enfermedad.

Desde la publicación de la primera edición de la guía “Manejo de opioides potentes para el dolor por cáncer en enfermos en situación terminal” han pasado dos años y el grupo de trabajo TRAPALEX (Tratamientos en Cuidados Paliativos de Extremadura) se planteó la necesidad de realizar una revisión de la evidencia científica para actualizar su contenido.

0.1

ALCANCE
Y OBJETIVOS

2. Aumentar el conocimiento de los opioides potentes entre los profesionales sanitarios.

El desarrollo de estos objetivos se llevó a cabo mediante la respuesta a las siguientes cuestiones clínicas:

¿Cómo es la actuación de los distintos opioides potentes?

¿De qué opioides disponemos para el manejo del dolor por cáncer?

¿Qué características farmacocinéticas y farmacodinámicas tienen?

¿Cuáles son los principales efectos secundarios que presentan?

¿Cuándo está indicado cada uno de ellos?

¿Cómo se inicia el tratamiento y cómo se titula la dosis?

¿Qué presentaciones hay disponibles?

¿Cómo manejamos la pérdida de la vía oral en un paciente que toma opioides?

¿Cómo cambiamos un opiode potente por otro?

¿Qué fuentes de información pueden consultarse?

En esta reedición el principal objetivo es “actualizar los conocimientos en el manejo de los opioides potentes para poder mantener los objetivos marcados en la primera edición”.

¿Quién elabora la guía?

La elaboración de esta guía está promovida y ejecutada en el seno del Grupo de Tratamientos del Programa Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura (TRAPALEx) del Servicio Extremeño de Salud (SES). Dicho grupo de trabajo está compuesto, de manera multidisciplinar, por profesionales de todos los equipos de cuidados paliativos del SES, cuyo principal objetivo es seleccionar y difundir la mejor evidencia disponible con la finalidad de que ésta sea aplicada en el manejo de los pacientes en fase terminal y sus familiares de forma uniforme en toda la región.

Previamente, este mismo grupo, ha elaborado otras guías dentro del campo de los Cuidados Paliativos: “Seguimiento del duelo en cuidados paliativos”, “Sedación en cuidados paliativos” y “Uso y recomendaciones de la vía subcutánea en cuidados paliativos”.

¿Con qué criterios de calidad se ha elaborado la guía?

Los criterios de calidad se realizan siguiendo la metodología AGREE (*The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version*). Se encuentra disponible en: <http://www.agreecollaboration.org/instrument/>.

Objetivos

Para la elaboración de la primera edición de esta guía nos planteamos los siguientes objetivos principales:

1. Mejorar el control del dolor moderado-severo en pacientes con cáncer.

Población diana

Esta guía está enfocada al manejo del dolor crónico por cáncer en enfermos con enfermedad avanzada subsidiarios de recibir cuidados paliativos. Se excluye el manejo del dolor agudo y crónico en patologías benignas.

Partiendo de la experiencia en el seguimiento de enfermos en situación terminal por parte de los profesionales que elaboran esta guía, se tienen en cuenta para su desarrollo las necesidades y expectativas de los pacientes y sus familiares.

Población a la que va dirigida

Esta guía está especialmente dirigida a médicos y enfermeras de atención primaria y atención hospitalaria con responsabilidad frecuente en el manejo de síntomas de pacientes en fase terminal. Dado que la mayor parte del tiempo los pacientes se encuentran en sus domicilios, su utilidad es particularmente relevante en el tratamiento domiciliario, por lo que es un objetivo fundamental la difusión de este texto entre los profesionales de los centros de salud.

De la aplicación de los principios y recomendaciones de esta guía, se benefician especialmente los pacientes, que obtendrán mayor control sintomático con mejor calidad de vida, y los cuidadores, que recibirán consejo profesional y podrán formar parte de esta forma en la atención a sus familiares.

0.2

MATERIAL
Y MÉTODO

Para la elaboración de la primera edición de esta guía se pusieron en marcha **3 estrategias**:

1.- En primer lugar el grupo redactor, con apoyo del personal de investigación del Observatorio Regional de Cuidados Paliativos, realizó una búsqueda bibliográfica de artículos, protocolos, reco-mendaciones y otros documentos de referencia. Asignó niveles de recomendación a los documentos encontrados y revisó y seleccionó las publicaciones más relevantes. Así se elaboró un primer borrador del texto de la guía.

2.- En segundo lugar, el grupo nominal validó cada fuente de información y documentos seleccionados.

3.- En tercer lugar, un grupo corrector, constituido por el Grupo de Tratamientos del Programa Regional de Cuidados Paliativos, realizó una segunda revisión, aportando las opiniones y correcciones oportunas.

En la revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en diferentes fuentes de datos. Esta búsqueda se enfoca a la recogida de la información relativa a fármacos y su uso en el dolor por cáncer en pacientes con enfermedad terminal.

Se revisaron artículos originales y revisiones sistemáticas más relevantes en diferentes fuentes de información electrónicas primarias.

- Medline (Pubmed)

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>)

- ISI Web of Knowledge

(<http://www.accesowok.fecyt.es>)

- Biblioteca Cochrane

(<http://www.update-software.com/Clibplus/Clibplus.asp>)

- Shaare Zedek Cancer Pain

(<http://kp-hadassah.org.il/chernydb/>)

- Dialnet

(<http://dialnet.unirioja.es/>)

- Índice Médico Español de las Bases de Datos CSIC

(http://bddoc.csic.es:8080/inicioBuscarSimple.html?tabla=docu&bd=IME&estado_formulario=show)

Además se revisaron otras guías de práctica clínica y recomendaciones específicas en el manejo del dolor por cáncer, opioides y cuidados paliativos. Las fuentes de información consultadas fueron:

- National Guideline Clearinghouse

(<http://www.guideline.gov/>)

- TripDatabase

(<http://www.tripdatabase.com/index.html>)

- Pubgle

(<http://www.pubgle.com/buscar.htm>)

- National Institute for Health and Clinical Excellence NICE

(<http://www.nice.org.uk/>)

- Guía Salud. Guías de práctica clínica del SNS.

(<http://www.guiasalud.es/home.asp>)

Se establecieron los términos y criterios de búsqueda científica que ayudaron a identificar los documentos mediante la combinación de palabras clave.

“Palliative Care” [MeSH] OR
 “TerminalCare” [MeSH] OR
 “Hospice Care” [MeSH] OR
 “Hospices” [MeSH] OR
 “end of life”

AND

Cáncer Pain
 Opioids
 Pharmacokinetics
 Pharmacodynamics
 Management
 Switching OR rotation

Los términos se combinan con:

- *Morphine*
- *Fentanyl*
- *Methadone*
- *Oxycodone*
- *Buprenorphine*
- *Hydromorphone*

Se realizó además una revisión manual de la literatura, en libros específicos de Cuidados Paliativos y guiones de revistas no indexadas (*Medicina Paliativa, European Journal of Palliative Care y Progress in palliative care, años 2001-2008*).

Se revisó todo aquel tipo de documentación caracterizada como literatura gris (informes de investigación, documentos de trabajo, con-

gresos, jornadas, reuniones...). Las fuente de consulta fueron:

- **ISI Proceedings (ISI Web of Knowledge)**

(<http://www.accesowok.fecyt.es>)

- **Caresearch**

(<http://www.caresearch.com.au/caresearch/Default.aspx>)

- **Banco de archivos de la SECPAL**

(<http://www.secpal.com/index.php>)

Se seleccionaron principalmente los artículos con la mayor solidez científica posible de acuerdo a la clasificación de niveles de evidencia de la agencia de política sanitaria e investigación (Agency for Health Policy and Research), de los Estados Unidos (**tabla 0**). Estas recomendaciones han sido usadas previamente en España en Cuidados Paliativos.

Se estableció un método cualitativo para la redacción y toma de decisiones de la guía por el que se elaboraron tres grupos de trabajo:

1.- Conformación del Grupo redactor

Responsables de la redacción de las recomendaciones derivadas de la revisión. Responsables de la elaboración de la Guía. Constituido por 2 médicos del Programa Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura (España).

2.- Conformación del Grupo Nominal

Se establecieron reuniones para discutir recomendaciones.

Responsables de realizar una evaluación y revisión externa. Constituido por los 2 médicos del grupo redactor, 1 Médico Coordinador de los Equipos de cuidados paliativos, 1 Responsable en Investigación del Observatorio Regional de Cuidados Paliativos de Extremadura.

3.- Conformación del Grupo corrector final

Constituido por el Grupo de Tratamientos del Programa Regional de Cuidados Paliativos. Encargado de las recomendaciones sobre las búsquedas de la literatura. Encargado de la revisión final de la Guía.

Para la reedición de esta guía se establece:

1.- Los dos autores responsables de la elaboración de la primera edición realizan una búsqueda bibliográfica para actualizar los conocimientos y elaboran un borrador inicial.

2.- Los miembros del Grupo de Tratamientos de Extremadura (TRAPALEx) se encargan de revisar el borrador y hacer aportaciones que, tras ser validadas, pasan a formar parte de este.

3.- Desde el ORCPEX se facilita la obtención de literatura científica, se gestiona el proceso de edición y se establece un plan de difusión consensuado con TRAPALEX.

Para la revisión bibliográfica se realiza una búsqueda sistemática en las mismas bases de datos utilizadas en la primera edición, con los mismos criterios y términos de búsqueda limitados a los 3 últimos años (2008-marzo 2011) y añadiendo los términos “breakthrough pain” y “naloxone”. Además se realiza búsqueda manual.

CATEGORÍA DE LAS EVIDENCIAS Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN PROPUESTOS POR LA AGENCY FOR HEALTH POLICY AND RESEARCH (EE.UU.)

A.- Se requiere al menos un estudio aleatorizado controlado como parte de la literatura de buena calidad y consistente que apoya esa recomendación en particular (niveles de evidencia IA y IB).

B.- Se requiere la disponibilidad de estudios clínicos correctamente realizados, pero no estudios clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación (niveles de evidencia IIA, IIB y III).

C.- Se requieren evidencias obtenidas de informes o dictámenes de comités de expertos y/o de las experiencias clínicas de autoridades respetadas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables de buena calidad (nivel de evidencia IV).

CATEGORÍA DE EVIDENCIAS

- IA** Evidencias de meta-análisis de estudios aleatorizados controlados.
- IB** Evidencias de al menos un estudio aleatorizado controlado.
- IIA** Evidencias de al menos un estudio controlado sin aleatorización.
- IIB** Evidencias de al menos otro tipo de estudio cuasi-experimental.
- III** Evidencias de estudios descriptivos no experimentales, como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles.
- IV** Evidencias de informes o dictámenes de comités de expertos o de las experiencias clínicas de autoridades respetadas o de ambas fuentes

LEYENDAS PARA EVIDENCIAS EN LAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- *** *Revisiones sistemáticas y meta-análisis. Estudios aleatorizados controlados.*
- ** *Otros estudios no randomizados, cuasi-experimentales, descriptivos (comparativos, correlación), casos-control, cohortes.*
- * *Informes o dictámenes de comités de expertos o de las experiencias clínicas de autoridades respetadas.*
- *Capítulo de libro.*
- > *Guías clínicas, otros documentos.*

Tabla 0. Categoría de las evidencias y grados de recomendación propuestos por la Agency for Health Policy and Research (EE.UU.)

0.3

MECANISMO
DE ACTUACIÓN Y
TIPOS DE OPIOIDES

0.3 MECANISMO DE ACTUACIÓN. TIPOS DE OPIOIDES

28

1. Receptores Opioides

Los analgésicos opioides realizan su acción analgésica mediante su unión a una serie de receptores que se encuentran distribuidos por la anatomía en distintas concentraciones, dependiendo del tipo de receptor, denominados receptores opioides (RO). Se localizan en las membranas plasmáticas de células neuronales y no neuronales a nivel pre, post y extrasináptico. En el sistema nervioso central están localizados en el asta dorsal de la médula, caudado-putamen o tálamo, en el sistema nervioso periférico en los ganglios de las raíces dorsales, terminaciones sensoriales y simpáticas, plexos mientérico y submucoso del intestino y a nivel extraneuronal en las células del sistema inmune, médula suprarrenal, glándulas exocrinas, endotelio vascular o en el músculo liso^{10,11,12}.

Se han identificado varios tipos receptores opioides: mu (μ), delta (δ), kappa (κ) y ORL-1.

Los más conocidos son los receptores μ , δ y κ . A pesar que el receptor opioide ORL-1 es similar a los otros RO, los péptidos opioides convencionales tienen baja afinidad por él. Además se han identificado diferentes subtipos de receptores μ , con diferente distribución a nivel espinal y supraespinal¹³. Cualquier agonista de estos receptores provoca analgesia, pero son los receptores μ los más numerosos y, por esto, los agonistas μ son los que consiguen una mayor intensidad analgésica. Dependiendo de la mayor afinidad de cada opioide por uno u otro receptor, y teniendo en cuenta su relevancia para la práctica clínica, los podemos clasificar en¹⁴:

- **Agonistas puros:** Opioides agonistas exclusivos y totales sobre receptores μ con máxima actividad intrínseca. El principal repre-

0.3 MECANISMO DE ACTUACIÓN. TIPOS DE OPIOIDES

29

sentante es la *morfina*, incluyendo también *metadona*, *fentanilo* y *oxycodona* entre otros.

- **Agonistas-antagonistas mixtos:** Opioides con acción agonista sobre receptores κ y antagonista o agonista parcial sobre receptores μ , como la *pentazocina*

- **Agonistas parciales:** Su acción es agonista parcial de receptores μ , por lo que su actividad intrínseca es inferior a la máxima y por tanto no podrán alcanzar el efecto de un agonista puro y tendrán efecto techo terapéutico. Además si se administra junto a un agonista puro podría desplazarlo y manifestar cierto antagonismo. En este grupo se incluye la *buprenorfina*.

- **Antagonistas puros:** Presentan afinidad por todos los tipos de receptores opioides pero carecen de actividad intrínseca. Son la *naloxona* y la *naltrexona*.

La eficacia de los distintos opioides varía entre pacientes. Esta variación interindividual está determinada por el metabolismo de los fármacos, su paso a través de la barrera hematoencefálica, posibles alteraciones genéticas, los distintos subtipos de receptores opioides, y la actuación de un mismo opioide sobre varios receptores¹⁵.

0.3 MECANISMO DE ACTUACIÓN. TIPOS DE OPIOIDES

30

2. Tolerancia Opiode

La tolerancia es la disminución del efecto de un fármaco tras su administración de forma aguda o crónica. En pacientes tratados de forma crónica con opioides se ha observado una disminución de la analgesia tras estar un periodo de tiempo con la misma dosis, lo que obliga a utilizar dosis progresivamente mayores para conseguir el mismo efecto analgésico. A este proceso lo denominamos tolerancia opiode¹⁶. Los mecanismos por los que se establece la tolerancia no están claros, aunque parece que se produce tanto a nivel celular, por modificaciones en los RO, como a nivel de las sinapsis neuronales, aumentando la liberación de neurotransmisores y la excitabilidad neuronal provocando, entre otros mecanismos, la activación de otro tipo de receptores: los N-Metil D-Aspartato (NMDA)¹⁰.

La tolerancia no se produce solamente para el efecto analgésico sino que afecta igualmente a los efectos adversos. Esto es debido a que los receptores opioides tienen diferente afinidad por cada opiode y, por tanto, una distinta respuesta a la analgesia y al desarrollo de efectos secundarios¹⁷. Además, cada opiode tiene igualmente distinta afinidad a diferentes niveles del receptor. Esta variabilidad en la respuesta del receptor a los distintos opioides se debe a la tolerancia cruzada incompleta entre opioides¹⁸. Como hemos comentado, el receptor NMDA se ha relacionado con el desarrollo de tolerancia, de tal forma que su bloqueo puede ser efectivo para controlarla¹⁹.

Los efectos adversos que aparecen con las escaladas de dosis están igualmente relacionados con la tolerancia, siendo la rotación opiode el principal mecanismo para corregirlos²⁰. Basándose en el efecto tolerancia²¹, algunos estudios presentan buenos resultados añadiendo un segundo opiode a dosis bajas en pacientes con escaladas

0.3 MECANISMO DE ACTUACIÓN. TIPOS DE OPIOIDES

31

rápidas de opioides (incremento mayor del 100% en la última semana) y mal control analgésico²².

0.3 MECANISMO DE ACTUACIÓN. TIPOS DE OPIOIDES

32

3. Tipos de opioides potentes

Actualmente están disponibles en España **6 opioides potentes usados en el tratamiento del dolor por cáncer, en diversas formulaciones y presentaciones**. Otros opioides como *Remifentanilo* o *Alfentanilo*, al ser de uso casi exclusivo en anestesia, no están incluidos en esta guía. Incluimos a los siguientes:

- **Morfina**
- **Fentanilo**
- **Oxicodona**
- **Metadona**
- **Buprenorfina**
- **Hidromorfona**

Las características, indicaciones y presentaciones de cada uno las exponemos a continuación.

0.4

MANEJO DE LOS
OPIOIDES POTENTES

34 1. Efectos adversos de los opioides

Todos los opioides potentes presentan los mismos efectos secundarios, con alguna diferencia entre ellos en cuanto a la intensidad y a la frecuencia de aparición, que comentaremos en cada caso particular. Su aparición depende tanto de la variabilidad individual como de la presencia de otros factores: edad, insuficiencia de algún órgano, exposición previa a opioides o coadministración con otros fármacos. Están mediados por la acumulación en el organismo de los metabolitos resultantes de la metabolización^{5,23} de los que se ha observado una mayor concentración en plasma tras administración oral que parenteral.

Entre los efectos secundarios más frecuentes que aparecen tras la administración de opioides se encuentran la somnolencia, las náuseas, los vómitos y el estreñimiento (**tabla 1**)^{24,25}. Aunque, a excepción del estreñimiento, suelen desaparecer a los pocos días de estabilizar las dosis del fármaco por el efecto tolerancia, es importante conocerlos y tratarlos de forma eficiente²⁶.

| EFFECTOS ADVERSOS DE LOS OPIOIDES |
|---|
| GASTROINTESTINALES <ul style="list-style-type: none"> Náuseas Vómitos Estreñimiento |
| SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO <ul style="list-style-type: none"> Xerostomía Retención urinaria Hipotensión postural |

35

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Somnolencia
- Alteración cognitiva
- Alucinaciones
- Delirium
- Depresión respiratoria
- Miclonías
- Hiperalgesia

CUTÁNEO

- Prurito
- Sudoración

Tabla 1. Efectos secundarios tras la administración de opioides

El manejo de estos incluye^{24,26,27}:

A.- En todos los casos se debe informar al paciente y a su familia de la posibilidad de aparición de los distintos efectos adversos y se deben usar los fármacos más adecuados para contrarrestarlos:

A.1.- Laxantes de forma rutinaria profilácticos y mantenerlos durante la terapia opioide según el ritmo intestinal del paciente²⁸. Varios estudios han demostrado el beneficio de la *metilnaltrexona* en el control del estreñimiento inducido por opioides^{29,30,31}.

A.2.- Las náuseas o vómitos pueden aparecer al inicio del tratamiento y en ocasiones es necesario administrar antieméticos. Dosis bajas de *haloperidol* o *metoclopramida* son útiles en el control de estos durante los primeros días.

0.4 MANEJO DE LOS OPIOIDES POTENTES

36

A.3.- La somnolencia puede aparecer al comenzar el tratamiento o al incrementar dosis. Suele desaparecer en pocos días pero si persiste puede asociarse *metilfenidato* (5-10 mg/día) para controlarla³².

B.- En caso de buen control analgésico reducir la dosis del opioide, o bien asociar un coanalgésico o un adyuvante cuando el dolor no está controlado³³.

C.- El cambio de vía de administración de la morfina puede ser efectivo para su control^{26,34}.

D.- En ocasiones el cambio de un opioide por otro es eficaz para minimizar la toxicidad opioide²⁰.

Merece mención especial la aparición de toxicidad neurológica, que englobada en el **Síndrome de Neurotoxicidad Inducida por Opioides (NIO)** incluye delirium, alucinaciones, mioclonias, convulsiones e hiperalgesia. En su tratamiento se debe contemplar el cambio de opioide, reducción de dosis, modulación circadiana, hidratación y uso de psicoestimulantes³⁵.

0.5

MORFINA

5. Morfina

5.1. Farmacología

La **morfina** es un opioide natural obtenido de la *Papaver somniferum*. Por sus características es muy hidrofílica y presenta una rápida distribución por los tejidos. El aclaramiento plasmático se realiza en su mayoría por metabolismo hepático, dando lugar principalmente a dos metabolitos: La *morfina-3-glucurónido* (el más abundante y el responsable de los efectos adversos neurotóxicos) y la *morfina-6-glucurónido* (causante de la acción analgésica y de los efectos adversos clásicos), que se eliminan por vía renal. La semivida de eliminación en pacientes con función renal normal está en torno a las 3 horas con una gran variabilidad interindividual por lo que su acción analgésica es de unas 4-6 horas. Su administración oral provoca un alto grado de extracción hepática con una baja biodisponibilidad (15-64%) que varía entre un individuo y otro^{24,36,37}.

Debido a la acumulación de sus metabolitos en insuficiencia renal, se recomienda ajuste de dosis y disminución de la frecuencia de administración según el grado de ésta³⁸.

La **farmacocinética** depende de su administración oral o parenteral y de cada una de las presentaciones de liberación controlada, tal y como exponemos en la siguiente tabla^{39,40,41}.

| PRESENTACIONES | INICIO ACCIÓN minutos | PICO MÁXIMO minutos | DURACIÓN EFECTO horas |
|---------------------------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| Morfina Intravenosa | 5 - 10 | 20 - 30 | 3 - 4 |
| Morfina Oral de Liberación Inmediata | 20 - 30 | 30 - 90 | 4 |
| Morfina Oral de Liberación Controlada | 60 - 120 | 120 - 360 | 12 - 24 |

5.2. Efectos Adversos

Los efectos secundarios de la morfina son los expuestos en el apartado anterior. Las diferencias con los demás opioides potentes se exponen en el apartado correspondiente a cada opioide.

5.3. Indicaciones

La morfina es el opioide potente de referencia en el tratamiento del dolor por cáncer moderado-severo. Es el más comúnmente usado a nivel mundial por sus características, disponibilidad y coste, y frente al que se evalúan los otros analgésicos opioides⁴. En las últimas recomendaciones de la *European Association Palliative Care (EAPC)* la incluye junto con *oxicodona* e *hidromorfona* como opioide potente de elección por vía oral⁴². Teniendo en cuenta que posiblemente se necesite tratamiento durante un largo periodo de tiempo, que la mayoría de los pacientes toleran bien la administración oral y que hay una gran diversidad de formulaciones que permiten flexibilidad en las dosificaciones, es de elección su administración por vía oral⁴². Las alternativas a la vía oral son la subcutánea, la intravenosa y la rectal, aunque para la administración rectal no hay formulaciones comercializadas en España y suele ser mal tolerada por la mayoría de los pacientes⁴².

5.4. Inicio de Administración

La morfina está disponible en varias formulaciones y presentaciones, de tal forma que podemos administrarla por vía oral, tanto como

0.5 MORFINA

Morfina de Liberación Inmediata (MLI) o como *Morfina de Liberación Controlada (MLC)*, o por vía parenteral. Aunque históricamente se ha recomendado iniciar el tratamiento con MLI cada 4 horas, hay estudios que avalan la posibilidad de iniciarlo con MLC con buen control analgésico^{43,44}.

Por tanto, la EAPC recomienda iniciar el tratamiento con MLC cada 12 horas asociada a MLI como rescate a demanda del paciente⁴². Según la intensidad del dolor podemos iniciar con 10-15 mg/12h de MLC en pacientes que no han recibido opioides débiles previamente, ancianos y pacientes con insuficiencia renal, o con 20-30 mg/12h de MLC si el paciente tomaba previamente opioides débiles. Debido a que la MLC presenta su pico plasmático a las 3-6 horas, sería necesario cubrir el inicio de acción con MLI. Las dosis de rescate serán de 1/6-1/10 de la dosis total diaria de la MLC, pautadas, a demanda del paciente, cada 1-2 horas²⁴.

En el caso de querer iniciar con MLI por vía oral (principalmente en pacientes con dolor descontrolado), se recomienda, al inicio del tratamiento y durante la fase de ajuste de la dosis, comenzar dosis de 5 mg cada 4 horas por vía oral para pacientes que no han recibido opioides débiles previamente, ancianos y pacientes con insuficiencia renal. Si el paciente tomaba previamente opioides débiles pautaremos 10 mg cada 4 horas por vía oral. Durante la fase de ajuste debe dejarse una dosis de rescate, a demanda del paciente, cada 1-2 horas igual a la pautada cada 4 horas para prevenir episodios de dolor no controlado y como método simple de ajuste de dosis^{24,45}.

En *pacientes con dolor severo* es posible iniciar dosis con bolos de morfina intravenosa consiguiéndose un alivio del dolor más rápido que con morfina de liberación normal^{46,47}.

0.5 MORFINA

5.5. Titulación de Dosis

Transcurridas al menos 24 horas desde el inicio del tratamiento se debe evaluar al paciente y, si es necesario, ajustar la dosis⁴⁸. Lo haremos sumando la dosis total diaria administrada, es decir, la pautada más los rescates que ha necesitado. La nueva dosis total diaria la repartiremos en 6 dosis, cada 4 horas. Se dejarán nuevamente rescates, como comentamos anteriormente, teniendo en cuenta la nueva dosis total diaria^{24,42}. Si iniciamos tratamiento con MLI, cuando el dolor esté controlado con dosis estables se puede transformar la dosis total diaria administrada en MLC, dividiéndola entre dos y pautándola cada 12 horas, consiguiendo el mismo control analgésico que con la MLI⁴⁹. Lo mismo sucede con las preparaciones de MLC de 24 horas⁵⁰. No es necesario hacer coincidir la primera dosis de morfina de liberación controlada con la última de liberación normal en pacientes con dolor controlado y dosis estables⁵¹.

Cuando un paciente está siendo tratado con MLC durante un tiempo es habitual que se tenga que ajustar la dosis por descontrol del dolor (más de 3 rescates/día). En este caso aumentaremos la dosis de la MLC diaria añadiendo las necesidades de rescates de las 24 horas previas o un 30-50% hasta que consigamos control analgésico o nos limitemos los efectos secundarios, pero no debe hacerse con una frecuencia superior a una vez cada 48 horas²⁴.

Tras realizar la titulación es necesario dejar dosis de rescate para controlar la aparición de dolor irruptivo con **opioides de acción rápida**:

- **Opioides orales de liberación inmediata:** *Morfina* (MLI) u *Oxicodona* (OLI).

0.5 MORFINA

42

- **Citrato de fentanilo transmucoso (CFTM)⁵²**: oral (CFTMO), bucal (CFTMB), sublingual (CFTMSL) o intranasal (CFTMN).

Es fundamental explicar al paciente y a su familia en qué consiste un rescate, para qué se prescribe, la forma de administración y en qué ocasiones debe tomarlo. Debe administrarse a demanda del paciente y si utilizamos morfina la dosis será entre 1/6 y 1/10 de la dosis total diaria cada 1-2 horas, ajustándola según el control analgésico^{24,42}. Para un mejor manejo de los rescates se recomienda consultar el apartado “Dolor irruptivo”.

5.6. Presentaciones disponibles de Morfina⁵³

| | LIBERACIÓN INMEDIATA | LIBERACIÓN CONTROLADA |
|------------|--|---|
| ORAL | Sevredol[®] 10 y 20 mg | MST Continus[®] 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg ^(a) |
| | Oramorph[®] - Unidosis: 2 y 6 mg/ml (5cc) - Solución Oral: 2 y 20 mg/ml | Zomorph[®] 10, 30, 60 y 100 mg ^(b) |
| PARENTERAL | Cloruro Mórfico - Ampollas 1% — 10 mg (1 cc) — 1cc = 10 mg - Ampollas 2% — 40 mg (2 cc) — 1cc = 20 mg - Viales 2% — 400 mg (20 cc) — 1cc = 20 mg ^(c) - Ampollas 4% — 400 mg (10 cc) — 1cc = 40 mg ^(c) | |

(a) Se debe tragar entero, sin machacar ni partir

(b) Se puede abrir y administrar por sonda y/o mezclado con alimentos

(c) Uso Hospitalario

0.6

FENTANILO

6. Fentanilo

6.1. Farmacología

El **fentanilo** es un opioide semisintético que tiene alta afinidad por el receptor opioide μ y cierta actividad sobre δ y κ . Su potencia es 80-100 veces mayor que la de la morfina cuando se administra por vía parenteral en pacientes con dolor agudo que no presentan tolerancia. Al ser altamente lipofílico se deposita fácilmente en tejidos grasos, lo que permite su administración por vía transdérmica. Se metaboliza por vía hepática en metabolitos aparentemente inactivos farmacológicamente que se eliminan por vía renal. Su vida media de eliminación es de 3-12 horas^{19,24,54}.

En *pacientes con insuficiencia renal* no sería necesario realizar ajuste de dosis, aunque se recomienda hacer un seguimiento estrecho del paciente³⁸.

Su farmacocinética depende de la vía de administración:

a.- Intravenosa: Tras su administración tiene inicio de analgesia al minuto, con un pico máximo de efecto a los 3-5 minutos y una corta duración de acción de 0.5-1 hora²⁴.

b.- Transdérmica: Este tipo de presentación permite un control analgésico durante 72 horas mediante liberación continua del fármaco. Tras la colocación del parche la concentración plasmática de fentanilo aumenta de manera progresiva hasta ser terapéu-

tica a las 12-24 horas y estable con el segundo sistema matricial. Posteriormente se mantienen estables y son similares a las observadas en perfusión intravenosa. Aunque la variabilidad intraindividual es baja la concentración plasmática puede variar 4-5 veces entre distintos pacientes⁵⁴, y una vez retirado la concentración se reduce al 50% en torno a las 22-25 horas⁵⁵. Es posible que se produzca un aumento de la absorción en pacientes con fiebre, por lo que deben vigilarse la aparición de efectos adversos.

c.- Transmucosa: El citrato de fentanilo administrado transmucoso (CFTM) destaca por su rapidez de acción, comparable con la administración de fentanilo parenteral²⁴. Actualmente se disponen de preparados para administración transmucosa oral y nasal:

c.1- Transmucoso Oral (CFTMO): Tras su aplicación contra la mejilla y desplazándolo por esta se absorbe rápidamente un 25% logrando respuesta analgésica a los 5-10 minutos. Del 75% restante otro 25% se absorbe lentamente por la mucosa gástrica durante los siguientes 90 minutos, 56 por lo que su biodisponibilidad global está en torno al 50%^{54,57}. La máxima concentración plasmática, tras la administración de las distintas dosis, se consigue entre 20 y 480 minutos con duración de acción de una a tres horas.

c.2- Transmucoso Sublingual (CFTMSL): Tras su aplicación sublingual se absorbe rápidamente logrando res-

puesta analgésica a los 10-15 minutos. La máxima concentración plasmática se alcanza entre 22,5 y 240 minutos tras la administración de las distintas dosis. Aunque la biodisponibilidad no se ha estudiado se estima en un 70%^{58,59}.

c.3- Transmucoso bucal (CFTMB): Tras su aplicación en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía) se absorbe rápidamente un 50% logrando respuesta analgésica a los 10-15 minutos, y del resto otro 30% se absorbe lentamente por vía digestiva. La máxima concentración plasmática se alcanza entre 20 y 240 minutos tras la administración de las distintas dosis. Su biodisponibilidad absoluta es del 65%^{54,60}.

c.4- Transmucoso intranasal (CFTMN): Tras su administración mediante pulverización intranasal se absorbe rápidamente logrando respuesta analgésica a los 5-10 mi-

| PRESENTACIONES | INICIO ACCIÓN minutos | PICO MÁXIMO minutos | DURACIÓN EFECTO horas |
|-------------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|
| Fentanilo Intravenoso | 1 | 3 - 5 | 0,5 - 1 |
| Fentanilo Transdérmico | 8 - 12* | 12 - 24* | 72* |
| Fentanilo Transmucoso** | 5 - 15 | 15 - 40 | 1 - 3 |

* Horas

** Dependiendo de las distintas presentaciones

nutos. La máxima concentración plasmática se alcanza entre 5 y 180 minutos tras la administración de las distintas dosis. Su biodisponibilidad está en torno al 70%^{61,62}.

6.2. Efectos Adversos

Los efectos secundarios del *fentanilo* son los mismos que el resto de los opioides potentes, pudiendo aparecer eritema cutáneo en la zona de aplicación del preparado transdérmico. En comparación con morfina provoca menos estreñimiento (con un uso de laxantes más bajo), menor retención urinaria y menos somnolencia diurna, con mejor aceptación por parte de los pacientes, y mayor incidencia de náuseas, diarrea y sudoración^{63,64,65,66,67,68,69,70,71}.

6.3. Indicaciones

Las indicaciones del uso de *fentanilo* en el dolor por cáncer avanzado dependen de las distintas formulaciones disponibles:

1.- Fentanilo Transdérmico (FTD): Es una alternativa eficaz a la morfina, y se ha demostrado efectivo, seguro y bien tolerado para el control del dolor por cáncer en pacientes con enfermedad terminal^{63,64,67,68,69,70}. En pacientes que no han recibido previamente opioides el uso de FTD es tan efectivo y seguro como la morfina⁶⁸. Su principal recomendación de uso es en pacientes con dolor crónico y requisitos estables de opioides que presentan

dificultad para tragar, como tratamiento no invasivo alternativo a la vía oral^{24,42}. Por tanto no estaría recomendado su uso en pacientes con dolor severo no controlado que precisen titulación rápida de opioides.

II.- Fentanilo Transmucoso (CFTM): Se ha demostrado seguro y eficaz en el control del dolor irruptivo en pacientes tratados con opioides potentes, presentando como principal ventaja frente a morfina oral el rápido inicio de acción y el corto periodo de efecto^{52,72,73,74}. Su recomendación de uso es en el manejo del dolor irruptivo⁴².

6.4. Inicio de Administración^{24,75,76}

Se recomienda iniciar el tratamiento con FTD, convirtiendo la dosis de morfina total diaria en la dosis equianalgésica de FTD (ver apartado de rotación opioide) o directamente con un parche de 12 µg/h^{75,78} ó 25 µg/h en pacientes que no estaban tratados con otro opioide potente^{68,75}.

Es necesario cubrir la analgesia las primeras 12 horas tras la colocación del parche con MLN si lo utilizamos en primera línea analgésica o hacer coincidir la colocación del parche con la dosis de MLC si el paciente estaba siendo tratado con morfina.

La colocación se hará en una zona de piel lisa e intacta y en caso necesario se cortará el vello sin rasurar. Sustituir el parche a las 72 horas rotando la zona de colocación para evitar molestias en la piel.

Para cubrir la aparición de dolor irruptivo se deben prescribir rescates

con opioides de acción rápida que se dejarán, como explicamos previamente, a demanda del paciente. *Su manejo se expone en el apartado "Dolor Irruptivo"*.

6.5. Titulación de Dosis

Debido a la farmacocinética del FTD se recomienda no ajustar dosis hasta pasadas al menos 48-72 horas del inicio del tratamiento. En tratamientos continuados es frecuente que haya que ajustar las dosis por dolor no controlado. En estos casos la recomendación es aumentar la dosis en 12 µg/h si partimos de dosis bajas o subir 25 µg/h si las dosis previas son medias o altas. Las dosis de la medicación de rescate se deben ajustar dependiendo de las necesidades del paciente. (ver apartado "Dolor Irruptivo").

6.6. Presentaciones de Fentanilo⁵³

(tabla de Presentaciones de Fentanilo, página 50)

0.6 FENTANILO

6.6. Presentaciones de Fentanilo⁵³

| | |
|--------------|--|
| PARENTERAL | <i>Fentanest</i> [®] 0,15 mg (3ml) |
| TRANSDÉRMICO | <i>Durogesic Matrix</i> [®] 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h <i>Matrifen</i> [®] 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h <i>Fendivia</i> [®] 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h <i>Fentanilo Actavis</i> [®] 25, 50, 75 y 100 µg/h <i>Fentanilo Ratiopharm</i> [®] 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h <i>Fentanilo Sandoz</i> [®] 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h <i>Fentanilo Stada</i> [®] 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h <i>Fentanilo Winthrop</i> [®] 25, 50, 75 y 100 µg/h |
| TRANSMUCOSO | <i>Actiq</i> [®] 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 µg <i>Abstral</i> [®] 100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg <i>Effentora</i> [®] 100, 200, 400, 600 y 800 µg <i>Pecfent</i> [®] 100 y 400 µg |

0.7

METADONA

O.7 METADONA

7. Metadona

7.1. Farmacología^{79,80}

La **metadona** es un opioide sintético que tras su metabolización no genera metabolitos neuroactivos conocidos que se acumulen en insuficiencia renal. Por sus características tiene una vida media larga, alta liposolubilidad, y una excelente absorción por vía oral y rectal, presentando una biodisponibilidad oral en torno al 80% (41-99%).

El principal efecto analgésico está mediado por su unión a receptores opioides μ . Además se comporta como antagonista del receptor NMDA, presenta actividad en el receptor opioide δ y posiblemente evita la recaptación de monoaminas en el tronco cerebral (5-hidroxitriptamina y noradrenalina), produciendo un efecto similar a los antidepresivos tricíclicos.

El principal inconveniente es que presenta una farmacocinética impredecible con gran variabilidad interindividual y, cuando se administra de manera reiterada, también dentro del mismo sujeto. Tras alcanzar la circulación general tiene una fase de distribución rápida (vida media 2-3 h) seguida de una fase de eliminación lenta (15-60 h), lo que permite administrarla con buen control analgésico cada 8-12 horas o incluso más, ya que se han observado niveles terapéuticos en sangre al día siguiente de su administración.

A diferencia de la morfina, la metadona es metabolizada por el citocromo p-450 lo que supone gran cantidad de interacciones medicamentosas (neurolépticos, benzodiazepinas, antiepilépticos, fluconazol, antidepresivos tricíclicos, antirretrovirales, ISRS, etc).

O.7 METADONA

7.2. Efectos Adversos

Los efectos secundarios vienen determinados por su acción agonista μ y son los mismos que el resto de los opioides. Se ha observado que la **metadona** presenta menos estreñimiento y menos efectos neurotóxicos (alucinaciones, mioclonias) que la **morfina**^{79,81}.

En un estudio reciente, comparándola con **morfina** y **fentanilo**, no se apreciaron diferencias en los efectos adversos⁸².

7.3. Indicaciones

La **metadona** se ha comprobado eficaz en el tratamiento del dolor por cáncer en rotación desde otro opioide. En pacientes en los no se ha conseguido adecuado control del dolor por desbalance entre analgesia y toxicidad opioide^{27,83} o en casos de dolor con componente neuropático^{83,84,85} aunque no hay ensayos que evidencien un papel particular de la **metadona** en este tipo de dolor⁸⁶, es una gran alternativa a la **morfina**.

En algún estudio, no demasiado concluyente, realizado en pacientes que no han recibido previamente opioides potentes, la metadona se muestra tan eficaz y segura como la **morfina** y el **fentanilo** en el tratamiento de dolor moderado-severo por cáncer^{82,87} y presenta buen resultado en el manejo del tenesmo rectal por invasión tumoral⁸⁵.

Debido a la complejidad de su manejo, las últimas recomendaciones desaconsejan su uso en primera línea dejando su utilización centrada en el cambio de opioides⁴².

0.7 METADONA

7.4. Inicio de Administración y Titulación

Aunque hay estudios que informan de la seguridad de su utilización ambulatoria tanto en rotación²⁷ como en primera línea analgésica^{82,85}, debido a su particular farmacocinética, se recomienda que su inicio y titulación se realice por médicos con experiencia en su manejo⁸⁶.

54

Se puede administrar por vía oral, rectal, subcutánea o intravenosa, y aunque se ha establecido una relación equianalgesica oral:parenteral 2:1⁷⁹, es más concordante con la biodisponibilidad de la metadona oral la relación 1:0'7.¹⁸⁰

A pesar de que habitualmente se ha comentado la irritación que produce su administración subcutánea⁸⁹ hay referencias de su indicación en pacientes con pérdida de vía oral⁹⁰.

En pacientes que están siendo tratados con otros opioides potentes y se considere apropiado cambiar a metadona, debemos tener en cuenta las distintas dosis equianalgesicas que reflejamos en el apartado de rotación opioide.

Teniendo en cuenta que no se recomienda su uso para iniciar tratamiento⁴², en diferentes estudios con *metadona* en primera línea analgésica se hace referencia a dosis de inicio entre 7.5 mg/día y 15 mg/día por vía oral repartidos en dos o tres tomas^{85,87}.

Se pautarán rescates, a demanda del paciente, para controlar el dolor irruptivo con *metadona oral* a dosis de 2.5-5 mg, *morfina oral* 1/6 de la dosis total diaria de morfina equivalente, con relación equianalgesica morfina:metadona 4:1.7.^{82,85,87,88} o CFTM a dosis de 100 µg del preparado bucal por cada 12 mg de metadona⁹¹.

0.7 METADONA

7.5. Presentaciones de Metadona⁵³

| | |
|------------|---|
| PARENTERAL | <i>Metasedin</i> ® 10 mg (1 cc) |
| ORAL | <i>Metasedin</i> ® 5, 30 ⁴¹ y 40 mg* <i>Eptadone</i> ® Solución oral de 1 y 5 mg/ml |

* *Uso Hospitalario*

55

0.8

OXICODONA

8. Oxicodona

8.1. Farmacología

La **oxicodona** es un opioide semisintético con afinidad por los receptores μ y κ . Tras su administración se metaboliza a nivel hepático dando lugar principalmente a *noroxicodona* (con poco efecto analgésico) y oximorfona, que se eliminan por vía renal. Dadas sus características presenta una alta biodisponibilidad (60-90%), que aumenta en ancianos e insuficiencia renal^{92,93}.

No se disponen demasiados datos sobre los efectos clínicos en casos de insuficiencia renal por lo que se recomienda su uso con precaución en estos pacientes³⁸.

En España están disponibles presentaciones por vía parenteral y oral, tanto de liberación inmediata (OLI) y de liberación controlada (OLC). Su farmacocinética varía dependiendo de la forma de liberación. La OLI tiene un pico máximo de concentración en plasma a las 1,30-2h de su administración y una vida media de 3-6 horas, por lo que es necesario administrarla cada 4-6 horas para mantener la analgesia. Por otro lado, la OLC presenta una acción analgésica en dos fases: una rápida con vida media de absorción de 30 minutos e inicio de acción en la primera hora y otra prolongada, con vida media de 7 horas, que permite analgesia durante 12 horas^{92,93,94,95}.

Además está disponible una formulación de OLC asociada a *naloxona*. Debido a que la *naloxona* administrada por vía oral se une y bloquea los receptores opioides periféricos se contrarresta el efecto adverso gastrointestinal de la *oxicodona* sin influir en su efecto analgésico⁹⁶. El mayor beneficio sobre el estreñimiento se obtiene con una proporción de dosis fija entre *oxicodona* y *naloxona* 2:1⁹⁷.

8.2. Efectos adversos

Aunque los efectos secundarios son similares al resto de agonistas μ se ha evidenciado menor incidencia de náuseas, vómitos, alucinaciones y prurito que en los pacientes tratados con *morfina*^{92,98,99}.

La asociación *oxicodona/naloxona* ha demostrado mejoría significativa de la función intestinal en pacientes con dolor crónico tratado con opioides sin disminución del efecto analgésico^{97,100,101}.

8.3. Indicaciones

La *oxicodona* se ha demostrado tan eficaz y segura como la *morfina* en el control del dolor por cáncer moderado-severo^{92,102,103,104}, por lo que en las últimas recomendaciones de la EAPC se incluye entre los opioides potentes de preferencia administrados por vía oral⁴². Varios estudios indican la eficacia de la *oxicodona* en el control del dolor de tipo visceral y neuropático en pacientes con cáncer^{105,106,107,108}.

8.4. Inicio de administración y titulación

Si el paciente está siendo tratado con otro opioide y consideramos el cambio a oxicodona utilizaremos las dosis equianalgésicas con cada uno de los opioides tal y como se expone en el apartado de rotación opioide. Se debe iniciar el tratamiento con 5 mg/4h de *oxicodona de liberación inmediata* (OLI) o con 10-20 mg de *oxicodona de liberación controlada* (OLC), o su asociación con *naloxona*, cada 12 horas en pacientes sin exposición previa

0.8 OXICODONA

a opioides potentes⁹⁹. El uso de OLC cada 12 horas se ha demostrado tan eficaz y segura como la administración de OLI cada 4 horas^{109,110}.

Los rescates por dolor irruptivo se realizarán a demanda del paciente bien con *oxicodona* o *morfina de liberación inmediata* a dosis de entre 1/6 y el 10% de la dosis diaria^{102,103,109} o CFTM (*ver apartado “dolor irruptivo”*).

En algunos estudios se ha comprobado cierto sinergismo entre *oxicodona* y *morfina*, de tal forma que su administración conjunta reduce las dosis de MLN de rescate si se compara con pacientes que recibieron morfina en monoterapia^{103,111}.

La titulación de dosis se hará de acuerdo con el control analgésico y la aparición de efectos adversos, tal y como comentamos en caso de la *morfina*¹¹².

8.5. Presentaciones de Oxidodona⁵³

| | |
|------------|--|
| PARENTERAL | <i>Oxynorm</i> [®] Ampollas de 10 mg/ml y 20 mg/2 ml [#] |
| ORAL | <i>Oxycontin</i> [®] 10, 20, 40 y 80 mg* <i>Oxynorm</i> [®] · Cápsulas: 5 mg, 10 mg y 20 mg · Solución oral: - Concentrado 10 mg/ml - Líquido 1mg/ml <i>Targin</i> [®] (<i>oxicodona/naloxona</i>): 5/2*5, 10/5, 20/10 y 40/20 mg* |

* Los comprimidos de *Oxycontin* y *Targin* se deben tragar enteros, sin machacar ni partir
La presentación de *Oxynorm* 20 mg/2ml no está financiada por el SNS

0.9

BUPRENORFINA

9. Buprenorfina

9.1. Farmacología^{24,36,113}

La **buprenorfina** es un opioide semisintético altamente lipofílico, lo que permite que se pueda administrar eficazmente por vía parenteral, sublingual y transdérmica. Sufre metabolismo hepático y se elimina inalterada, principalmente por heces, y por orina. Al administrarla por vía sublingual la biodisponibilidad es del 50-60%.

Su acción analgésica viene determinada por su diferente afinidad por los receptores opioides. Así, es agonista parcial del receptor μ , aunque con dosis bajas (hasta 3-4 mg/día) se comporta como agonista μ puro, es agonista/antagonista parcial del RO κ y antagonista del RO δ . Como agonista parcial μ tiene efecto techo terapéutico a dosis en torno a 16-22 mg/día¹¹⁴. Es por esto que presenta gran eficacia analgésica al aumentar progresivamente las dosis en pacientes con dosis bajas, pero al hacerlo con dosis altas no se consigue el mismo efecto analgésico. Al tener alta afinidad por los RO κ y lenta disociación de estos permite una larga duración de la analgesia, aunque esto podría ser un inconveniente en caso de tener que revertir efectos adversos graves, como la depresión respiratoria.

La farmacocinética de la *buprenorfina* varía dependiendo de sus vías de administración. Tras su administración sublingual tiene un inicio de efecto analgésico a los 30-60 minutos, máximo efecto a las 2 horas y duración analgésica de 6-9 horas. La utilización de la vía transdérmica permite analgesia durante tres días, alcanzando una dosis mínima eficaz a las 13-31 horas (en las presentaciones de 70 y 35 $\mu\text{g/h}$ respectivamente). Se consiguen concentraciones de fármaco en sangre estables a partir del

uso del segundo parche. Tras su retirada persisten concentraciones del fármaco durante 27 horas.

9.2. Efectos adversos

Los efectos secundarios son similares al resto de los opioides potentes y su incidencia es similar a la *morfina*. Es posible que aparezca eritema en la zona de colocación del parche, por lo que debe rotarse el lugar de colocación.²⁴ En caso de depresión respiratoria puede ser necesario utilizar dosis altas de *naloxona* (2-3 mg) para revertirla¹¹⁵.

9.3. Indicaciones

La *buprenorfina* se ha demostrado eficaz en el control del dolor moderado-severo en pacientes con cáncer^{116,117,118}.

Su administración transdérmica es una alternativa no invasiva eficaz a los opioides orales en pacientes con dificultad para tragar y la vía preferida por algunos enfermos que precisan tratamiento con opioides potentes⁴².

9.4. Inicio de administración y titulación

Se recomienda iniciar tratamiento con parches de 35 $\mu\text{g/h}$ cada 72 horas dejando rescates de 0,2 mg de buprenorfina sublingual por dolor. La dosis se ajustará según el control analgésico del paciente^{116,117,118}. Con dosis estables (4 semanas de tratamiento con buprenorfina trans-

0.9 BUPRENORFINA

dérmica) es posible el cambio del parche a las 96 horas sin perjuicio analgésico¹¹⁹. Se ha observado que es seguro y eficaz iniciar el tratamiento con dosis bajas (17,5 µg/h cada 72h) en pacientes que no han recibido previamente opioides, aunque es necesario ajuste al alza de la dosis en días sucesivos¹²⁰.

Estudios recientes, en contra de lo considerado hasta ahora, muestran que es seguro y eficaz utilizar otro opioide agonista µ como fármaco de rescate en dolor irruptivo en pacientes tratados con *buprenorfina transdérmica* a las dosis analgésicas habituales^{121,122}.

64

9.5. Presentaciones de Buprenorfina⁵³

| | |
|--------------|--|
| PARENTERAL | <i>Buprex</i> [®] 0,3 mg (1 cc)* |
| SUBLINGUAL | <i>Buprex</i> [®] 0,2 mg |
| TRANSDÉRMICO | <i>Transtec</i> [®] 35 µg/h, 52,5 µg/h y 70 µg/h |

* *Uso Hospitalario*

0.10

HIDROMORFONA

O.10 HIDROMORFONA

10. Hidromorfona

10.1. Farmacología

La **hidromorfona** es un opioide potente similar a la *morfina* con una variable biodisponibilidad del 35-80%. Tiene una vida media de 1,5-3 horas y una corta duración de acción. Se elimina sin cambios por orina y es parcialmente metabolizada en el hígado a 3-glucurónido, metabolito con actividad neurotóxica. No hay datos claros sobre su seguridad en insuficiencia renal³⁹, por lo que se recomienda ajuste de dosis y de intervalo de prescripción en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave¹²³.

Se puede administrar por vía oral, rectal, parenteral y espinal, aunque actualmente sólo está comercializada en España la presentación por vía oral. La relación equianalgesica entre la administración oral y parenteral es 5:1^{24,124,125}.

Debido a su alta solubilidad y a la posibilidad de obtener altas concentraciones, es un fármaco óptimo para la administración subcutánea y se ha demostrado tan efectiva como la morfina¹²⁶.

Tras la administración de la formulación oral de liberación inmediata se aprecia inicio de acción a los 30 minutos con una duración de acción de 4 horas. La de las fórmulas de liberación controlada es de 12 ó 24 según la presentación¹²⁵, y se han demostrado tan seguras y eficaces como las de liberación inmediata¹²⁷. La presentación de liberación controlada para administración única diaria presenta un pico máximo de concentración a las 13-17 horas, vida media de eliminación de 7-15 horas y un efecto analgésico de 24 horas¹²⁸. Por vía intravenosa tiene inicio de acción a los 5 minutos con efecto máximo a los 8-20 minutos¹²⁹.

O.10 HIDROMORFONA

10.2. Efectos adversos

Los efectos secundarios son similares al resto de agonistas μ ^{125,130,131}. Dado su metabolismo presenta menos interacciones farmacológicas que el resto de opioides.

10.3. Indicaciones

La *hidromorfona* se ha demostrado tan eficaz y segura como la *morfina* para el control del dolor por cáncer^{130,131,132}, por lo que en las últimas recomendaciones de la EAPC se incluye entre los opioides potentes de preferencia administrados por vía oral⁴².

10.4. Inicio de administración y titulación

Iniciar con 4-8 mg/12-24 horas (dependiendo de la presentación del fármaco) si el paciente no ha recibido previamente opioides o con la dosis equianalgesica correspondiente en caso de cambio de opioide. Se dejarán rescates de opioide de acción rápida a demanda del paciente para control del dolor irruptivo (*ver apartado "Dolor irruptivo"*). El ajuste y titulación de dosis se realizará dependiendo del control analgésico del paciente, subiendo 4-8 mg/12-24 horas, al menos cada 48h^{123,133}.

10.5. Presentaciones de Hidromorfona⁵³

(tabla de Presentaciones de Hidromorfona, página 68)

O.10 HIDROMORFONA

10.5. Presentaciones de Hidromorfona⁵³

| | |
|------|---|
| ORAL | <p><i>Jurnista</i> 4 mg, 8 mg, 16 mg y 32 mg[*]</p> <p><i>Palladone continus</i> 4 mg, 8 mg, 16 mg y 24 mg[#]</p> |
|------|---|

() Jurnista: administrarlo cada 24 horas, entero, sin machacar ni partir. Se puede eliminar por heces la cubierta entera*

(#) Palladone: administrarlo cada 12 horas, entero, sin machacar ni partir

0.11

DOLOR IRRUPTIVO

O.11 DOLOR IRRUPTIVO

11. Dolor Irruptivo

11.1. Definición

El término “**Dolor Irruptivo**” es el aceptado mediante consenso por las sociedades españolas de oncología, dolor y cuidados paliativos para referenciar al término inglés “*breakthrough pain*”⁷¹³⁴.

Para la IASP es aquel dolor que aparece como una exacerbación transitoria sobre un dolor basal continuo adecuadamente controlado¹³⁵. Para aportar una perspectiva más útil en la clínica y en la investigación¹³⁶, esta definición ha sido modificada por la Asociación de Medicina Paliativa de Gran Bretaña e Irlanda, considerando el dolor irruptivo como “*una exacerbación transitoria del dolor que aparece espontáneamente o relacionada con un desencadenante concreto, predecible o impredecible, a pesar de existir un dolor basal estable y adecuadamente controlado*”⁷¹³⁷.

La incidencia del dolor irruptivo oscila entre el 20-90% dependiendo de las series, con un inicio rápido (en torno a 3 minutos), intensidad moderada-severa (EVA >6) y escasa duración (unos 30 minutos)^{74,135,136,138}.

11.2. Clasificación¹³⁶

- **Dolor Irruptivo Incidental:** Relacionado con alguna acción voluntaria (caminar), involuntaria (tos, deglución) o al realizar algún procedimiento (curas, movilizaciones).
- **Dolor Irruptivo Espontáneo:** Aquel que aparece sin un desencadenante claro.

O.11 DOLOR IRRUPTIVO

11.3. Manejo

El manejo el *dolor irruptivo* incluye el uso de radioterapia, radioisótopos, modulación y bloqueos nerviosos, cirugía, analgésicos adyuvantes y opioides^{136,138}. En este apartado nos centraremos únicamente en el uso de opioides.

Se deben utilizar opioides de liberación inmediata como rescates, a demanda del paciente, para el tratamiento del dolor irruptivo en aquellos pacientes con dolor por cáncer y tratamiento basal con opioides a dosis de 60 mg o más de *morfina oral* al día o su equivalente^{138,139}.

El uso de uno u otro fármaco y la elección de la vía de administración más adecuada (oral, transmucosa, subcutánea o intravenosa) debe ser individualizada en cada paciente. Evaluaremos el tipo de dolor irruptivo (incidental, y por tanto previsible, o espontáneo) y sus características (duración, intensidad, frecuencia...), respuesta a tratamientos previos, síntomas concomitantes (xerostomía, mucositis, disfagia, patología nasal...) y, por parte del paciente, su colaboración, comprensión y adhesión al tratamiento.

Las presentaciones de *citrato de fentanilo transmucoso* han demostrado adaptarse mejor a las características del dolor irruptivo por su rápido inicio de acción utilizando una vía de administración no invasiva^{136,138}, por lo que los opioides orales no pueden considerarse como un tratamiento eficaz en estos casos¹³⁸.

Si bien, en determinadas situaciones de *dolor irruptivo incidental*, principalmente el relacionado con curas o movilizaciones, los opioides de liberación rápida por vía oral pueden ser una alternativa válida administrándolos 20-30 minutos antes de la maniobra⁴².

11.4 Dosis y Titulación

Tras individualizar el fármaco y la vía de administración dejaremos pautados rescates iniciando las dosis de la siguiente manera:

A.- Vía oral, subcutánea o intravenosa: Entre 10-16% de la dosis total diaria pautada cada 1-2 horas, o la dosis equianalgésica correspondiente en caso de utilizar como rescate un opioide distinto al prescrito para control del dolor basal^{24,42,146}. Con cada ajuste de la dosis basal se debe titular igualmente la dosis del rescate, teniendo también en cuenta la respuesta previa del paciente.

B.- Vía transmucosa: Debido a que no se ha demostrado relación entre las dosis del opioide basal pautado y las del citrato de fentanilo transmucoso^{72,74,138,139,140,141} se recomienda inicio con la dosis más baja. La titulación de dosis se realizará de manera individualizada y según la ficha técnica de cada fármaco ya que no hay estudios científicos adecuados sobre su manejo¹⁴². Debido a los diferentes perfiles de absorción no se debe hacer un intercambio 1:1 entre los distintos preparados de *citrato de fentanilo transmucoso*^{57,58,60,61}.

B.1.- Oral (Actiq®)⁵⁷: Iniciar con un comprimido de 200 µg aplicado sobre la mucosa oral frotándolo durante 15 minutos. Si no se obtiene respuesta adecuada aplicar por la mucosa un nuevo comprimido de 200 µg a los 15 minutos de finalizar el anterior. Aumentar progresivamente la dosis en los siguientes episodios en caso de no conseguir suficiente alivio del dolor, pudiendo repetir igualmente la dosis a los 15 minutos si no hay analgesia adecuada.

Una vez establecida la dosis adecuada dejar pautado el rescate a demanda del paciente cada 4 horas.

B.2.- Sublingual (Abstral®)⁵⁸: Iniciar con una dosis sublingual de 100 µg. Si no se obtiene respuesta adecuada administrar una nueva dosis sublingual de 100 µg a los 15-30 minutos. Si no se obtiene suficiente alivio del dolor considerar aumento de dosis en los siguientes episodios de dolor irruptivo, según se muestra en la siguiente **tabla**:

| DOSIS DEL PRIMER COMPRIMIDO SUBLINGUAL (µg) |
|---|
| 100 |
| 200 |
| 300 |
| 400 |
| 600 |
| 800 |

| DOSIS DEL COMPRIMIDO SUBLINGUAL COMPLEMENTARIO (µg) CADA 15-30 MINUTOS |
|--|
| 100 |
| 100 |
| 100 |
| 200 |
| 200 |
| - |

Una vez establecida la dosis adecuada dejar pautado el rescate a demanda del paciente cada 4 horas.

B.3.- Bucal (Effentora®)⁶⁰: Iniciar con un comprimido de 100 µg colocado entre la mejilla y la encía. Si no se obtiene respuesta adecuada administrar un segundo comprimido de 100 µg a los 30 minutos. Si no se obtiene suficiente alivio del dolor considerar aumento de dosis en los siguientes episodios de

O.11 DOLOR IRRUPTIVO

dolor irruptivo, según se muestra en la siguiente **tabla**:

| DOSIS DEL PRIMER COMPRIMIDO BUCAL (μg) | DOSIS DEL COMPRIMIDO BUCAL COMPLEMENTARIO (μg) CADA 30 MINUTOS |
|---|---|
| 100 | 100 |
| 200 | 200 ó 100 + 100 |
| 400 | 400 ó 200 + 200 |
| 600 | 200 |
| 800 | 200 |

Una vez establecida la dosis adecuada dejar pautado el rescate a demanda del paciente cada 4 horas.

B.4.- Nasal (Pecfen[®])⁶¹: Iniciar con una pulverización de 100 μg en la fosa nasal. Reevaluar la eficacia a los 30 minutos y si no se ha conseguido adecuado control analgésico prescribir una pulverización de 100 μg en cada fosa nasal (200 μg) en el siguiente episodio de dolor irruptivo. Aumentar la dosis a una pulverización de 400 μg en los siguientes episodios en caso de no control, pudiendo aumentar hasta una pulverización de 400 μg en cada fosa nasal (800 μg) si persiste analgesia inadecuada.

Una vez establecida la dosis adecuada dejar pautado el rescate a demanda del paciente cada 4 horas.

En todos los casos se recomienda ajuste de la analgesia basal en caso de necesitar más de 4 rescates al día.

0.12

PÉRDIDA
DE LA VÍA ORAL

12. Pérdida de la Vía Oral

Debido a la evolución de la enfermedad es probable que los pacientes vean *dificultada la toma de medicación por vía oral*. En la *fase de agonía* es posible prescindir de cierta medicación que esté pautada, pero es necesario mantener la analgesia. En estos casos las alternativas a la vía oral recomendadas por la EAPC son: la **vía transdérmica** (como alternativa no invasiva a la vía oral), la **vía subcutánea** (como alternativa a la vía oral y transdérmica), y la **vía intravenosa** (como alternativa a la vía subcutánea), aunque las particularidades de cada paciente pueden hacernos variar el orden de elección. Actualmente no hay indicación para la utilización de *morfina* por vía sublingual, bucal o nebulizada^{42,143}.

12.1. Vía Subcutánea

Actualmente en España disponemos de cuatro opioides potentes que se utilizan por vía subcutánea para el control del dolor moderado-severo en cáncer avanzado: *morfina*, *oxycodona*, *metadona* y *fentanilo*. Por tanto, cualquier otro opioide potente que esté prescrito en el momento de decidir pautar analgesia opioide por vía subcutánea debe ser rotado a estos según las dosis equianalgésicas.

- **Morfina:** Si la situación del paciente impide la administración de opioides por vía oral, la vía subcutánea es una alternativa eficaz para tratar el dolor moderado o severo por cáncer^{42,144}. Se ha observado como en perfusión continua subcutánea es tan efectiva en el control del dolor como en perfusión continua intraveno-

sa^{145,147}, y puede mantenerse durante largo periodo de tiempo. Para mantener el confort del lugar de infusión, esta no debe superar los 5 ml/h²⁴. Es posible administrar la dosis total diaria de morfina repartida en bolos cada 4 horas con la misma eficacia y mismos efectos adversos que la perfusión continua¹⁴⁸, adiestrando a la familia para su aplicación, con un volumen no superior a 2-3 ml en cada bolo¹⁴⁹.

La potencia equianalgésica entre morfina oral y subcutánea está entre 2:1 y 3:1 para pacientes a los que se les administra de forma crónica, presentando variaciones interindividuales que pueden hacer necesario ajuste de dosis^{24,42,146}.

- **Oxycodona:** En caso de pérdida de vía oral en un paciente tratado con *oxycodona oral*, es posible administrar *oxycodona subcutánea* en perfusión continua o repartiendo la dosis total diaria en bolos cada 4h. La potencia equianalgésica entre *oxycodona oral* y *oxycodona subcutánea* es 2:1¹⁵⁰.
- **Metadona:** Si el paciente está siendo tratado con *metadona oral* es posible administrarla por vía subcutánea con una equianalgesia oral:parenteral 1:0'7¹⁸⁰. Históricamente se ha descrito irritación tras su administración subcutánea⁸⁹ aunque hay referencias de su indicación en pacientes con pérdida de vía oral sin provocar irritación dérmica⁹⁰.
- **Fentanilo:** La administración de *fentanilo subcutáneo* en perfusión se ha observado eficaz para el control del dolor por cáncer

O.12 PÉRDIDA DE LA VÍA ORAL

con una relación equianalgésica por vía subcutánea de *morfina* 10 mg: *fentanilo* 150 μg ¹⁵¹, una relación *fentanilo parenteral* (intravenoso/subcutáneo): *fentanilo transdérmico* 1:1¹⁶¹ y una relación *morfina oral*: *Fentanilo transdérmico* de 100:1⁴². Teniendo en cuenta las variaciones interindividuales de la concentración plasmática es necesario realizar una titulación individualizada según la respuesta analgésica¹⁵².

Para más información sobre el manejo de la vía subcutánea recomendamos consultar la guía clínica **“*Uso y recomendaciones de la vía subcutánea en cuidados paliativos*”**¹⁴⁹.

12.2. Vía Transdérmica

La EAPC recomienda el uso de opioides potentes por vía transdérmica en los pacientes que presenten dificultad para tragar al ser un método eficaz y no invasivo de control del dolor, siendo la vía preferida por algunos pacientes⁴². Para esto debemos rotar cada opioide pautado por vía oral al elegido por vía transdérmica teniendo en cuenta las dosis equianalgésicas y que debemos cubrir la analgesia de las primeras horas hasta el inicio de acción del parche, tal y como comentamos previamente.

12.3. Vía Intravenosa

La perfusión intravenosa puede ser la mejor opción en pacientes que ya tienen canalizada una vía venosa para otros tratamientos o está

O.12 PÉRDIDA DE LA VÍA ORAL

contraindicado el uso de la vía subcutánea (edemas generalizados, alteración de la coagulación, mala circulación periférica o formación abscesos estériles con la administración subcutánea)^{24,42}.

La *relación equianalgésica entre morfina oral y morfina intravenosa* está entre 2:1 y 3:1⁹². La *relación equianalgésica entre oxycodona oral y oxycodona intravenosa* es 2:1 y *entre morfina parenteral y oxycodona parenteral* es 1:1¹⁵⁰. Podemos administrar *metadona con equianalgesia oral*:parenteral 1:0'7¹⁸⁰. En el caso del *fentanilo* la *relación transdérmico*: parenteral es 1:1¹⁶¹.

0.13

CAMBIO
DE OPIOIDES

13. Cambio de Opioides

El **cambio de opioides** (término más correcto que “rotación opioide”) consiste en el cambio de un opioide potente por otro con la finalidad de conseguir un adecuado control analgésico en pacientes en los que el incremento progresivo de dosis de opioides no lo consigue, los efectos adversos (principalmente NIO) limitan el aumento de dosis o necesitan cambio de vía de administración por diversas causas.

En casos de pacientes con NIO permite eliminar los metabolitos neurotóxicos acumulados y disminuir la dosis equivalente utilizada del nuevo opioide con adecuado control analgésico, por presentar menor tolerancia cruzada a la analgesia que a los efectos secundarios^{16,18,26,35}.

Aunque no existe una base de pruebas sólidas para la práctica del cambio de opioides, para los pacientes que padecen dolor crónico por cáncer puede ser la única opción para conseguir alivio del dolor y minimizar la toxicidad de los fármacos²⁰.

Debe realizarse de acuerdo con unas dosis equianalgésicas. Para esto se han desarrollado una serie de tablas dentro de estudios, aunque no reflejan la realidad de la clínica diaria, ni tienen en cuenta el desarrollo de tolerancia¹⁵³.

Así pues, debido a este efecto tolerancia, algunos autores recomiendan que en el momento del cambio se haga una reducción de la dosis equianalgésica entre un 20% y un 50%^{13,35}.

A continuación se describen los **principales cambios entre opioides** que están descritas en la literatura y las **relaciones equianalgésicas entre cada opioide potente**.

13.1. Cambio de Morfina a Metadona

El cambio de morfina a metadona resulta beneficioso en pacientes con dolor moderado o severo y presencia de efectos neurotóxicos. Por otro lado, debido a la tolerancia variable con otros opioides y a la especial farmacocinética de la metadona es difícil encontrar la dosis equianalgésica. Varios estudios demuestran que las relaciones equianalgésicas entre morfina y metadona varían dependiendo de las dosis previas de morfina que recibía el paciente^{154,155,156}.

Hay diferentes **propuestas para realizarla**:

- **Cambio progresivo en tres días**^{84,157}: Realizada en pacientes con dosis de morfina oral superior a 100 mg/día. Se parte de equianalgesia oral fija morfina:metadona de 10:1. El primer día se reduce 1/3 la dosis total diaria de morfina y se pauta 1/3 de la dosis total diaria de metadona cada 8 horas. Cada día se retira y aumenta el tercio correspondiente si hay control analgésico hasta dejar solamente la metadona cada 8 horas. Se dejan rescates cada hora a demanda del paciente con la dosis equivalente al 10% de la dosis diaria de morfina previa al inicio del cambio.
- **Cambio en 1 día (“stop and go”)**^{158,159}: Realizada en pacientes con dosis de morfina oral menos de 90 mg/día. Se suspende la morfina pautada y se inicia directamente con metadona cada 8 horas, partiendo de una equianalgesia oral fija morfina:metadona de 5:1. Dejan rescates de 1/5 de la dosis total diaria de metadona por dolor. Este método permite rápida mejoría del dolor y de los efectos adversos.

• **Cambio con equianalgesia variable dependiendo de las dosis previas de morfina**¹⁵⁶: El primer día se pauta la dosis total diaria de metadona repartida cada 8 horas, calculada dependiendo de las dosis previas de morfina, y se reduce un 30% la dosis previa de morfina. Si el control del dolor es adecuado, el segundo día se reduce nuevamente la dosis de morfina aumentando metadona solo si presentan dolor moderado-severo. En estos días dejan rescates de opioides de liberación rápida. El tercer día se suspende la morfina y se deja solamente la metadona. Los rescates en caso de dolor episódico se pautan a demanda del paciente con metadona a dosis del 10% de la dosis total diaria. Se ajusta la dosis diariamente según control analgésico. Las dosis equianalgesicas obtenidas en el estudio, según las cuales se calcula la dosis de metadona, se muestran en la siguiente **tabla**:

| DOSIS MORFINA ORAL | EQUIANALGESIA MORFINA:METADONA |
|--------------------|--------------------------------|
| 30-90 mg/día | 4:1 |
| 90-300 mg/día | 8:1 |
| > 300 mg/día | 12:1 |

• **Cambio con equianalgesia variable dependiendo de las dosis previas de morfina y de la causa del cambio**¹⁶⁰: Para calcular la dosis equianalgesica se recomienda tener en cuenta tanto la dosis previa de morfina como la causa del cambio de opioide (*dolor no controlado o efectos secundarios, principalmente neurotoxicidad*). Las dosis equianalgesicas obtenidas en el estudio se muestran en la siguiente **tabla**:

| CAUSA DE ROTACIÓN Y DOSIS PREVIA DE MORFINA ORAL | EQUIANALGESIA MORFINA:METADONA |
|--|--------------------------------|
| Efectos 2º y > 300 mg/día | 9:1 |
| Dolor y > 300 mg/día | 4'9:1 |
| Efectos 2º y < 300 mg/día | 5'6:1 |
| Dolor y < 300 mg/día | 3:1 |

13.2. Cambio de Morfina a Fentanilo

Aunque las dosis equianalgesicas aportadas por los fabricantes nos sugieren una relación *morfina subcutánea:fentanilo subcutáneo de 100:1*, la relación *1:68 (morfina 10 mg: Fentanilo 150 µg)* se ha mostrado eficaz¹⁵¹. Según varios estudios una equianalgesia de 80-100:1 se muestra segura como dosis de partida¹⁵³. Además, la relación *fentanilo subcutáneo: fentanilo transdérmico es 1:1*¹⁶¹ y la dosis equianalgesica *morfina oral:fentanilo transdérmico de 100:1* es la que recomiendan algunas guías de actuación^{42,75,162} y en la que se basan algunos estudios¹⁶⁰. Por otro lado, en otros estudios de cambio de morfina a fentanilo en los que se utilizan las tablas equianalgesicas aportadas por el fabricante fue necesario ajustar la dosis de fentanilo al alza^{164,165}.

Así, aunque los fabricantes recomiendan en la ficha técnica unos rangos de dosis de morfina oral para cada dosis de fentanilo transdérmico¹⁶⁶, las últimas recomendaciones aconsejan utilizar la relación *morfina oral:fentanilo transdérmico de 100:1*. Para esto se multiplica la dosis total diaria de morfina oral por 10 y se divide entre 24. De esta

O.13 CAMBIO DE OPIOIDES

forma obtenemos que 60 mg de morfina oral/día equivaldrían a un parche de 25 µg/h cada 72 horas⁴². Es aconsejable hacer coincidir la última dosis de morfina de liberación controlada con la colocación del parche para cubrir el inicio de acción de éste¹⁸.

13.3. Cambio de Morfina a Oxycodona

Tanto en los estudios comparativos entre morfina y oxycodona como en cambio de opioide¹⁶⁷ se reflejan dosis equianalgésicas por vía oral que oscilan entre 1'3 y 2'3:1, recomendándose utilizar equianalgésia *morfina oral:oxycodona oral 1'5:1*⁴². Por vía intravenosa la relación equianalgésica reportada es 0'7:1^{92,99,102,106}.

13.4. Cambio de Morfina a Buprenorfina

Las dosis equianalgésicas reseñadas en los estudios que comparan morfina y buprenorfina, y la utilizada en algunos estudios de cambio de opioides, reflejan una equianalgésia entre *morfina oral y buprenorfina transdérmica de 1:75*^{121,168,169}. De esta forma obtenemos que 60 mg de morfina oral/día equivaldrían a 35 µg/h cada 72 horas de buprenorfina transdérmica⁴².

13.5. Cambio de Morfina a Hidromorfona^{170,171}

La dosis equianalgésica entre morfina:hidromorfona por vía oral se

O.13 CAMBIO DE OPIOIDES

establece en 5:1, y es la que se ha utilizado en estudios de cambio de opioides¹⁷². Tener en cuenta que en la equianalgésia *hidromorfona oral:morfina oral es 1:3'5*.

13.6. Cambio de Fentanilo a Morfina

Se recomienda utilizar las mismas dosis equianalgésicas que en el caso inverso, teniendo en cuenta que debemos iniciar la morfina al menos 12 horas después de la retirada del parche¹⁸. Calcularemos la dosis total diaria de morfina multiplicando la dosis del parche por 24 y la dividimos entre 10. La experiencia clínica aconseja hacer el cambio de una manera más conservadora (menos dosis de morfina) en pacientes tratados con dosis altas de fentanilo para evitar problemas de neurotoxicidad.

13.7. Cambio de Fentanilo a Metadona

Para realizar la rotación se parte de la dosis equianalgésica entre fentanilo y morfina pasando, en primer lugar, la dosis de fentanilo transdérmico a morfina oral (utilizando equianalgésia 1:100) y en un segundo lugar la morfina a metadona oral repartiendo la dosis en tres tomas (usando habitualmente equianalgésia 5:1. De esto nos resulta una equianalgésia *fentanilo:metadona de 1:20*, es decir 25 µg/h:12 mg/día. Si el paciente está con dosis previas de fentanilo mayores de 400 µg/h o se ha realizado escalada rápida de opioides la equianalgésia usada es 10:1. Tras la retirada del parche se puede dejar un periodo variable de lavado o iniciar la primera dosis de metadona en

O.13 CAMBIO DE OPIOIDES

ese momento. Los rescates por dolor se pautan a demanda del paciente cada 2 horas con metadona a dosis del 10-16% de la dosis total diaria^{163,173}. En otro estudio descriptivo plantean el cambio por vía intravenosa con relación 25 µg/h de fentanilo:0'125 mg/h de metadona¹⁷⁴.

13.8. Cambio de Fentanilo a Buprenorfina

Teniendo en cuenta las relaciones equianalgésicas comentadas en el apartado anterior, es decir 60 mg de morfina oral al día equivaldrían a 25 µg/h cada 72 horas de fentanilo transdérmico y a 35 µg/h cada 72 horas de buprenorfina transdérmica, podríamos asumir una relación equianalgésica *fentanilo transdérmico:buprenorfina transdérmica de 25 µg/h:35 µg/h*. Esta equivaldría a equianalgesia fentanilo:buprenorfina de 0'6:0'8^{175,169}.

Se ha obtenido beneficio en control del dolor y de efectos adversos usando la mitad de la dosis recomendada, es decir una equianalgesia *fentanilo:buprenorfina de 75µg/h:52'5µg/h*¹⁷⁶.

Por otro lado, hay referencias en otros estudios de equianalgesia de *fentanilo transdérmico:buprenorfina transdérmica de 75 µg/h:70 µg/h*¹⁶⁸.

13.9. Cambio de Metadona a Otros Opioides

El aumento del conocimiento de la metadona como analgésico y la realización creciente de cambios a metadona hace que cada día más pa-

O.13 CAMBIO DE OPIOIDES

cientes estén tratándose con esta. Además los pacientes a los que se ha cambiado a metadona suelen presentar “dolor difícil”. Por esto la posibilidad de tener que cambiar desde metadona a otro opioide es cada día más frecuente y seguramente en casos ya de por sí complejos. La experiencia en estos cambios es escasa y sin equianalgesias claras, por lo que se recomienda realizarla retirando la metadona de forma gradual^{155,177}.

En un estudio retrospectivo se establece una relación equianalgésica *metadona oral:morfina oral de 1:4'7* y *metadona intravenosa:morfina oral de 1:13'5*¹⁷⁸.

13.10. Cambio de Oxidodona a Morfina

Las referencias sobre equianalgesia, no en cambio opioide, en el cambio de oxidodona a morfina refieren una relación de 1-1'3:1^{99,179}.

Teniendo en cuenta la falta de evidencia científica y que no siempre las dosis a la inversa tienen por que ser equianalgésicas, el resto de los cambios de opioides se realizaría haciendo una primera conversión del opioide inicial a morfina oral para posteriormente convertir esta en el opioide final, según los cambios de opioides base.

En todos los casos las dosis del opioide al que se decida cambiar deben ser ajustadas según la respuesta del paciente.

0.14 |

BIBLIOGRAFÍA

O.14 BIBLIOGRAFÍA

[1]• World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care. World Health Organization technical report series*, 804. Ginebra; 1990.

[2] Pain terms: A list with definitions and notes usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979;6(3):249-52.

[3]*** Foley K. *The treatment of cancer pain*. *N Engl J Med*.1985;313:84-95.

[4]• World Health Organization. *Cancer pain relief*. Geneva: World Health Organization, 1986.

[5]*** Mercadante S. *The role of morphine glucuronides in cancer pain*. *Pall Med*. 1999;13:95-104.

[6]*** Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Katsouda E, Kouloulis V, Kouvaris J et al. *Pain Management of Cancer Patients With Transdermal Fentanyl: A Study of 1828 Step I, II, & III Transfers*. *J Pain*. 2004;5(2): 119-132.

[7]* Sepúlveda C, Marlin A, Yoshida T, Ullrich A. *Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective*. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(2):91-96.

[8]* Townsend J, Frank AO, Fermont D, Dyer S, Karran O, Walgrove A. et al. *Terminal cancer care and patient's preference for place of death: A prospective study*. *BMJ*. 1990;301:415-417.

[9]* Hays JC, Galanos AN, Palmer TA, McQuoid DR, Flint EP.

O.14 BIBLIOGRAFÍA

Preference for place of death in a continuing care retirement community. *Gerontologist*. 2001;41:123-128.

[10]> Fernandez V. *Caracterización de la aparición y desarrollo de tolerancia a la morfina en un modelo de inflamación monoarticular en ratón*. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona 2005. Disponible en: <http://www.tesisenred.net/TDX-0117105-163124>.

[11]*** Stein C. *The control of pain in periphera tissue by opioids*. *N Engl J Med*. 1995;332:1685-1690.

[12]*** Zhou L, Zhang Q, Stein C, Schafer M. *Contribution of opioid receptors on primary afferent versus sympathetic neurons to peripheral opioide analgesia*. *JPET*. 1998;286:1000-1006.

[13]*** Pasternak GW. *Molecular biology of opioid analgesia*. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:S2-S9.

[14]• Florez J, Faura C. *Farmacología de los analgésicos opioides. Trata-miento del dolor teoría y práctica*. Segunda edición.2002. Cap. 8; pag: 85-111.

[15]** Klepstad P. *Opioid analgesia: new insights*. *Eur J Palliat Care*. 2006;13(5).

[16]*** Mercadante S. *Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects*. *Cancer*.1999;86(9):1856-66.

[17]*** Rusell RD, Chang KJ. *Alternated delta and mu receptor activation: a stratagem for limiting opioid tolerance*. *Pain*.1989;36:381-9.

O.14 BIBLIOGRAFÍA

- [18]* De Santiago A, Bruera E. *Rotación de opioides: cuándo y cómo*. Med Paliat. 2004;11:180-193.
- [19]*** Price D, Maer D, Mao J, Caruso F. *NMDA receptor antagonists and opioid receptor interactions as related to analgesia and tolerance*. J Pain Symptom Manage. 2000;19(supl.1):s7-s11.
- [20]*** Quigley C. *Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability*. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews, 3, 2004. Chichester: John Wiley & Sons.
- [21]*** He L, Fong J, von Zastrow M, Whistler JL. *Regulation of opioid receptor trafficking and morphine tolerance by receptor oligomerization*. Cell. 2002;108:271-282.
- [22]*** Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. *Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: preliminary data*. Support Care Cancer. 2004;12:762-766.
- [23]** Osborne R, Joel S, Trew D, Slevin M. *Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of active metabolite morphine-6-glucurónide*. Clin Pharmacol Ther. 1990;47:12-19.
- [24]• Hanks G, Cherny N, Fallon M. *Opioid analgesic therapy*. In Oxford textbook of palliative medicine. 2004. p. 316-341.
- [25]** Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. *Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report*. J Clin Oncol. 2001;19:2542-54.

O.14 BIBLIOGRAFÍA

- [26] Mercadante S, Portenoy RK. *Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness*. J Pain Symptom Manage. 2001;21:338-354.
- [27]** Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. *Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study*. J Clin Oncol. 2001;19:2898-2904.
- [28]*** Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, Ellershaw JE, Elsner F, Eugene B, et al. *The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations*. Palliative Medicine. 2008;22:796-807.
- [29]*** Thomas J, Karver S, Cooney G, Chamberlain B, Watt C, Slatkin N, et al. *Methylnaltrexone for opioide-induced constipation in advanced illness*. The New England Journal of Medicine. 2008;358:2332-43.
- [30] Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. *Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients*. J Support Oncol. 2009 Jan-Feb;7(1):39-46.
- [31] Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, Israel RJ. *Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness*. J Pain Symptom Manage. 2009 Nov;38(5):683-90.
- [32]*** Wilwerding M, Loprinzi C, Mailliard J, O'Fallon J, Miser A, van Haelst C, et al. *A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

patients receiving strong narcotics. Supp Care Cancer. 1995;3(2):135-8.

[33]* Lussier D, Huskey A, Portenoy R. *Adjuvant analgesics in cancer pain management.* Oncologist. 2004;9:571-591.

[34] Portenoy RK, Coyle N. *Controversies in the long-term management of analgesic therapy in patients with advanced cancer.* J Palliat Care. 1991;7:13-24.

[35]* Centeno C, Bruera E. *Tratamiento y prevención del síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides.* Med Palliat. 1999;6:56-66.

[36]* Herrera J, Rodríguez J, Vara F. *Utilización de los opioides orales y transdérmicos en el dolor oncológico.* En: Manual práctico sobre utilización de opiáceos potentes en el tratamiento del dolor crónico. SED editorial. 2003. p. 77-108.

[37]*** Penson R, Joel S, Roberts M, Gloyne A, Beckwith S, Slevin ML et al. *The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide.* Br J Clin Pharmacol. 2002;53:347-354.

[38] *Control of pain in adults with cancer. A national clinical guideline.* Scottish Intercollegiate Guidelines Network. November 2008.

[39]* Glare P, Walsh T. *Clinical pharmacokinetics of morphine.* Ther Drug Mon. 1991;13(1):1-23.

[40]*** Hoshn P, Hanks G, Chapman D, Linleton P, Filshie I. *The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous,*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

oral and buccal administration in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 1989; 27: 499-505.

[41]*** Gourlay GK, Cherry D, Oniey MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain.* Pain. 1997;69:295-302.

[42]> Caraceni A, Kaasa S, Hanks G. *The EAPC recommendations on opioids in cancer pain.* Parallel Symposium in 12th Congress of the EAPC, Lisbon, Portugal, 18-21 May 2011.

[43]*** Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, Hval B, Borchgrevink P. *Immediate or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomised, double-blind trial.* Pain. 2003;101(1-2):193-198

[44] Walsh T, MacDonald N, Bruera E, et al. *A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer.* Am J Clin Oncol. 1992; 15(3):268:272.

[45] Ripamonti CI, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Luzzani M, Maltoni M, De Conno F; MERITO Study Group. *Normal-release oral morphine starting dose in cancer patients with pain.* Clin J Pain. 2009 Jun;25(5):386-90.

[46]*** Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. *Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain.* Palliat Med. 2003;17(3):248-256.

[47]** Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Bianchi M, Casuccio A.

O.14 BIBLIOGRAFÍA

Safety and effectiveness of intravenous morphine for episodic breakthrough pain, using a fixed ratio with the oral daily morphine dose. J Pain Symptom Manage 2004;27:352-359.

[48]** Säwe J, Dahlström B, Rane A. *Steady state kinetics and analgesic effect of oral morphine in cancer patients.* Eur J Clin Pharmacol. 1983;24:537-42.

[49]*** Deschamps M, Band PR, Hislop TG, Rusthoven J, Iscoe N, Warr D, et al. *The evaluation of analgesic effects in cancer patients as exemplified by a double-blind, crossover study of immediate-release versus controlled-release morphine.* J Pain Symptom Manage. 1992;7(7):384-92.

[50]*** Hagen NA, Thirlwell M, Eisenhoffer J, Quigley P, Harsanyi Z, Darke A et al. *Efficacy, safety and steady-state pharmacokinetics of once-a-day controlled-release morphine (MS Contin XL) in cancer pain.* J Pain Symptom Manage. 2005;29(1):80-90.

[51]** Hoskin PJ, Poulain P, Hanks GW. *Controlled release morphine in cancer pain. Is a loading dose required when the formulation is changed?* Anaesthesia. 1989;44:897-901.

[52]*** Coluzzi P, Schwartzberg L, Conroy J, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. *Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate and morphine sulfate immediate release.* Pain. 2001;91(1-2):123-130.

[53] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>

O.14 BIBLIOGRAFÍA

[54] Grape S, Schug S A, Lauer S, Schug B. *Formulations of Fentanyl for the Management of Pain.* Drugs 2010;70(1):57-72.

[55]* Portenoy RK, et al. *Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics.* Anesthesiology 1993;78:36-43.

[56]* Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, et al. *Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate.* Anesthesiology 1991;75:223-229.

[57] Ficha técnica de **Actiq**.
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64056&formato=pdf&formulario=FICHAS>

[58] Ficha técnica de **Abstral**.
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70501&formato=pdf&formulario=FICHAS>

[59] Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, Nalamachu S, Derrick R, Howell J. *Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain.* Curr Med Res Opin. 2009 Dec;25(12):2877-85.

[60] Ficha técnica de **Effentora**
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000833/WC500020930.pdf

[61] Ficha técnica de **Pecfent**.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001164/WC500096493.pdf

O.14 BIBLIOGRAFÍA

[62] Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. *A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain*. Pain. 2010 Dec;151(3):617-24.

[63] Ahmedzai S, Brooks D. *Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life*. J Pain Sympt Manage. 1997;13(5):254-261.

[64]** Wong JO, Chiu GL, Tsao CJ, Chang CL. *Comparasion of oral controlled-release morphine with transdermal fentanyl in terminal cancer pain*. Acta Anaesthesiol Sin. 1997;35(1):25-32.

[65] Megens A, Artois K, Vermeire J, et al. *Comparison of the analgesic and intestinal effects of fentanyl and morphine in rats*. J Pain Symptom Manage. 1998; 15(4): 253-257.

[66] Allan L, Hays H, Jensen N, et al. *Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain*. BMJ. 2001; 322: 1154-1158.

[67]** Sloan PA, Moulin DE, Hays H. *A clinical evaluation of transdermal therapeutic system fentanyl for the treatment of cancer pain*. J Pain Symptom Manage 1998;16:102-111.

[68]** Van Seventer R, Smit J, Schipper R, Wicks M, Zuurmond W. *Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain*. Curr Med Res Opin. 2003;19(6):457-69.

[69] Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. *Transdermal*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

fentanyl versus sustained release oral morphine in strong opioid naïve patients with chronic low back pain. Spine. 2005; 30(22): 2484-2490.

[70]** Clark AJ, Ahmedzai SH. *Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain*. Curr Med Res Opin. 2004;20(9):1419-28.

[71] Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Tombesi P, Santelmo C, Maltoni M. *Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials*. J Palliat Care. 2009 Autumn;25(3):172-80.

[72]** Hanks GW, Nugent M, Higgs CMB, Busch MA. *Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of breakthrough pain in cancer: an open, multicentre, dose-titration and long-term use study*. Palliative Medicine 2004; 18: 698-704.

[73]** Mercadante S. *Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain*. Br J Cancer. 2007;Jun 18;96(12):1828-33.

[74]* Zeppetella G, Ribeiro MDC. *Opiáceos para el tratamiento del dolor intercurrente (episódico) en pacientes con cáncer (Revisión Cochrane traducida)*. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número1.

[75]• Back I. *Palliative medicine handbook*. 3rd edition. 2001.

[76]> Gomez-Sancho M, Bertolino M, Gomez Batiste J, Sanz Ortiz J. *Guías para el uso de opioides en enfermos con patologías terminales. En Avances en cuidados paliativos, tomo II*. Ed. GAFOS 2003. pp.371-401.

O.14 BIBLIOGRAFÍA

[77]** Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Kouloulis V, Kouvaris I, Georgaki S. *Long-term cancer pain management in morphine pre-treated and opioid naive patients with transdermal fentanyl*. Int. J Cancer: 2003;107:486-492.

[78] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Adile C, Ficorella C. *Low doses of transdermal fentanyl in opioid-naive patients with cancer pain*. Curr Med Res Opin. 2010 Dec;26(12):2765-8.

[79]* Davis MP, Wals D. *Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration*. Support Care Cancer 2001;9:73-83.

[80]* Scimeca MM, Savage SR, Portenoy R, Lowison J. *Treatment of pain in methadone-maintained patients*. Mount Sinai J Med. 2000;67(5-6):412-422.

[81]* Daeninck PJ, Bruera E. *Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: a report of four cases*. J Pain Symp Manag.1999;18(4):303-309.

[82]*** Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. *Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management*. Eur J Pain 2008, 12(8):1040-6.

[83]** Centeno C, Sánchez Posada R, Vara F. *Metadona en el tratamiento del dolor cáncer: experiencia del Hospital Los Montalvos, Salamanca*. Med Pal. 2004;11:157-163.

[84]** Gagnon B, Bruera E. *Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

pain. J Pain Symptom Manage.1999 Aug;18(2):120-5.

[85]** Sánchez Posada R, Varillas López P, Centeno C. *Metadona como opioide inicial en pacientes con tenesmo rectal*. Med Pal. 2004;11(4):201-204.

[86]* Nicholson AB. *Methadone for cancer pain*. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(2):CD003971.

[87]*** Bruera E, Lynn J, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. *Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized double-blind study*. J Clin Oncol. 2004;22(1):185-192.

[88]*** Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Barresi L. *Methadone response in advanced cancer patients with pain followed at home*. J Pain Symptom Manage. 1999;18(3):188-92.

[89]* Bruera E, Fainsinger R, Moore M, Thibault R, Spoldi E, Ventafridda V. *Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers*. Pain 1991;45:141-145.

[90]* Centeno C, Cambero M, Vara F. *Subcutaneous methadone: a valid alternative in the treatment of cancer pain*. Eur J Pall Care. Abstract book of the 8th congress of the EACP 2003; p.93.

[91] Mercadante S, Ferrera P, Arcuri E. *The use of fentanyl buccal tablets as breakthrough medication in patients receiving chronic methadone therapy: an open label preliminary study*. Support Care Cancer. 2011 Mar;19(3):435-8.

[92]*** Kalso E, Vainio A. *Morphine and oxycodone hydrochloride in the*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

management of cancer pain. Clin Pharmacol Ther. 1990;47:639-64.

[93]* Poyhia R, Vainio A, Kalso E. *A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics*. JPSM 1993; 8(2);63-67.

[94] Parr RB. *Using controlled-release oxycodone for the management of chronic cancer and non-cancer pain*. American Pain Society 1996;6(4):6.

[95]*** Mandema J, Kaiko R, Oshlack B, Reder R, Stanski D. *Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone*. J Clin Pharm 1996; 42;747-756.

[96] Youn Seon Choi, Billings J A. *Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation*. Pain Symptom Manage 2002;24:71–90.

[97] Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. *A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation*. Eur J Pain. 2009 Jan;13(1):56-64.

[98]* Ripamonti C, Bruera E. *CNS adverse effects of opioids in cancer patients. Guidelines for treatment*. CNS Drugs 1997;8(1):21-37.

[99]*** Heiskanen T, Kalso E. *Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain*. Pain 1997;73(1):37-45.

[100] Clemens KE, Mikus G. *Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

chronic pain. Expert Opin Pharmacother. 2010 Feb;11(2):297-310.

[101] Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. *Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone / naloxone: a large observational study under conditions of daily practice*. Curr Med Res Opin. 2010 Jun;26(6):1377-87.

[102]*** Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. *Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain*. J Clin Oncol. 1998;16(10):3222-9.

[103]*** Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. *Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients*. BJC 2003;89(11):2027-2030.

[104] Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulforo F, Casuccio A, Gebbia V. *Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: a randomized controlled study*. Clin J Pain. 2010 Nov-Dec;26(9):794-7.

[105]*** Eisenach JC, Carpenter R, Curry R. *Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis*. Pain 2003;101:89–95.

[106]*** Staahl C, Christrup L, Andersen S, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. *A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model*. Pain 2006;123:28–36.

[107] Liguori S, Gottardi M, Micheletto G, Bruno L. *Pharmacological approach to chronic visceral pain. Focus on oxycodone controlled*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

release: an open multicentric study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010 Mar;14(3):185-90.

[108] Núñez Olarte JM. *Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: a review.* Oncology. 2008;74 Suppl 1:83-90.

[109]*** Kaplan R, Parris W, Citron M, Zhukovsky D, Reder RF, Buckley BJ, et al. *Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain.* J Clin Oncol. 1998;16(10):3230-3237.

[110]*** Stambaugh J, Reder R, Stambaugh M, et al. *Double-blind, randomized comparison of the analgesics and pharmacokinetic profiles of controlled- and immediate-release oral oxycodone in cancer pain patients.* J Clin Pharm. 2001;41:500-5006.

[111]*** Ross FB, Wallis SC, Smith MT. *Co-administration of subantinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats.* Pain. 2000; 84: 421-428.

[112]* Domínguez Castillejos G, Gómez Sancho M, Berd M. *Oxicodona, una opción en el manejo del dolor desde 1917 (14 hidroxí-7,8-dehidrocodeína).* Med Pal. 2004;11(4):246-263.

[113]* López JL, Ordoñez A, Martínez N. *Vía transdérmica de administración de opioides.* En Dolor y Cáncer, hacia una oncología sin dolor. Médica Panamericana 2003. 217-228.

[114] Walsh S, Preston K, Stitzer M, Cone E, Bigelow G. *Clinical pharmacology of buprenorphine: ceilin effects at high doses.* Clin

O.14 BIBLIOGRAFÍA

Pharmacol Ther. 1994; 55(5): 569-580.

[115] van Dorp E, Yassen A, Sarton E. *Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression.* Anesthesiology 2006; 105:51-7.

[116]*** Muriel C, Failde I, Mico JA, Neira M, Sánchez-Magro I. *Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study.* Clin Ther. 2005;27(4):451-62.

[117]*** Sorje J, Sittl R. *Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.* Clin Ther. 2004;26(11):1808-20.

[118]*** Likar R, Kayser H, Sittl R. *Long-Term Management of Chronic Pain with Transdermal Buprenorphine: A Multicenter, Open-Label, Follow-Up Study in Patients from Three Short-Term Clinical Trials.* Clin Ther 2006;28(6):943-952.

[119] Likar R, Lorenz V, Korak-Leiter M, Kager I, Sittl R. *Transdermal buprenorphine patches applied in a 4-day regimen versus a 3-day regimen: a single-site, Phase III, randomized, open-label, crossover comparison.* Clin Ther. 2007 Aug;29(8):1591-606.

[120] Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Verna L, Tirelli W, Villari P, Casuccio A. *Low doses of transdermal buprenorphine in opioid-naive patients with cancer pain: a 4-week, nonrandomized, open-label, uncontrolled observational study.* Clin Ther. 2009 Oct;31(10):2134-8.

O.14 BIBLIOGRAFÍA

[121]*** Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Porzio G, Aielli F, Verna L, et al. *Safety and Effectiveness of Intravenous Morphine for Episodic Breakthrough Pain in Patients Receiving Transdermal Buprenorphine*. J Pain Symptom Manage 2006;32:175--179.

[122]*** Kogel B, Christoph T, Straburger W, Friderichs E. *Interaction of mu-opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice*. Eur J Pain 2005;9:599--611.

[123] Ficha técnica de **Jurnista**.
<https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=68019&formato=pdf&formulario=FICHAS>

[124] Murray A, Hagen NA. *Hydromorphone*. J Pain Symptom Manage. 2005;29(5 Suppl):57-66.

[125] Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. *Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients*. Support Care Cancer 2001;9(2):84-96.

[126] Miller MG, McCarthy N, O'Boyle CA, Kearney M. *Continuous subcutaneous infusion of morphine vs hydromorphone: a controlled trial*. J Pain Symptom Manage.1999;18(1):9-16.

[127] Bruera E, Sloan P, Mount B, et al. *A randomised, double-blind, double-dummy, crossover trial comparing the safety and efficacy of oral sustained-release hydromorphone with immediate-release hydromorphone in patient with cancer pain*. J Clin Oncol 1996;14(5):1713-7.

[128] Suneel G, Gayatri S. *Providing constant analgesia with Oros*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

hydromorphone. J Pain Symptom Management 2007;33:S19-S24.

[129] Coda B, Tanaka A, Jacobson RC, et al. *Hydromorphone analgesia after intravenous bolus administration*. Pain 1997;71(1):41-48.

[130] Quigley C. *Hydromorphone for acute and chronic pain*. Cochrane database Syst Rev 2002(1):CD003447.

[131] Magdi H, Thipphawong J. *A randomized, double-blind comparison of OROS® hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain*. BMC Palliative Care 2008, 7:17.

[132] Wallace M, Moulin DE, Rauck RL, Khanna S, Tudor IC, Skowronski R, Thipphawong J. *Long-term safety, tolerability, and efficacy of OROS hydromorphone in patients with chronic pain*. J Opioid Manag. 2009 Mar-Apr;5(2):97-105.

[133] Ficha técnica de **Palladone**.
<https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66490&formato=pdf&formulario=FICHAS>

[134] Muriel C. *Dolor Irruptivo: Definición. Características. Perfil del tratamiento ideal*. En: Dolor Irruptivo. Documento de Consenso. SEOM. SECPAL. SED. Meditex: Madrid;2002;p.27-8.

[135] Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al; Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. *Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey*. Palliat Med. 2004 Apr;18(3):177-83.

O.14 BIBLIOGRAFÍA

- [136] Porta-Sales J, Garzón C, Julià J, Casals M. *Cancer-related breakthrough pain*. Med Clin (Barc). 2010 Jul 17;135(6):280-5.
- [137] Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. *The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland*. Eur J Pain. 2009 Apr;13(4):331-8.
- [138] Mercadante S. *Managing Breakthrough Pain*. Curr Pain Headache Rep. 2011 Mar 22.
- [139]*** Christie J, Simmonds M, Patt R, Coluzzi P, Busch MA, Nordbrock E, et al. *Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain*. J Clin Oncol. 1998;16(10):3238-45.
- [140]*** Portenoy RK, Payne R, Coluzzi P, Raschko JW, Lyss A, Busch MA, et al. *Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients : a controlled dose titration study*. Pain 1999;79(2-3):303-309.
- [141]*** Hagen NA. *A titration strategy is needed to manage breakthrough cancer pain effectively: observations from data pooled from three clinical trials*. J Palliat Med. 2007 Feb;10(1):47-55.
- [142] Mercadante S. *The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing*. Crit Rev Oncol Hematol. 2011 Jan 5.
- [143]** Ripamonti C, Bruera E. *Rectal, bucal and sublingual*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

- noarotics for the management of cancer pain*. J Palliat Care 1991;7(1):51-52.
- [144]> *Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2002.
- [145]* Moulin DE, Johnson NG, Murray-Parsons N, et al. *Subcutaneous narcotics infusions for cancer pain : treatment outcome and guidelines for use*. CMAJ 1992;146:891-897.
- [146] Twycross RG. *The therapeutic equivalence of oral and subcutaneous/intramuscular morphine sulphate in cancer patients*. J Palliat Care 1988;4:67-68.
- [147]*** Nelson K, Glare P, Wals D, Groh E. *A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain*. J Pain Symptom Manage 1997;13:262-267.
- [148]*** Watanabe S, Pereira J, Tarumi Y, Hanson J, Bruera E. *A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain*. J Pall Med 2008;11(4);570-574.
- [149] Ruiz Marquez MP, Grupo TRAPALEX. *Uso y recomendaciones de la vía subcutánea*. Guía Clínica. Observatorio regional de cuidados paliativos de Extremadura (Junta de Extremadura, Servicio extremeño de salud, FundeSalud). 2010.
- [150] Ficha técnica de **Oxynorm**
<https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFicha>

O.14 BIBLIOGRAFÍA

WordPdf&codigo=71243&formato=pdf&formulario=FICHAS

[151] Hunt R, Fazekas B, Thorne D, Brooksbank M. *A comparison of subcutaneous morphine and fentanyl in hospice cancer patients.* J Pain Sym Manag 1999 Aug;18(2):111-9.

[152] Millers RS, Peterson GM, Abbott F, Madodocks I, Parker D, McLean S. *Plasma concentrations of fentanyl with subcutaneous infusion in palliative care patients.* Br J Clin Pharmacol 1995 Dec;40(6):553-6.

[153]*** Pereira J, Lawlor P, Viganò A, Dorgan M, Buera E. *Equianalgesic dose ratios for opioids: A critical review and proposals for long-term dosing.* J Pain Symptom Management 2001;22(2):672-687.

[154]** Bruera E, Pereira J, Watanabe S. *Opioid rotations in patients with cancer pain; a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hidromorphone and morphine.* Cancer 1996;78:852-857.

[155]* Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. *Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study.* Cancer 1998;82:1167-1173.

[156] Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. *Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio?* J Clin. Oncol. 1998;16(10):3216-3221.

[157]* Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. *Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain a retrospective study.* Cancer 1998;82(6):1167-1173.

[158] Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. *Rapid switching from*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. J Clin Oncol. 1999;17(10):3307-3312.

[159]** Mercadante S, Bianchi M, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F, et al. *Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: preliminary data.* Support Care Cancer 2003, 11:326-331.

[160] Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M. *Morphine-Methadone Opioid Rotation in Cancer Patients: Analysis of Dose Ratio-Predicting Factors.* J Pain Symptom Management 2009 Jan 24.

[161]* Wantabe S, Pereira J, Hanson J, Bruera E. *Fentanyl by continuous subcutaneous infusion for the management of cancer pain: a retrospective study.* J Pain Symptom management 1998;16:323-326.

[162]> Porta J, Rodríguez D, Sala C. *Dolor. En Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal.* Ed. ARAN 2004. pp. 33-89.

[163] Benítez-Rosario M, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo L, Martín-Ortega J. *Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain.* Cancer. 2004; 101: 2866-2873.

[164]** McNamara P. *Opioid switching from morphine to transdermal fentanyl for toxicity reduction in palliative care.* Pall Med 2002; 16: 425-434.

[165]*** Morita T, Chizuko T, Onishi H, Tajima T, Tani K, Matsubara T et al. *Opioid rotation from morphine to fentanyl in delirious cancer*

O.14 BIBLIOGRAFÍA

patients: an open-label trial. *J Pain Symptom Manage* 2005;30:96–103.

[166] Ficha técnica de **Durogesic Matrix**
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67029&formato=pdf&formulario=FICHAS>

[167] Narabayashi M, Saijo Y, Takenoshita S, et al; *Advisory Committee for Oxycodone Study*. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 Apr;38(4):296-304.

[168]* Sittl R, Likar R, Poulsen B. *Equipotent doses of transdermal fentanyl and transdermal buprenorphine in patients with cancer and noncancer pain: results of a retrospective cohort study*. *Clin Ther* 2005;27(2):225-237.

[169] Mercadante S, Casuccio A, Tirelli W, Giarratano A. *Equipotent doses to switch from high doses of opioids to transdermal buprenorphine*. *Support Care Cancer*. 2009 Jun;17(6):715-8.

[170] Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E. *Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study*. *Pain* 1997;72(1-2):79-85.

[171] Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, Brookoff D, Doyle RT Jr, Dornseif BE, Damask MC. *Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain*. *J Pain Symptom Manage*. 2002 May;23(5):355-68.

[172] Wirz S, Wartenberg HC, Elsen C, Wittmann M, Diederichs M,

O.14 BIBLIOGRAFÍA

Nadstawek J. *Managing cancer pain and symptoms of outpatients by rotation to sustained-release hydromorphone: a prospective clinical trial*. *Clin J Pain*. 2006 Nov-Dec;22(9):770-5.

[173] Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Gambaro V. *Opioid plasma concentrations during a switch from transdermal fentanyl to methadone*. *J Palliat Med*. 2007 Apr;10(2):338-44.

[174]*** Santiago-Palma J, Khojainova N, Kornick C, Fischberg D, Primavera L, Payne R et al. *Intravenous methadone in the management of chronic cancer pain. Safe and effective starting doses when substituting methadone for fentanyl*. *Cancer* 2001;92:1919–25.

[175]*** Koltzenburg M, Pokorny R, Gasser U, Richarz U. *Differential sensitivity of three experimental pain models in detecting the analgesic effects of transdermal fentanyl and buprenorphine*. *Pain* 2006;12:165–174.

[176] Aurilio C, Pace MC, Pota V, Sansone P, Barbarisi M, Grella E, Passavanti MB. *Opioids switching with transdermal systems in chronic cancer pain*. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 May 7;28:61.

[177]** Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, et al. *Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain*. *Pain* 2002;96:325–328.

[178] Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, Munsell M, Bruera E. *Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio?*. *J Palliat Med*. 2008 Oct;11(8):1103-8.

[179]* Anderson R, Sainers JH, Abram S, Schlicht C. *Accuracy in*

0.15

NOTAS

O.15 NOTAS

O.15 NOTAS
