

AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR CRÓNICO. OPIOIDES

ADVANCES IN CHRONIC PAIN PHARMACOTHERAPY. OPIOIDS

MIN KRONIKOA BOTIKEN BIDEZ ARINTZEKO AURRERABIDEAK. OPIOIDEAK

A. Isla (1), M. Mozas (1), J.F. Cortázar (2), L. Arizmendi (2), P. Manuel (2), F. Torre (3), V. Ortiz (4), J.J. Azkue (5)

(1) Unidad de dolor del Hospital San Eloy. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor. Barakaldo. Bizkaia. España. UE

(2) Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital San Eloy. Barakaldo. Bizkaia. España. UE

(3) Unidad de Dolor del Hospital de Galdakao-Usansolo. Galdakao. Bizkaia. España. UE

(4) Unidad de Dolor del Hospital de Basurto. Bilbao. Bizkaia. España. UE

(5) Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina y Odontología. UPV/EHU. Leioa. Bizkaia. España. UE

RESUMEN

Los fármacos opiodes han sido clásicamente la referencia para el tratamiento del dolor moderado - severo. En el campo del dolor crónico, esto ha sido así fundamentalmente para el dolor oncológico, sin apenas variaciones durante décadas. A lo largo de los últimos años han aparecido nuevas formas de presentación de diferentes opiodes que han facilitado su administración y contribuido a la mejor tolerancia de sus efectos secundarios. Así mismo, se ha producido una progresiva aceptación de su utilización en el dolor no oncológico. Se revisa la farmacoterapia opioide más novedosa y sus aportaciones, tanto en el control del dolor basal como del irruptivo.

Palabras clave: opiodes, morfina, tramadol, fentanilo transdérmico, citrato de fentanilo transmucoso, buprenorfina transdérmica, oxycodona.

SUMMARY

Opioids have typically been the main reference for the treatment of moderate to severe pain. In the field of chronic pain, it has been this way mainly for oncologic pain, with hardly any variations along time. Through the last few years, new ways of presenting different opioids have come out, that have made their administration easier and have also contributed to the better tolerance of their indirect effects. At the same time, a progressive acceptance of their use for non oncologic pain has also taken place.

The newest opioid pharmacotherapy and its contribution for the control of basal and breakthrough pain is revised.

Key words: opioids, morphine, tramadol, transdermic fentanyl, oral transmucosal fentanyl citrate, transdermic buprenorphine, oxycodone.

LABURPENA

Botika opioideak min moderatuak eta larriak tratatzeko erreferentzia izan ohi dira. Min kronikoari dagokionez, min onkologikoak arintzeko erabili izan dira batez ere, hainbat hamarkadatan ia aldaketarik izan gabe. Azken urteotan, orde, opioideak lantzeko modu berriak azaldu dira, emateko era erraztuz eta bigarren mailako efektuen tolerantzia hobetuz. Era berean, geroz eta gehiago erabiltzen dira onkologikoak ez diren minak arintzeko.

Farmakoterapia opioidean izandako berrikuntzak eta bere ekarpenak aztertzen dira, min basala eta min oldarkorra kontrolatzeari dagokionez.

Hitz gakoak: opioideak, morfina, tramadola, fentanilo transdermiko, fenatilo zitrato transmukoso, buprenorfina transdermiko, oxikodona.

Correspondencia:

Dr. A. Isla-Baranda

Unidad del Dolor del Hospital de San Eloy. Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor

Hospital de San Eloy. Barakaldo. Bizkaia. España. UE

Enviado: 05/05/06 Aceptado: 06/06/06

INTRODUCCIÓN

La farmacoterapia antiálgica actual está basada en el concepto de la escalera analgésica de la OMS, que implica un acercamiento paso a paso al uso de los analgésicos; la escalera sugiere el comienzo con un no opioide y, ante la ausencia de alivio del dolor, pasar a un opioide menor y de ahí a uno mayor. Si bien dicha escalera ha sido ampliamente aceptada y validada (1) para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer, el uso de opioides mayores en el contexto del dolor crónico no maligno no ha sido tan entusiasta, bien por los efectos secundarios, considerados inevitables, bien por preocupación sobre el uso "recreativo", tolerancia, adicción y dependencia. Estos conceptos se desarrollaron en el contexto de su uso en ausencia de dolor; la tolerancia a los opioides utilizados para el dolor persistente es infrecuente y la mayoría de los pacientes permanecen controlados con dosis estables tras una fase de ajuste. La dependencia física definida como síndrome de abstinencia ante la retirada brusca no tiene porqué producirse si se hace de forma paulatina, al igual que ocurre con otros fármacos como los esteroides o benzodiacepinas. En cuanto a la dependencia psicológica o adicción, si bien el riesgo exacto no se conoce muchos estudios sugieren que es raro, salvo en pacientes con historial previo de personalidad adictiva; el incremento del uso de opioides en los últimos años no se ha traducido en un aumento de problemas de salud derivados de su abuso (2,3).

Si bien son pocos los estudios controlados y randomizados sobre su uso a largo plazo, existen numerosas series de casos publicados, y es creciente la unanimidad (3-6) internacional sobre la indicación de opioides potentes en ausencia de cáncer en un subgrupo de pacientes a los que su prescripción proporcionaría analgesia y subsiguientemente mejoría del sueño y de su función psicológica y

social; en definitiva, de su calidad de vida. Se ha postulado incluso el beneficio de saltar del 1º al 3º escalón con determinadas formas de administración, que aportan eficacia y comodidad respecto al 2º escalón.

Los fármacos opioides ejercen sus efectos sobre la práctica totalidad de los órganos y sistemas corporales, que no describiremos dada la abundancia de tratados al respecto.

Las principales dianas de su acción son el sistema nervioso central y el aparato gastrointestinal. Los diferentes opioides actúan sobre los distintos órganos de forma similar aunque con intensidad variable, en dependencia de su grado de afinidad por los receptores y su potencia relativa (**Tabla I**). Dicha variabilidad explica, al menos en parte, la observación clínica de que la respuesta individual cambia de un fármaco a otro, con lo que un opioide alternativo puede permitir un mejor equilibrio entre analgesia y efectos indeseables (7,8), estableciendo una estrategia terapéutica denominada "rotación de opioides", muy en boga.

Durante muchos años la terapéutica con fármacos opioides apenas ha mostrado cambios. La morfina seguía siendo el opioide de referencia y el resto de fármacos del grupo apenas ofrecían ventajas clínicas reales, especialmente en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo los últimos años han presenciado el renacimiento de estos medicamentos gracias a la disponibilidad de nuevas formas de presentación. En nuestro medio los analgésicos opioides más empleados para dicho dolor son los agonistas puros; a continuación nos referiremos a los más utilizados habitualmente, tanto los menores o débiles (2º escalón OMS) como los mayores o potentes (3º escalón), deteniéndonos sobre todo en las presentaciones más novedosas.

Tabla I: Clasificación opioides (6)

Agonistas puros	Agonistas parciales	Agonistas-antagonistas	Antagonistas
Morfina, heroína	Buprenorfina	Pentazocina	Naloxona
Codeína, dihidrocodeína		Nalorfina	Naltrexona
Metadona		Butorfanol	
Petidina			
Fentanilo (alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo)			
Tilidina			
Dextropropoxifeno			
Oxicodona			
Tramadol			

1. OPIOIDES MENORES

1.1. CODEINA (9,10)

Se trata de un agonista cuyos efectos son, al menos en parte, secundarios a su desmetilación a morfina. Se absorbe bien por vía oral, su semivida es de unas 3 horas y la duración de su acción es de unas 4 horas.

Se caracteriza por tener una potencia analgésica 10-12 veces menor a la de la morfina, inferior acción depresora del sistema central, y prácticamente ninguna capacidad de inducir farmacodependencia, debido a su baja afinidad por los receptores opioides. Su principal efecto secundario es el estreñimiento, proporcional a su dosificación (15-30 mg/6h, máx. 150 mg/día)

Está indicado en el tratamiento del dolor moderado, y se presenta bien sola (utilizada más habitualmente como antitusígeno) o bien asociada a otros analgésicos como paracetamol o AAS.

1.2. DEXTROPROPOXIFENO

Agonista puro, enantiómero de la metadona. Por vía oral tiene primer paso, y su metabolismo da lugar al nordextropropoxifeno, con una semivida de eliminación lenta, que puede provocar acumulación a largo plazo.

Posee una potencia menor que la codeína y escaso margen terapéutico. Se presenta en cápsulas de 150 mg, pudiendo administrarse cada 8-12 h. Por ser antagonista de los receptores NMDA se ha utilizado para el dolor neuropático.

1.3. TRAMADOL (11)

Comercializado por primera vez en Alemania en 1977. Es un compuesto racémico, con una proporción equivalente de ambos enantiómeros. Agonista puro de los receptores, presenta una afinidad moderada para los receptores y más débil para los μ . Tiene una biodisponibilidad por vía oral del 68% en dosis única y del 90-100% en dosis repetidas. El 80% se metaboliza en el hígado por desmetilación y posterior conjugación. Se excreta el 90% por vía renal, siendo la semivida de eliminación de 5 horas.

La potencia analgésica es 5 a 10 veces menor que la morfina. Además de su actividad opioide tiene otra acción analgésica basada en la inhibición de la recaptación de la noradrenalina y serotonina.

No altera la función cardiovascular y muy poco la función respiratoria, produce menos estreñimiento y sedación comparado con la morfina, no produce espasmo del esfínter de Oddi.

Su administración puede ser oral, rectal, intravenosa o intramuscular.

Las dosis iniciales dependen de la edad, 25-50 mg/6-8h, dosis máx. 400 mg/24h. Se presenta en comp. 50 mg, gotas de 2.5 mg, pulsaciones de 12.5 mg., si bien. existen nuevas presentaciones: el tramadol oral de liberación retardada unido a una matriz hidrófila en comp. de 100,

150 y 200 mg/12h y el tramadol de liberación prolongada unido a una matriz lipofílica en comp. de 75 mg/12h y 150, 200, 300 y 400 mg/24h.

Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y los vómitos sobre todo en la administración rápida endovenosa o a dosis orales iniciales altas. Con menor frecuencia produce sequedad de boca, sudoración y cansancio, así como somnolencia. Dosis mayores de 400mg., pueden desencadenar crisis convulsivas.

2.. OPIOIDES MAYORES

2.1. MORFINA (9,12)

Es el analgésico más versátil y utilizado para el control del dolor moderado-severo y el estándar de referencia para todos los analgésicos opioides potentes.

Es un agonista puro de los receptores μ , κ y δ y carece de techo terapéutico. A pesar de su buena absorción en el tracto gastrointestinal, tiene una biodisponibilidad variable (15-65%) debido al fenómeno de primer paso, fundamentalmente dependiente de la velocidad de metabolización hepática, factor que varía sustancialmente de un individuo a otro; no obstante, es importante destacar que en una misma persona existe una relación lineal entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado en la fase estable.

El tiempo en alcanzar la concentración máxima es por término medio de una hora. El aclaramiento es también variable y la semivida de eliminación (entre 1 y 7 horas) es de media de 3,4 horas, lo que condiciona la cadencia de administración

Dada su farmacocinética ya comentada, es necesario individualizar la dosis, la cual de comienzo viene determinada por los requerimientos analgésicos previos. Se puede comenzar con 5 - 10 mg de morfina de liberación normal, en forma de solución acuosa o comprimidos, cada 4 - 6 horas utilizando la misma dosis de rescate; es necesario reevaluar los resultados con frecuencia, e ir aumentando la dosis hasta conseguir un alivio efectivo del dolor.

Una vez conseguida una dosis estable con control del dolor, durante al menos 48 h, pasaremos a la administración de morfina de liberación retardada cada 8 - 12 horas, ya conocida la dosis diaria total necesaria. Siempre prescribiremos un opioide de liberación inmediata como rescate, equivalente aproximadamente a la sexta parte de la dosis diaria.

2.2. FENTANILO (9,10)

Agonista puro, cien veces más potente que la morfina, destaca por su escasa biodisponibilidad tras su administración gastrointestinal y sobre todo su gran liposolubilidad, lo que le permite atravesar las membranas biológicas con suma facilidad. Tiene una semivida de eliminación muy corta y una duración de su efecto analgésico tras

una dosis única de unos 30 minutos; por ello, durante décadas su uso ha estado confinado al quirófano. Sin embargo, el desarrollo de nuevas vías de administración ha ampliado el campo de utilización al dolor crónico e irruptivo, como se comenta a continuación.

2.2.1. FENTANILO TRANSDÉRMICO (13,14)

Aunque la vía transdérmica es de uso común en otro tipo de fármacos como los cardiovasculares y hormonales, el FT fué el primer opioide disponible por esta vía. Aprobado por la FDA en 1991 para el tratamiento del dolor crónico en pacientes que requieren analgesia continua y cuyo dolor no se controlaba con otras medidas terapéuticas.

El fentanilo posee buenas cualidades para su acción transdérmica ya que es resistente a enzimas dérmicas y estable a un pH de 8. Su bajo peso molecular (336.5 Daltons) y alta solubilidad en soluciones lipídicas y acuosas le confieren una elevada permeabilidad (0.0122 ml/min/cm²).

El preparado es un parche rectangular y transparente, compuesto por una capa con el principio activo con un sistema de liberación matricial y posteriormente otra capa oclusiva y protectora.

La cantidad de fentanilo liberada es proporcional la superficie del área en contacto con la piel (25 µg/ 10 cm²).

Se presenta en parches que liberan fentanilo a un ritmo de 12, 25, 50, 75 o 100 µg/h.

Existen factores que pueden alterar la absorción transcutánea: el lugar de

aplicación (discretamente inferior en tórax comparado con brazo y espalda),

la fiebre o ejercicio físico intenso (aumento del flujo sanguíneo local) o la

integridad de la piel.

La relación entre la concentración de fentanilo y tiempo transcurrido muestra tres fases:

a) Fase de latencia: el tiempo necesario para alcanzar unas concentraciones séricas efectivas; es de 1.3-31.3 h (media 12.7 h) La posible causa es la necesidad de establecer un reservorio de fentanilo en el estrato córneo.

b) Fase de equilibrio

c) Fase de eliminación: al retirar el parche las concentraciones séricas declinan lentamente por el efecto de depósito del fármaco. La semivida de eliminación (t_{1/2}) oscila entre 14 y 25h

Para calcular la dosis iniciales de FT se puede usar inicialmente morfina oral que se convertirá posteriormente en FT, o bien comenzar con la dosis más baja comercializada (12 µg/h) .

Existen tablas para la conversión de morfina oral a FT (**Tabla II**), si bien son muy complejas, por lo que en la práctica clínica se divide entre 2 la dosis de morfina oral diaria para convertirla en FT µg/h.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y seguridad del FT en el tratamiento del dolor neoplásico (9,15,16), incluso en tratamientos a largo plazo, así como en dolor no maligno (3-6,17).

Tabla II. Tabla de conversión de morfina vía oral a FT según Simmonds et al* y Zenz y Donner**

Morfina, v.o.* (mg/día)	Morfina, v.o.** (mg/día)	Fentanilo transdérmico (µg/h)
45-134	30-90	25
135-224	91-150	50
225-314	151-210	75
315-404	211-270	100
404-494	271-300	125
495-584	301-390	150
585-674	391-450	175
675-764	451-510	200
765-854	511-570	225
855-944	571-630	250
945-1034	631-690	275
1035-1124	691-750	300

Los efectos secundarios son los propios del principio activo; a destacar una probable menor frecuencia de estreñimiento comparado con la morfina oral (4). Las ventajas de la administración transdérmica se resumen en la

Tabla III.

2.2.2. FENTANILO ORAL TRANSMUCOSA (18,19)

El fentanilo oral transmucosa (FOT) está aprobado para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos para dolor crónico en cáncer; asimismo, es cada vez más ampliamente aceptado su uso en el campo del dolor no maligno.

Debido a su acusada lipofilia, se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa bucal (25% de la dosis total) y más lentamente por vía gastrointestinal (75% restante). El efecto analgésico comienza en 5-15 minutos, con una T_{max} a los 20-40 minutos de la toma. La vida media de eliminación es de unas 7 horas.

Debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador; debe chuparse, procurando tragar lo mínimo posible y no masticarse. La

Tabla III. Ventajas de la administración transdérmica Analgesia continua y eficaz

Evita el primer paso hepático
Facilidad de aplicación
Concentración plasmática estable
No afectada por vómito o dificultad para deglución
Buena aceptación por el paciente

unidad de FOT debe consumirse en el transcurso de unos 15 minutos.

Se presenta con 3 o 15 comprimidos para chupar con un aplicador bucofaringeo integrado. En dosis de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 µg.

Antes de la titulación, se presupone que el dolor persistente está controlado con la terapia de opioides de base y que en general el paciente no padece más de 4 episodios de dolor irruptivo al día. La dosis de inicio es de 200 µg, aumentando según sea necesario hasta alcanzar una dosis eficaz. En los ensayos clínicos se ha comprobado que no hay una correlación entre la dosis de opioide utilizado como tratamiento de mantenimiento y la dosis eficaz de FOT.

En estudios comparativos ha demostrado ser comparable a la morfina intravenosa en el dolor postoperatorio y superior a la morfina de liberación inmediata en el dolor irruptivo o intercurrente.

Sus efectos adversos son los propios del principio activo; al igual que con el resto de opioides, se deben tener en cuenta otros tratamientos concomitantes depresores del SNC.

2.3. BUPRENORFINA (15, 20, 21)

La buprenorfina es un analgésico opiáceo que actúa como agonista parcial de los receptores (el único disponible en el mercado español), por lo que la activación del receptor a dosis máximas no consigue los efectos máximos de la morfina. Presenta una intensa unión al receptor opioide, lo que dificulta el desplazamiento por la naloxona. Tiene buenas cualidades para su administración transdérmica por la elevada lipofilia y bajo peso molecular.

La absorción oral es aceptable pero el primer paso hepático baja su biodisponibilidad (0-33%), obligando a la administración por vías alternativas.

El efecto máximo se alcanza 30-60 minutos después de su administración parenteral y 2 horas vía sublingual. La duración de la analgesia vía sublingual es de 5-8 h. Posee una potencia entre 30 y 50 veces mayor que la morfina.

La preparación biofarmacéutica más reciente y que justifica su interés en el dolor crónico es la transdérmica: la liberación es continua; tras un periodo de latencia de 12-24h, las concentraciones plasmáticas aumentan progresivamente alcanzando la concentración mínima eficaz. A partir de las 72h las concentraciones se mantendrán estables. Tras la retirada del parche, la vida media de eliminación es de 30 horas.

Se recomienda para el dolor moderado e intenso de origen oncológico y para el dolor intenso no oncológico que no responde a otras medidas terapéuticas. No es idónea para el tratamiento del dolor agudo.

El sistema utilizado es una matriz polimérica que permite una liberación continua del fármaco. La sustancia activa está incorporada de forma homogénea dentro del adhesivo polimérico, a partir del cual, pasa a través de las capas superiores de la piel mediante difusión pasiva desde el sistema transdérmico (TDS) al sistema capilar.

Se administra cada 72 horas y tiene tres presentaciones: 35 g/h, 52,5 g/h y 70 g/h

En los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con opioides comenzaremos con el parche de menor concentración (35 g/h). Si ya estaban siendo tratados, la **Tabla IV** puede servir de pauta aproximada.

La eficacia, seguridad y tolerabilidad se han investigado en pacientes con dolor oncológico y no oncológico, con buenos resultados; no obstante, la dosis techo que le confieren sus características farmacológicas limita su uso a pacientes que no requieren dosis importantes de opioides.

Tabla IV. Equivalencia de opioides (21).

Pretratamiento con opioides (mg/24h)				
Opioides débiles				
Dihidrocodeína, oral	120-240 mg	360 mg		
Tramadol, parenteral	100-200 mg	300 mg	400 mg	
Tramadol, oral	150-300 mg	450 mg	600 mg	
Opioides potentes				
Buprenorfina, parenteral	0,3-0,6 mg	0,9 mg	1,2 mg	2,4 mg
Buprenorfina, sublingual	0,4-0,8 mg	1,2 mg	1,6 mg	3,2 mg
Morfina, parenteral	10-20 mg	30 mg	40 mg	80 mg
Morfina, oral	30-60 mg	90 mg	120 mg	240 mg
Concentración inicial del parche de buprenorfina	35 mcg/h	52,5 mcg/h	70 mcg/h	2 x 70 mcg/h

Tabla V. Comparación entre oxicodona y morfina

Comp. De liberación retardada	Comp. De liberación controlada
Acción inmediata/ retardada	Acción única retardada
Acción predominante sobre "kappa"	Acción predominante sobre "mu"
Lipofílica	Hidrofílica
No cambio de absorción con alimentos grasos	Cambio de absorción con alimentos grasos
Biodisponibilidad 60-70%	Biodisponibilidad 15-65%
No fluctuaciones plasmáticas	Fluctuaciones plasmáticas
Metabolitos no activos	Metabolitos activos
No ajuste de dosis > 65 años	Sí ajuste de dosis en > 65 años

El margen de seguridad es amplio, con baja probabilidad de que se produzcan concentraciones plasmáticas elevadas o tóxicas de buprenorfina.

2.4. OXICODONA (22)

La Oxicodona (14-hidroxi-7,8-dihidrocodeinona) es un analgésico con acción agonista puro sobre los receptores mu y kappa y sin techo terapéutico. Existe una controversia, ya que hay autores que postulan que el efecto analgésico es debido a la acción agonista sobre receptores kappa o mu y otros indican que se debe a la acción simultánea de ambos. Es más lipofílica que la morfina (comparación entre ambas en **Tabla V**), por vía oral tiene un menor metabolismo hepático de "primer paso" con una biodisponibilidad del 60-87%. Ésta no se afecta por la ingesta de alimentos o la edad, por lo que sus concentraciones plasmáticas presentan menor variabilidad que las de la morfina. En la insuficiencia hepática es obligado la reducción de la dosis. La eliminación es por vía renal, el 8-14% en forma de oxicodona y el resto en sus metabolitos. No es necesario reducir la dosis en presencia de insuficiencia renal. La vida media plasmática es el doble que la morfina (3-5 h) y alcanza niveles estacionarios en 24-36h, su fijación a proteínas es del 38-45%.

Se presentan en forma de comprimidos de liberación controlada que se administran cada 12 horas, en dosis de 10, 20, 40 y 80 mg. La formulación galénica combina las características de un sistema de liberación inmediata y prolongada en un mismo comprimido. Presenta una fase de absorción rápida (38% del comprimido) con pico plasmático al cabo de 37 minutos y posteriormente una 2ª fase de liberación lenta (62%) con pico plasmático en 6.2 horas. El 75% de los pacientes notan alivio del dolor entre 15 y 45 minutos tras la administración.

Existe una 2ª presentación de liberación inmediata del fármaco: son cápsulas de 5, 10 y 20 mg y solución de 10 mg por ml. Se administra cada 4-6 horas, el pico plasmático se alcanza en pocos minutos y su función es la de analgésico de rescate en pacientes que toman oxicodona de liberación controlada y presentan dolor incidental.

La dosis equianalgésica a dosis única de 1 mg de oxicodona corresponde a 2 mg de morfina oral (relación 2:1); esta relación es adecuada para el 70% de los pacientes. La oxicodona presenta menos náuseas, trastornos cognitivos y prurito que la morfina (23)

La indicación actual es en el dolor intenso; la dosificación debe ser individualizada para cada paciente. En pacientes no expuestos previamente a opioides se comienza con las dosis más bajas de 10 mg/12h y se continua titulando la dosis según las necesidades del enfermo, escalando la dosis de un 25-50% según dosis de inicio.

La oxicodona ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor osteoarticular, en el dolor visceral y en el neuropático, como en la neuralgia postherpética (24). Se ha planteado la hipótesis que la administración concomitante de morfina (acción agonista mu) y oxicodona (acción agonista kappa) podría aumentar los efectos analgésicos y disminuir la sedación. Un estudio evalúa la combinación de morfina y oxicodona comparando con la administración de morfina sola y comprueban que la combinación es sinérgica y que tiene un perfil analgésico mejor y con menor incidencia de émesis (25).

CONCLUSIONES

Si bien durante muchos años la terapéutica con fármacos opioides apenas mostró cambios, en los últimos tiempos hemos asistido a un renacimiento importante de estos medicamentos; por un lado, la racionalización de sus riesgos y efectos secundarios basada en la evidencia, y por otro la aparición de nuevas formas de presentación (transdérmica, transmucosa), han proporcionado una amplia gama de posibilidades y alternativas en el tratamiento del dolor moderado-severo, tanto oncológico como no maligno, que facilitan el objetivo de ofrecer un equilibrio razonable entre analgesia y efectos deletéreos para mejorar la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of WHO guidelines for cancer pain relief. A 10-year prospective study. *Pain* 1995;63:65-76.
2. Joranson DE, Ryan KM, Gilson AM, Dhal JL. Trends in medical use and abuse of opioid analgesics. *JAMA* 2000; 283: 1710-4
3. Simpson KH. Opioids for persistent non-cancer pain: recomendations for clinical practice. *BJA* 2004; 92(3): 326-8.
4. Allan I, Hays H, Jensen NH, de Waroux BLP, Bolt M, Donald R, Kalso E. Randomized cossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001; 322:1154-8
5. Bartleson JD. Evidence for and against the use of Opioid analgesics for chronic non malignant low back pain: a review. *Pain Medicine* 2002; 3: 260-271
6. Stitik Todd. Pharmacotherapy of Osteoarthritis. *Am J Phis Med Rehab* 2006; 85: S15-S28
7. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542-54.
8. Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002; 20: 348-52.
9. Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodriguez de la Serna A. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. *Permanyer* 2002: 85-112.
10. Collado F, Torres LM. Farmacología de los opioides. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1999; 6-Supl. IV: 3-16.
11. Contreras de la Fuente D. Opioides orales en el dolor oncológico. *Rev. Soc. Esp.* 1999; 6-Supl. IV: 28-36.
12. Quigley. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005; 331: 825-29
13. Snteularia MT, Aliaga L, Catalá E et al. Fentanilo transdérmico. Una nueva opción terapéutica para el dolor neoplásico. *Dolor* 1995; 10: 152-161.
14. Herrera J, Rodríguez J, Rodríguez R. Fentanilo transdérmico en el tratamiento del dolor crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1999; 6-Supl. IV: 57-64.
15. Skaer. Transdermal opioids for cancer pain. *Oncology. Pain Practice* 2006;6(3): 225.
16. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non cancer pain therapy. Indications and controversies. *Act Anaesth Scand* 2001; 45(9): 1059-66
17. Kosinski MR. An observational study of health-related quality of life and pain outcomes in chronic low back pain patients treated with transdermal fentanyl. *Pain Practice* 2005; 5(4): 378.
18. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD et al. Dolor irruptivo en cáncer: ensayo aleatorizado comparativo entre citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT) y sulfato de morfina de liberación inmediata(MSIR). *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002; 9: 306-312.
19. Abad I, Aizpurua I, Ayardi M, Fernández J, Fernández S, Jayo N et al. Fentanilo oral transmucosa. Comité de evaluación de nuevos medicamentos, Osakidetza 2002: nº 66.
20. Torres LM. Uso, indicaciones y experiencia con Buprenorfina en parche transdérmico. *Dolor* 2003; 18: 109-114.
21. Aizpurua I, Ayerdi M, Fernández J et al. Buprenorfina transdérmica. Comité de evaluación de nuevos medicamentos, Osakidetza 2003; nº 76.
22. Sanz J. Oxycodona. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 525-531.
23. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 182-9
24. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropatic pain: a randomized trial in postherpeticneuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
25. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-30.