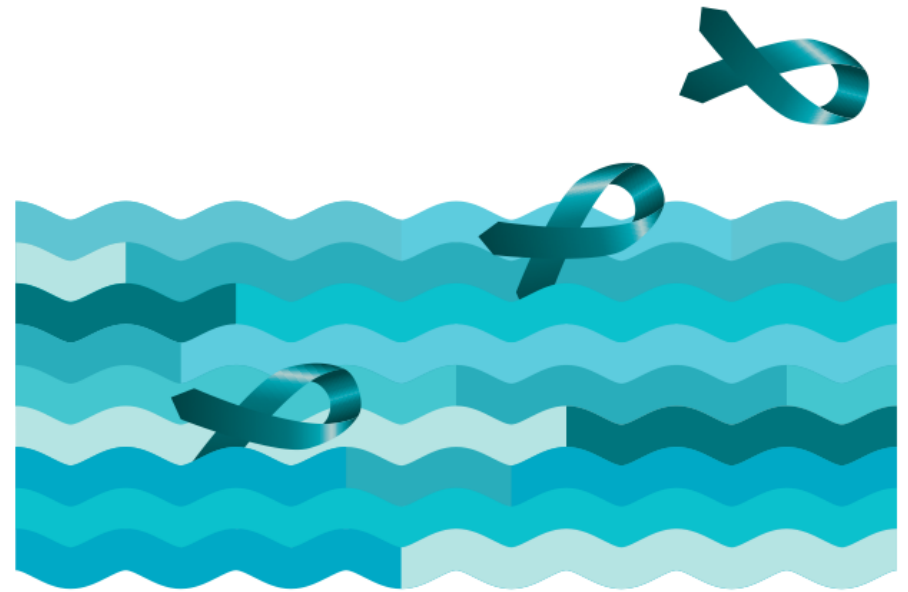




PARA RESIDENTES
DE MANEJO DE SÍNTOMAS
Y TERAPIA DE SOPORTE
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO



DOLOR EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

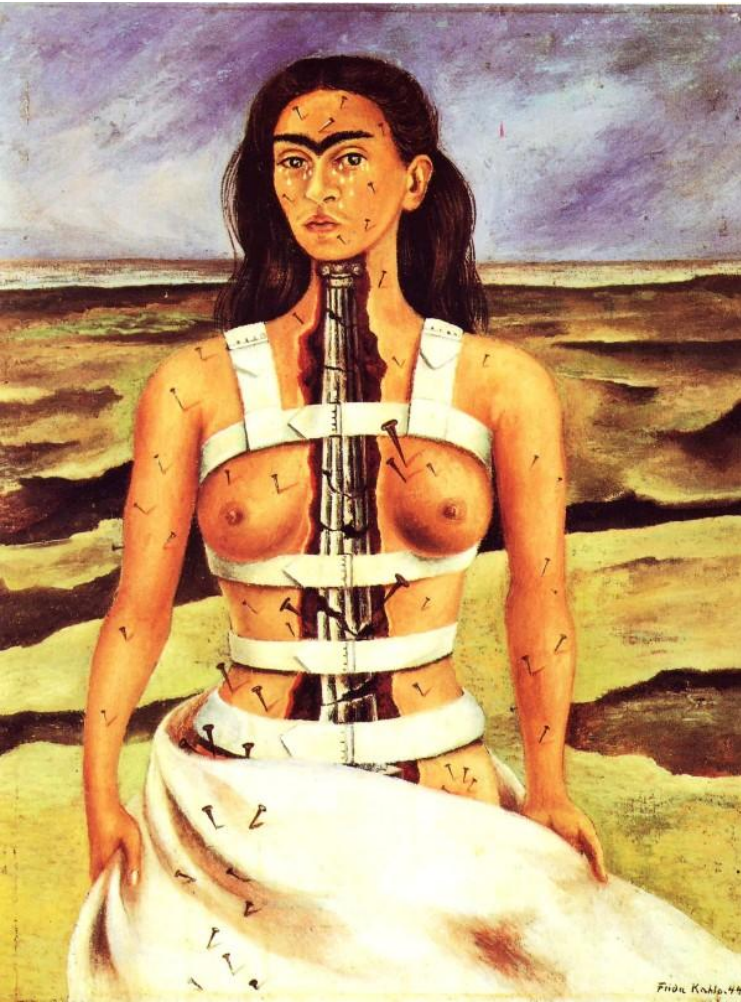
Dr J. Pérez Altozano

Oncología Médica - HGU Elche / H Vega Baja

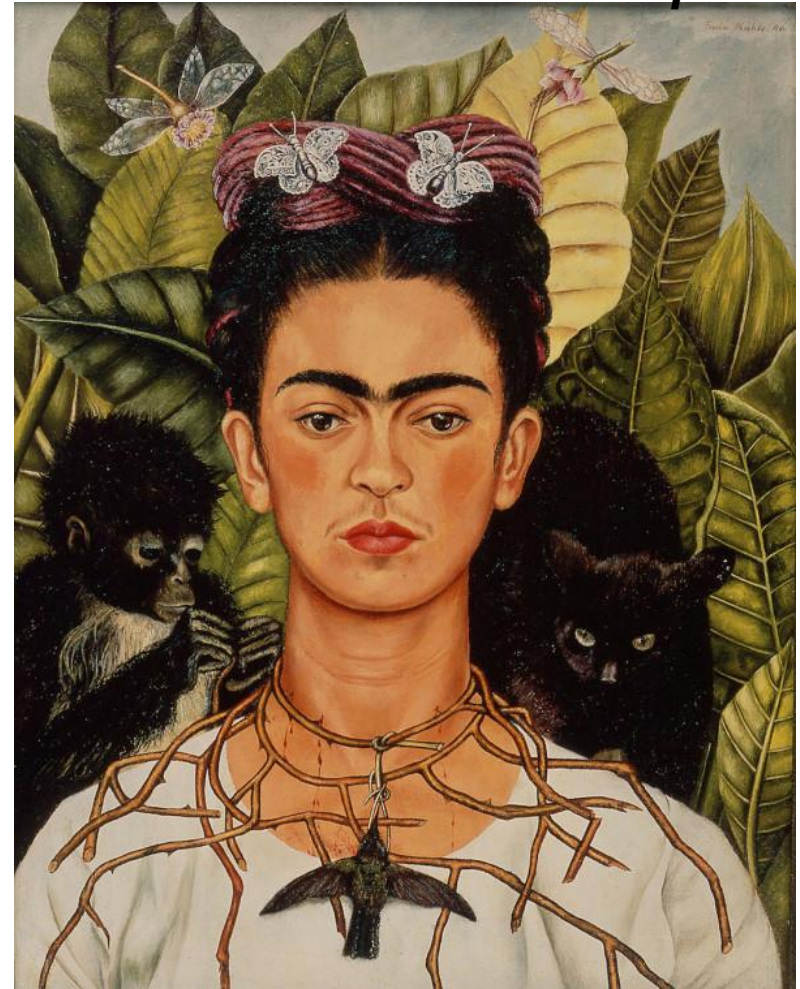
Frida Kahlo (1907-1954)

Sufrió un accidente cuando un tranvía se empotró contra el autobús donde viajaba, dejándole lesiones permanentes en la columna vertebral, cuello, costillas, pelvis y perforándole el vientre. Sufrió 32 operaciones y debió llevar distintos corsés de por vida. Nunca pudo gestar a término. Relación tempestuosa con Diego Rivera.

La columna rota



Autorretrato con collar de espinas



DEFINICIÓN DE DOLOR

- El dolor no es fácil de definir. En 1986, la IASP (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor) lo definió como:

Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión hística, presente o potencial, o descrita en términos de la misma”.

- **Experiencia aversiva perceptual y afectiva** compleja, determinada tanto por las **respuestas biológicas** a los estímulos nociceptivos como por el significado de estos estímulos para cada sujeto, con interrelación de **múltiples factores**, tanto físicosensoriales, como psicológicos, emocionales y subjetivos.

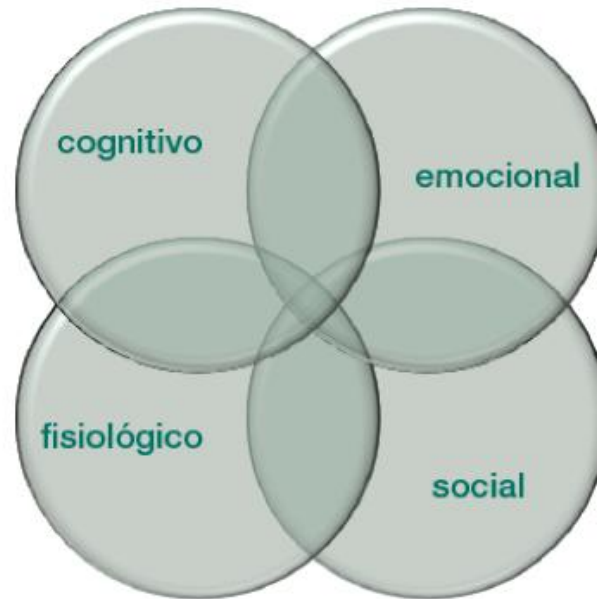
COMPONENTES DEL DOLOR

➤ Cognitivo:

El significado que se otorga al hecho doloroso más el estado anímico del individuo son las matrices que dan forma al sentimiento del dolor. El significado del dolor depende también de la visión y el significado que cada persona tenga de su cuerpo.

➤ Fisiológico:

Una señal compleja que se transmite por los nervios, desde el lugar de la herida hasta el cerebro.



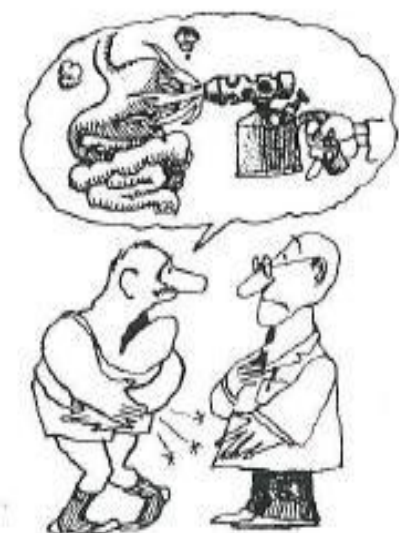
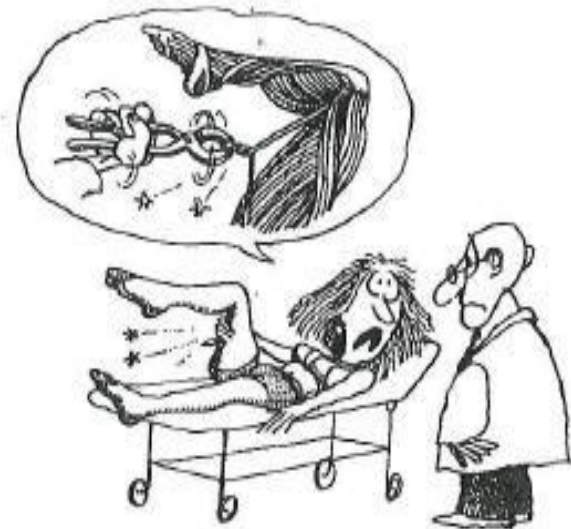
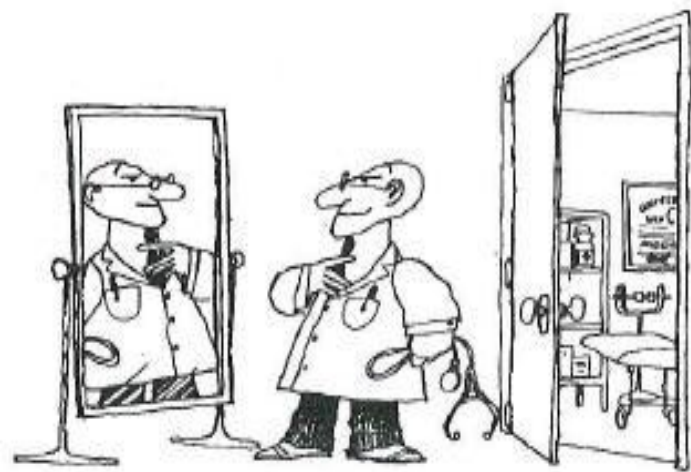
➤ Emocional:

Reacciones ante el dolor de rechazo, huida, amargura o aceptación.

➤ Social:

El significado que las diversas sociedades hayan dotado en su conjunto a la experiencia dolorosa influye en que esta sea de mayor o menor intensidad, con un grado u otro de resistencia.

“El dolor pertenece a las experiencias humanas más fundamentales”



Quino

Quino - Thérapie
1995 ~ ED. GLÉNAT

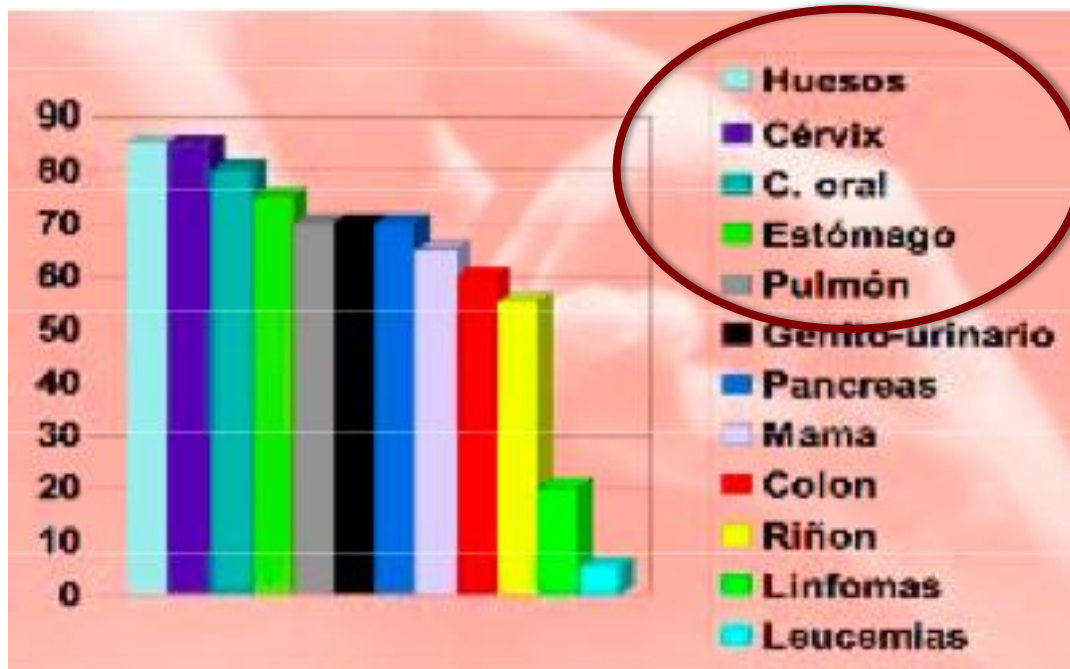
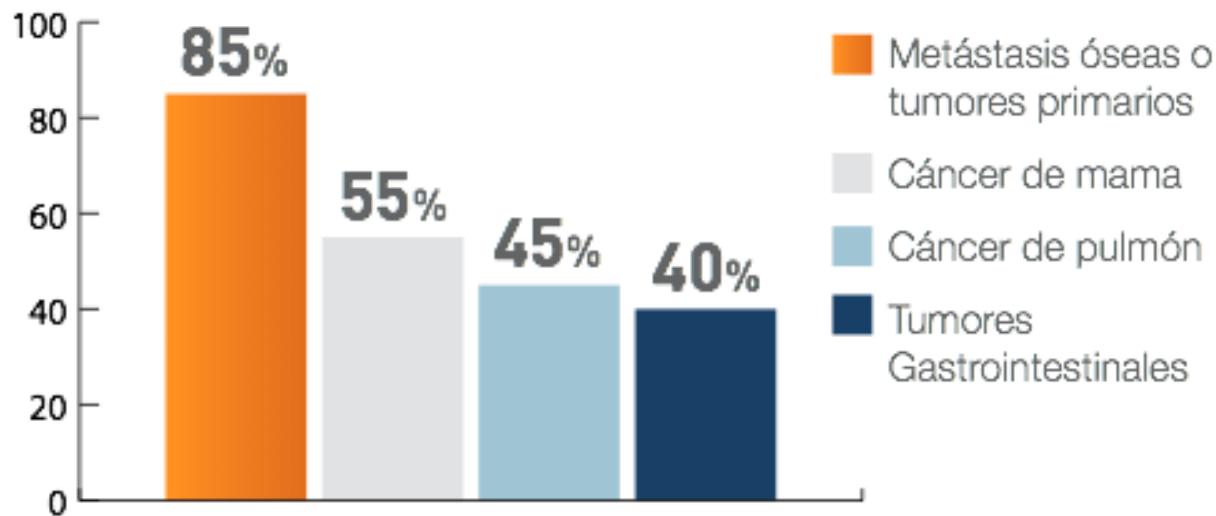
DOLOR ONCOLÓGICO EN CIFRAS

Según la OMS el Dolor Oncológico afecta aproximadamente a 3,5 millones de personas en el mundo

- En un 50% es de moderado a intenso
- En un 30% es insoportable
- En un 50 a 80% no tienen alivio en fase terminal

Según la OMS del 30 a 50% de pacientes con cáncer tienen dolor por falta de disponibilidad de analgésicos opioides y su mala administración.

El dolor oncológico ocasiona del 47 al 54% de causas de hospitalización.

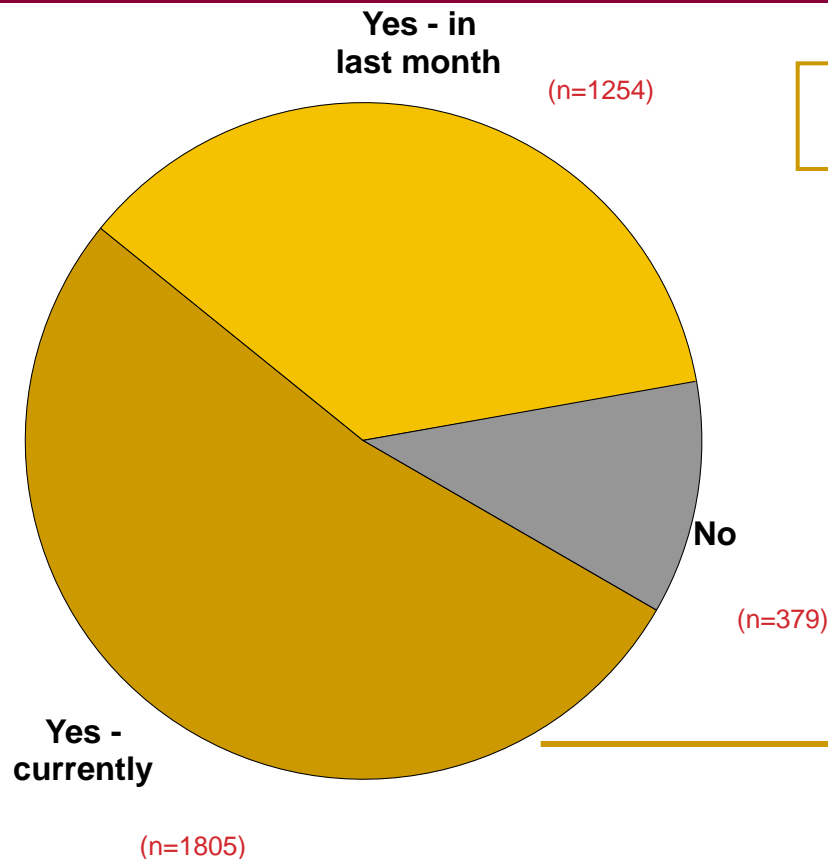


European Pain in Cancer (EPIC) Israel Study Results Presentation

EPIC Steering Group Presentation

June 2007

Q



Patients currently suffering from pain

More than 50% of patients with the following types of cancer currently suffer from pain:

- Bowel/Colorectal
- Lung
- Pancreatic
- Bone/Muscle
- Lymphoma
- Head/Neck
- Non-Hodgkins
- Leukaemia

89% de los pacientes oncológicos han sufrido dolor en el último mes



Laocoonte y sus hijos

Escuela de Rodas, ca. 25 a.C.

Período Helenístico

Laocoonte, sacerdote de Apolo en Troya, ahogado con sus hijos por dos serpientes monstruosas.

Simboliza el enfrentamiento entre las fuerzas poderosas de lo incomprensible y la impotencia humana.

En el rostro de Laocoonte se puede apreciar el dolor, no sólo físico, sino el moral al verse impotente y no poder hacer nada por sus hijos inocentes.

DIFERENTES CLASIFICACIONES

CONCEPTO	TIPO DE DOLOR
Duración	Agudo, subagudo, crónico, incidental o irruptivo
Localización	Somático, visceral
Patogenia	Neuropático, nociceptivo, psicógeno
Curso	Continuo, episódico
Intensidad	Leve, moderado, severo ó moderado, insoportable
Enfermedad	Oncológico, no oncológico
Pronósticos de control del dolor	Somático, visceral
Otros	Fantasma, perioperatorio, etc

SEGÚN SU PRONÓSTICO

	BUEN PRONÓSTICO (Estadio I)	MAL PRONÓSTICO (Estadio II)
TIPO DOLOR	Visceral, partes blandas	Dolor Neuropático
DOLOR IRRUPTIVO	Escaso	Acusado dolor irruptivo
DISTRESS EMOCIONAL	No relevante	Relevante
ESCALADA LENTA OPIOIDE	Si	Rápida
ADICCIÓN A DROGAS	No	Si

Buen control del dolor en el 93% de los pacientes

Buen control del dolor en el 55% de los pacientes

() La existencia de un solo factor de mal pronóstico es suficiente para clasificar al enfermo como estadio II.*

EVALUACIÓN DEL DOLOR

TABLA 3. Dimensiones a considerar en la evaluación del dolor oncológico

Importancia	Dimensión	Descripción
1	Intensidad	Cantidad de dolor
2	Patrón temporal	Variaciones en intensidad del dolor y frecuencia
3	Factores que alivian o empeoran	Farmacológicos y no farmacológicos
4	Localización	Dónde duele
5	Interferencia	Impacto en la calidad de vida (descanso, funcionalidad, esfera emocional)
6	Calidad	Sensación física específica asociada al dolor
7	Efecto	Significado del dolor
8	Duración	Tiempo de evolución del dolor
9	Creencias	Actitudes, estrategias de afrontamiento, creencias respecto a causas y consecuencias
10	Historia	Experiencias dolorosas previas

FACTORES QUE MODIFICAN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR

DISMINUYEN EL UMBRAL

1. Malestar
2. Insomnio
3. Fatiga
4. Ansiedad
5. Miedo
6. Enfado
7. Tristeza
8. Depresión.
9. Aburrimiento
10. Introversión
11. Aislamiento mental

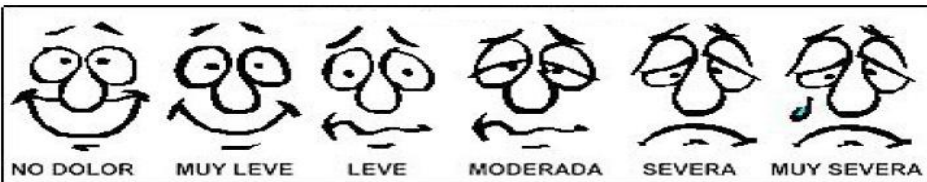
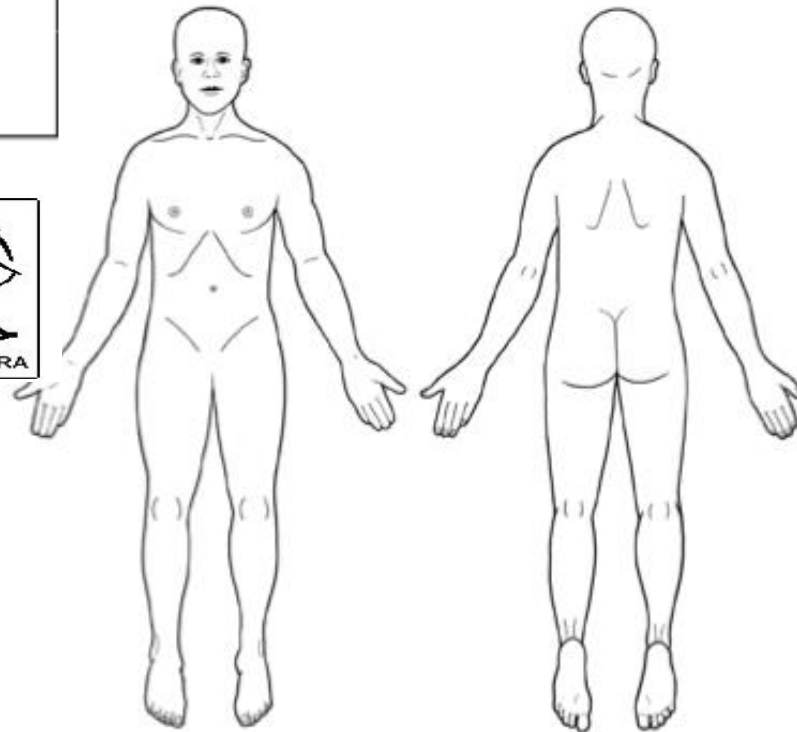
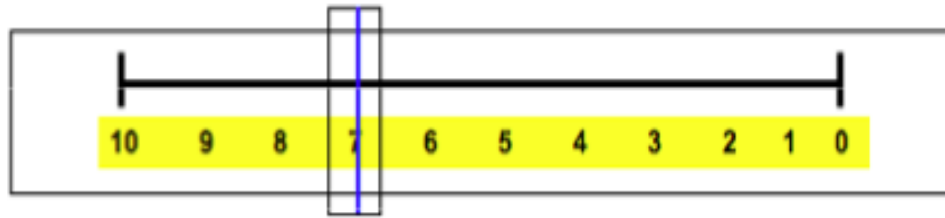
AUMENTAN EL UMBRAL

1. Control de otros síntomas
2. Sueño
3. Reposo
4. Simpatía
5. Compresión
6. Solidaridad
7. Distracción
8. Reducir la ansiedad
9. Mejora del estado de ánimo
10. Analgésicos, Ansiolíticos y Antidepresivos

INSTRUMENTOS DE MEDIDA

- ❑ **UNIDIMENSIONALES:** Miden una sola dimensión. Sencillas de aplicar, reproducibles y útiles en la reevaluación del dolor en un mismo individuo.
 - Valoración de la intensidad:
 - Escalas verbales (ninguno, leve, moderado, intenso, intenso).
 - **Escalas visuales analógicas (EVA)**
 - Escalas numéricas.
 - Escalas pictóricas (expresiones faciales).
 - Valoración del componente afectivo:
 - Escalas verbales.
 - Escalas visuales.
 - Subescala afectiva del cuestionario Mc Gill.
 - Valoración de la localización:
 - Dibujo del cuerpo humano.

- ❑ **MULTIDIMENSIONALES:** Miden ≥ 2 dimensiones a la vez. Valoran otros componentes del dolor (repercusión funcional, sueño, estado de ánimo ...). Son poco útiles en dolor agudo, válidas en situaciones experimentales y en dolor crónico.
 - **Brief Pain Inventory**
 - **Memorial Pain Assessment Card**
 - **McGill Pain Questionnaire**



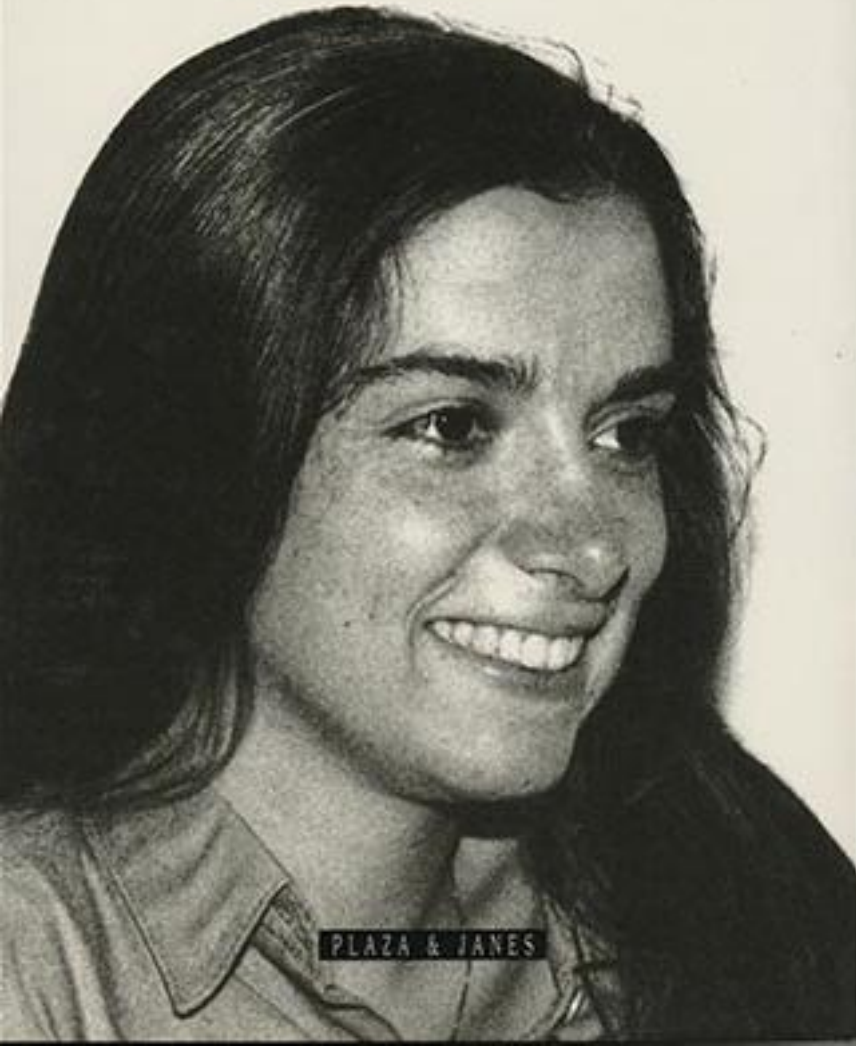
Marca en la escala si el dolor es **más o menos fuerte** (1=débil, 10=fuerte).

Indica también el número de la zona correspondiente al dolor.



ISABEL ALLENDE

Paula



PLAZA & JONES

Paula

Isabel Allende (Lima, 1942)



Comienza como una carta a su hija, Paula, quien en diciembre de 1991 entró en coma por una complicación de la porfiria que padecía y estuvo internada en un hospital de Madrid.

En ese hospital, Allende comienza las primeras líneas de su historia contada a su hija.

Un desahogo ante la tragedia, una comunicación de una madre desesperada al principio, y resignada al final. A lo largo de la novela, y entre la historia del golpe militar y los viajes de la familia, se logra percibir cómo la autora poco a poco acepta que su hija ya no está en aquel cuerpo dormido.

ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

Década de los 80:

- >50% pacientes oncológicos tratamiento no adecuado de dolor
⇒ Reunión de expertos, “Cancer pain relief” (1986)

Escalera con 3 peldaños

- Analgesia se pauta según intensidad del dolor, no etiología

Control 80-90% dolor oncológico

Nuevas alternativas:

- Escalones intermedios
- 4º escalón (administración espinal, bloqueos nerviosos, estimulación medular, neurolisis...)

Ascensor analgésico: empleo inicial según intensidad, sin pasar por todos los escalones

Tratamiento de los efectos secundarios

Tratamiento adyuvante

Tratamiento oncológico específico

NEUROMODULACIÓN

4.º escalón

EVA 7-10

DOLOR GRAVE

3.º escalón

- Opiáceo potente
- No opiáceo
- Fármaco adyuvante

Morfina

EVA 4-6

DOLOR MODERADO

2.º escalón

- Opiáceo débil
- No opiáceo
- Fármaco adyuvante

Codeína, tramadol

EVA 1-3

DOLOR LEVE

1.º escalón

- No opiáceo
- Fármaco adyuvante

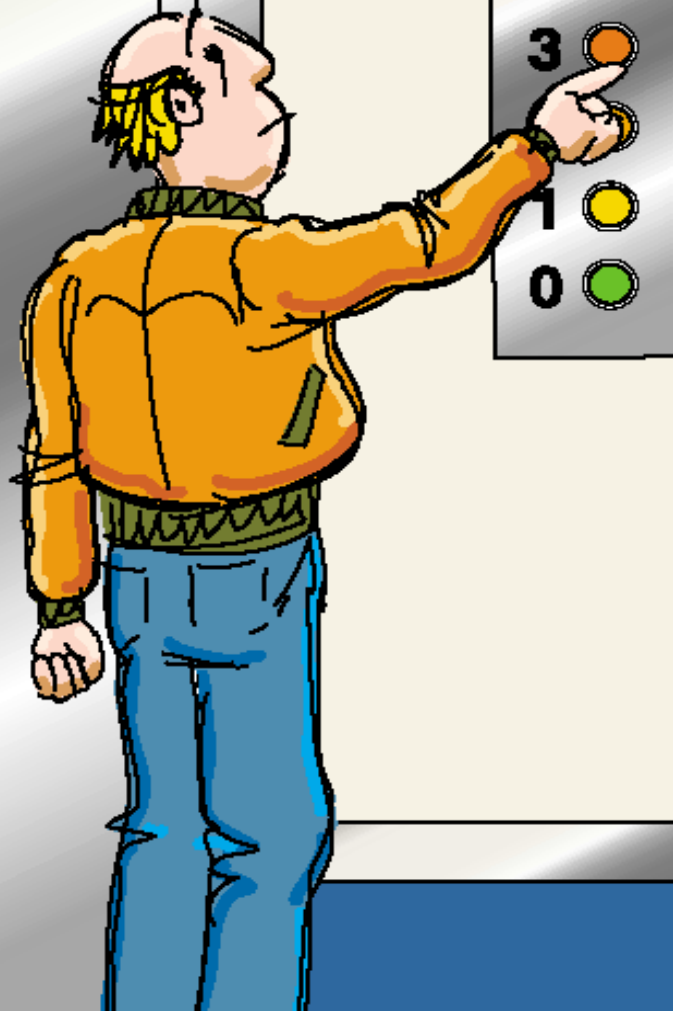
Paracetamol, AINE

ALIVIO DEL DOLOR

Si es necesario,
terapia "en ascensor"



ASCENSOR ANALGÉSICO



5

! VAS > 5

4

UNIDAD ESPECIALIZADA
EN EL TRATAMIENTO
DEL DOLOR

3

OPIÁCEOS POTENTES

2

ANALGÉSICOS NO
OPIÁCEOS CON
TRAMADOL O CODEÍNA

1

ANALGÉSICOS
NO OPIÁCEOS

0

COADYUVANTES

PRINCIPIOS FARMACOTERAPÉUTICOS

1. **Preferencia por la vía oral:** salvo disfagia, vómitos incoercibles, obstrucción intestinal.
 - Vías alternativas: **transdérmica**, subcutánea, rectal, sublingual, parenteral, espinal.
2. Uso de fármacos con **eficacia demostrada**
 - Nunca utilizar placebo.
3. **Tratamiento personalizado:** Tener en cuenta comorbilidades, interacciones y respuesta a tratamientos previos.
4. **Administrar los analgésicos con pauta fija:** a intervalos regulares +/- rescates.
5. **Gradual:** subida de escalón si falla el anterior.
6. Prevenir **efectos secundarios**
7. Asociar **coadyuvantes**

PAIN
Inflammatory, neuropathic,
postoperative, cancer ...

Intravenous
PCA (opioids)
Paracetamol
Parecoxib
Nefopam
Tramadol
Remifentanil
Pethidine
Ketamine

Oral transmucosal
Fentanyl citrate

Oral
Celecoxib
Etoricoxib
Lumiracoxib
Paracetamol
Tramadol
Methadone
Venlafaxine
Imipramine
Duloxetine
Bupropion
Gabapentin
Pregabalin
Lamotrigine
Others ...

Sublingual spray
Oxycodone
hydrochloride
 Δ^9 -THC/CBD

**Transdermal with
iontophoresis**
Fentanyl
hydrochloride

Subcutaneous
Ketamine

Intranasal spray
Fentanyl
Alfentanil
Sufentanil
Pethidine
Diamorphine
Butorphanol

Transdermal
Fentanyl
Buprenorphine
Lidocaine 5%

Topical
Ketamine 1%/amitriptyline 2%
Lidocaine 5–10%

Pulmonary
Morphine
Fentanyl

Microspheres
Diclofenac
Rofecoxib
Nalbuphine

PAIN
Inflammatory, neuropathic,
postoperative, cancer ...

Intravenous

PCA (opioids)
Paracetamol
Parecoxib
Nefopam
Tramadol
Remifentani
Pethidine
Ketamine

Oral transmucosal

Fentanyl citrate



Vía oral

Vía sublingual

Vía transmucosa oral

Vía rectal

Vía nasal



Vía transdérmica

Vía subcutánea

Vía intramuscular

Vía intravenosa

Vía epidural e intratecal

Oral spray

Codeine
Chloride
-HC/CBD

Nasal spray

Fentanyl
Fentanil
Buprenorphine
Pethidine
Diamorphine
Butorphanol

**Transdermal
iontophoresis**

Fentanyl
hydrochlorid

Transdermal

Fentanyl
Buprenorphine
Lidocaine 5%

Gabapentin
Pregabalin
Lamotrigine
Others ...

Topical

Ketamine 1%/amitriptyline 2%
Lidocaine 5–10%

Pulmonary

Morphine
Fentanyl

Microspheres

Diclofenac
Rofecoxib
Nalbuphine

Film Fund of the Netherlands | (Cineuropa) | LUX | NOMINADA OSCAR®
RECONOCIDA POR SU VALOR AL MUNDO DE...

UNA INVOLVIDABLE HISTORIA DE AMOR, PASIÓN Y MÚSICA

ALABAMA MONROE

THE BROKEN CIRCLE BREAKDOWN



2013

Oscar: Nominada a Mejor película de habla no inglesa

Festival de Tribeca: Mejor guión y Mejor actriz (Baetens)

Premios del Cine Europeo: Mejor actriz (Veerie Baetens).

Satellite Awards: Mejor película extranjera

Premios César: Mejor película extranjera

Festival de Berlín: Premio del Público (Sección Panorama)

PRIMER ESCALÓN

ANALGÉSICOS NO OPIOIDES

- Conjunto heterogéneo de compuestos no relacionados entre sí.
- Múltiples familias químicas con propiedades similares: analgésica, antipirética y antiinflamatoria.
- Útiles para dolor leve o moderado de múltiples etiologías.
- Acción periférica en la zona del daño tisular.
- No tienen actividad sobre receptores opioides.

- No existen diferencias significativas de eficacia entre AINEs, aunque sí variabilidad entre individuos tratados.
- No se potencian entre ellos.
- Sus efectos secundarios aumentan con la dosis y la duración del tratamiento.
- No generan tolerancia ni dependencia.

- Eficaces durante cortos espacios de tiempo (15-20 días).
- Coadyuvantes en cualquier escalón para control dolor óseo o por efecto ahorrador de opioides.
- Techo analgésico: Superar la dosis tope no aumenta la analgesia pero sí los efectos secundarios.

RECOMENDACIONES

- Es preciso administrar la dosis correcta.
- Para tener actividad terapéutica deben alcanzarse niveles plasmáticos.
- Usar preferentemente los mejor conocidos por quien los va a usar (en cuanto a eficacia y toxicidad).
- La eficacia es similar entre distintos compuestos. Valorar el perfil de toxicidad y la comorbilidad.
- Utilizar protección gástrica.
- Dosis y tiempo: los mínimos posibles.
- Probar un 2º AINE si el primero fue ineficaz.

SALICILATOS		DERIVADOS ARILPROPIÓNICOS	
AAS	Acetilsalicilato de lisina	Dexketoprofeno	Flurbiprofeno
Diflunisal	Fosfosal	Ibuprofeno	Dexibuprofeno
Salicilato sódico	Salicilamida	Ibuproxam	Ketoprofeno
		Ketorolaco	Naproxeno
		Piketoprofeno	
PARAAMINOFENOLES		FENAMATOS	
Paracetamol		Ácido mefenámico	
Fenazopiridina		Ácido niflúmico	
PIRAZOLONAS Y AFINES		OXICAM	
Metamizol	Propifenzona	Lornoxicam	Meloxicam
Fenilbutazona	Feprazona	Piroxicam	Tenoxicam
DERIVADOS INDOLACÉTICOS		COXIB	
Acemetacina	Sulindaco	Celecoxib	
Indometacina	Tolmetina	Parecoxib	
Proglumetacina		Etoricoxib	
DERIVADOS ARILACÉTICOS		OTROS	
Aceclofenaco		Isonixina	
Diclofenaco		Tetridamina	
Nabumetona			

EFECTOS FARMACOLÓGICOS

ACTIVIDAD ANALGÉSICA

- Dolores muy diversos de intensidad leve-moderada
- Dosis-dependiente pero **TECHO ANALGÉSICO** (dosis antiálgica máxima \approx 2-2.5 dosis eficaz mínima)
- Acción tanto a nivel periférico como central

ACCIÓN ANTIPIRÉTICA

- Hipertermia por pirógenos endógenos (IL-1, IL-6, TNF- α , IFN) o agentes tóxicos sobre centro termorregulador hipotalámico
- \downarrow PGE2 por inhibición COX2 a nivel central
- Eficacia antipirética distinto según grupo químico

ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

- Variable. Expresión preferente COX-2 en foco inflamatorio, pero no exclusiva
- Más eficaces en inflamación aguda que crónica
- Acción local en el foco inflamatorio. Penetran líquido sinovial

ACCIÓN ANTIAGREGANTE PLAQUETARIA

- No todos tienen esta capacidad
- AAS, inhibición irreversible COX-1 plaquetaria

EFECTOS SECUNDARIOS

- 1 Efectos gastrointestinales
Irritación y/o ulceración gástrica y esofágica.
- 2 Efectos renales.
Disminución del aclaramiento de creatinina (frecuente).
Infrecuentes: Alteraciones de los electrolitos (hiponatremia, hipercaliemia).
Retención urinaria, edema, hipertensión.
Fallo renal crónico.
Síndrome nefrótico y nefritis aguda intersticial.
Papilitis necrosante y nefropatía analgésica.
- 3 Efectos hepáticos.
Toxicidad hepatocelular reversible (más frecuente).
Fallo hepático (menos frecuente).
- 4 Efectos hematológicos.
Sobre la coagulación (efecto antiagregante plaquetario).
Agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica (infrecuentes).
- 5 Reacciones de hipersensibilidad.
Rash cutáneo, asma, reacciones anafilácticas.
- 5 Efectos sobre el Sistema Nervioso Central.
Cefaleas, estado confusional.



Guernica

Pablo Picasso (1881-1973)

Guernica es una pequeña ciudad de Vizcaya. El 26 de Abril de 1937 esta ciudad fue atacada por la aviación alemana, siendo el primer bombardeo indiscriminado de civiles en suelo europeo.

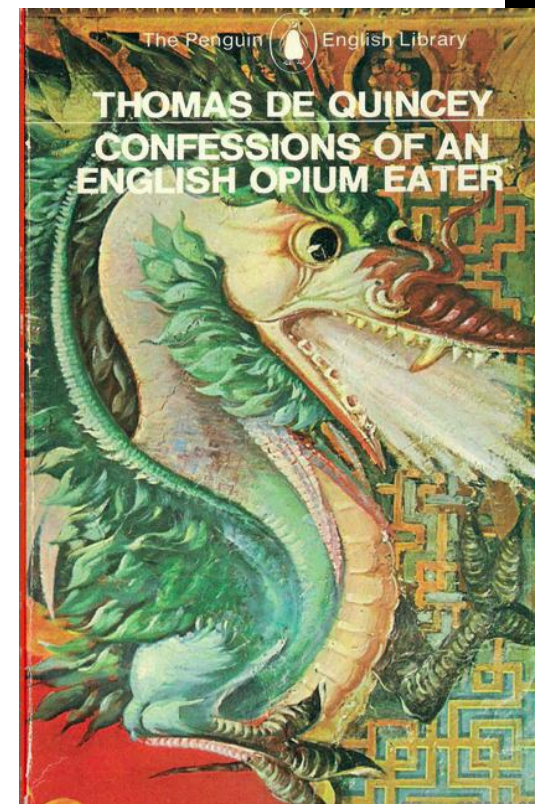
De sus 7000 habitantes, 1654 murieron y 889 fueron heridos. El cuadro es un grito contra el horror y la barbarie de la guerra.

OPIOIDES: UN POCO DE HISTORIA

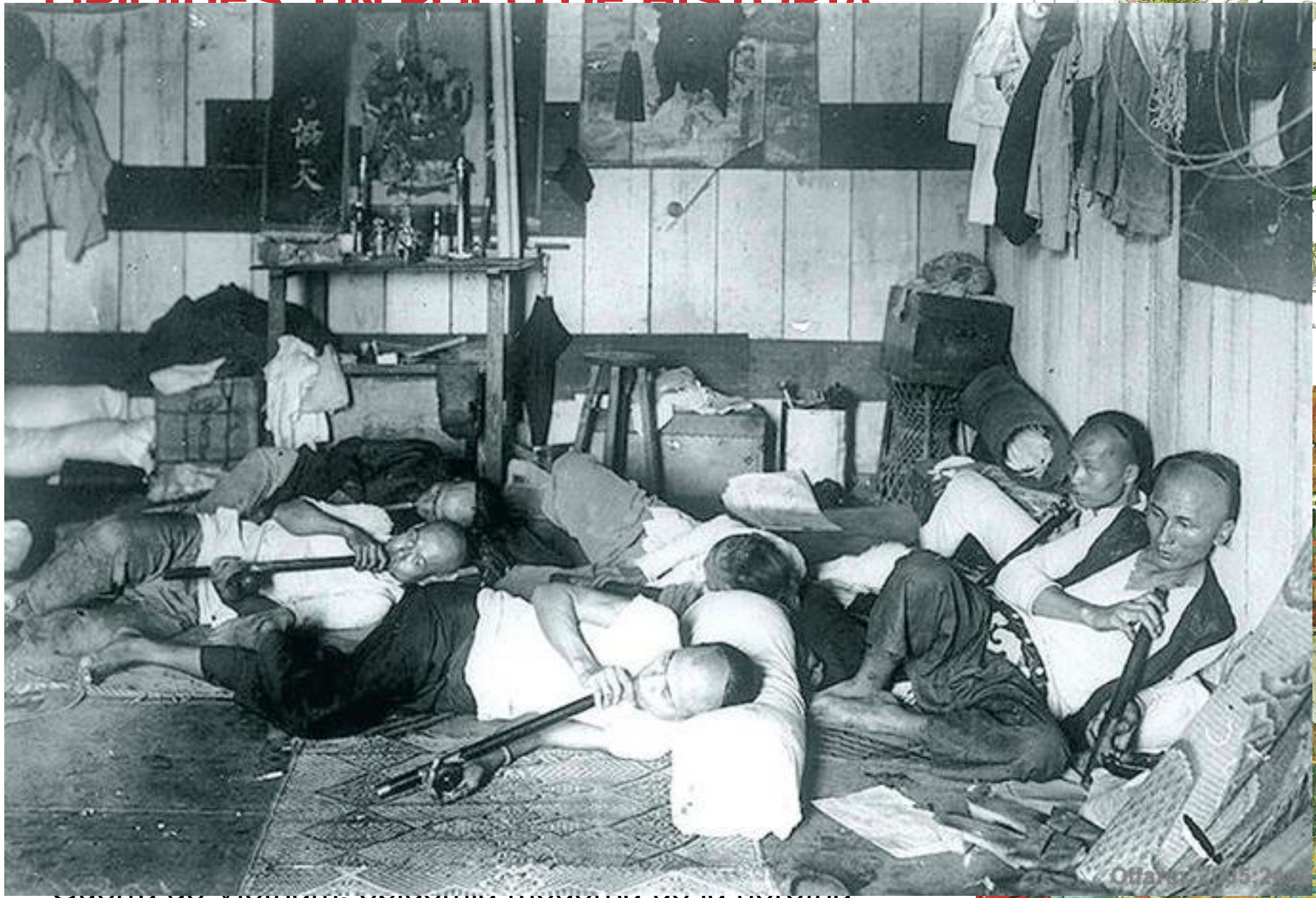
- Propiedades analgésicas y antidiarreicas del opio se conocen desde la antigüedad
- Utilización durante siglos como medicamento la tintura de opio o láudano
- Siglo XIX: utilización en Europa con fines hedonísticos (Thomas de Quincey, 1821 “*Confesiones de un inglés consumidor de opio*”)
- 1805: se aísla morfina (Sertürner, *morphium* en honor a Morfeo)
- Aparición fumaderos opio en China impulsados por la importación inglesa y portuguesa
- Prohibición por las autoridades imperiales chinas: guerra del opio
- 1855: invención jeringa hipodérmica por Wood ⇒ uso parenteral
- Uso generalizado en la guerra civil norteamericana y franco-prusiana ⇒ dependencia a morfina, “*enfermedad del soldado*”
- 1874: Wright hierve morfina con acético ⇒ heroína
- Guerra de Vietnam: epidemia moderna de la heroína



Papaver somniferum



OPIOIDES. UN POCO DE HISTORIA



Cuadra de Vietnam: epidemia moderna de la heroína



CLASIFICACIÓN DE OPIOIDES

MENORES

- Segundo escalón OMS
- Techo analgésico
- Tratamiento del dolor moderado

MAYORES

- Fármacos de mayor potencia analgésica
- Tratamiento del dolor crónico moderado no controlado y del dolor crónico severo
- CARECEN DE TECHO ANALGÉSICO

Codeína
Dihidrocodeína
Dextropropoxifeno
Tramadol

Morfina
Fentanilo
Oxicodona
Naloxona
Hidromorfona
Buprenorfina
Tapentadol

PRINCIPIOS GENERALES DEL USO DE LOS OPIOIDES

1. Opioide de elección en dolor oncológico moderado-severo estable: morfina o fentanilo transdérmico (TTS)
2. Vía oral de elección para la administración de morfina
3. Para conocer dosis necesaria: titulación
4. Pautar siempre dosis de rescate para crisis de dolor irruptivo
5. Vía de administración alternativa a la oral: subcutánea. No utilizar vía IM y reservar la vía IV en infusión continua para casos donde no sea posible la SC
6. Tratamiento adecuado: equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios
7. Considerar la rotación de opioides o cambio de vía de administración si efectos secundarios intolerables

**INDIVIDUALIZAR EL TRATAMIENTO
Y REEVALUAR PERIÓDICAMENTE**

SEGUNDO ESCALÓN: OPIOIDES MENORES

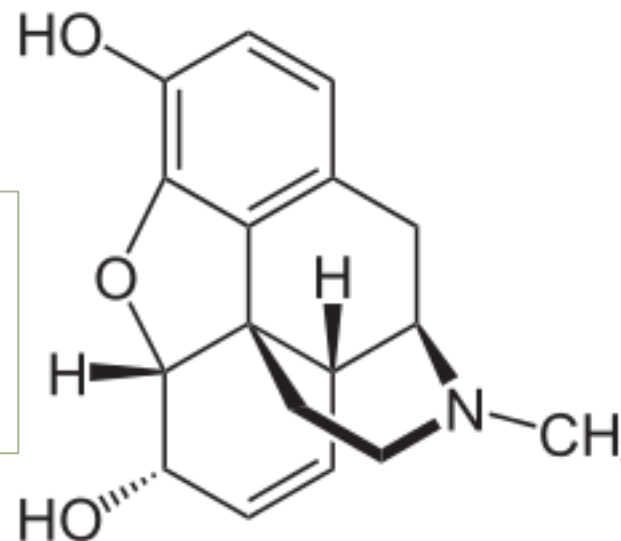
- Indicados si dolor oncológico moderado (EVA 4-6)
- Tienen techo analgésico
- **Codeína:**
 - Potencia analgésica débil, antitusígeno
 - Uso principal en combinaciones
 - Dosis: 30 mg/6-8 horas vía oral
 - Dosis máxima diaria 240 mg/día
- **Tramadol:**
 - Afinidad parcial por los receptores μ -opioides, 6000 veces menos potente que morfina
 - Dosis: 50-100 mg/6 horas
 - Dosis máxima diaria 400 mg/día
 - Formulaciones retard (cada 12 horas) y combinaciones
 - Vía administración: oral, rectal, ev, sc, IM
- Dihidrocodeína y dextropropoxifeno en desuso por su perfil de toxicidad

CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES MAYORES

- **Long acting opioids (LAO):** liberación controlada (vía oral o transdérmica). 8-12 horas
- **Short acting opioids (SAO):** liberación normal o rápida (vía oral). 4-6 horas (30-40 minutos)
- **Rapid onset opioids (ROO):** liberación inmediata (vía transmucosa: oral o nasal). 1-2 horas (3-15 minutos)

MORFINA

- Componente principal del opio
- Agonista puro sobre los receptores μ , κ , δ



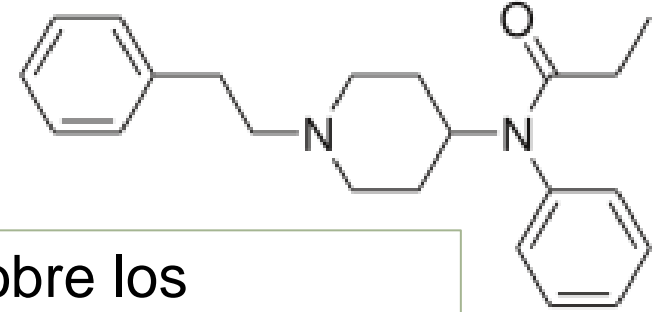
FORMAS DE PRESENTACIÓN

ORAL	Liberación rápida -Solución rápida 2-5% -Comprimidos 10-20 mg	Liberación retardada
PARENTERAL IM, SC, epi/intradural	-Morfina al 1%, 2%, 5%	

EQUIANALGESIA SEGÚN VÍA ADMINISTRACIÓN

vo: sc/IM	1: 1/2
vo: ev	1: 1/3
vo: rectal	1: 1
ICSC: ICEV	1: 1

FENTANILO



- Analgésico opioide lipofílico que actúa sobre los receptores μ
- 100 veces más potente que la morfina (FNTL 100 mcg IV=10 mg MFN, FNTL TTS 25 mcg/h=60 mg MFN oral)
- No precisa ajuste en insuficiencia renal al carecer de metabolitos activos

FORMAS DE PRESENTACIÓN

TRANSDÉRMICO

- No indicado si se precisa ajuste rápido de analgesia
- Disponible parches 12-25-50-75-100 mcg/h
- Útil si disfagia/odinofagia, mala adherencia vía oral, problemas GI (menos estreñimiento que morfina)

PARENTERAL

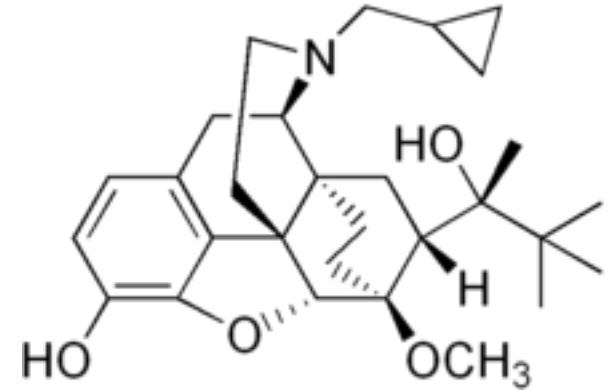
- Alivio rápido del dolor
- Recomendado si alteraciones tracto G-I, oclusión
- Recomendado su uso en infusión continua SC o IV

TRANSMUCOSO ORAL, NASAL

- Dolor crónico episódico

BUPRENORFINA

- Agonista parcial potente de receptores μ , antagonista de los receptores κ y agonista débil δ
- Efecto techo
- No precisa ajuste de dosis en IR ni IH
- Su intoxicación se revierte con dificultad con naloxona
- Disponible en parches de 35, 52'5, 70 mcg/h

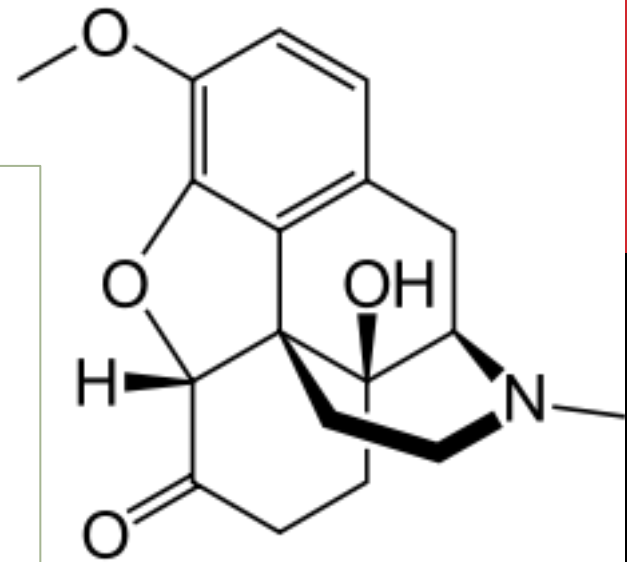


DOSIFICACIÓN

- 1/2-1 parche de 35 μ g/h cada 72 h
- Equivalencia: 1 parche de 35 = 30-60 mg MFN oral
- Pacientes frágiles: iniciar con 1/4 parche

OXICODONA

- Derivado semisintético de la tebaína, agonista puro sobre los receptores μ , κ , δ
- Acción analgésica κ : eficaz en dolor neuropático y visceral
- Potencia: 1,5-2 veces más potente que MFN
- Formulación liberación retardada y liberación inmediata



- Oxycodona liberación controlada: 5-10 mg/12 horas vo
- Oxycodona liberación inmediata: 5 mg/6 horas vo
- Oxycodona/naloxona: 5/2,5 mg/12 horas vo
- Si IR, IH: iniciar con 50% dosis

OXICODONA-NALOXONA

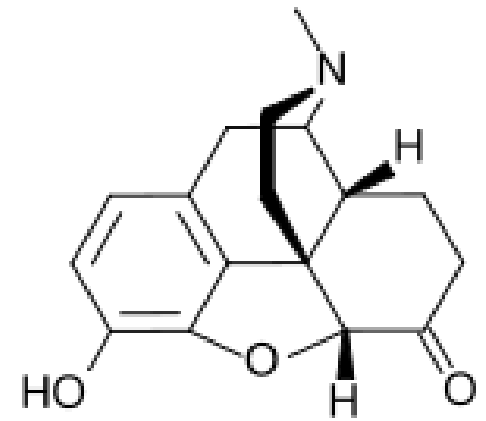
- Ambos compuestos compiten por el mismo receptor
- La naloxona carece de eficacia pero se une al receptor con mayor afinidad bloqueando el efecto del agonista



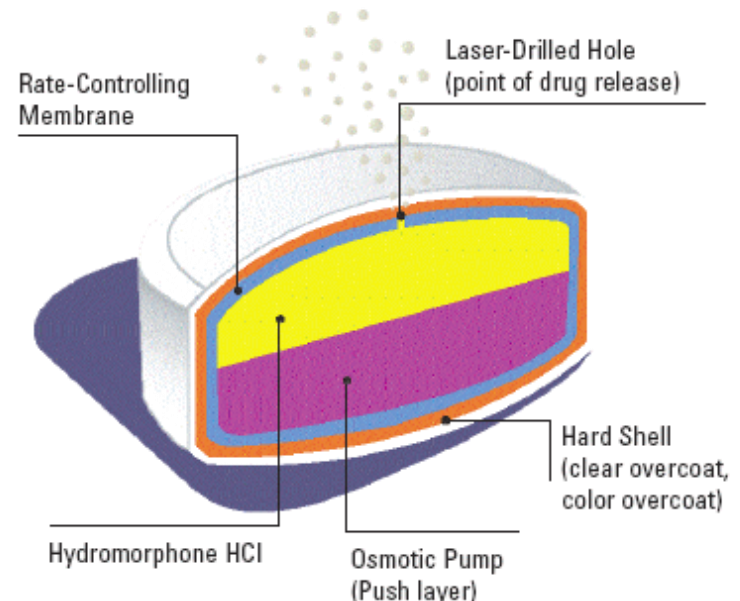
- Dosis inicial en pacientes naïve a opioides: 10/5 mg cada 12 horas
- Presentación para titulación: 5/2.5 mg/12 horas
- Dosis máxima diaria: 40/20 mg/12 horas

HIDROMORFONA

- Derivado semisintético de la morfina
- Opioide potente agonista μ y en menor medida δ
- Potencia: 5 veces más potente que MFN
- Administración cada 24 horas (sistema OROS)

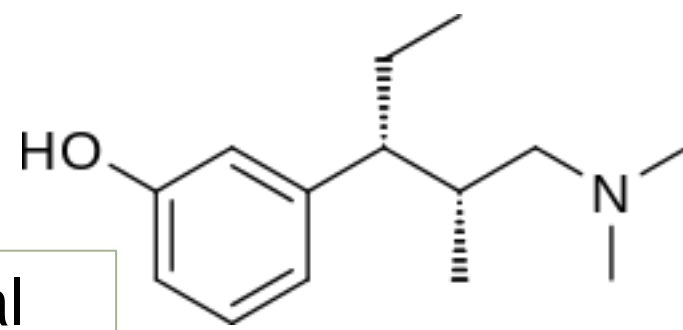


- Dosis inicial desde 2º escalón 4 mg/día
- Ajustar según respuesta



TAPENTADOL

- Analgésico potente de acción central
- Mecanismo dual: agonista μ + inhibidor recaptación de noradrenalina
- Formulación retard que permite administración cada 12 horas
- Equianalgesia con morfina oral: 1:2,5



Dosis inicial desde 2^o
escalón: 50 mg/12 horas

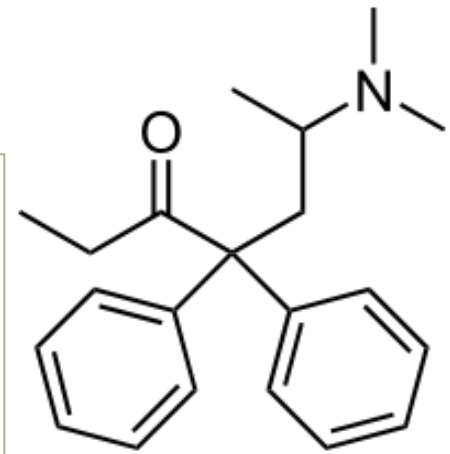
Iniciar con 25 mg/12 horas en pacientes
opioides-naïve, ancianos, IR-IH

Ajuste dosis

Posibilidad ajuste rápido con incrementos de
50 mg/12 horas cada 3 días hasta analgesia
eficaz o dosis máxima 500 mg/día

METADONA

- Agonista μ y δ sintético
- Características farmacológicas:
 - Absorción oral 80%
 - Unión a proteínas plasmáticas 60-90%
 - Alta lipofilia (atraviesa con facilidad BHE, acumulación en grasa)
 - Vida media larga e impredecible
- Diferencias individuales en vida media, potencia y duración \Rightarrow manejo difícil
- Inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina: dolor neuropático



EQUIANALGESIA SEGÚN VÍA ADMINISTRACIÓN

vo: sc/IM

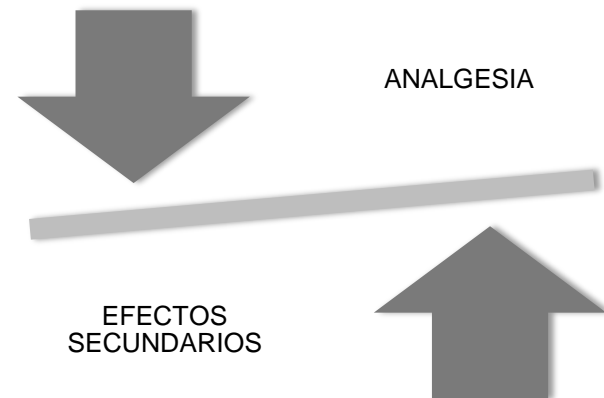
1: 0.8

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS OPIOIDES

- Similares entre los diferentes compuestos
- Gran variabilidad individual
- Aparición en un porcentaje importante de pacientes tratados
- Vital conocerlos:
 - Prevención
 - Tratamiento
 - Abandono del tratamiento analgésico: fracaso terapéutico

FACTORES DE RIESGO

- Edad avanzada
- Deshidratación
- Interacciones farmacológicas
- Dosis elevadas
- Tratamientos prolongados
- Aumento rápido de dosis
- Vía de administración
- Administración previa de opioides



EFFECTOS SECUNDARIOS

- Estreñimiento (40-70%)
- Náuseas y vómitos (15-30%)
- Somnolencia (20-60%)
- Retención urinaria
- Xerostomía
- Depresión respiratoria
- Neurotoxicidad inducida por opioides (NIO)
 - Alteraciones cognitivas
 - Síndrome confusional agudo o delirium
 - Alucinaciones, mioclonías, convulsiones, hiperalgesia
- Otros efectos secundarios:
 - Miosis
 - Ortostatismo por efecto vagal
 - Prurito por liberación de histamina
 - Vértigo por estimulación vestibular
 - Hipotermia
 - Sudoración profusa

La muerte de Iván Ilich

León Tolstoi



Publicada por primera vez en 1886.

Los temas tratados son la naturaleza tanto de la vida como de la muerte.

Gira en torno a Iván Ilich, un pequeño burócrata que fue educado en su infancia con las convicciones de poder alcanzar un puesto dentro del gobierno del Imperio Ruso.

Un día, se golpea al reparar unas cortinas y comienza a sentir un dolor que lo aqueja constantemente.

Poco a poco, Iván Ilich irá muriendo y planteándose el por qué de esa muerte y de la soledad que lo corroe, a pesar de estar rodeado de personas en el mundo aristocrático que él mismo ha construido.

ROTACIÓN DE OPIOIDES

- Sustitución de un opioide por otro o bien un cambio en la vía de administración del mismo opioide
- Objetivo: mejorar el resultado analgésico y/o evitar efectos indeseados
- Basada en la observación: la respuesta analgésica así como los efectos secundarios pueden variar de un opioide a otro
- Causas variabilidad:
 - Acumulación de metabolitos tóxicos/activos
 - Cambios fisiopatológicos del dolor
 - Diferencias farmacogenéticas
 - Interacciones farmacológicas
 - Tolerancia cruzada incompleta

RECOMENDACIONES GENERALES

- Evidencia científica globalmente escasa (estudios retrospectivos y series de casos)
- Ratios de conversión son aproximados
- ROP no es un mero cálculo matemático
 - Indicación, ajuste de la ratio y seguimiento en base a criterios clínicos
 - Evitar ROP si no se dispone de experiencia o no se puede realizar seguimiento del paciente
- Seguimiento estrecho del paciente
 - Posibles efectos secundarios inesperados
 - En función de vida media de eliminación: MFN/FNTL: 12-24 horas, MTD: 15 días

INDICACIONES ROTACIÓN

1. Efectos secundarios intolerables (toxicidad)
 - Síntomas digestivos: vómitos, estreñimiento
 - Somnolencia, sedación
 - SD de neurotoxicidad inducida por opioides (NIO)
2. Dolor intenso que no cede con el aumento de dosis
3. Utilidad de cambio de vía de administración (Ej: paso endovenoso a TTS para alta, deterioro paciente)
4. Interacciones farmacológicas
5. Cambios en el estado clínico (beneficio del uso de un fármaco con diferente farmacocinética)
6. Motivos económicos, disponibilidad de la droga

TABLA DE EQUIANALGESIA

Conversión a morfina oral	Ratio
Morfina vo	× 1
Morfina sc	× 2
Morfina ev	× 3
Oxicodona vo	× 2
Hidromorfona vo	× 5
Fentanilo ev	÷ 10
Fentanilo transdérmico	× 24 y ÷ 10
Buprenorfina transdérmica	÷ 0,583
Conversión de morfina oral a metadona oral	Ratio
Morfina 30–90 mg/d	÷ 4
Morfina 90–300 mg/d	÷ 8
Morfina > 300 mg/d	÷ 12

ev: vía endovenosa; sc: vía subcutánea; ROP: rotación de opioides; vo: vía oral.

González –Barboto J. Rotacion de opioides: Una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cancer. Med Clin(Barc).2010;135(13):617–622.

CALCULAR DOSIS
DIARIA TOTAL
(BASAL + EXTRA)

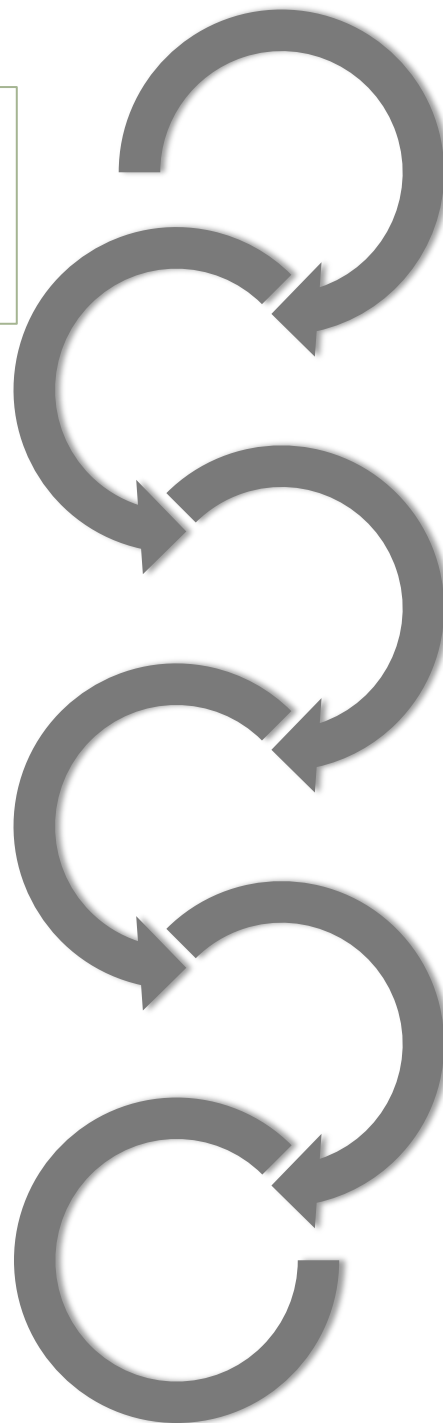
DISMINUIR 25-50% POR
TOLERANCIA CRUZADA
INCOMPLETA

PRESCRIBIR DOSIS
RESCATE

CALCULAR DOSIS
EQUIVALENTE DEL
NUEVO OPIOIDE

ESTABLECER DOSIS
MANTENIMIENTO

REEVALUAR EFICACIA Y
PREVENIR EFECTOS
SECUNDARIOS





Camille Claudel (1864 -1943)

Inspirada en una leyenda hindú que trata de un amor desafortunado entre Sakountala y el rey Duchmanta quien, caído de rodillas, funde su rostro al de ella en un beso implorándole perdón por no haberla reconocido como amante ni haber reconocido a su hijo.

Reflejan el dolor y el amor tormentoso vivido por Claudel con su cruel amante, el escultor Rodin.

Sakountala (El abandono)



DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO

1990: Se acuña en Estados Unidos el término **breakthrough pain**, para definir a las exacerbaciones transitorias de un dolor oncológico, que se haya bien controlado con la utilización de opioides mayores.

2002: SEOM, SECPAL y SED establecen un documento de consenso en el que definen **dolor irruptivo** como:

- Exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria
- De gran intensidad (EVA > 7)
- De corta duración (inferior a 20-30 minutos) y frecuentes (hasta 8 episodios al día)
- Aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando éste se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR EPISÓDICO

- **Incidental** (asociado o predecible) 52,2%. Se divide en 3 categorías:
 - **Volitivo**: Relacionado con actos voluntarios del paciente, como caminar.
 - **No volitivo**: Desencadenado por actos involuntarios como defecar, tragar o toser.
 - **Inducido por procedimientos**: Actos de finalidad higiénica o terapéutica.
- **Idiopático/espontáneo** (impredicable) 31,7%
- **Por fallo de final de dosis** 15,4%. Excluído actualmente de la clasificación.

¿CÓMO ELEGIR EL OPIOIDE EN DIO?



FACTORES A TENER EN CUENTA

- PESO MOLECULAR
- HIDRO / LIPOSOLUBILIDAD
- UNIÓN A PROTEINAS PLASMÁTICAS
- GRADO DE IONIZACIÓN
- VÍA DE ADMINISTRACIÓN

OPIOIDES DE LIBERACIÓN RÁPIDA

Hidrofílico



Lipofílico

Opioide de liberación inmediata	Inicio analgesia (minutos)	Duración de efectos (horas)	Ventajas (V)/Inconvenientes (I)
Morfina (oral)	30-40	4	V – disponible en múltiples formas de dosificación, concentrado líquido I – lento inicio de la analgesia para el BTP idiopático. Muy astringente
Oxicodona (oral)	30	4	V – mismas que la morfina (mejor aceptada), mejor biodisponibilidad.
Hidromorfona (oral)	30	4	I – no es concentrado líquido, lento inicio de analgesia para el BTP idiopático
Metadona	~10-15	4-6	V – inicio más rápido de la analgesia en un pequeño estudio I – farmacología y farmacocinética complejas
Fentanilo (transmucosa)	~5-10	1-2	V – inicio de la analgesia más rápido I – requiere la colaboración continua del paciente para su uso

Short acting opioids (SAO)

Rapid onset opioids (ROO)

RECOMENDACIONES CONSENSO DIO

R.29: Deben utilizarse **analgésicos potentes** con **rápido inicio de acción** y que minimicen el **metabolismo de primer paso** hepático, como son los fármacos administrados por vía transmucosa, i.v., s.c. o espinal, ya que aseguran una elevada **biodisponibilidad**.

R.30: El fármaco ideal para el tratamiento del DIO debería cumplir las siguientes especificaciones:

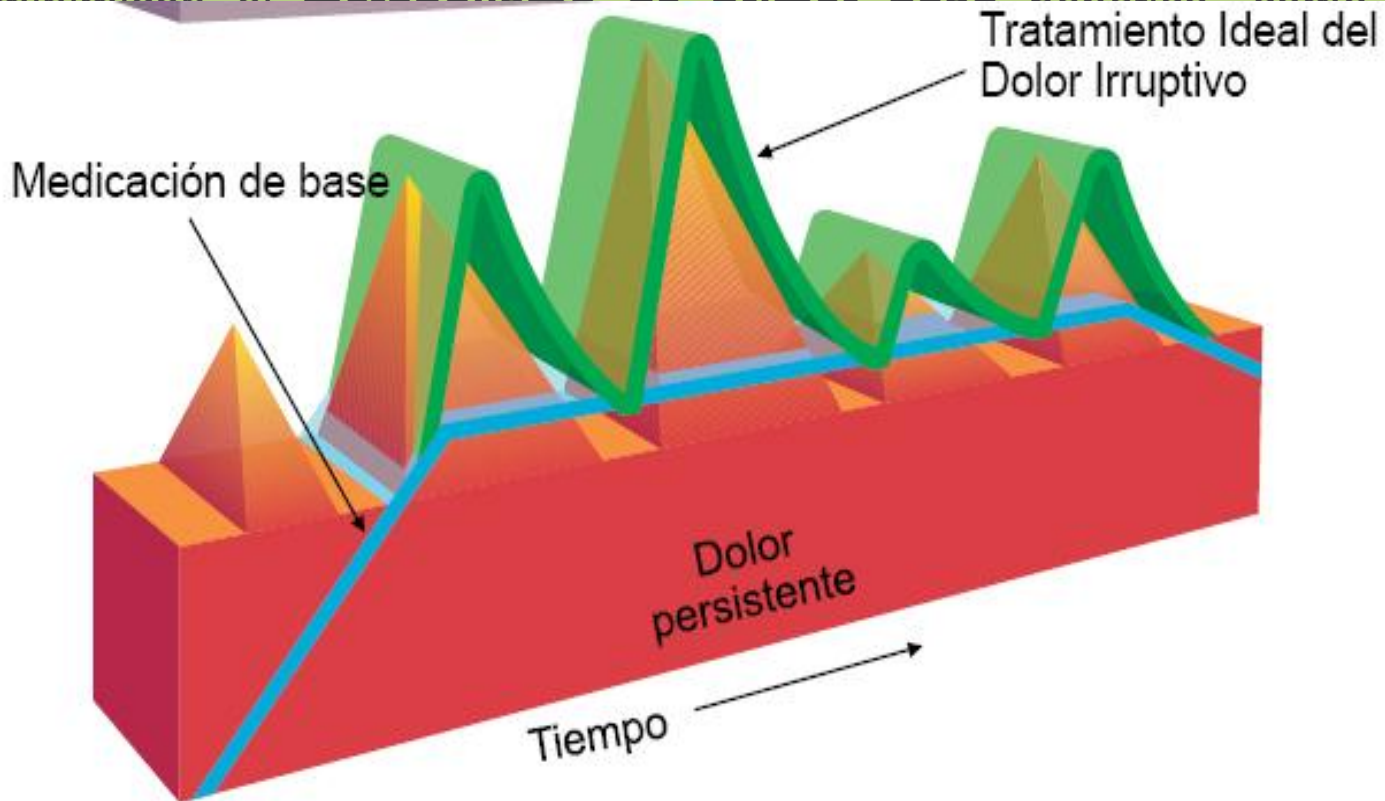
- Ser un **analgésico potente**
- Tener un **inicio de acción rápido** (10 minutos o menos)
- Tener una **corta duración del efecto** (2 horas o menos)
- Poseer **mínimos efectos secundarios**
- Ser de **fácil administración** (cómodo, no invasivo y autoadministrable).

R.31: El **fentanilo**, al presentar una elevada potencia analgésica y alta lipofilia, es el principio activo que más se ajusta a las necesidades analgésicas del dolor irruptivo en el momento actual, con **independencia del opioide mayor utilizado para el control del dolor basal**.

RECOMENDACIONES CONSENSO DIO

R.29: Deben utilizarse **analgésicos potentes con rápido inicio de acción** y que **minimicen el metabolismo de primer paso hepático**, como son los fármacos **opioides**, para el control del dolor irruptivo. Se debe asegurar que el fármaco sea **potente** y **de acción rápida**.

R.30: El tratamiento del dolor irruptivo debe seguirse de acuerdo con los siguientes principios:
- Ser **potente**
- Tener **rápido inicio de acción**
- Tener **baja toxicidad**
- Poseer **un perfil farmacológico favorable**
- Ser **de acción rápida**



R.31: El tratamiento del dolor irruptivo debe seguirse de acuerdo con los siguientes principios:
- Ser **potente**
- Tener **rápido inicio de acción**
- Tener **baja toxicidad**
- Poseer **un perfil farmacológico favorable**
- Ser **de acción rápida**

es el **dolor irruptivo** en el momento actual, con **independencia del opioide mayor utilizado para el control del dolor basal**.

OPIOIDES DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Fentanilo	Actiq	Effentora	Instanyl	PecFent	Abstral
Forma de administración	Aplicador transmucoso oral	Comprimido transmucoso bucal	Spray intranasal	Espray intranasal	Comprimido Sublingual
Tiempo aplicación	15´	15´	Inmediato	Inmediato	Inmediato
Inicio analgesia	15´	10 -15´	4 -11´	3 - 5´	10-15´
Tiempo duración	2,5-5 horas	4 horas	56´ -120´	120´	4 horas
Cmax pg/ml	196 (200 µg)	400 (200 µg)	478 (100µg)	337 (100 µg)	302 (200 µg)
Tiempo de espera 2ª dosis	15´	30´	10´	15´	15-30´
Biodisponibilidad	47%	65%	89%	85%	70%
Autorregulable	Si	No	No	No	No
Necesidad titulación	Si	Si	Si	Si	Si
Necesidad saliva	Si	Si	No	No	Si
Irritación local	No	Si	Si	Si*	No

* Ausencia efectos secundarios ≥ 87% en todos los parámetros de tolerabilidad nasal

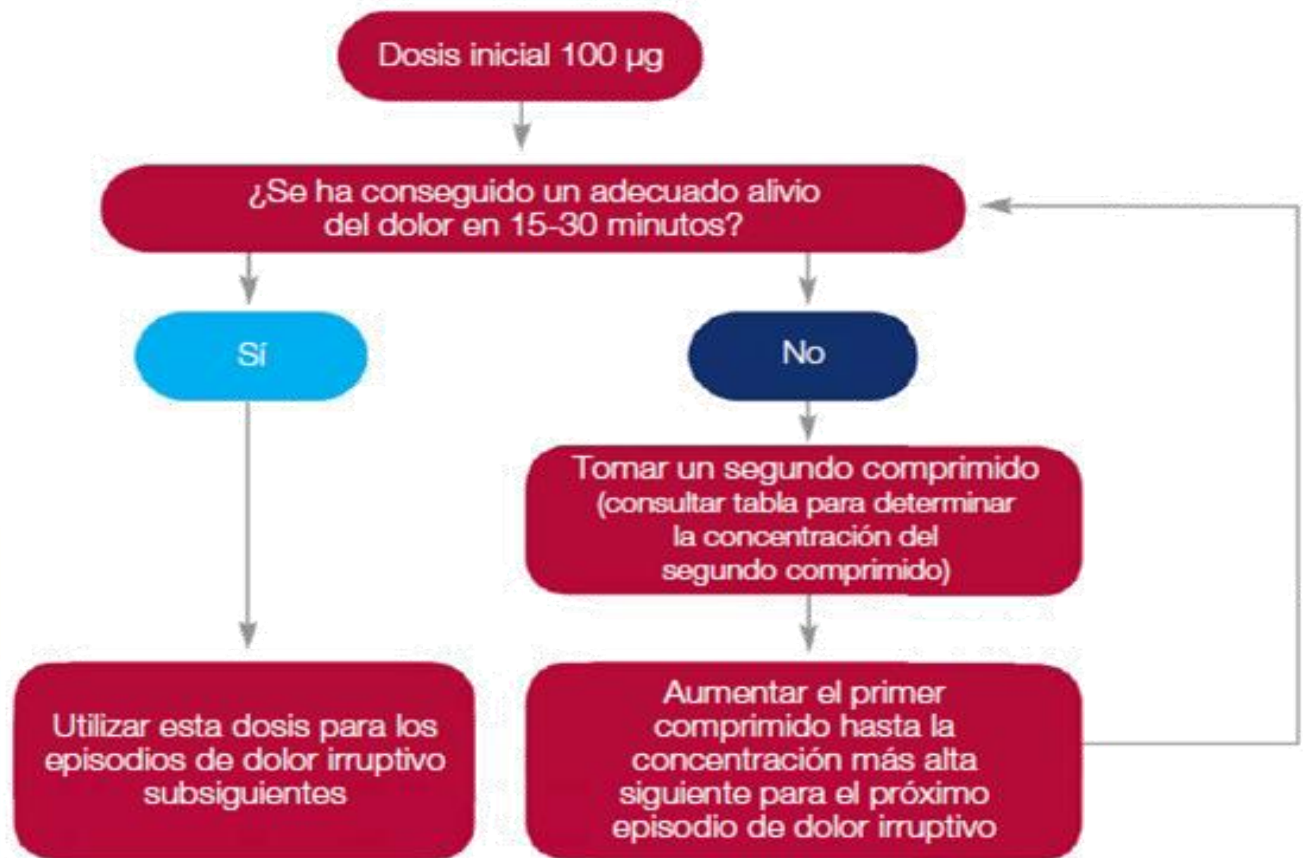


Tratamiento del **dolor irruptivo** en adultos con cáncer que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor oncológico crónico

Se puede considerar que los pacientes toleran los opiáceos si toman al menos:

- 60 mg de morfina oral al día,
- 25 microgramos de fentanilo transdérmico por hora,
- 30 mg de oxicodona al día,
- 8 mg de hidromorfona oral al día
- o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

TITULACIÓN DE LA DOSIS DE RESCATE



Dosis del segundo comprimido si fracasa el primero

Primer comprimido	Segundo comprimido
100 µg	100 µg
200 µg	100 µg
300 µg	100 µg
400 µg	200 µg
600 µg	200 µg
800 µg	-

Clinical Note

Fentanyl Buccal Tablets for Breakthrough Pain in Highly Tolerant Cancer Patients: Preliminary Data on the Proportionality Between Breakthrough Pain Dose and Background Dose

Sebastiano Mercadante, MD, Patrizia Ferrera, MD, Claudio Adile, MD, and Alessandra Casuccio, BS
Pain Relief and Palliative Care Unit (S.M., P.F., C.A.), La Maddalena Cancer Center, and Department of Experimental Biomedicine and Clinical Neuroscience (A.C.), University of Palermo, Palermo, Italy

Support Care Cancer
DOI 10.1007/s00520-010-1015-6

SHORT COMMUNICATION

The use of fentanyl buccal tablets as breakthrough medication in patients receiving chronic methadone therapy: an open label preliminary study

Sebastiano Mercadante · Patrizia Ferrera · Edoardo Arcuri



Efficacy and safety of IV bolus of morphine for episodic (breakthrough) pain.
Mercadante et al, JPSM, 2004

Intravenous morphine for breakthrough pain in an acute palliative care unit: a confirmatory study.
Mercadante et al JPSM 2008

OTFC versus IV-morphine for breakthrough pain.
Mercadante et al, Br J Cancer 2007

The Use of Opioids for Breakthrough Pain in Acute Palliative Care Unit by Using Doses Proportional to Opioid Basal Regimen

Sebastiano Mercadante, MD, † Patrizia Villari, MD,* Patrizia Ferrera, MD, BS,* Salvatore Mangione, MD, † and Alessandra Casuccio, BS ‡*

Dolor

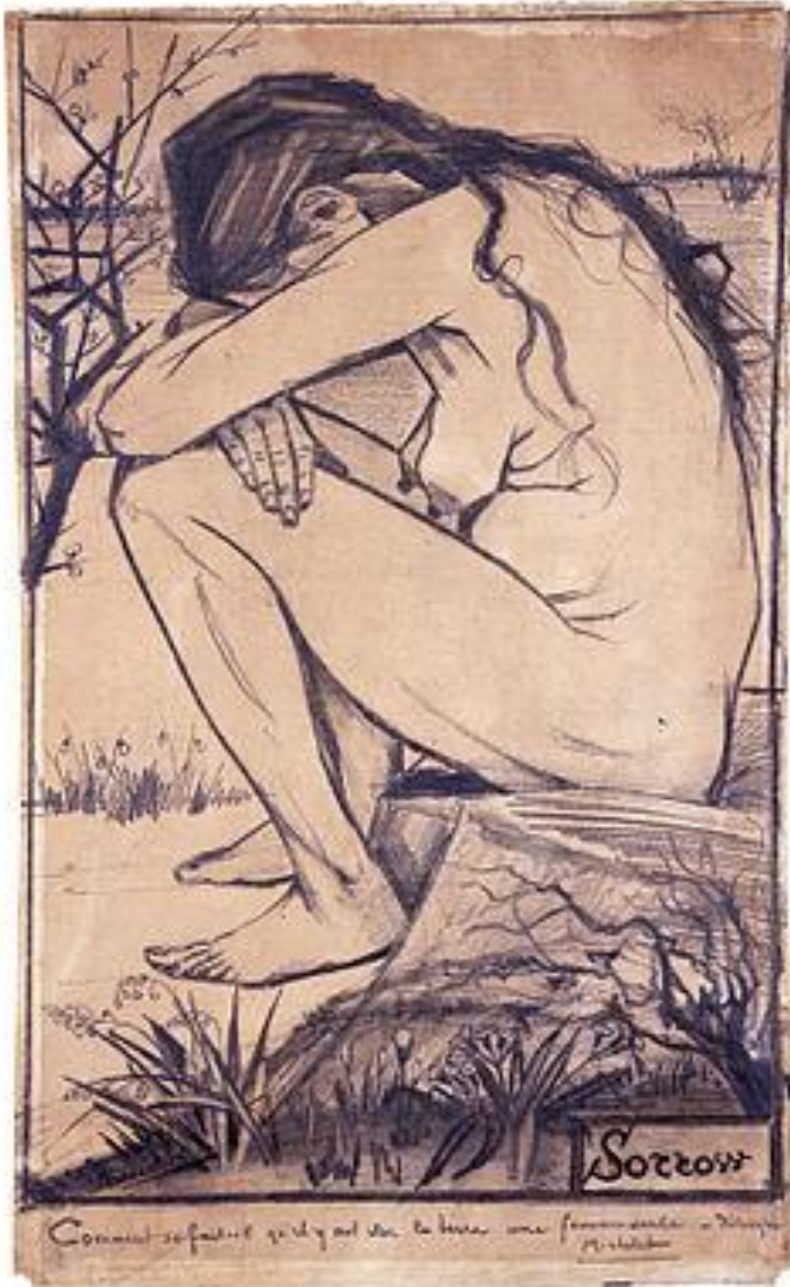
Vincent van Gogh (1853-1890)

El dibujo representa una mujer embarazada de 32 años, Clasina Maria Hoornik, conocida como "Sien", y es la culminación de un largo proceso de aprendizaje técnico por parte de Van Gogh.

Van Gogh conoció a Sien Hoornik vagando por las calles de La Haya, en la indigencia, embarazada y ejerciendo la prostitución.

Establecieron una relación entre 1882 y 1883, acogiéndola a cambio de que ella le hiciera de modelo. Hoornik se suició arrojándose al río Escalda (Rotterdam).

Aunque la sensación general que provoca la obra es de desolación, la presencia de flores primaverales señala la posibilidad de redención.



FÁRMACOS COADYUVANTES

1. **COANALGÉSICOS**: fármaco **con** acción analgésica propia aunque su uso farmacológico primario no es analgésico (antidepresivos, anticonvulsionantes)
2. **COADYUVANTE ANALGÉSICO**: fármaco **sin** acción analgésica propia, pero que administrado con analgésico convencionales contribuye a disminuir el dolor por otros mecanismos (corticoides)
3. **COADYUVANTE**: fármaco **sin** acción analgésica propia que no contribuye a aumentar la analgesia en sí misma, pero sí mejora la calidad de vida (laxantes, ansiolíticos, antidepresivos)

1. ¿CUÁNDO INICIAR SU USO?

- **Valoración** cuidadosa del dolor: etiología, fisiopatología, impacto de otros síntomas...
- Elegir **fármaco** según: tipo de dolor, patología asociada, toxicidad, interacciones farmacológicas...
- Considerar su uso desde el **primer escalón**, aunque lo más frecuente sea introducirlo después de un correcto incremento de dosis de opioides sin control adecuado

2. EFICACIA ANALGÉSICA:

- Ampliamente comprobada
- No es necesario esperar a peldaños superiores para utilizarlos
- Permiten reducir la dosis de opioides

3. CARACTERÍSTICAS:

- Fáciles de utilizar
- Inicio de acción más lento
- Escalada de dosis controlada
- Toxicidades

ANTIDEPRESIVOS

ANTICONVULSIONANTES

ANESTÉSICOS LOCALES

AGONISTAS GABA

CORTICOIDES

ANTAGONISTAS NMDA

BIFOSFONATOS/DENOSUMAB

PSICOESTIMULANTES

BENZODIACEPINAS



El grito

Edvard Munch
(1863-1944)

Expresionismo

Figura andrógina en primer plano, que simboliza a un hombre moderno en un momento de profunda angustia y desesperación existencial



"El dolor es lo que el paciente dice que es. Es lo que el paciente describe y no lo que el médico piensa que debe ser".

Gracias por vuestra atención

jpaltozano@gmail.com