

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

F. Abad Massanet

OBJETIVOS

- Describir el mecanismo de acción de la morfina.
- Conocer las distintas vías de administración y dosificación habitual.
- Expresar los fundamentos del tratamiento analgésico individualizado.
- Reseñar los conceptos de tolerancia, dependencia física y adicción.
- Reconocer los efectos adversos y establecer pautas para su prevención y control.

INTRODUCCIÓN

Lo que se percibe como dolor es habitualmente el resultado de la estimulación de nociceptores o receptores para el dolor. En ciertas situaciones, sin embargo, se produce dolor sin activación de estos nociceptores, por lesiones en el sistema nervioso central (SNC) o periférico.

En las astas dorsales de la médula espinal y en el núcleo sensitivo del trigémino, las fibras primarias procedentes de la periferia transmiten el impulso nervioso generado por la estimulación de los nociceptores a neuronas secundarias que son el origen de vías ascendentes. También se establecen conexiones con neuronas del sistema vegetativo y con motoneuronas. El asta dorsal medular y el núcleo sensitivo del trigémino no representan únicamente una estación de relevo para las señales dolorosas, sino que también tienen lugar a esos niveles procesos de integración de la información y de magnificación o de inhibición de la señal dolorosa.

CLASIFICACIÓN

Los opioides constituyen un grupo de fármacos, conocidos anteriormente como narcóticos, que incluye sustancias naturales denominadas opiáceos, entre las que se encuentran la morfina y la codeína, así como fármacos sintéticos y semisintéticos cuyas acciones son básicamente similares a las de la morfina, el más representativo de este grupo. Atendiendo a la clasificación de la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del dolor de origen neoplásico, los opioides se clasifican en:

Opioides menores

Para dolor de intensidad moderada: codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol.

Opioides mayores

Para el dolor intenso: buprenorfina, fentanilo, metadona, morfina, pentazocina y petidina.

MORFINA

Mecanismo de acción

La morfina y los demás opioides ejercen sus efectos al unirse a receptores específicos localizados en las membranas celulares de distintos órganos y tejidos. Los ligandos naturales de estos receptores opiáceos son sustancias presentes de modo fisiológico en el organismo, y que se denominan opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas). Estas sustancias tienen como una de sus principales funciones la modulación de la percepción dolorosa.

Las acciones analgésicas de la morfina se deben a la unión con receptores opiáceos localizados en el SNC, aunque también es posible obtener un efecto analgésico por actividad sobre receptores en nervios periféricos.

En las astas dorsales de la médula espinal se expresa una abundante concentración de receptores opioides. La unión de la morfina a estos receptores reduce la transmisión de la información dolorosa hacia estructuras superiores del SNC.

A nivel supraespinal, en el tronco cerebral, la morfina produce una activación de vías nerviosas descendentes de carácter inhibitorio, que parten de áreas ricas en receptores opioides, como la sustancia gris periacueductal, lo que reduce también la transmisión ascendente de la información dolorosa que llega hasta las astas dorsales de la médula espinal.

Acciones farmacológicas

Se distinguen cuatro tipos de receptores para opiáceos, que se designan con las letras micra (μ), delta (δ), kappa (κ) y ORL1. En la práctica, sólo los tres primeros son de interés. Cada uno de ellos expresa un patrón de efectos al producirse la interacción con el fármaco opioide. La morfina interacciona preferentemente con el receptor μ , y en menor medida con los receptores δ y κ , y es el prototipo de agonista opiáceo.

Acciones sobre el SNC. Analgesia (aunque la causa del dolor no se modifica, se reducen marcadamente su intensidad y su componente afectivo, todo ello sin alterar otras modalidades sensitivas), depresión respiratoria (se debe a una acción directa sobre los centros respiratorios del tronco cerebral). Con una dosificación correcta, el riesgo de depresión respiratoria es bajo. Además, en el paciente con dolor, éste actúa como antídoto de los efectos depresores centrales de la morfina. El cuadro de depresión respiratoria se caracteriza por una reducción del volumen corriente, con respiración lenta o irregular. La sensibilidad al CO_2 disminuye y se produce retención de CO_2 , que actúa como vasodilatador cerebral e incrementa la presión intracraneal. La sensibilidad del centro respiratorio al estímulo de la hipoxemia se mantiene, por lo que la administración extemporánea de oxígeno puede conducir a la parada respiratoria. La naloxona antago-

niza rápidamente la depresión respiratoria. Otra acción es antitusígena (por una acción inhibitoria directa sobre el centro de la tos), efectos sobre la conducta, puede producir euforia, o por el contrario sedación, bradipsiquia y embotamiento, que suelen desaparecer en el plazo de una semana por el desarrollo de tolerancia. En presencia de un trastorno de la conducta o sedación excesivos se debe valorar al paciente para descartar el desarrollo de una complicación (uremia, hipercalcemia, metástasis cerebrales), e investigar la posibilidad de una interacción farmacológica con otros fármacos de acción depresora central. Provoca náuseas y vómitos, cuyo origen puede ser múltiple: estimulación del centro del vómito, aparición de hipotensión ortoestática y probablemente también aumento de la sensibilidad vestibular. Son más frecuentes al inicio del tratamiento, y ceden en 3 a 5 días. Si son muy intensos pueden tratarse con metoclopramida, domperidona o haloperidol. Otras acciones son: miosis, por estimulación del núcleo de Eddinger-Westphal, tolerancia y dependencia física; *tolerancia* es el término que se aplica para referirse al fenómeno por el cual un organismo es menos susceptible al efecto de un fármaco como consecuencia de una previa exposición a éste. La tolerancia a fármacos, que no es una propiedad exclusiva de los opioides, puede adoptar distintas formas, aguda o crónica, según que aparezca tras una o pocas dosis del fármaco en un corto período o tras la administración prolongada, respectivamente. La *tolerancia cruzada* describe la observación de que la tolerancia a un fármaco confiere tolerancia a otro. El primer signo de tolerancia a la morfina es un acortamiento consistente de la duración del efecto analgésico. En estas circunstancias se requiere una evaluación clínica del paciente para establecer si se trata del auténtico fenómeno farmacológico de la tolerancia o si la pérdida de la efectividad del fármaco se debe al desarrollo de una complicación o a la progresión de la enfermedad. La tolerancia se desarrolla tanto para el efecto analgésico como para los efectos respiratorio, sedante y otros, salvo prácticamente para el estreñimiento y la miosis. El desarrollo de tolerancia no debe representar un obstáculo para el tratamiento del dolor, de modo que el paciente debe recibir la dosis que le permita obtener una adecuada analgesia sin notables efectos adversos. La dependencia física se expresa como síndrome de abstinencia cuando se detiene un tratamiento con opioides de forma drástica o cuando se administra un antagonista opioide. Tanto la tolerancia como la dependencia física son procesos farmacológicos previsibles ante la administración repetida de morfina, que no deben suponer un impedimento para el adecuado tratamiento del paciente, y son claramente diferentes de la adicción. La adicción se refiere a un patrón de uso del fármaco caracterizado por un continuo deseo de estar bajo sus efectos, acompañado de una conducta compulsiva de búsqueda y una abrumadora preocupación por su obtención y disfrute.

Acciones cardiovasculares. Los efectos son escasos en el paciente que permanece en decúbito, pero puede apa-

recer hipotensión ortostática con la bipedestación al disminuir la actividad refleja de los barorreceptores. No deprime la contractilidad cardíaca, pero puede inducir bradicardia, que puede controlarse con atropina. La administración excesivamente rápida de morfina intravenosa deprime el centro vasomotor originando *shock* o parada cardíaca.

Acciones sobre la fibra muscular lisa. La morfina aumenta el tono de la fibra muscular lisa, tanto en el aparato digestivo como en el sistema urinario. Como consecuencia, se reduce la motilidad gastrointestinal y aparecen retardo en el vaciamiento gástrico y estreñimiento. También se incrementa el tono en el árbol biliar y en el esfínter de Oddi. En el sistema urinario el aumento de tono muscular del detrusor y del esfínter vesical induce la necesidad urgente de evacuación vesical, pero con dificultad para la micción.

Efectos dependientes de la liberación de histamina. Aparecen broncoconstricción y síntomas y signos cutáneos, como enrojecimiento generalizado, prurito y sudoración, similares a los de una reacción alérgica.

Efectos sobre el sistema endocrino. Aumento de las concentraciones plasmáticas de hormona antidiurética, hormona adrenocorticotropa (ACTH), hormona del crecimiento y prolactina, y disminución de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de las hormonas gonadotrópicas (FSH y LH).

Farmacocinética

La absorción es variable desde el tubo digestivo. En las preparaciones de morfina de liberación inmediata, el inicio de la analgesia ocurre en 15-30 min y el pico máximo de analgesia ocurre entre 30 y 60 min. En las preparaciones de liberación sostenida, el pico máximo se presenta entre 2 y 4 h. La biodisponibilidad por vía oral oscila entre el 15 y el 60%, dependiente de primer paso hepático. Se distribuye ampliamente por el organismo. La fijación a proteínas es del 35% y cruza fácilmente la barrera placentaria. Se metaboliza principalmente en el hígado, mediante glucuronización, con importante efecto de primer paso y se elimina por la orina y la bilis. La vida media de eliminación es de 2,5 a 3,5 h, tanto en las formas de liberación inmediata como sostenida. La duración total de la acción es de 4 h, aproximadamente, en la morfina de liberación inmediata, y de 8-12 h en la morfina de liberación sostenida. Se produce eliminación significativa en leche materna.

La morfina puede administrarse de distintas formas:

Oral (sulfato de morfina). Los preparados de liberación inmediata (comprimidos de 10 y 20 mg) se administran cada 4 h. La dosificación debe ser individualizada, incrementándose hasta lograr el alivio del dolor. La dosis inicial suele oscilar entre 30 y 60 mg/día. Los comprimidos de liberación sostenida permiten espaciar las dosis a intervalos de 12 h. Éstos no se deben masticar ni macha-

car. Existen presentaciones de 5, 10, 15, 30, 60, 100 y 200 mg.

Intravenosa (cloruro mórfico, para administración mediante infusión intermitente o continua). Para uso en situaciones de urgencia es la vía más útil. La dosis de ataque es de 0,1 mg/kg por vía intravenosa lenta. Si a los 15 min no se ha obtenido el efecto analgésico se repite una dosis de 2 mg, y posteriormente 2 mg cada 15 min hasta una dosis total inicial de 0,15 mg/kg. La duración del efecto es de 4 h, por lo que en administración intermitente se repite la dosis efectiva cada 4 h.

La perfusión intravenosa continua de morfina está indicada en aquellos pacientes en los que se considera que la vía oral es inefectiva o inadecuada, o cuando las inyecciones intramusculares son muy dolorosas, insuficientes o están contraindicadas por la presencia concomitante de trastornos de la coagulación. La dosis inicial oscila entre 2 y 10 mg/h, y se adaptará a la respuesta del paciente, según la prescripción médica, y bajo un estrecho control de las constantes vitales. El cloruro mórfico es compatible con cualquiera de las soluciones salinas o glucosiladas.

Intramuscular (absorción dependiente del grado de perfusión tisular). La dosis habitual es de 10 mg cada 4 h. El comienzo de la acción ocurre entre 15 y 20 min, el efecto máximo entre 30 y 60 min, y la duración del efecto es de 3 a 5 h.

Rectal (no comercializada). Se prepara por el farmacéutico, y debe administrarse cada 4 h, con dosis similares a las correspondientes a la administración por vía oral.

Subcutánea. Si existe buena perfusión cutánea y no hay edema local, es de gran utilidad en el tratamiento del dolor agudo. En caso contrario, su absorción es errática. La administración crónica, en infusión continua o intermitente cada 4 h, se emplea en pacientes en los que la administración oral esté contraindicada por riesgo de aspiración o imposibilitada por vómitos incoercibles, disfagia grave o dificultad para la deglución. Se pueden obtener concentraciones de fármaco en plasma comparables a las de la vía intravenosa. La aguja se tolera unos 7 días, y se preconiza el uso de una bomba de perfusión externa.

Espinal (intratecal y epidural). La administración intratecal tiene como objeto la actuación selectiva de la morfina sobre un segmento de la médula espinal relacionado con la región corporal donde se origina el dolor, con lo que se logra un efectivo control con una menor dosis, y mayor duración de la analgesia, evitando los efectos que dependen de la actuación sistémica del fármaco. Otra ventaja significativa es que la inducción de tolerancia es muy lenta. En algunos pacientes una porción variable de la dosis puede alcanzar, a través del líquido cefalorraquídeo, el centro respiratorio, deprimiéndolo. Se puede producir estreñimiento o retención urinaria, por la acción espinal. También pueden aparecer prurito, náuseas y vómi-

tos, cefalea pospunción e infecciones (meningitis). Si se prevé la administración crónica por esta vía, es preciso comprobar la respuesta analgésica antes de la fijación definitiva del catéter. En cualquier caso, por esta vía sólo puede administrarse morfina sin conservantes.

Intraventricular. Mediante un catéter directamente al interior de los ventrículos cerebrales.

Efectos adversos

Suponen la expresión exagerada de los efectos farmacológicos: *depresión respiratoria, disminución del nivel de conciencia, confusión mental, bradipsiquia, estreñimiento, náuseas y vómitos, miosis, retención urinaria, prurito, aumento de la presión intracraneal e hipotensión postural, tolerancia y dependencia.*

La dependencia física se expresa como síndrome de abstinencia al suspender de forma brusca el tratamiento o administrar un antagonista. En el primero de estos casos los síntomas se presentan en 24-72 h, de modo subagudo, y se resuelven de forma espontánea en una semana, cursando inicialmente con bostezos, lagrimeo, rino-rrhea, midriasis y sudoración, a los que se añaden más tarde agitación, irritabilidad, temblores, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, espasmos musculares y dolor lumbar. Cuando el desencadenante es la administración de un antagonista, el cuadro tiene carácter agudo y ad-quire gran intensidad.

La depresión respiratoria y central son los efectos más graves de la sobredosificación. Su incidencia es mayor cuando se usa la vía intravenosa.

Como antagonista específico se dispone de naloxona, que se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular a la dosis de 0,4 a 2 mg disueltos en 10 ml de suero salino, repetidas cada 2-3 min. El efecto aparece en pocos minutos, de modo que si con una dosis total de 10 mg no se obtiene respuesta, debe cuestionarse que el cuadro se deba a una sobredosificación opioide. En niños la dosis es de 0,01 mg/kg por vía intravenosa. La duración de acción es aproximadamente de 45 min, por lo que en muchos casos, y para evitar la reaparición de la depresión respiratoria, se precisa repetir las dosis de naloxona o administrarla en infusión continua. Antagoniza también el efecto analgésico, por lo que puede aparecer dolor intenso en el paciente previamente controlado. En pacientes en tratamiento con fármacos cardiotoxicos puede provocar problemas cardiovasculares graves.

Las contraindicaciones se producen en casos de hipersensibilidad al fármaco, asma bronquial aguda, obstrucción de las vías respiratorias altas, insuficiencia respiratoria aguda, alcoholismo agudo, abdomen agudo, traumatismo craneal e hipertensión intracraneal.

Por otra parte, su empleo debe ser cuidadosamente evaluado y deben extremarse las precauciones en ancianos, niños y pacientes debilitados, durante el embarazo y la lactancia, en pacientes con antecedentes de convulsiones, enfermedad pulmonar, hiperplasia prostática o es-

tenosis ureteral, insuficiencia hepática o renal, hipotiroidismo, enfermedad de Addison e hipovolemia.

Interacciones farmacológicas. Se producen con: *a)* depresores del SNC (alcohol, otros opioides, anestésicos generales, antihistamínicos, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la monoaminoxidasa, relajantes musculares, sedantes-hipnóticos, fenotiacinas, antidepresivos tricíclicos), que potencian la depresión respiratoria, incrementan la sedación y favorecen la hipotensión; *b)* cimetidina, que incrementa la depresión respiratoria y central, y da lugar a confusión, desorientación, apnea o convulsiones; *c)* anestésicos generales, que provocan depresión central intensa, y *d)* fármacos que se metabolizan intensamente en el hígado (digitoxina, rifampicina, fenitoína), que pueden interferir la metabolización de la morfina e incrementar sus efectos.

Aplicaciones terapéuticas

La morfina se emplea en el *tratamiento del dolor agudo o crónico de gran intensidad*, y es especialmente útil en el *dolor nocigénico*, o por activación de nociceptores. En el dolor denominado neuropático, por lesiones en el SNC o periférico, es mucho menos eficaz.

La concentración que alcanza el opioide en el plasma y en el SNC determina en gran manera su efecto analgésico final. Sin embargo, existe una amplia variabilidad entre individuos en las concentraciones plasmáticas mínimas necesarias para el control del dolor. Cuando se alcanza este nivel, pequeñas variaciones en las concentraciones ocasionan efectos analgésicos marcados. Por encima de un determinado nivel aparecen efectos adversos intolerables. Este rango de concentraciones en plasma donde se obtiene analgesia con efectos adversos escasos es la llamada ventana terapéutica de los opioides, que es específica de cada paciente. Por tanto, una vez alcanzado el efecto analgésico, se deben mantener concentraciones plasmáticas lo más estable posibles a lo largo del período entre dosis sucesivas, evitando los picos de concentración que conducen a la presencia de efectos indeseables y los valles o reducciones de los niveles donde reaparece el dolor. En consecuencia, la administración intermitente de morfina en un paciente con dolor crónico debe ajustarse de forma individualizada para mantener una analgesia estable. Las pautas de dosificación a demanda del paciente, cuando ya éste aqueja dolor intenso, no son recomendables, sino que debe seguirse un horario y dosis apropiadas de fármaco de modo que prevenga la reaparición del dolor. Las dosis para prevenir el dolor serán siempre más bajas que las necesarias para su control una vez se manifiesta.

La dosis adecuada a cada paciente se obtiene a través de un incremento escalonado de la dosis y de la evaluación continua del nivel de analgesia obtenido y de la presencia e intensidad de los efectos adversos. En un porcentaje de pacientes, que oscila entre el 10 y el 30%, la aparición de efectos adversos intolerables tiene lugar antes

de la obtención de una adecuada analgesia. Estos pacientes deben ser evaluados clínicamente para determinar la causa de esta escasa respuesta al tratamiento (enfermedades asociadas, complicaciones de la enfermedad tumoral). Posteriormente deben intentarse medidas farmacológicas o no farmacológicas para un mejor control del dolor. Entre ellas se incluye la sustitución de un opioide por otro, con el objetivo de lograr una mejor relación entre analgesia y efectos adversos. Este proceso de sustitución de opioides se conoce como rotación, y se basa en la observación de que la respuesta individual de los pacientes a uno u otro opioide varía marcadamente, pudiendo obtenerse una mejor analgesia y menores efectos adversos al realizar la sustitución de uno por otro. Aunque en los procesos de rotación se emplean tablas de dosis equianalgesicas entre los distintos fármacos, es necesario extremar la vigilancia sobre los efectos secundarios y la analgesia obtenida hasta lograr el máximo beneficio para el paciente.

La analgesia controlada por el paciente (PCA, *Patient Controlled Analgesia*) es una técnica que consiste en la autoadministración de analgésicos mediante una bomba de infusión que puede ser activada por el paciente, pero cuyos parámetros, en lo referente a dosis e intervalos, están previamente programados para evitar la sobredosificación. Se usa habitualmente para administración intravenosa, permitiendo alcanzar concentraciones plasmáticas muy estables dentro de la ventana terapéutica, y adaptadas a las necesidades de cada individuo. También puede utilizarse en las vías subcutánea y epidural.

Si la situación clínica del paciente exige un cambio de la administración de morfina por vía oral a la rectal no es necesario modificar la dosis, pero si el cambio es de lavía oral a la subcutánea, la dosis se reducirá a la mitad, y se reducirá a un tercio si se cambia de la vía oral a la intravenosa.

Cuidados especiales para enfermería

La administración debe hacerse con estrecha vigilancia. Se dispondrá de equipamiento para lavado gástrico, reanimación cardiopulmonar, y del antagonista naloxona para contrarrestar una hipotética sobredosis.

La administración parenteral produce mejor analgesia que la oral. La administración intravenosa debe realizarse de un modo lento, preferentemente en solución. La administración intravenosa rápida aumenta la incidencia de efectos adversos. La administración intramuscular o subcutánea induce irritación local e induración, por lo que se debe establecer una rotación de los puntos de inyección.

La administración intermitente del fármaco, en cualquiera de sus modalidades, debe realizarse a horas fijas, evitando pautas «a demanda» o «si hay dolor».

La aparición de dolor antes de la siguiente dosis, fenómeno conocido como dolor irruptivo, que puede ser espontáneo, incidental (desencadenado por una actividad) o expresarse al final del período entre dosis, debe regis-

trarse siempre, y tratarse siguiendo pautas previamente establecidas.

La duración de la depresión respiratoria puede ser superior a la del efecto analgésico. En pacientes sometidos a tratamiento prolongado se debe evaluar la frecuencia respiratoria antes de cada administración, y vigilar signos como bradipnea o agitación, esta última como indicador de hipoxemia.

La hipotensión ortostática es relativamente frecuente en el paciente ambulatorio: mantener al paciente sentado o acostado si expresa mareo o debilidad y educarle para prevenir estos episodios.

Si el paciente refiere malestar epigástrico con la toma del medicamento, éste puede administrarse con alimentos, asumiendo que tanto la absorción como el inicio del efecto analgésico se retrasan.

Los pacientes que reciben morfina en el postoperatorio deben seguir actividades para prevenir atelectasias y otras complicaciones respiratorias, forzando la tos, respirando profundamente y realizando cambios posturales.

Debe prevenirse el estreñimiento, frente al cual prácticamente no se desarrolla tolerancia, mediante las apropiadas medidas dietéticas o con la administración de laxantes.

Explicar al paciente ambulatorio y a sus familiares los efectos adversos habituales, la importancia de mantener las dosis e intervalos prefijados, y la necesidad de comunicar la aparición de efectos adversos o de una disminución del efecto del medicamento. Debe instruirse al paciente ambulatorio del riesgo que supone la disminución de la rapidez mental inducida por el fármaco frente a situaciones como la conducción de automóviles u otras actividades, y la posibilidad de interacciones con el alcohol y otros fármacos.

Explora las barreras que dificultan el control del dolor: en el propio paciente y en la familia.

OTROS OPIOIDES

Codeína

Es un agonista opiáceo de 10 a 15 veces menos potente que la morfina, se usa en dolor de ligera a moderada intensidad. Las dosis son de 30 a 45 mg cada 4-6 h, por vía oral. Igualmente puede emplearse por vía rectal. También es útil como antitusígeno y antidiarreico.

Dihidrocodeína

Su presentación para liberación retardada puede administrarse en dosis de 60 mg cada 12 h. Posee efectos similares a los de la codeína.

Dextropropoxifeno

Es un opioide débil, y su uso prolongado puede provocar dependencia física. Su empleo se debe realizar con las mismas precauciones que con otros opioides. La so-

breddosis, o la interacción con alcohol puede inducir depresión respiratoria.

Tramadol

Sin relación química con los opioides, pero puede unirse a los receptores μ opiáceos, actuando como agonista puro. También tiene efectos analgésicos a través de otros mecanismos. Presenta buena absorción oral. Se dispone de presentaciones en gotas, solución, cápsulas y comprimidos.

Su semivida es de 6 h, pero se dispone de presentaciones de liberación prolongada, que permiten dosificación cada 12 h. El efecto depresor de la respiración es menor que con otros agonistas puros. Además, induce tolerancia de modo menos intenso y desarrollo más lento. Como efectos adversos puede causar mareo, cefalea, somnolencia y convulsiones.

Petidina (meperidina)

Su potencia es similar a la de la morfina. No debe administrarse por vía intravenosa debido al riesgo de grave hipotensión.

No provoca miosis, por su efecto anticolinérgico. Puede provocar midriasis y tiene un riesgo elevado de toxicidad en pacientes con insuficiencia hepática y está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, donde se acumula el metabolito normeperidina, que tiene importantes acciones convulsivantes.

Como efectos secundarios más comunes: vértigo, náuseas, vómitos e hipotensión.

Se utiliza preferentemente en analgesia obstétrica debido a su escaso paso placentario, y también en el dolor agudo intenso. No es adecuada para uso crónico debido al desarrollo rápido de tolerancia y adicción.

Buprenorfina

Se clasifica como *agonista parcial*. Interacciona con receptores opioides de tipo μ , pero con menor eficacia en la obtención de analgesia que la morfina. Actúa como analgésico cuando se administra solo, pero antagoniza el efecto de un agonista puro si se administran ambos, ya que su afinidad por el receptor opiáceo es mayor. Provoca un moderado síndrome de abstinencia en pacientes que previamente han recibido tratamiento con opioides o en consumidores de estas sustancias. Presenta un techo analgésico: a partir de un nivel de dosis, nuevos incrementos de ésta no aumentan la analgesia. La depresión respiratoria inducida por buprenorfina presenta un «efecto techo», pero no responde completamente a la naloxona debido a la alta afinidad por el receptor μ de este opioide.

La presentación en comprimidos es sólo para vía sublingual, y no se dispone de preparados para ser ingeridos. Si se ingiere se metaboliza de modo tan completo que no tiene efecto analgésico.

Existe una presentación para administración transdérmica, como parches. Se dispone de presentaciones que liberan 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g/h}$, lo que permite individualizar las dosis. Los parches disponen de una matriz de polímero que contiene la buprenorfina, lo que evita sobredosificaciones accidentales por deterioro del parche. Su aplicación sobre la piel requiere considerar los mismos factores que se citan en los parches de fentanilo, para evitar una absorción irregular. El efecto analgésico comienza a ser clínicamente evidente entre 11 y 21 h tras la primera aplicación. Para mantener la analgesia, el parche debe ser sustituido cada 72 h. Tras la retirada del tratamiento, el efecto persiste unas 24 h.

Se fija en alta proporción a las proteínas plasmáticas, pudiendo desplazar a fármacos como los anticoagulantes orales y antidiabéticos orales, produciendo una interacción con potenciación del efecto opioide.

La administración crónica puede producir tolerancia, pero la intensidad de la dependencia física es menor que con otros fármacos.

No provoca efectos psicotomiméticos, sus efectos cardiovasculares son mínimos, y no provoca estreñimiento, pero puede provocar náuseas de gran intensidad.

Pentazocina

Es un agonista-antagonista opioide, actúa como analgésico cuando se administra en solitario, por acción sobre el receptor κ . Puede provocar un síndrome de abstinencia en pacientes previamente tratados con opioides, debido a que antagoniza el efecto de otro agonista sobre el receptor μ si se administran conjuntamente.

Tiene menor potencia analgésica que la morfina (2 a 3 veces menos potente), y tiene umbral analgésico (por encima de una determinada dosis el efecto analgésico no aumenta).

Puede incrementar la presión arterial y la frecuencia cardíaca, por lo que no se aconseja su uso en presencia de hipertensión arterial o cardiopatía isquémica.

Como efectos adversos especiales destacan agitación y cuadros psicotomiméticos a dosis altas.

Metadona

Con potencia analgésica y acciones muy similares a las de la morfina. Produce dependencia, pero se utiliza en programas de control de la adicción a opiáceos, por su acción prolongada y su mayor facilidad para realizar una posterior reducción programada de dosis.

Tiene una prolongada semivida, de mayor duración que el efecto analgésico, con tendencia a la acumulación en dosis repetidas, en especial en pacientes ancianos.

Diamorfina (heroína)

De dos a diez veces más potente que la morfina, con menos capacidad inductora del vómito y de hipotensión. No se utiliza con fines terapéuticos.

Fentanilo

Se emplea frecuentemente, por vía intravenosa, en los períodos preoperatorio e intraoperatorio. Se aplica en asociación con anestésicos inhalados, para inhibir la excitabilidad refleja y las reacciones neurovegetativas inducidas por el dolor.

Su presentación en parches de tipo reservorio para administración transdérmica es útil en el paciente con dolor continuo, y relativamente constante. Suele tratarse de pacientes con dolor de origen neoplásico, con imposibilidad o contraindicación para el uso de la vía oral. En estas circunstancias, es una alternativa al uso de la vía parenteral. Debe tenerse en cuenta que existe una variabilidad en la cantidad de fármaco liberada desde el parche, dependiendo del estado de la piel (hidratación, irritación, presencia de vello, limpieza, temperatura) y de la zona corporal donde se aplica. Después de 24-72 h de la primera aplicación alcanza concentraciones plasmáticas estables, por lo que puede requerirse el empleo de opioides de acción corta para obtener analgesia en ese intervalo. Se dispone de presentaciones que liberan 25, 50, 75 y 100 µg/h. Los parches deben sustituirse a las 72 h. El efecto persiste durante horas tras la retirada del parche, y se estima que la disminución de la concentración plasmática es del 50% alrededor de 17 h después de su retirada.

Se dispone de una presentación para vía transmucosa oral, en forma sólida. Se administra por contacto con las mucosas bucales, desplazando de forma intraoral el aplicador durante unos 15 min. Existen presentaciones de 200, 400, 600, 1.200 y 1.600 µg. Un 25% del principio activo se absorbe rápidamente por la mucosa oral. Este porcentaje es el responsable de la rápida actividad analgésica, que es ya patente entre 5 y 15 min después de la aplicación. El 75% restante es deglutido, y un 50% es degradado por un efecto de primer paso hepático. El 25% restante se absorbe lentamente por vía gastrointestinal. La dura-

ción del efecto es corta. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a los 40-60 min. Sus propiedades farmacocinéticas le hacen un fármaco útil en el tratamiento del dolor episódico o irruptivo. Factores como la deshidratación de la boca, la deglución excesiva de saliva o el consumo de líquidos con bajo pH antes del uso de esta presentación de fentanilo, reducen la eficacia.

Derivados del fentanilo (sufentanilo, alfentanilo, ramifentalino)

Son agonistas puros. Tienen un comienzo de acción y una eliminación rápida.

Se emplean fundamentalmente durante la anestesia general y en el dolor postoperatorio.

Se utilizan en perfusión continua intravenosa o en régimen de PCA (*patient controlled analgesia*).

Oxicodona

Es un agonista opioide puro con afinidad por los receptores μ y κ . Su potencia analgésica es menor que la de la morfina, estimándose en una relación 2:1.

Algunos efectos secundarios, en especial alucinaciones, náuseas y prurito son menos frecuentes que con el uso de morfina. La frecuencia de estreñimiento es superior. En presencia de insuficiencia renal podría ser preferible a otros opioides, ya que la vida media del fármaco sólo se alarga escasamente. En presencia de insuficiencia hepática se debe reducir la dosis.

Está disponible en comprimidos de liberación controlada, para administración cada 12 h, con dosificaciones de 10, 20, 40 y 80 mg, para el tratamiento del dolor moderado-intenso. La absorción digestiva es bifásica, inicialmente rápida, con una velocidad de absorción lenta posteriormente.

Se considera un buen fármaco para la realización de una rotación de opioides.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Es necesario realizar un diagnóstico preciso de la causa del dolor antes del inicio del tratamiento con opioides.
- El fundamento del tratamiento del dolor con opiáceos es la observación de la respuesta del paciente, individualizando
- La administración regular es la más eficaz.
- Debe disponerse de pautas para registrar y tratar reagudizaciones del dolor en los pacientes bajo tratamiento con opioides.
- Los efectos adversos son previsibles y debe disponerse de un plan de cuidados para minimizarlos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Álamo C, López-Muñoz F. Morfina. Dolor. 2004;19:64-88.

Baños JE. Nuevas perspectivas en el empleo de los fármacos opioides en el tratamiento del dolor. Rev Soc Esp Dolor. 2003;10:168-80.

Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. J Clin Oncol. 2002;20:348-52.

Reid CM, Martin RM, Sterne JA, Davies AN, Hankg GW. Oxycodone for cancer related pain meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2006;166:837-43.

Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. Drugs. 2004;64:2629-38.

Sullivan MD, Leigh J, Gaster B. Brief report: training internists in shared decision making about chronic opioid treatment for noncancer pain. J Gen Intern Med. 2006;21:360-2.



CASOS CLÍNICOS

25. Una paciente de 50 años de edad recibe tratamiento crónico con sulfato de morfina de liberación sostenida por dolor neoplásico visceral. El día anterior se ha realizado un incremento de la dosis en un intento de controlar el dolor. Como enfermera responsable, ¿de qué forma realizaría el seguimiento terapéutico?
26. La paciente presenta, en las siguientes horas, una marcada somnolencia. La determinación de la frecuencia respiratoria y saturación de hemoglobina en sangre mediante pulsioxímetro son indicadoras de una depresión respiratoria. ¿Cuál es en esta situación el tratamiento de elección?
27. Tras obtener una recuperación completa de su depresión respiratoria se realiza un reajuste de la dosis. En los días siguientes, la paciente refiere dolor hacia el final del período entre dosis sucesivas de morfina. ¿Qué actitud se debe seguir?



TEST DE AUTOEVALUACIÓN

73. **En los pacientes que reciben opioides como analgésicos, existe dependencia física cuando:**
- Los pacientes continúan usándolos a pesar de sus efectos adversos.
 - Se precisa aumentar la dosis con el paso del tiempo.
 - Se desarrolla síndrome de abstinencia al suspender la administración.
 - Los pacientes no tienen el control de las dosis.
 - Los pacientes usan el fármaco con fines distintos a la obtención de analgesia.
74. **En el tratamiento del dolor con opiodes, es cierto que:**
- Hay una variabilidad individual en la respuesta.
 - El dolor neurogénico es el que mejor responde.
 - Debe evitarse una completa analgesia del paciente para evitar el desarrollo de tolerancia.
 - La respuesta es igual en todos los pacientes.
 - El riesgo de depresión respiratoria por morfina es independiente de la vía de administración del fármaco.
75. **La naloxona:**
- Antagoniza el efecto depresor respiratorio de la morfina.
 - Antagoniza el efecto analgésico de la morfina.
 - Se administra por vía oral en el tratamiento de la depresión respiratoria por opiodes.
 - Por vía parenteral su comienzo de acción es muy lento, tras varias horas de su administración.
 - Las opciones a) y b) son correctas.
76. **En el tratamiento del dolor crónico de origen neoplásico, no es apropiado usar:**
- Morfina sulfato.
 - Oxicodona.
 - Metadona.
 - Meperidina.
 - Tramadol.

77. La administración de morfina en el dolor crónico:

- a) Debe comenzarse por dosis altas y luego irse reduciendo según la respuesta.
- b) No debe realizarse siguiendo pautas prefijadas, sólo cuando el paciente presente dolor intenso.
- c) El estreñimiento se presenta raramente y mejora con el tiempo.
- d) Debe seguirse una pauta de dosificación a intervalos regulares que mantenga al paciente libre de dolor.
- e) Si aparece el fenómeno de tolerancia, el paciente necesita menos dosis del fármaco.

78. El «efecto techo» analgésico es característico de:

- a) Morfina.
- b) Metadona.
- c) Pentazocina.
- d) Buprenorfina.
- e) Las respuestas c) y d) son correctas.