



OPIOIDES:

**QUAN
QUANT
COM**



**ANNA MANRESA
DANIEL SAMPER**

Oxicodona

- Agonista pur amb afinitat receptors μ , κ i δ
 - Especial afinitat receptors κ (**dolor visceral**)
 - Comprimit alliberament controlat 5, 10, 20, 40 i 80 mg / **12h**
 - **Càpsules** 5, 10, 20 mg i **solució oral "concentrada"** 10 mg / ml presentació ràpida / **4h**
 - Relació equianalgèsica MFN 1:2 (1 mg d'oxicodona equival a 2 mg de morfina)
 - Metabolits inactius i major biodisponibilitat: potencialment menys efectes neurològics centrals?
 - Potencial abús, precaució?
 - Mateixes interaccions que fentanil (CYP3A4)
-

Oxicodona-Naloxona

- Combinació de oxicodona amb naloxona (antagonista μ)
- Proporció de 2:1
- Posologia: Dosi inicial: 5/2,5-10/5 mg/12 h
- **Indicació:** pacients responents a oxicodona però amb constipació intolerable
- Redueix la incidència de restrenyiment respecte a l'oxicodona sola, però no s'ha comparat respecte a la pràctica habitual d'un opioide i un laxant profilàctic.

Metadona

- ✓ **Difícil maneig** per poques presentacions i acumulació
 - ✓ Elevada liposolubilitat
 - ✓ Vida 1/2 d'eliminació perllongada i impredecible
 - ✓ **Comprimits de 5 mg i solució oral (FM) 1mg/ml**
 - ✓ **Sol. oral 1mg/ml i 5 mg/ml (20 i 40 ml)**
- ✓ Receptors opioides i N-metil-D-aspartat (NMDA)
- ✓ **Eficaç en dolor neuropàtic / mixt (càncer)**
- ✓ **Ús hospitalari o per especialistes dolor**

Hidromorfona

- ✓ Derivat de la morfina
- ✓ Agonista μ y δ
- ✓ Alliberament sostingut durant 24h o 12 h
- ✓ Dosi única diària o BID
- ✓ No metabolits actius: no es transforma en 6-glucurònid
- ✓ No afecta al CYP450
- ✓ Comprimits de 4, 8, 16 y 32 mg
- ✓ 1 mg d'hidromorfona equival a 5 mg de morfina

Tapentadol

- Agonista μ -opioide + **Inhibició captació noradrenalina**
- Efectiu en dolor intens, nociceptiu, **neuropàtic i mixt**
- Millor tolerabilitat (menys efectes secundaris gastrointestinals i neurològics millor tolerats) que la oxicodona
- Equivalència
 - morfina: M: T 1: 2,5
 - oxicodona: O: T 1:5
- Dosis inicial: 25 mg c/12 hs. **Dosi màxima 500 mg/dia**
- Presentacions : Comp 25, 50, 100, 150, 200 i 250 mg BID
- La darrera revisió realitzada per la Cochrane i les guies clíniques per avaluar l'eficàcia del tapentadol consideren les dades existents encara insuficients

Buprenorfina



Via transdèrmica dolors intensitat estable	Pegats de 35, 52.5 y 70 $\mu\text{g}/\text{h}$ Duració 3,5 dies
--	---

- ✓ **Agonista parcial μ :**
 - ✓ Dosi màxima
 - ✓ NO és completament reversible per naloxona
- ✓ **Antagonista κ :** pot precipitar síndrome d'abstinència, amb dolor, en pacients dependents d'altres opioides
- ✓ **NO precisa recepta de estupefaents**
- ✓ **Alta incidència de vòmits:** dosi inicial de $\frac{1}{4}$ de pegat a 1 pegat 35 $\mu\text{g}/\text{h}$
- ✓ D'elecció en **Insuf. renal en pacients dialitzats**

Fentanil transdèrmic (I)

- **Indicació:** Si disfàgia, dificultats per al compliment de la medicació oral i en casos d'insuficiència renal
- Abans de la prescripció de fentanil, cal preguntar sobre l'ús d'opioides durant les 2 setmanes anteriors
- Cal mantenir la dosi inicial com a *mínim 6 dies*
- L'efecte analgèsic s'inicia a les 12-18 hores d'instaurar el tractament motiu pel qual requerirà analgesia inicial afegida. No recomanat en el tractament del dolor agut ni en l'oncològic intens d'inici.
- **Interacciona** amb els tractaments inhibidors citocrom CYP3A4 (**antiretrovirals, macròlids, antifúngics orals, amiodarona, diltiazem** [augment efectes fentanil]) i amb els potenciadors citocrom CYP3A4 (**carbamazepina, fenitoina, rifampicina**) [disminueixen efectes fentanil]), depressors SNC ¹

1. *Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.*

Fentanil transdèrmic (II)

- **Dolor d'intensitat estable**
 - No es coneixen metabòlits actius, de manera que el risc de **neurotoxicitat** induïda per opioides és **menor**
 - Informar als pacients:
 - Que evitin les fonts de calor, com ara compreses de calor.
 - Que treguin i llencin els pegats de forma segura (nota informativa AEMPS sobre exposició accidental a altres persones)
 - Es poden col·locar per sota de la cintura
-

Fentanil d'inici ràpid (I)

- **Via transmucosa**
 - citrat de fentanil oral transmucoso (200, 400, 600, 800, 1200 i 1600 µg)
 - comprimits gingivals / sublinguals (100, 200, 400, 600, 800 µg)
 - pel·lícula bucal (200, 400, 600, 800, 1200 µg)
- **Via sublingual**
 - citrat de fentanil comp. subl. (100, 200, 300, 400, 600, 800 µg)
 - comprimits gingivals / sublinguals (100, 200, 400, 600, 800 µg)
 - comp. subl. (67, 133, 267, 400, 533, 800 µg)
- **Via intranasal**
 - fentanilo amb pectina intranasal (dispositius de 100 µg i 400 µg)
 - fentanilo solució nasal (50, 100 i 200 µg)

Fentanil d'inici ràpid (II)

- Via transmucosa

- citrat de fentanil (100, 200, 400, 600, 800, 1200 µg)
- comprimets gingivals / sublinguals (100, 200, 400, 600 µg)

Addictius

Indicació dolor irruptiu oncològic

- Via sublingual

- citrat de fentanil comp. subl. (100, 200, 300, 400, 600, 800 µg)

Temporalment, molt restringidament i controlat en dolor no oncològic

- fentanil amb pectina intranasal (dispositius de 100 µg i 400 µg)

Stick: no xuclar ni empassar

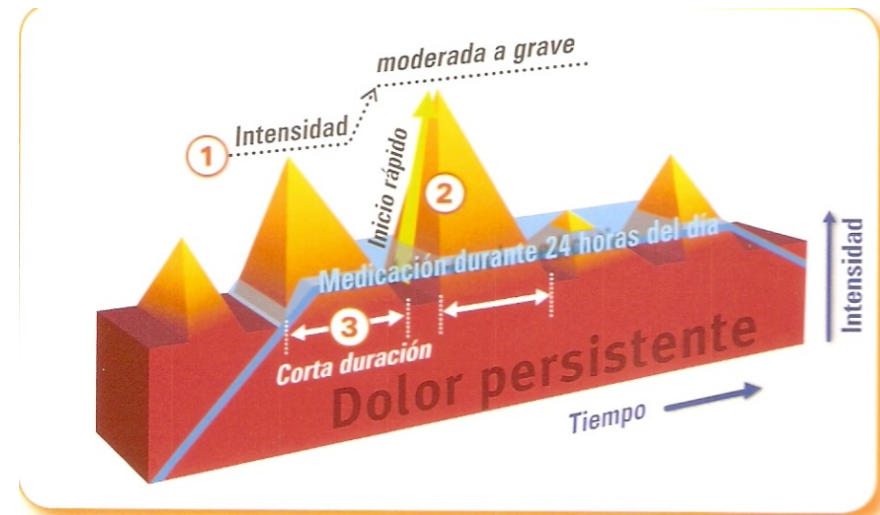
Tipus opioids lliberació ràpida

		Inici de l'analgèsia	Durada de l'efecte	Avantatges i desavantatges
SAO	Morfina (oral)	30-40 minuts	4 hores	V.- Disponible en diverses presentacions i en solució líquida. D.- Inici lent d'analgèsia Biodisponibilitat molt variable
	Oxicodona (oral)	30 minuts	4 hores	V.- Disponible en diverses presentacions i en concentració líquida. D.- Inici lent de l'analgèsia Biodisponibilitat molt variable
	Metadona (oral)	10-15 minuts	4-6 hores	V.- Inici d'acció més ràpid en un estudi petit vs l'opioide habitual del pacient ¹ D.- Farmacologia i farmacocinètica complexes D.- Durada perllongada de l'efecte; llarga semivida d'eliminació i risc de toxicitat per acumulació
ROO	fentanilo	5-10 minuts	1-2 hores	V.- Inici d'acció immediat D.- Requereix titulació de dosi en cada pacient

¹Fisher K, Stiles C, Hagen NA. Characterization of the early pharmacodynamic profile of oral methadone for cancer-related breakthrough pain: A pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28 (6): 619-625.

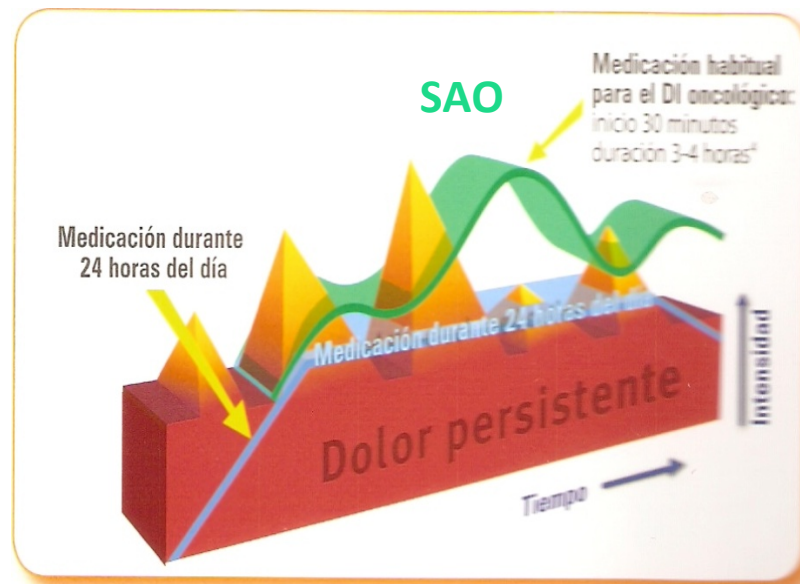
Característiques dolor irruptiu

- **Intens o insuportable d'intensitat**
- **Ràpid d'inici (3-5 minuts)**
- **Curta durada (mitja 30-45 minuts)**
- Generalment impredecible d'origen
- Mitja de 1,5 a 4 episodis/dia
- Apareix amb dolor basal controlat
- Cal distinguir-lo de:
 - Dolor final dosi
 - Mal control dolor basal
- Molt freqüent en dolor oncològic
- **Poc freqüent en dolor no càncer: aixafaments vertebrals, crisis dolor isquèmic o visceral**



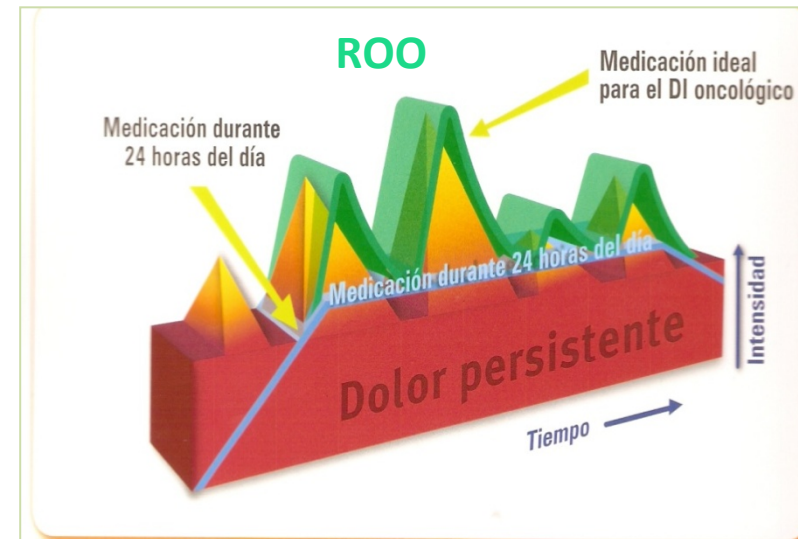
Dolor irruptiu

		Inici de la analgèsia	durada del efecte	Avantatges i desavantatges
SAO	morfina (oral)	30-40 minuts	4 hores	Inici lent d'analgèsia Durada 3-4 hores potència insuficient
	oxicodona (Oral)	30 minuts	4 hores	Inici lent d'analgèsia Durada 3-4 hores potència insuficient
	metadona (Oral)	10-15 minuts	4-6 hores	Inici d'acció més ràpid Durada perllongada de l'efecte

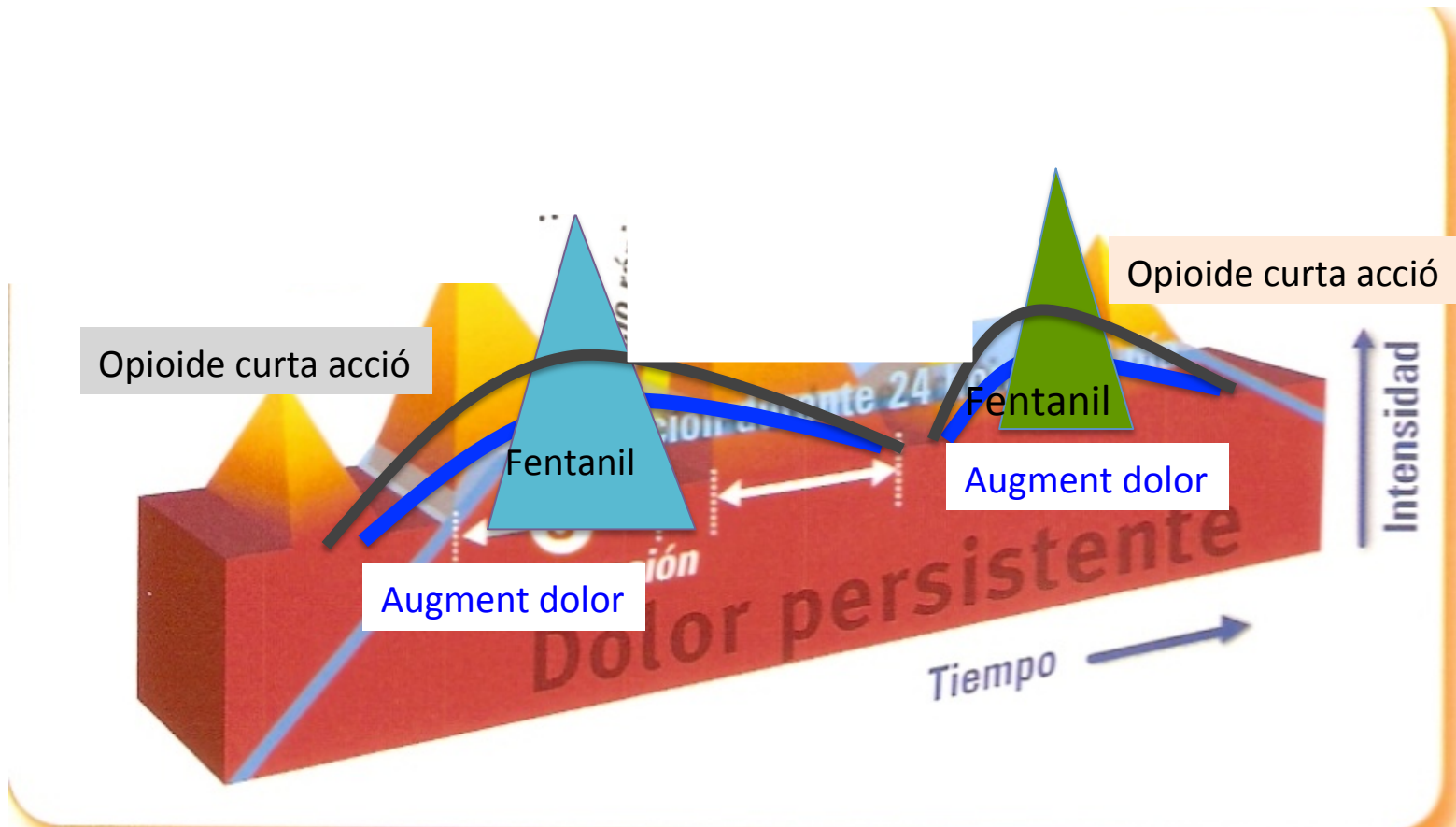


Dolor irruptiu

		Inici de la analgèsia	durada del efecte	Avantatges i desavantatges
ROO	fentanilo	5-10 minuts	1-2 hores	Inici d'acció immediat Durada 30-45 '



Augments progressius de dolor

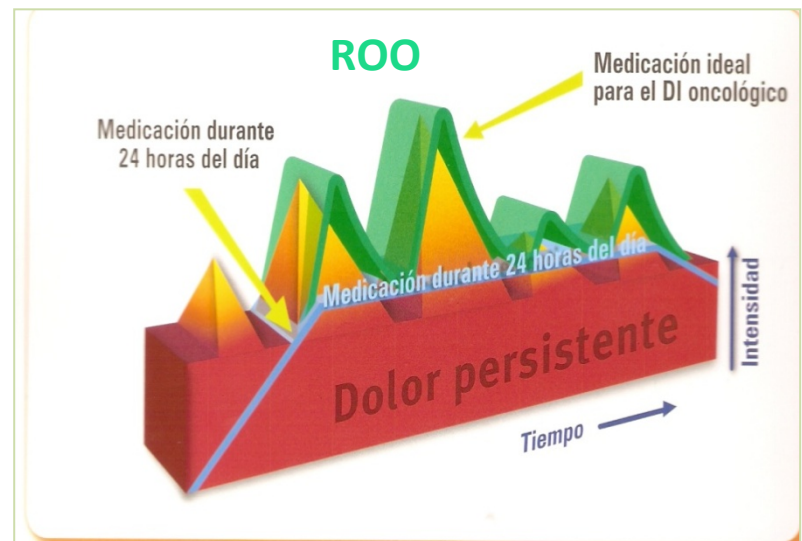


Dolor irruptiu

Opioides d'acció curta (SAO) no són apropiats per a la majoria d'episodis de dolor irruptiu

		Inici de la analgèsia	durada del efecte	Avantatges i desavantatges
SAO	morfina (oral)	30-40 minuts	4 hores	Inici lent d'analgèsia Durada 3-4 hores potència suficient
	oxicodona (Oral)	30 minuts	3-4 hores	Inici lent d'analgèsia Durada 3-4 hores potència insuficient
	metadona (Oral)	10-15 minuts	4-6 hores	Inici d'acció més ràpid Durada perllongada de l'efecte
ROO	fentanilo	NO rescats augment dolor	30-45 minuts	Inici immediat Durada 30-45 minuts

Els fàrmacs d'inici ràpid (ROO) (fentanil) són els fàrmacs ideals per al tractament del dolor irruptiu



Alerta FDA 22/3/2016

Efectes secundaris opioides (I)

- **Inicials**
 - Nàusees, vòmits
 - **Somnolència**
 - **Confusió**
 - Inestabilitat
- **Continus**
 - **Restrenyiment**
 - Sequedat de boca
- **Ocasionals**
 - Sudoració
 - Mioclònies
 - Retenció urinària
 - Ileo paralític
 - Pruija
- **Tardans**
 - **Disfunció endocrina / disminució libido**
 - **Disminució immunitat**
 - Abús



Efectes secundaris opioides (II)

- **Nàusees:**
 - Poden durar els primers 3 o 4 dies
 - Metoclopramida 10 mg/8h oral
 - Haloperidol 15 gotes/nit
- **Somnolència**
 - Augmenta els primers 3 o 4 dies, després desapareix
- **Sequedat de boca**
 - Advertir-ho i mesures senzilles
- **Restrenyiment**
 - La mà que prescriu opioide ha de prescriure laxants
- **Sudoració profusa**
- **NIO:** Alt. Cognitives /Mioclònies/delirium /Al·lucinacions/convulsions /
Hiperalgèsia

Factors de risc per la neurotoxicitat

- **Dosis altes d'opioides**
 - **Tractament amb benzodiacepines**
 - **INSUFICIÈNCIA RENAL**
 - **Deshidratació**
 - Tractaments perllongats amb opioides
 - Alteracions cognitives o deliri previs
 - Edat avançada
-

Rotació d'opioides: Indicacions

- **Toxicitat secundària a opioides**
- Ràpid desenvolupament de tolerància
- **Dolor refractari**
- Situació clínica del pacient (dificultat a la ingesta, la absorció transdèrmica pobre, insuficiència renal, hepàtica)
- Consideracions pràctiques (disponibilitat, cost, quantitat necessària, opiofòbia)
- Desig del pacient
- Al·lèrgia

Rotació opioides

- Utilitzar una **taula d'equivalències**
- Determinar la dosi d'inici
 - Si canviem a un **opioide** que no sigui metadona ni fentanil, **disminuir** la dosi equianalgèsica en un **25 a 50%**
 - Si canviem a **fentanil TTS** **no reduir** la dosi equianalgèsica
 - Si canviem a **metadona**, **reduir** la dosi equianalgèsica en un **75 al 90%**
- Considerar altres factors
 - Si el pacient és **ancià** o amb **fallada orgànica greu** **reduir més** enèrgicament
 - Si el pacient té **dolor intens** **reduir menys**
- Calcular **dosi "rescat"** en un **5-15%** de la dosi total diària i administrar-la a intervals apropiats
- **Reavaluar** i titular el nou opioide d'acord a la resposta terapèutica i efectes secundaris

Taula Equivalències Opioides

Medicament	Dosi/24h	Equivalent Morfina oral/24h	Ràtio conversió Fàrmac: Morfina
CODEÏNA	240 mg	24 mg	10:1
TRAMADOL	400 mg	40 mg	10:1
HIDROMORFONA	1 mg	5 mg	1:5
OXICODONA	20 mg	40 mg	1: 2
TAPENTADOL	100 mg	40 mg	2,5:1
BUPRENORFINA TTS	35 µg/h (72 h)	50 mg	1:75
FENTANIL TTS	25 µg/h (72 h)	50 mg	1:100

Nota: El factors de conversió i les dosis equivalents són orientatives.

Morfina a Fentanilo TTS

- Dosi en mg morfina oral en 24 h
- Dividir 100: dosi fentanilo TTS en mg/24 h
- Multiplicar 1000: dosi fentanilo TTS en $\mu\text{g}/24\text{h}$
- Dividir 24: dosi fentanilo en $\mu\text{g}/\text{h}$

Exemple:

- 50 mg morfina oral/día
- $/100 \times 1000 = 500 \mu\text{g}/\text{día}$
- $/24 = \text{pegat } 20\text{-}25 \mu\text{g}/\text{h}$

Morfina oral a fentanil transdèrmic

- A la pràctica, per calcular la dosi d'equivalència entre morfina oral i fentanil es fa **dividint per dos** la dosi de morfina i arrodonint a la baixa

(Ex: 60 mg/dia de morfina oral correspondrien a un pegat de 25 µg/h de fentanil)

- Si era morfina LP: última dosi al mateix temps de posar pegat
 - Si era morfina LI: continua donant fins 8 hores després de col·locar el pegat
-

Fentanilo TTS a Morfina oral

- Multiplicar dosis pegat x 24: $\mu\text{g}/\text{día}$
- Dividir 1000 = Dosi en $\text{mg}/\text{día}$
- Multiplicar 100 = Dosi morfina $\text{mg}/\text{día}$

Exemple:

- Pegat **Fentanilo 25 $\mu\text{g}/\text{h}$**
- $25 \times 24 =$ Fentanilo 600 $\mu\text{g}/\text{día}$
- $/1000 =$ Fentanilo 0,6 $\text{mg}/\text{día}$
- $\times 100 =$ **Morfina 60 $\text{mg}/\text{día}$**

Fentanil TTS a Morfina oral

- A la pràctica, per calcular la dosi d'equivalència entre fentanil transdèrmic i morfina oral es fa **multiplicant per dos** la dosi de fentanilo i arrodonint a la baixa

(Ex: un pegat de 50 mcg/h de fentanilo transdèrmic correspondrien a 100 mg dia de morfina oral)

Dosi de morfina LI a las 6-8 després de retirar el pegat

Morfina a Buprenorfina TTS

- Dosi de morfina en mg/24h
- Dividir 75 = dosi mg buprenorfina TTS/24h
- Multipliquem 1000 = dosi en μg buprenorfina/24h
- Dividim 24 = dosi buprenorfina $\mu\text{g}/\text{h}$
- Exemple:
- **50 mg morfina** oral/dia
- $/75 \times 1000 = 666 \mu\text{g}/\text{dia}$
- $/24 =$ **pegat 27-35 $\mu\text{g}/\text{h}$**

- Si era morfina LP: última dosi al mateix temps que es posa pegat
- Si era morfina LI: continuar donant fins 8 hores després de col·locar el pegat

Buprenorfina TTS a Morfina oral

- Multiplicar dosi pegat x 24: $\mu\text{g}/\text{dia}$
- Dividir 1000 = Dosi en mg/dia
- Multiplicar 75 = Dosi morfina mg/dia

Exemple:

Pegat Buprenorfina $35 \mu\text{g}/\text{h}$

$35 \times 24 = \text{Buprenorfina } 840 \mu\text{g}/\text{dia}$

$/1000 = \text{Buprenorfina } 0,84 \text{ mg}/\text{dia}$

$\times 75 = \text{Morfina } 63 \text{ mg}/\text{dia}$

Morfina a Metadona

MORFINA	METADONA
Dosis mg/día	Ratio
30-90 mg	4:1
90-300 mg	8:1
> 300 mg	12:1

Ripamonti et al: J Clin Oncol 1998

MORFINA	METADONA
Dosis mg/día	Ratio
30-400 mg	5:1

Mercadante et al: J Clin Oncol 1999

Retirada opioïdes

- L'alleujament del dolor sigui escàs (< 30% EVA)
- Els increments de dosi no es tradueixin en augment de l'alleujament
- Dolor intens tot i haver fet servir diversos opioïdes i arribar a dosis "màximes"
- Complicacions (caigudes, sleep apnea)
- No aconseguir millora funcional ni millor qualitat de vida
- Comportaments addictius

Retirada del tractament

- Ha de ser lenta: dependrà de la dosi i del temps de durada del tractament
- Ritme retirada: des de un **10%** dosi diària **cada dia** a **5%** cada **1-4 setmanes**
Al arribar al 1/3 dosi inicial lenta disminució a la meitat de dosi
- Tº retirada de 2-3 setmanes a 3-4 mesos
- Retirar ~ **25% de la dosi en cada visita (2-3 setmanes)**



GRÀCIES