



**ANNA MANRESA
DANIEL SAMPER**

OPIOIDES:

**QUAN
QUANT
COM**



Opioide: substància que s'uneix als receptors opioides

Opiaci: és la substància que s'obté de l'opi



Opio

ADORMIDERA

El opio es una mezcla de alcaloides con propiedades analgésicas y narcóticas, que se extrae de las cabezas verdes (frutos) de la amapola del opio o adormidera (*Papaver somniferum*).



2009 Clinical Guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain

What are the key messages for clinical practice?

Roger Chou

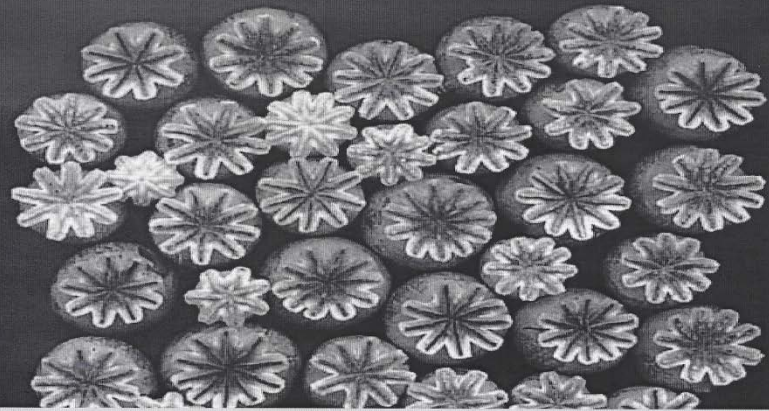
Department of Medicine and Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, Oregon Health & Science University, Portland, OR, United States

Pain Physician 2012; 15:S67-S116 • ISSN 1533-3159

ASIPP - Opioid Guidelines 2012

American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part 2 - Guidance

Laxmaiah Manchikanti, MD¹, Salahadin Abdi, MD, PhD², Sairam Atluri, MD³, Carl C. Balog, MD⁴, Ramsin M. Benyamin, MD⁵, Mark V. Boswell, MD, PhD⁶, Keith R. Brown, PharmD⁷, Brian M. Bruel, MD⁸, David A. Bryce, MD⁹, Patricia A. Burks, LPT¹⁰, Allen W. Burton, MD¹¹, Aaron K. Calodney, MD¹², David L. Caraway, MD¹³, Kimberly A. Cash, RT¹⁴, Paul J. Christo, MD¹⁵, Kim S. Damron, RN¹⁶, Sukdeb Datta, MD¹⁷, Timothy R. Deer, MD¹⁸, Sudhir Diwan, MD¹⁹, Ike Eriator, MD²⁰, Frank J.E. Falco, MD²¹, Bert Fellows, MA²², Stephanie Geffert, MLIS²³, Christopher G. Gharibo, MD²⁴, Scott E. Glaser, MD²⁵, Jay S. Grider, DO, PhD²⁶, Haroon Hameed, MD²⁷, Mariam Hameed, MD²⁸, Hans Hansen, MD²⁹, Michael E. Harned, MD³⁰, Salim M. Hayek, MD, PhD³¹, Standiford Helm II, MD³², Joshua A. Hirsch, MD³³, Jeffrey W. Janata, PhD³⁴, Adam M. Kaye, PharmD³⁵, Alan D. Kaye, MD, PhD³⁶, David S. Kloth, MD³⁷, Dhanalakshmi Koyyalagunta, MD³⁸, Marion Lee, MD³⁹, Yogesh Malla, MD⁴⁰, Kavita N. Manchikanti, MD⁴¹, Carla D. McManus, RN, BSN⁴², Vidyasagar Pampati, MSc⁴³, Allan T. Parr, MD⁴⁴, Ramarao Pasupuleti, MD⁴⁵, Vikram B. Patel, MD⁴⁶, Nalini Sehgal, MD⁴⁷, Sanford M. Silverman, MD⁴⁸, Vijay Singh, MD⁴⁹, Howard S. Smith, MD⁵⁰, Lee T. Snook, MD⁵¹, Daneshvari R. Solanki, MD⁵², Deborah H. Tracy, MD⁵³, Ricardo Vallejo, MD, PhD⁵⁴, Bradley W. Wargo, DO⁵⁵



The British Pain Society's

Opioids for persistent pain:
Good practice

A consensus statement prepared on behalf of the British Pain Society, the Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Faculty of Addictions of the Royal College of Psychiatrists

January 2010

Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain

Part A: Executive Summary and Background
Part B: Recommendations for Practice

PART B

— Recommendations for Practice —

*Published by the
National Opioid Use Guideline Group (NOUGG)
a collaboration of:*

Federation of Medical Regulatory Authorities of Canada
College of Physicians & Surgeons of British Columbia
College of Physicians & Surgeons of Alberta
College of Physicians and Surgeons of Saskatchewan
College of Physicians & Surgeons of Manitoba
College of Physicians of Ontario
Collège des médecins du Québec
College of Physicians and Surgeons of New Brunswick
College of Physicians and Surgeons of Nova Scotia
College of Physicians and Surgeons of Prince Edward Island
College of Physicians and Surgeons of Newfoundland and Labrador
Government of Nunavut
Yukon Medical Council

April 30 2010 Version 5.6

Special Communication

CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016

Deborah Dowell, MD, MPH; Tamara M. Hagerich, PhD; Roger Chou, MD

IMPORTANCE Primary care clinicians find managing chronic pain challenging. Evidence of long-term efficacy of opioids for chronic pain is limited. Opioid use is associated with serious risks, including opioid use disorder and overdose.

OBJECTIVE To provide recommendations about opioid prescribing for primary care clinicians treating adult patients with chronic pain outside of active cancer treatment, palliative care, and end-of-life care.

PROCESS The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) updated a 2014 systematic review on effectiveness and risks of opioids and conducted a supplemental review on benefits and harms, values and preferences, and costs. CDC used the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) framework to assess evidence type and determine the recommendation category.

EVIDENCE SYNTHESIS Evidence consisted of observational studies or randomized clinical trials with notable limitations, characterized as low quality using GRADE methodology. Meta-analysis was not attempted due to the limited number of studies, variability in study designs and clinical heterogeneity, and methodological shortcomings of studies. No study evaluated long-term (≥ 1 year) benefit of opioids for chronic pain. Opioids were associated with increased risks, including opioid use disorder, overdose, and death, with dose-dependent effects.

RECOMMENDATIONS There are 12 recommendations. Of primary importance, nonopioid therapy is preferred for treatment of chronic pain. Opioids should be used only when benefits for pain and function are expected to outweigh risks. Before starting opioids, clinicians should establish treatment goals with patients and consider how opioids will be discontinued if benefits do not outweigh risks. When opioids are used, clinicians should prescribe the lowest effective dosage, carefully reassess benefits and risks when considering increasing dosage to 50 morphine milligram equivalents or more per day, and avoid concurrent opioids and benzodiazepine substance use. Clinicians should evaluate benefits and harms of

← [Editorials](#) pages 1575 and 1577

+ [Author Audio Interview at jama.com](#)

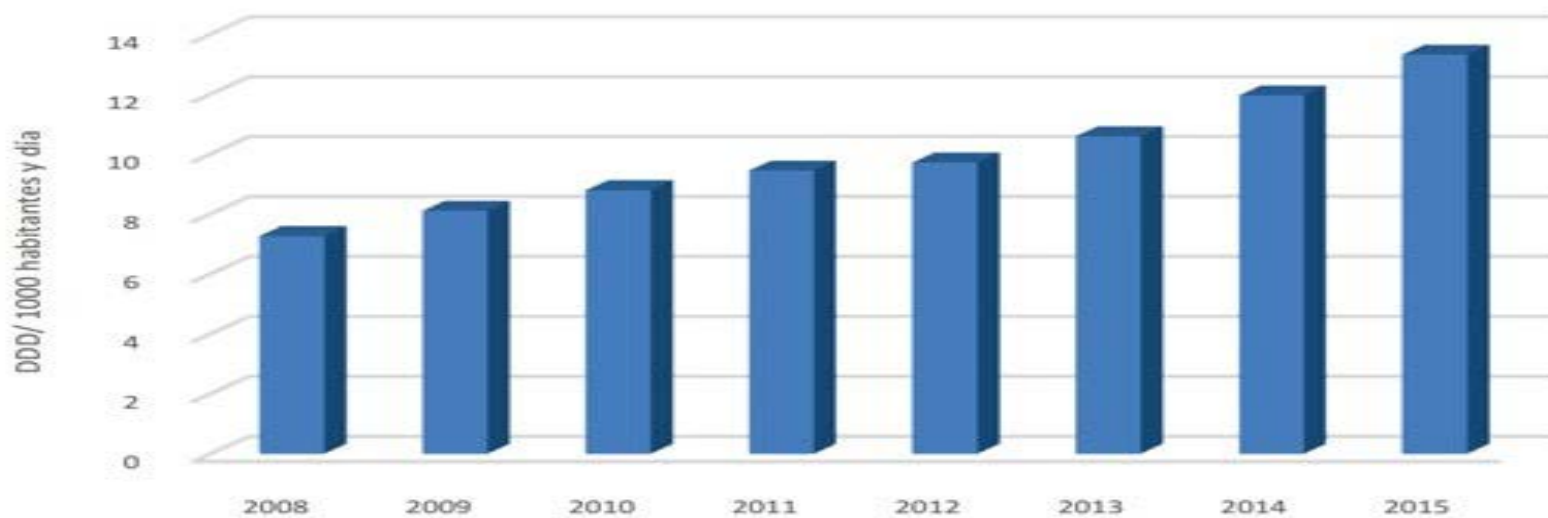
← [Related articles](#) pages 1633 and 1634 and [JAMA Patient Page](#) page 1672

+ [Supplemental content at jama.com](#)

+ [Related articles at jamainternalmedicine.com, jama-pediatrics.com, and jama-neurology.com](#)



Espanya 2008: 7'25 DDD/1.000 habitants
Espanya 2015: 13'31 DDD/1.0000 habitants



Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015

Despesa d'analgèsics a Catalunya (€)

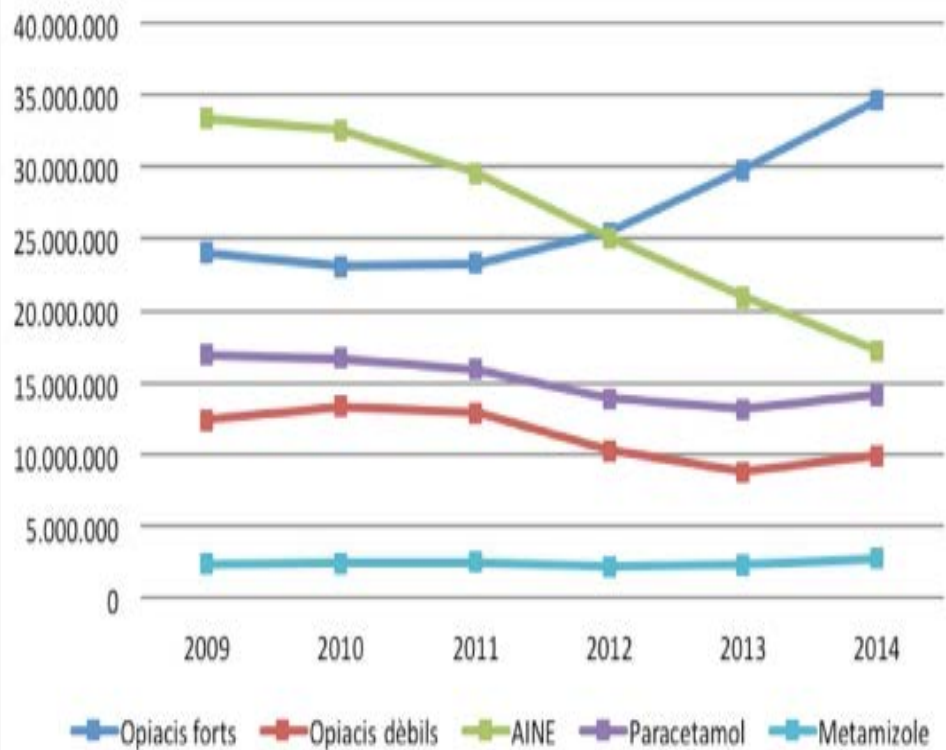
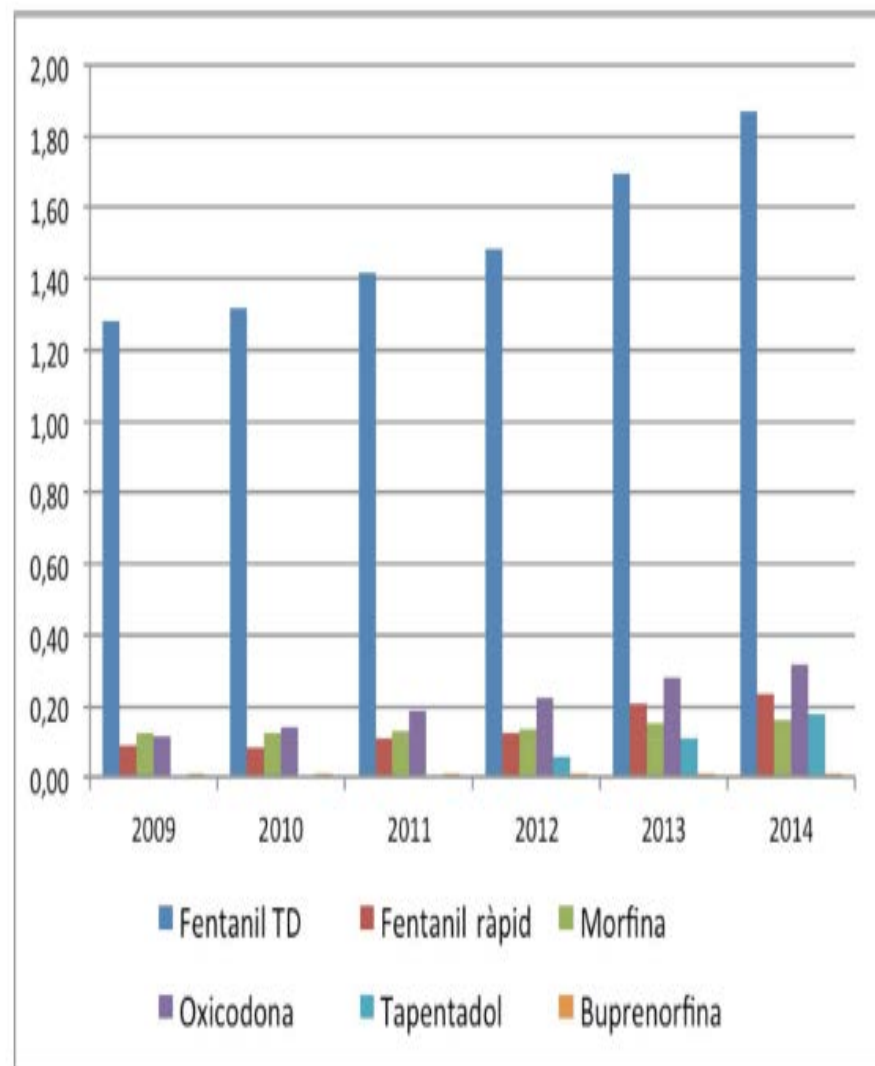


Figura 2.

Dosi per habitant i dia (DHD) d'opioides majors a Catalunya*



Prescription Painkiller Overdoses

A growing epidemic, especially among women

48,000

Nearly 48,000 women died of prescription painkiller overdoses between 1999 and 2010.

400%

Deaths from prescription painkiller overdoses among women have increased more than 400% since 1999, compared to 265% among men.

30

For every woman who dies of a prescription painkiller overdose, 30 go to the emergency department for painkiller misuse or abuse.

About 18 women die every day of a prescription painkiller overdose in the US, more than 6,600 deaths in 2010.

Prescription painkiller overdoses are an under-recognized and growing problem for women.

Although men are still more likely to die of prescription painkiller overdoses (more than 10,000 deaths in 2010), the gap between men and women is closing. Deaths from prescription painkiller overdose among women have risen more sharply than among men; since 1999 the percentage increase in deaths was more than 400% among women compared to 265% in men. This rise relates closely to increased prescribing of these drugs during the past decade. Health care providers can help improve the way painkillers are prescribed while making sure women have access to safe, effective pain treatment.

When prescribing painkillers, health care providers can

- Recognize that women are at risk of prescription painkiller overdose.

- Follow guidelines for responsible prescribing, including screening and monitoring for substance abuse and mental health problems.

- Use prescription drug monitoring programs to identify patients who may be improperly obtaining or using prescription painkillers and other drugs.

*Prescription painkillers refers to opioid or narcotic pain relievers, including drugs such as Vicodin (hydrocodone), OxyContin (oxycodone), Opana (oxycodone), and methadone.

→ See page 4

Want to learn more? Visit

<http://www.cdc.gov/vitalsigns>

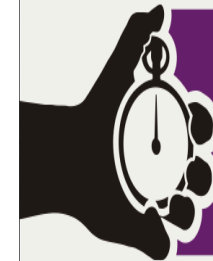
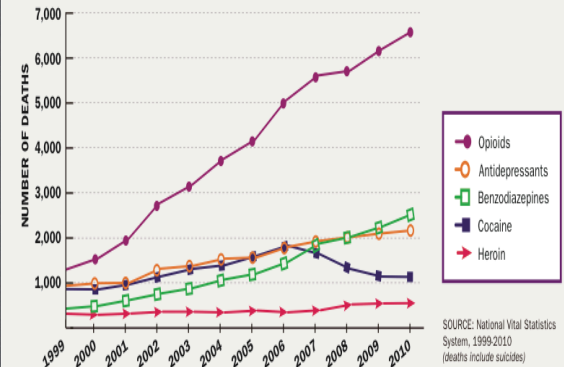


National Center for Injury Prevention and Control
Division of Unintentional Injury Prevention

Als EEUU quatre de cada cinc addictes actuals a l'heroïna van ser abans consumidors d'analgèsics de base opiàcia

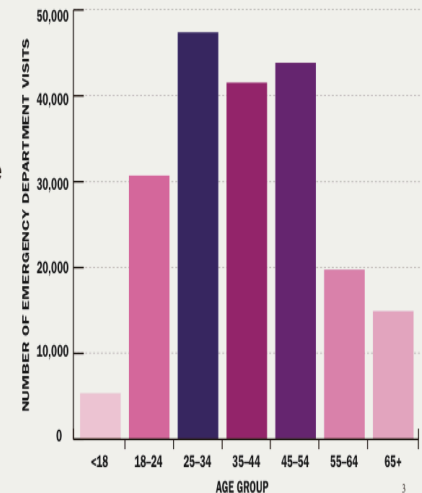
- mort per sobredosi analgèsics 18 dones/dia
- 6.600 morts el 2010
- 48.000 morts des 1999-2010
- per cada mort, 30 van a UCIES per abús de analgèsics
- major risc mort entre 45 i 54 anys
- risc major si combinació amb antidepressius i benzodiazepines

Prescription painkiller overdose deaths are a growing problem among women.



Every 3 minutes, a woman goes to the emergency department for prescription painkiller misuse or abuse.

Women between the ages of 25 and 54 are most likely to go to the emergency department because of prescription painkiller misuse or abuse.





CAMFiC

societat catalana de medicina
familiar i comunitària



Punts clau maneig opioides

- Indicació
- Pacients de risc
- Dosificació inicial
- Manteniment
- Retirada
- Quins opioides?
- Dolor d'intensitat variable
≠ Dolor incidental

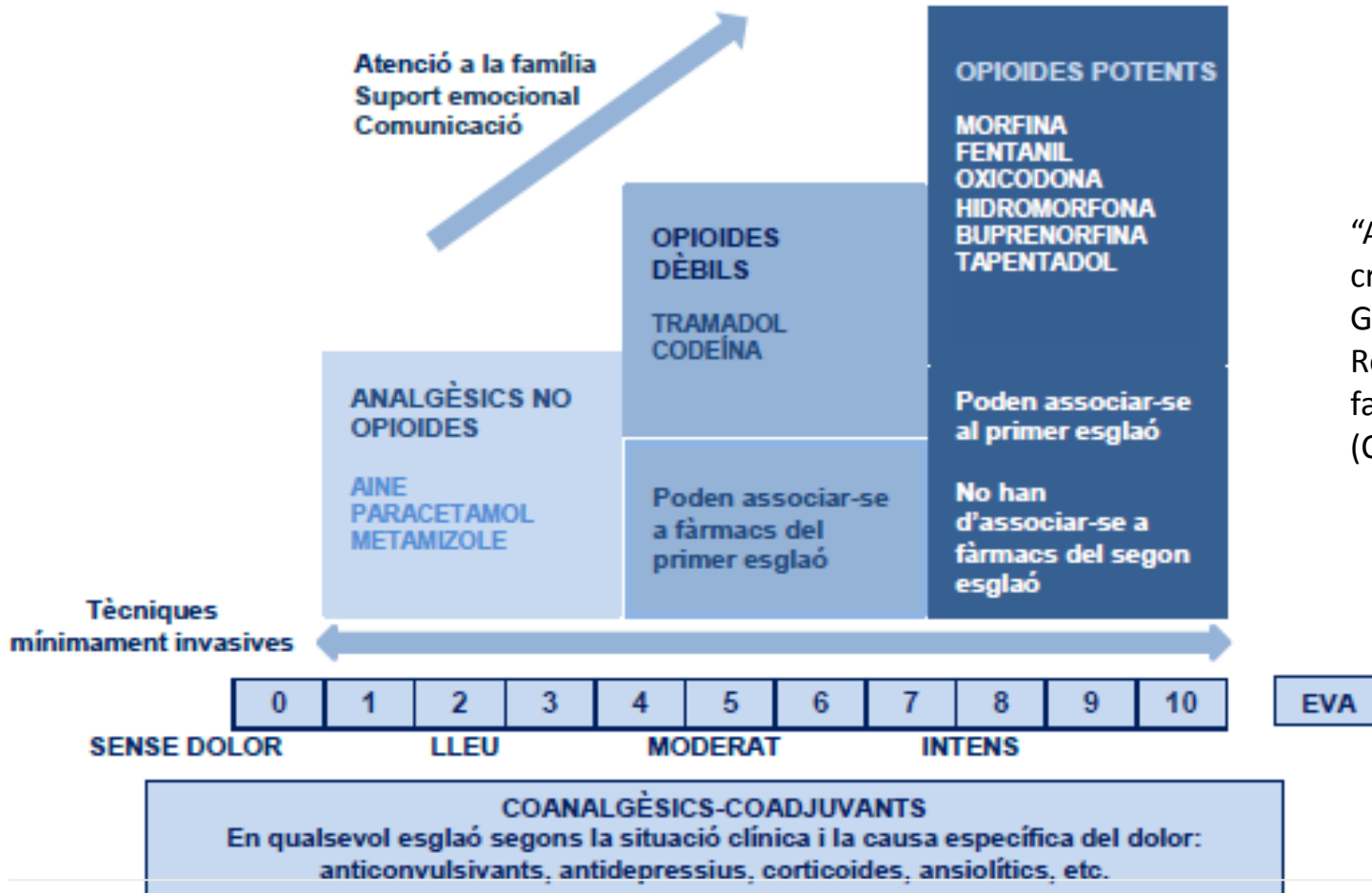


Indicació opioides en DCNO



- dolor moderat-intens
- disminució capacitat funcional
- disminució qualitat de vida
- **diagnòstic etiològic del dolor**
- **fracàs previ de tots els tractaments possibles (inclosos tècniques poc invasives)**
- **expectatives de resolució a curt termini de l'origen principal del dolor**

Escala OMS/ascensor analgèsic



“Abordatge del Dolor crònic no oncològic”
Grup d’experts i
Regió Sanitària de
farmacia Barcelona
(CatSalut)

Quan iniciar opioides?

1. Teràpia no farmacològica i farmacològica no opioide és preferible en DCNO

Opioides si els beneficis > als riscos

Si s'utilitzen: combinar amb teràpies no farmacològiques i farmacològiques

Recomanació A; Evidència 3

2. Abans de començar la teràpia establir amb els pacients objectius reals per el dolor i la funcionalitat
Considerar com retirar la teràpia si els beneficis no superen als riscos (depressió respiratòria, mort, benzodiazepines i sedants, alcohol, altres drogues, guardar en lloc segur els opioides, trastorns cognitius)

Recomanació A; Evidència 4

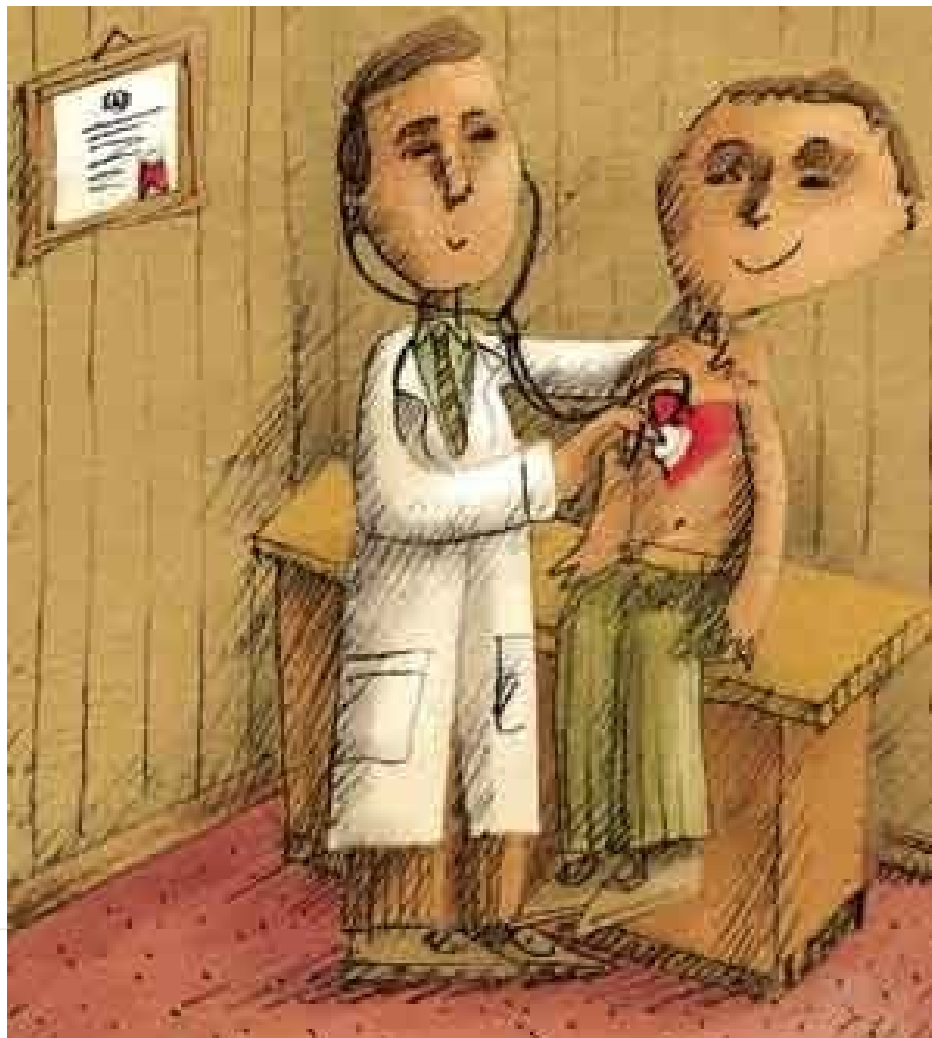
Objectius ús opioides

- Reducció "raonable" del dolor
- Millorar la qualitat del son alterat per dolor
- Millorar estat anímic: ansietat i depressió
- Recuperar l'activitat laboral
- Millorar la funció física
- Millorar la funció social
- No superar els 100 mg / dia de morfina oral o els seus equivalents d'altres opioides (incrementen el risc de sobredosi)



Recomanacions en l'ús d'opioides

La instauració del tractament amb un opioide ha de ser una decisió compartida entre el metge i el pacient



Missatges a l'inici



- L'eliminació del dolor és improbable
- Objectiu real és millorar la funcionalitat o reduir el dolor un 30% o més
- Revisar complicacions potencials: no oblidar la disfunció sexual, hiperalgèsia, sleep apnea
- Evitar alcohol i fàrmacs (BZD) particularment durant la **titulació**
- Especial atenció a signes de sobredosi: llenguatge mal articulat o somnolència
- Contracte / No Contracte d'opioides ?: **imprescindible** control periòdic cada 2-4 mesos

Inici del tractament

1.- H^a Clínica (Fc, OH)+ E/F

2.- Avaluació del dolor: Causa i el tipus
Intensitat: EN,EVA,
Localització,
Tractaments previs

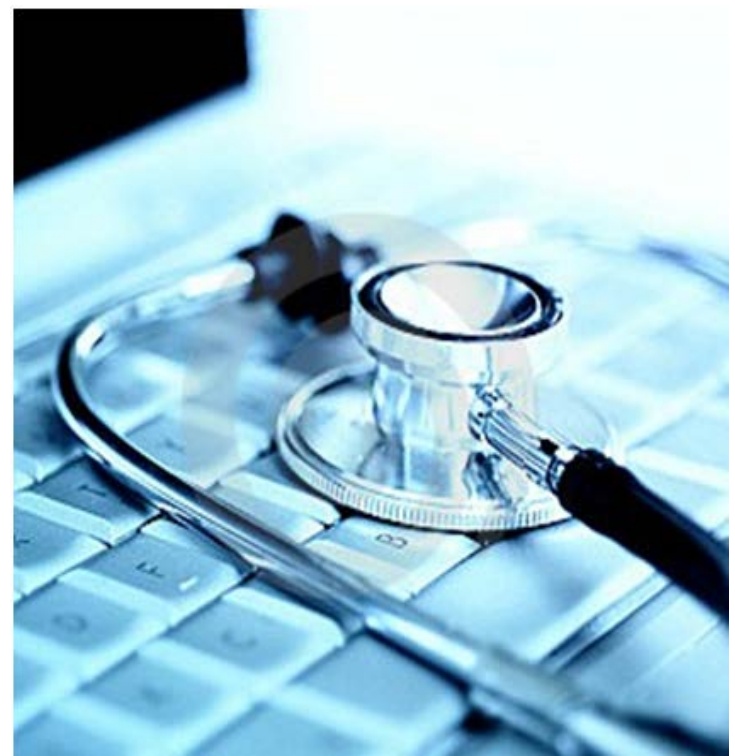
3.- A : Funcionalitat, funció cognitiva,

Distress emocional, **activitat ocupacional**, Son, vida sexual


4.- Avaluar contraindicacions

5.- Informació detallada al pacient i familiars

Ha de seguir amb el **mateix equip mèdic** 3-4 mesos i informarà de les altres visites realitzades per dolor i dels increments de dosi



Pacients de risc addictiu

- 
- Adults joves
 - Ansietat
 - Depressió
 - Antecedents d'abús de drogues i alcohol
 - Trastorns psiquiàtrics

Risc d'abús

NO està relacionat als opioides d'alliberament controlat

Si Risc evident relacionat als opioides d'alliberament immediat

"Dosi alarma USA": Pròxima a 200 mg / dia de morfina

Ràtio mortalitat / 1000 pacients en USA

1.6 en dosis <200 mg morfina / dia o equivalents

7.9 en dosis 200-400 mg morfina / dia

9.9 en dosis > 400 mg morfina / dia

Cal fer una valoració del risc potencial d'abús o dependència a opioides potents abans d'iniciar tractament amb aquests (Opioid Risk Tool)

		MARCAR LA QUE CORRESPONDA	PUNTUACIÓN MUJER	PUNTUACIÓN HOMBRE
Antecedentes familiares de abuso de sustancias	Alcohol	()	1	3
	Drogas ilegales	()	2	3
	Medicamentos	()	4	4
Antecedentes personales de abuso de sustancias	Alcohol	()	3	3
	Drogas ilegales	()	4	4
	Medicamentos	()	5	5
Edad (marcar si la edad está entre 16 y 45)		()	1	1
Antecedentes de abuso sexual		()	3	0
Enfermedad psiquiátrica	Deficit de atención	()	2	2
	Trastorno obsesivo compulsivo			
	Trastorno bipolar			
	Esquizofrenia			
	Depresión	()	1	1

Total = (). **Categorías del riesgo.** Bajo riesgo: 0-3; riesgo moderado: 4-7; riesgo alto: ≥8

Comportament que pot indicar problemes d'ús d'opioides

- Acudir abans d'hora a l'oficina de farmàcia i al facultatiu per **haver esgotat la medicació**
- **Verbalment agressiu**
- Cerca de **més d'un prescriptor**
- **Pèrdua de receptes**
- Ús d'altres **opioides no prescrits**
- Acudir a visites amb signes de **intoxicació** per drogues o alcohol
- **Oblidar freqüentment les visites amb el facultatiu**



Selecció opioide. Dosi. Durada. Seguiment i Discontinuació?

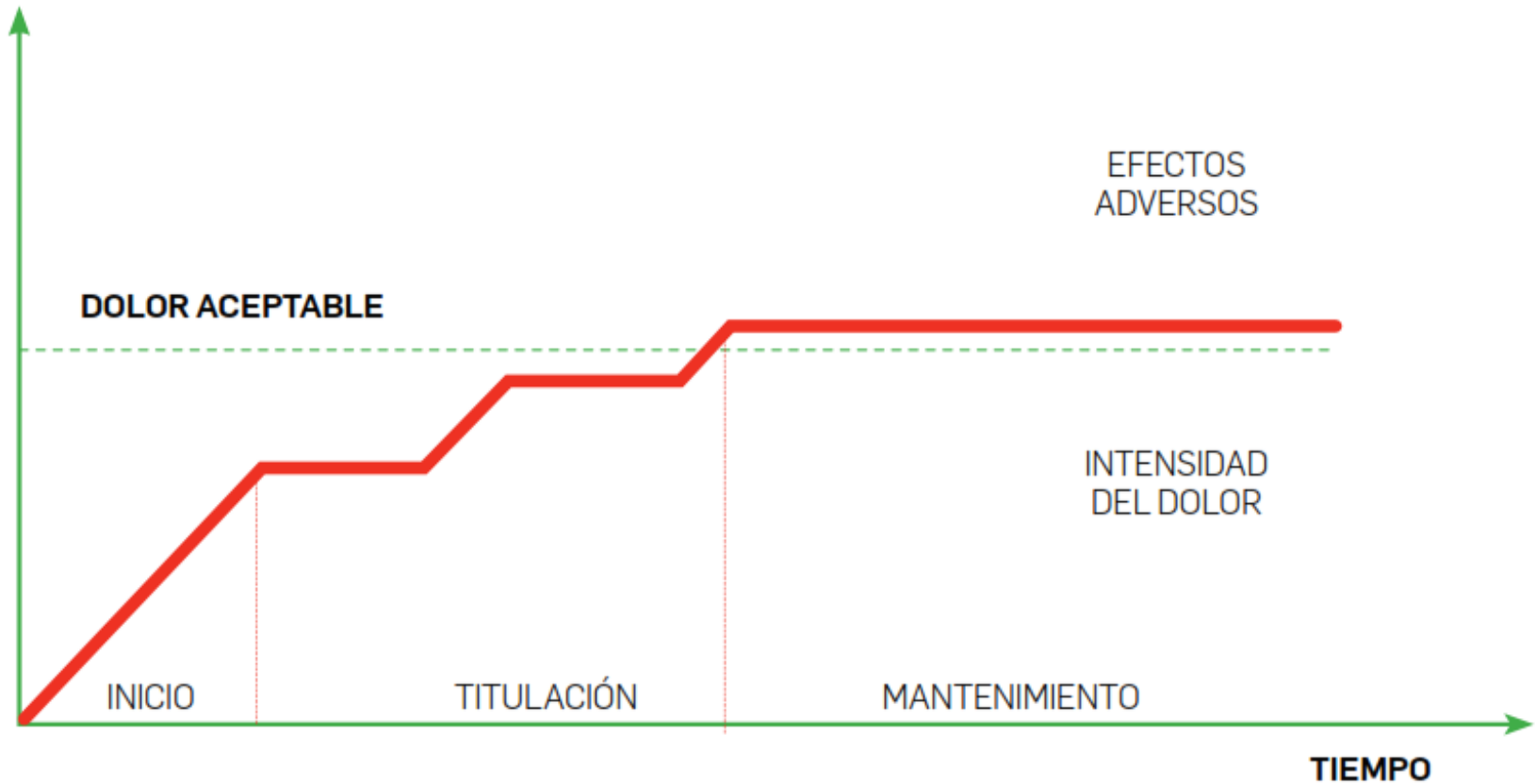
- **Es començarà la teràpia amb opioides d'alliberació ràpida (LI) en lloc dels d'alliberació continuada (LC)**
 - Opioides de LC no s'utilitzaran per iniciar ni per tractaments intermitents
 - No combinar inicialment Li i LC
 - Si es dona LC preferible opioide amb farmacinenètica i farmacodinàmica predible
 - Metadona només experts
 - Fentanil TTS amb precaució

Recomanació A; Evidència 4



Selecció opioide. Dosi. Durada. Seguiment i Discontinuació?

DOSIS DE OPIOIDE



Selecció opioide. Dosi. Durada. Seguiment i Discontinuació?

- **Buscar la dosi efectiva més baixa**

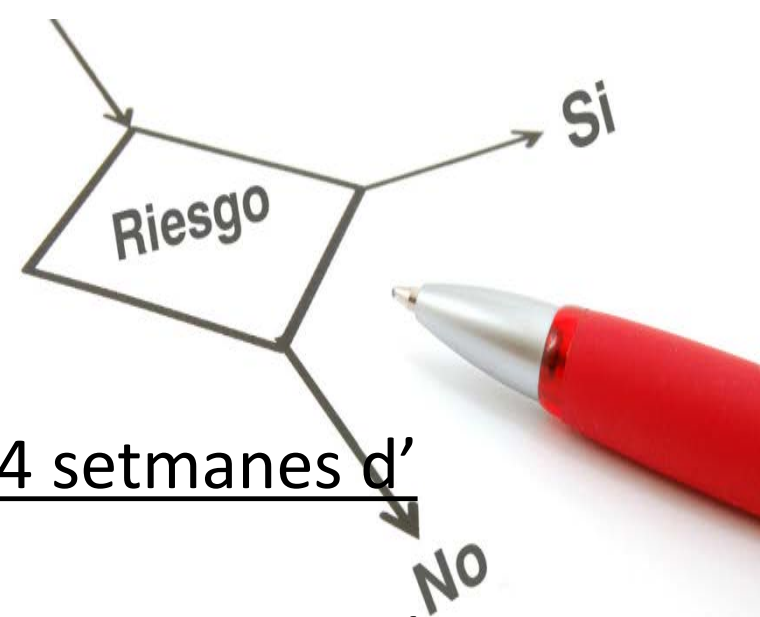
Revalorar beneficis i riscos si es precisen dosis de ≥ 50 mg/dia morfina o equivalents (MME)

Evitar arribar a ≥ 90 mg/dia MME i justificar la decisió d'arribar a aquestes dosis

Si el pacient ja porta aquest altre centre revalorar la eficàcia
Recomanació A; Evidència 3
disminuir-la



Selecció opioide. Dosi. Durada. Seguiment i Discontinuació?

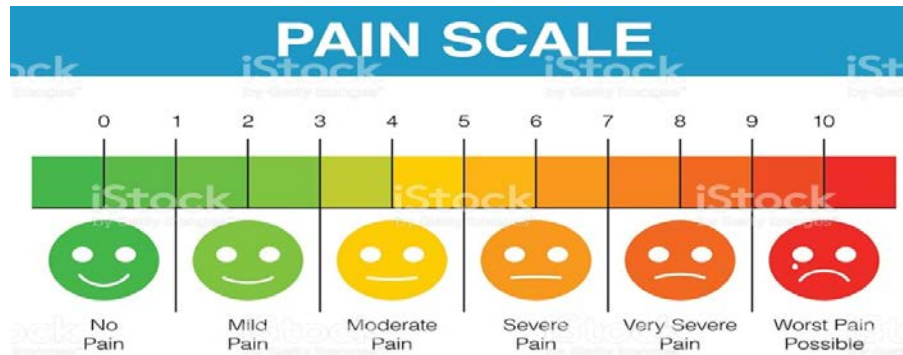


- Avaluar beneficis i riscos a les 1-4 setmanes d'iniciar opioides
- Avaluar igualment després cada 3 mesos o més freqüentment si factors risc (≥ 50 mg/dia MME, depressió, alteracions mentals, antecedents abús, ús de sedants: BZD)
- Si els beneficis no superen els riscos valorar disminuir dosis o retirar-los
- Situacions d'alt risc: sleep-apnea, gestants, insuf. renal o hepàtica, > 65 anys, ansietat, depressió

Manteniment / Durant el tractament

1.- Explorar la efectivitat analgèsica i funcionalitat

Ajustar dosi: 25% -30% en cada control ~ 3-4 setmanes fins **dosi raonable eficaç** (100 mg / dia morfina o equivalents)



2.- Si és possible **opioide d'alliberament lent** + Rescats d'alliberament normal

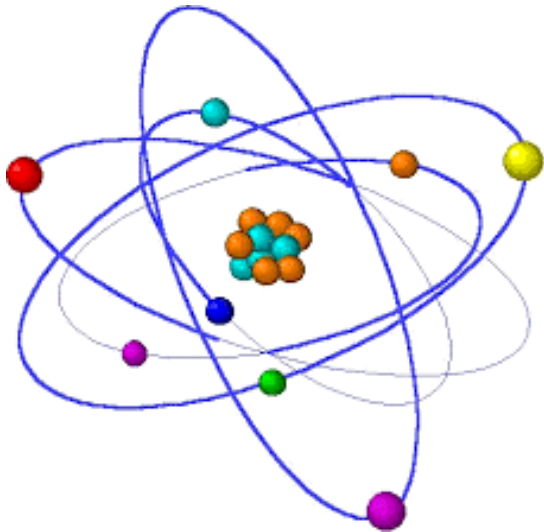
3.- Explorar efectes adversos + Profilaxi

4.- Avaluar canvis de comportaments, canvis de tractaments

DOSI I FORMULACIÓ ÒPTIMA



- S'aconsegueix si el pacient aconsegueix almenys el 30% d'alleujament
- Sense efectes secundaris o complicacions greus
- Dosi mitjana <100 mg morfina o equivalent



Titular la dosi amb opioides d'alliberació ràpida fins assolir la mínima dosi eficaç tolerada.

-Un cop titulada, els opioides potents d'alliberament controlat es consideren les formulacions d'elecció per al tractament crònic del DCNO

Quins opioides?

- **Opioides febles**

- efecte sostre analgèsic
- efectes secundaris menors
- codeïna, **tramadol**

- **Opioides potents**

- no sostre analgèsic (farmacològic)
- dosi màxima fixada normalment per efectes secundaris
- **En DCNO per falta de eficàcia a dosis mitjanes (100 mg /dia de morfina o equivalents?)**
- Buprenorfina, Fentanil, Morfina, oxicodona, hidromorfona, Metadona, tapentadol,



Controvèrsies en la utilització del segon esglaió de l'escala analgèsica de l'OMS

Alguns estudis comparen l'estratègia de tractar el dolor moderat seguint l'escala analgèsica de l'OMS versus pautar *directament dosis baixes d'opioides majors*:

-Diferències significatives en un major alleugeriment del dolor, major satisfacció del pacient, menor necessitat de canvis en el tractament, major resposta als canvis de tractament quan aquests són necessaris, si es pauten opioides potents inicialment. No diferència efectes secundaris.

-No diferències significatives en la qualitat de vida

-ni en l'estat funcional (Karnofsky, Performance Status).

-No diferències en les dosis d'opioides

-majors utilitzades en els dos grups al final dels estudis.

- Bandieri, E. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain, JCO JCO610733; published online on December 7, 2015
-Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. Ann Oncol 2005; 16 (Supl 4): 132-5.
- Marinangeli F, Cicozzi A, Leonardi M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain. Symptom Manage 2004; 27: 409-16.

Tractament dolor amb opioides en ancians

- Doble probabilitat d'efectes secundaris. La probabilitat augmenta amb la polifarmàcia de manera que si es prenen 6 medicaments tenen 14 vegades més probabilitats de patir efectes secundaris.
- Més freqüència de restrenyiment.
- Tots poden provocar retenció d'orina.
- Poden desemmascarar deterioraments cognitius prèviament no detectats.

Tramadol



- Agonista pur
- Doble activitat analgèsica: opioide i inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina
- Dosi habitual: 50-100 mg/ 6-8h VO o sc
- Dosi màxima: 300-400 mg/dia

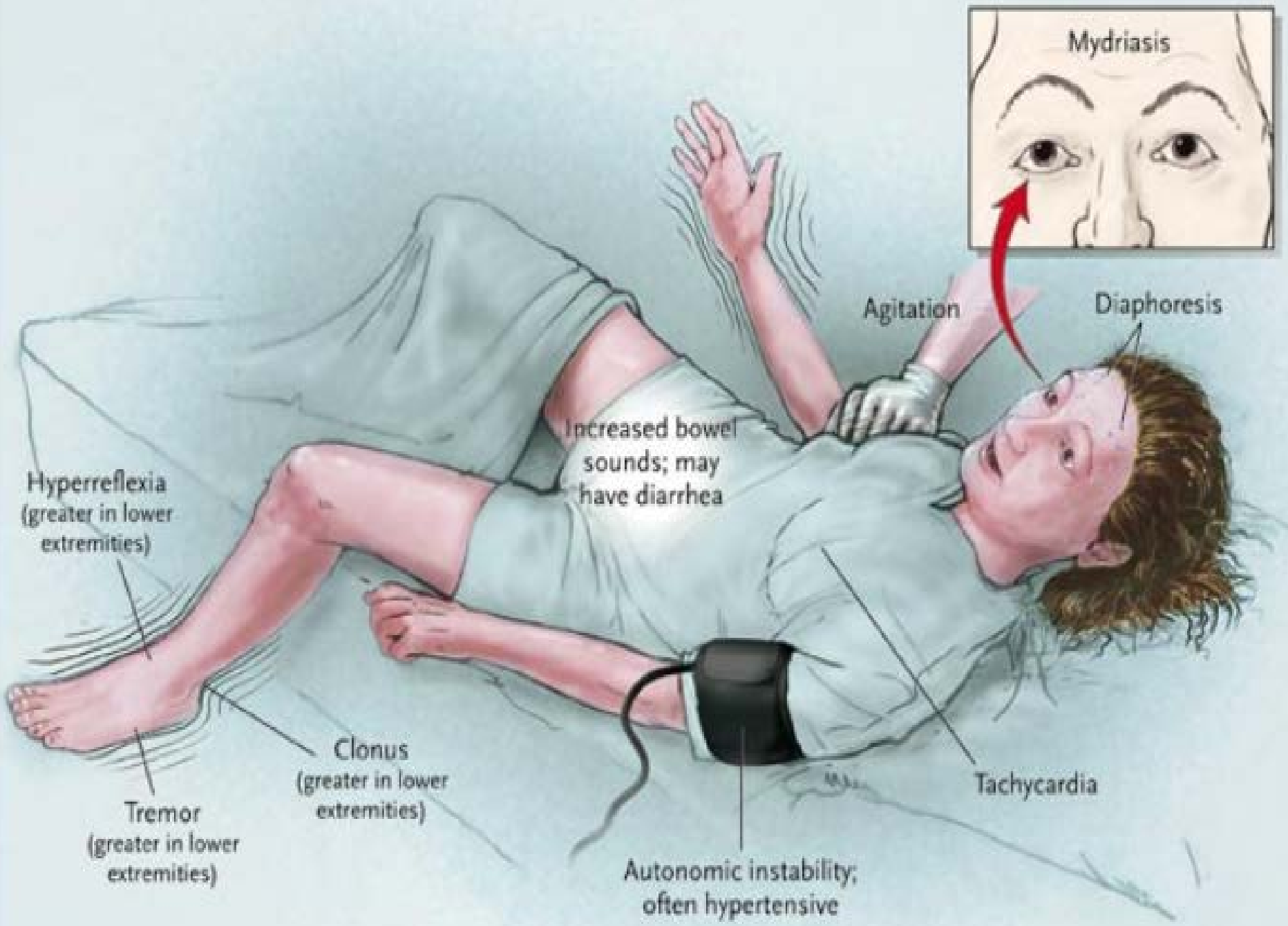
- Especialment útil en dolor neuropàtic

- Reduir dosi en gent gran i insuficiència renal (1 gota: 2.5 mg)

- Menys somnolència i restrenyiment que codeïna, però més risc interaccions (*Sd.serotoninèrgica*) (ISRS, ATD, IMAO, triptans, anticoagulants orals, neurolèptics, bupropion). Hipoglucèmia, hiponatrèmia^{1,2}
- Efectes secundaris digestius freqüents. Desaconsellat epilèptics.

1. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. JAMA Intern Med. 2015;175:186-93.

2. Butlletí Groc, Vol. 27, n.3, 2014, FICF



Mydriasis

Agitation

Diaphoresis

Increased bowel sounds; may have diarrhea

Hyperreflexia (greater in lower extremities)

Clonus (greater in lower extremities)

Tremor (greater in lower extremities)

Tachycardia

Autonomic instability; often hypertensive

Presentacions de Tramadol

- càpsules 50 mg / 8-6 h (Dolor agut)
- Gotes 1 ml = 40 gotes = 100 mg (Titular)
- Solució polsador:
 - 4 pulsacions = 20 gotes = 50 mg
- comprimits bucodispersables 50 mg
- Comprimits alliberament retardat 50, 100, 150 i 200 mg / 12 h (Manteniment)
- càpsules retard de 50, 100, 150 i 200 mg / 12 h
- Comprimits d'alliberament prolongat i controlada de 75 mg / 12 h
- Comprimits d'alliberament prolongat i controlada de 150, 200, 300 i 400 mg / dia
- comprimits de alliberament perllongada de 100, 200 i 300 mg /dia

✓ FACILITAT
INDIVIDUALITZAR I
OPTIMITZAR DOSI
✓ AUGMENTA
ADHERÈNCIA A
FORMULES
retardades

Titulació amb tramadol

- Edats extremes 12,5 mg (5 gotes) / 8 h
- Adult 25 mg-50 mg (10-20 gotes = 2- 4 pulsacions) / 8h pujant dosi / setmana
- Si dosi estable conversió a presentacions retardades de 50 o 75 mg / 12 h
- Si cal augmentar dosi 100, 150, 200 mg / 12h o 200, 300, 400 mg / 24 h
- Dosi màxima 400 mg / dia

**ATENCIÓ: 1 PULSACIÓ ≠ 1 GOTA = 5 GOTES= 12'5mg.
PULSACIÓ DISSOLTA EN AIGUA (NO DIRECTA A BOCA)**



Paracetamol-tramadol

- AC: ↓ dolor (lumbàlgia, osteoartrosi, artritis reumatoïde, fibromiàlgia, neuropatia diabètica) en comparació amb placebo. ± 2 punts en una escala de 0-10 \pm
- Eficàcia similar amb paracetamol o tramadol en monoteràpia.
- 5-15% van presentar efectes adversos. Un de cada 5 pacients va deixar el tractament .
- **TRAMADOL 37,5mg/PARACETAMOL 325 mg ***
- **TRAMADOL 75 mg/PARACETAMOL 650 mg**
- Precaució: NO > 4 g/24h de paracetamol en adults.
- Cal advertir els pacients que consumeixen grans quantitats d'alcohol que no barregin alcohol i paracetamol
- * Comp. Bucodispersables. Ind: problemes deglució mecànica o central

OP101DS

AFINITAT RECEPTORS OPIOIDES

opioides	receptors opioides		
	μ	δ	κ
morfina	++++	+	+
oxicodona	+++		++
hidromorfona	++++		
metadona	+++	++	++
fentanilo	++++	+	+
buprenorfina	agonista parcial		antagonista
tapentadol	++		
pentazocina	Agonista / Antagonista		

agonista pur: alta activitat intrínseca (ex. morfina)

agonista parcial: menor activitat intrínseca respecte als agonistes purs

agonista/antagonista: són agonistes o agonistes parcials d'un tipus de receptor i antagonistes de altres tipus de receptors, també anomenats agonistes mixtes (ex.

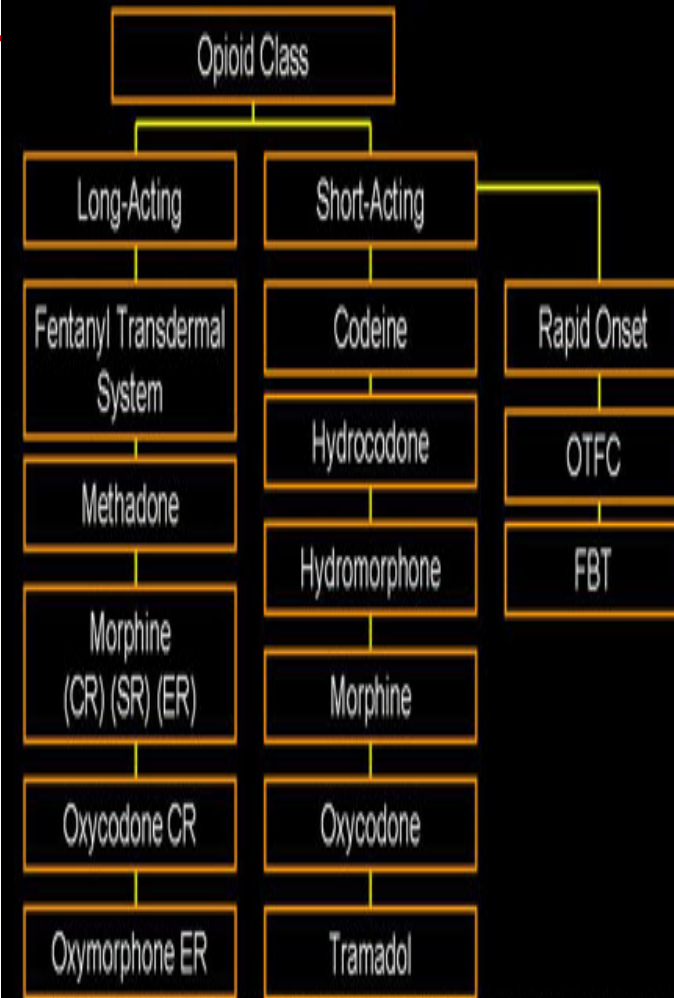
antagonista: sense activitat intrínseca però capaç de bloquejar la activitat dels agonistes (ex. naloxona)

Classificació dels opioides

- **Long Acting Opioids (LAO):**
 - Formulacions d'opioïdes de lliberació controlada amb una durada de l'efecte analgèsic de 8 a 72 h i lent inici de acció
- **Short Acting Opioids (SAO):**
 - Formulacions d'opioïdes de lliberació normal o ràpida amb una durada de l'efecte analgèsic de 4 a 8 h i un inici d'acció als 30-40 minuts
- **Rapid Onset Opioids (ROO):**
 - Formulacions d'opioïdes de lliberació immediata amb una durada d'efecte analgèsic de 1 a 2 h i un inici d'acció als 3-15 minuts. Atenció a poder addictiu!

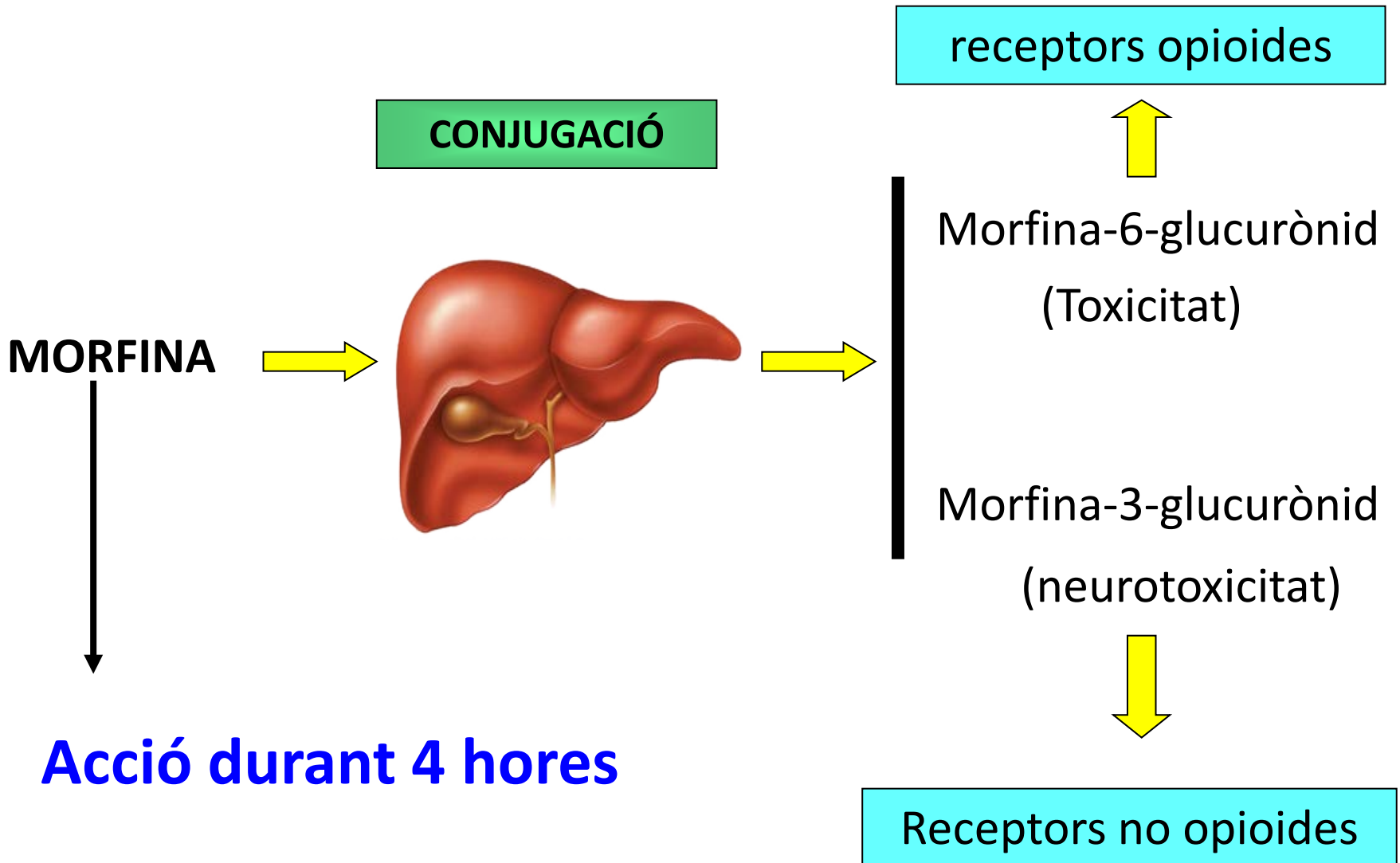
Sitges, septiembre 2011. Consenso DIO

Classification of FDA Approved Opioids



CR = controlled-release; SR = sustained-release; ER= extended-release; FBT = fentanyl buccal tablet; OTFC = oral transmucosal fentanyl citrate

MORFINA: Gold Standard: fàrmac d'elecció en el tercer esglaó d'analgèsia



Morfina Quina és la dosi màxima?

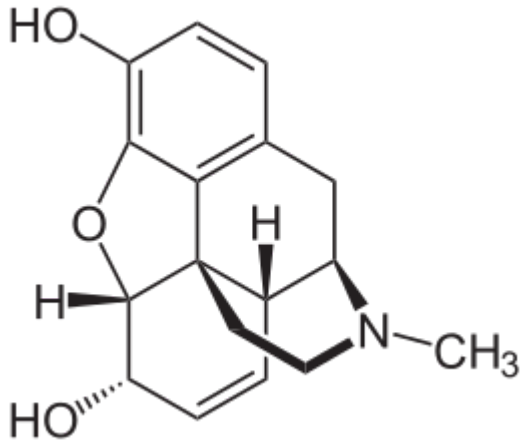


NO HI HA SOSTRE ANALGÈSIC

- La dosi màxima està limitada només per la toxicitat, que varia enormement de pacient a pacient i de opioide a opioide



MORFINA



Sulfat de morfina de alliberament ràpida:

per titular la dosi requerida i administració dosi de rescat

- **Comprimit** : 10 i 20 mg
- **solució aquosa** de morfina: Preparació magistral
- vials unidosi
- Solució 20 ml : 20 mg / ml (16 gotes = 20 mg)
- Solució 100 ml : 2 mg / ml
- Solució 100ml: 20mg/ml
- Unidosi: 5ml: Solució 6 mg / ml

Sulfat de morfina d'alliberament retardat:

dosi de manteniment



- **càpsules grànuls** 10, 30, 60 i 100 mg / 8-12 h
- **possibilitat administrar per SNG o aliments**
- **comprimits** 5, 10, 15, 30, 60, 100 i 200 mg / 8-12 h no fraccionables ni masticables -

- ✓ múltiples presentacions
- ✓ Gold standard opioides
- ✓ recomanat CatSalut

Individualitzar la posologia

Titulació de la dosi

Període d'increment gradual de les dosis d'opioides fins a aconseguir un adequat balanç entre analgèsia i efectes secundaris

- **Inici:**

- Pacient verge opioides:

- MFN alliberament normal **5mg** vo cada 4h
- MFN alliberament modificat **10mg** vo cada 12h
- Via subcutània: clorur mòrfic **2.5mg** sc cada 4h

- Pacient provinent d'un altre opioide, consultar dosi equianalgèsica (si prèviament opioide dèbil, **reduir un 25%** la dosi teòrica que sortiria en fer la conversió) (**20mg MFN=120mg tramadol=200mg codeïna**)

- **Dosi de rescat:**

- Corresponent a un dosi de MFN alliberament normal
- EN MFN alliberament modificat, utilitzar MFN alliberament normal vo a dosis d'entre un **10 i un 20%** de la dosi total diària (habitualment **1/6**).

Si el pacient necessita 3 o més rescats al dia, s'ha d'incrementar la dosi diària total de morfina en un 30-50%.

Normes bàsiques administració morfina

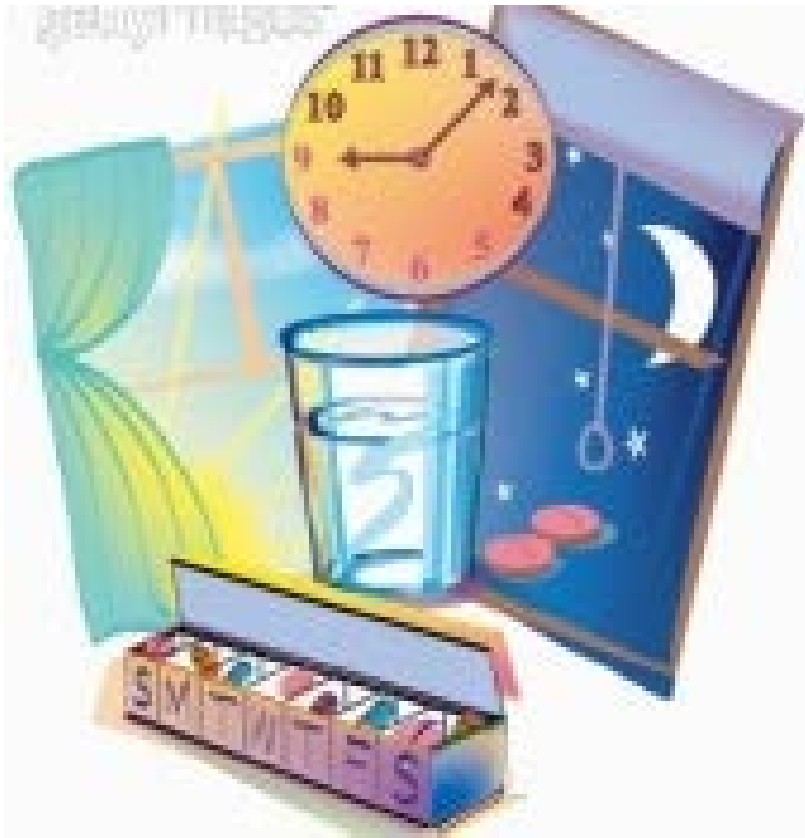
- Administrar a hores fixes. Mai a demanda (sí dosi de rescat).
- Inici: 2-5mg/4h de morfina ràpida v.o. o 10mg/12h de morfina alliberament modificat
- Doble dosi nocturna (abans d'anar a dormir)
- Els primers dies revisar a diari la dosi.
- Augmentar la dosi total diària afegint la quantitat administrada en dosis de rescat



Normes bàsiques administració morfina

- Si somnolència intensa i persistent: disminuir 25-50% la dosi.
 - A les 48 h de mantenir una dosi estable passar a retardada/12 h (calcular la dosi total de morfina ràpida i dividir per 2). Iniciar la primera dosi de morfina retardada al mateix temps que es dóna l'última dosi de ràpida.
 - L'alternativa a la VO és la transdèrmica (si la dosi diària és estable) amb Fentanil, o la subcutània (equivalència 1:2 respecte a l'oral).
 - Si els efectes secundaris són intolerables (rar) disminuir dosi, fer rotació d'opioides (oxycodona, metadona), canviar via administració. Hidratació
-

Recapitem... Tractament amb morfina

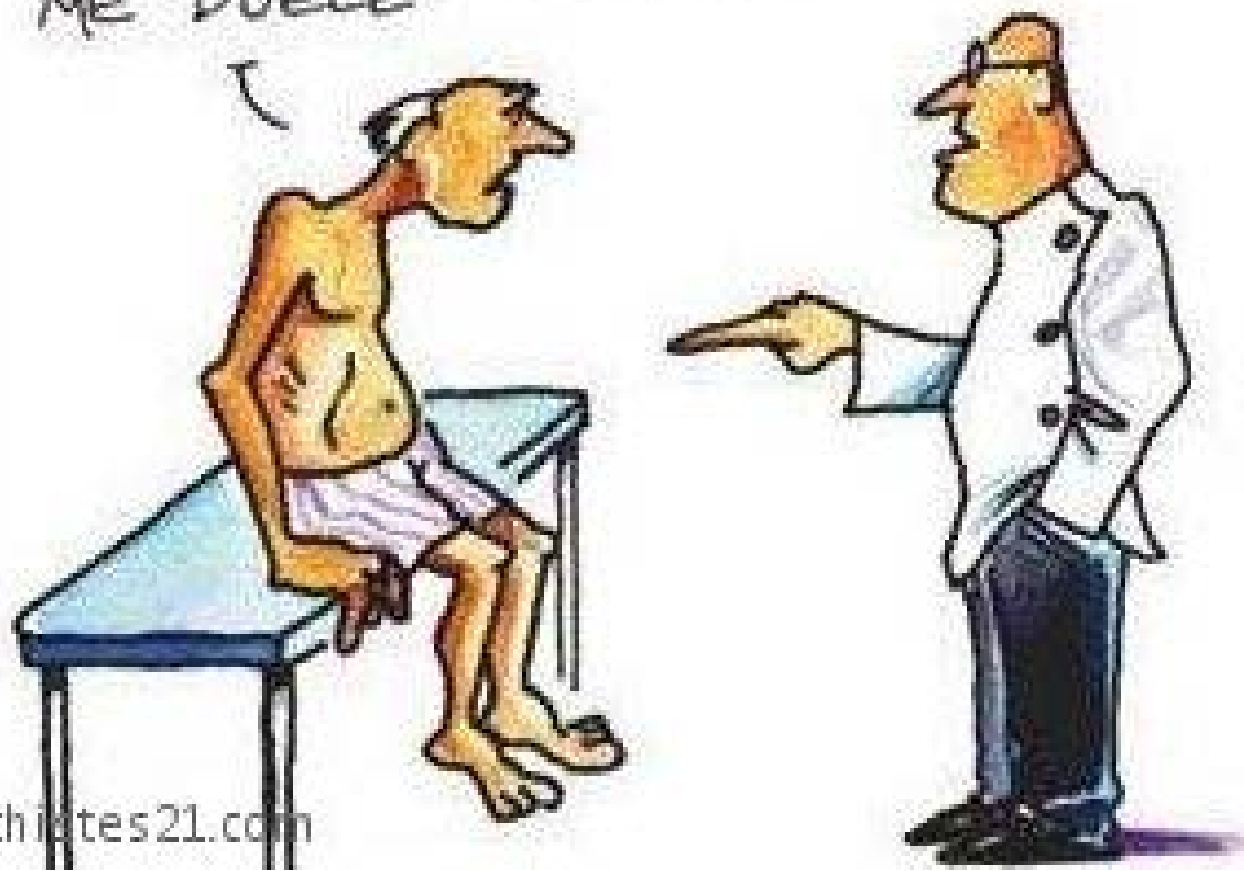


Recomanacions:

- Administració rellotge en mà
- Doblar la dosi nocturna
- Prescriure dosi de rescat
- No oblidar els laxants
- Reavaluar a les 48h

EL DOLOR DE SU PIERNA
DERECHA SE PRODUCE
POR SU AVANZADA EDAD

NO, PORQUE LA
OTRA PIERNA TIENE
LA MISMA EDAD Y NO
ME DUELE



Oxicodona

Presentacions múltiples

Indicació diferencial

- Agonista pur amb afinitat receptors μ , κ i δ
- Especial afinitat receptors κ (**dolor visceral**)
- Comprimet 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 (SAO)**
- Relació equianalgèsica OXIC/MFN 1:2 (1 mg d'oxicodona equival a 2 mg de morfina)
- Metabolits inactius i major biodisponibilitat: potencialment menys efectes neurològics centrals?
- Mateixes interaccions que fentanil (CYP3A4)
- Potencial abús, precaució?

Consideracions

Oxicodona-Naloxona

Dosificació

- Combinació de oxicodona amb naloxona (antagonista μ)
- Proporció de 2:1
- Posologia: Dosi inicial: 5/2,5-10/5 mg/12 h
- Dosi màxima: 80/40 mg
- **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.

Indicació

Metadona

Dosificació

- ✓ **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**

Indicacions

Recomanació

Hidromorfona

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

Dosificació

Interaccions

Tapentadol

Indicacions

- Agonista μ -opioide + **Inhibició recaptació 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**

Dosificació

Recomanació

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 agonistes κ
- ✓ **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)

Indicacions

- Indicació: Si disfàgia, dificultats per al compliment de la medicació oral i en casos d'insuficiència renal, dolor de intensitat estable
- **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 analgèsia 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**) [DISMINUCIO EFECTES FENTANIL]), depressors SNC ¹

Temporalitat

Interaccions

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)

- ~~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
 - 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

Recomanacions

Fentanil d'inici ràpid (ROO) (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)
- comprimits 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 (ROO) (II)

- Via

- **Potencial Addictiu** 00,

- comprimits gingivals / sublinguals (100, 200, 400,

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**

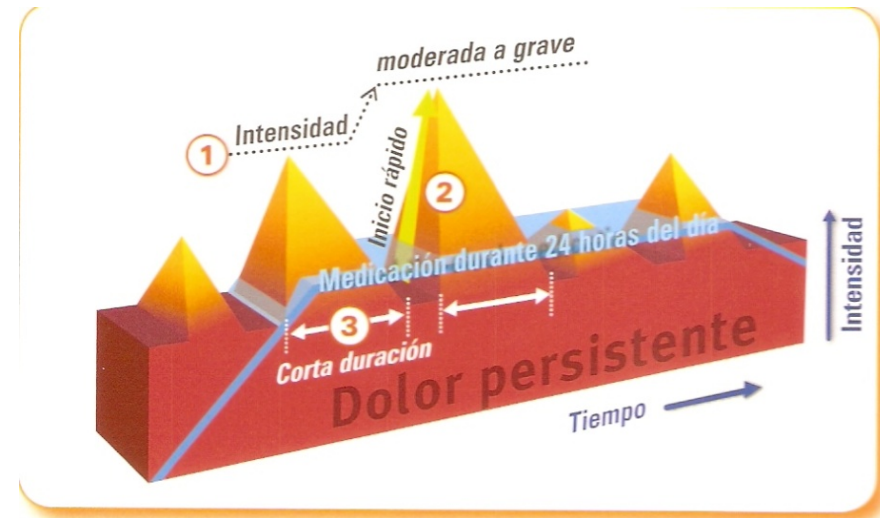
- fentanil amb pectina intranasal (dispositius de 100 µg i
400 µg)

- fentanil sublingual (50, 100 i 200 µg)

Stick: no xuclar ni empassar

Característiques dolor irruptiu

- **Intens o insuportable d'intensitat**
- **Ràpid d'inici (3-5 minuts)**
- **Curta durada (mitja 30-45 minuts)**
- Generalment imprevisible 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



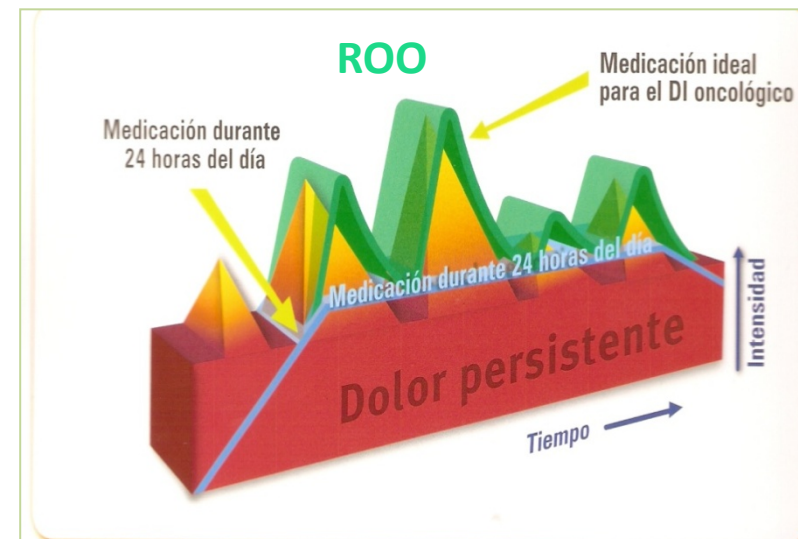
Tractament Dolor irruptiu

		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



Tractament 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'



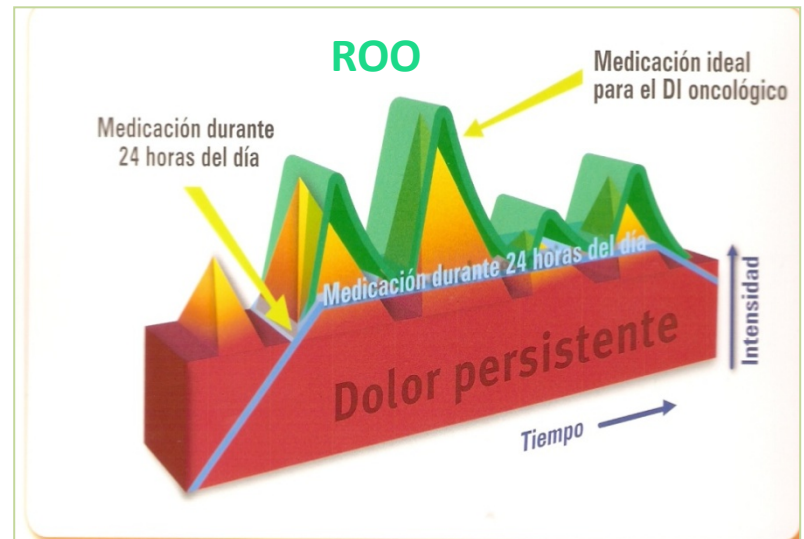
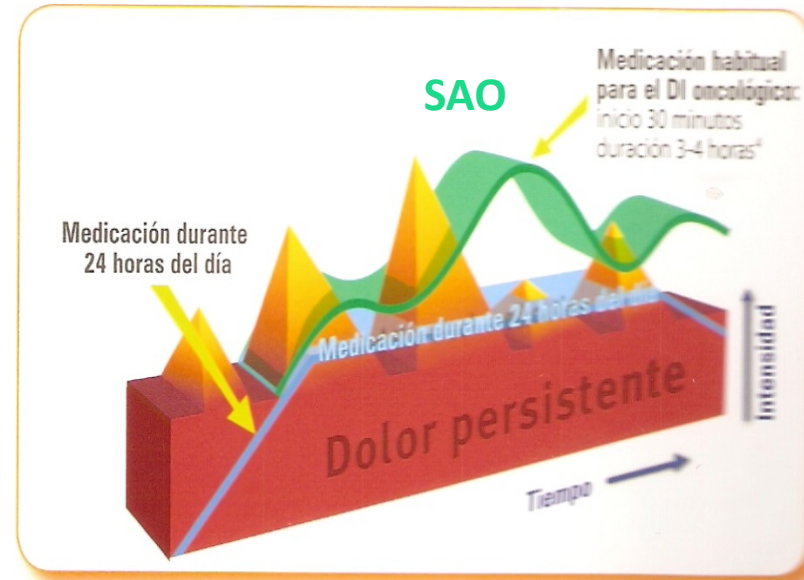
Tractament dolor irruptiu

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

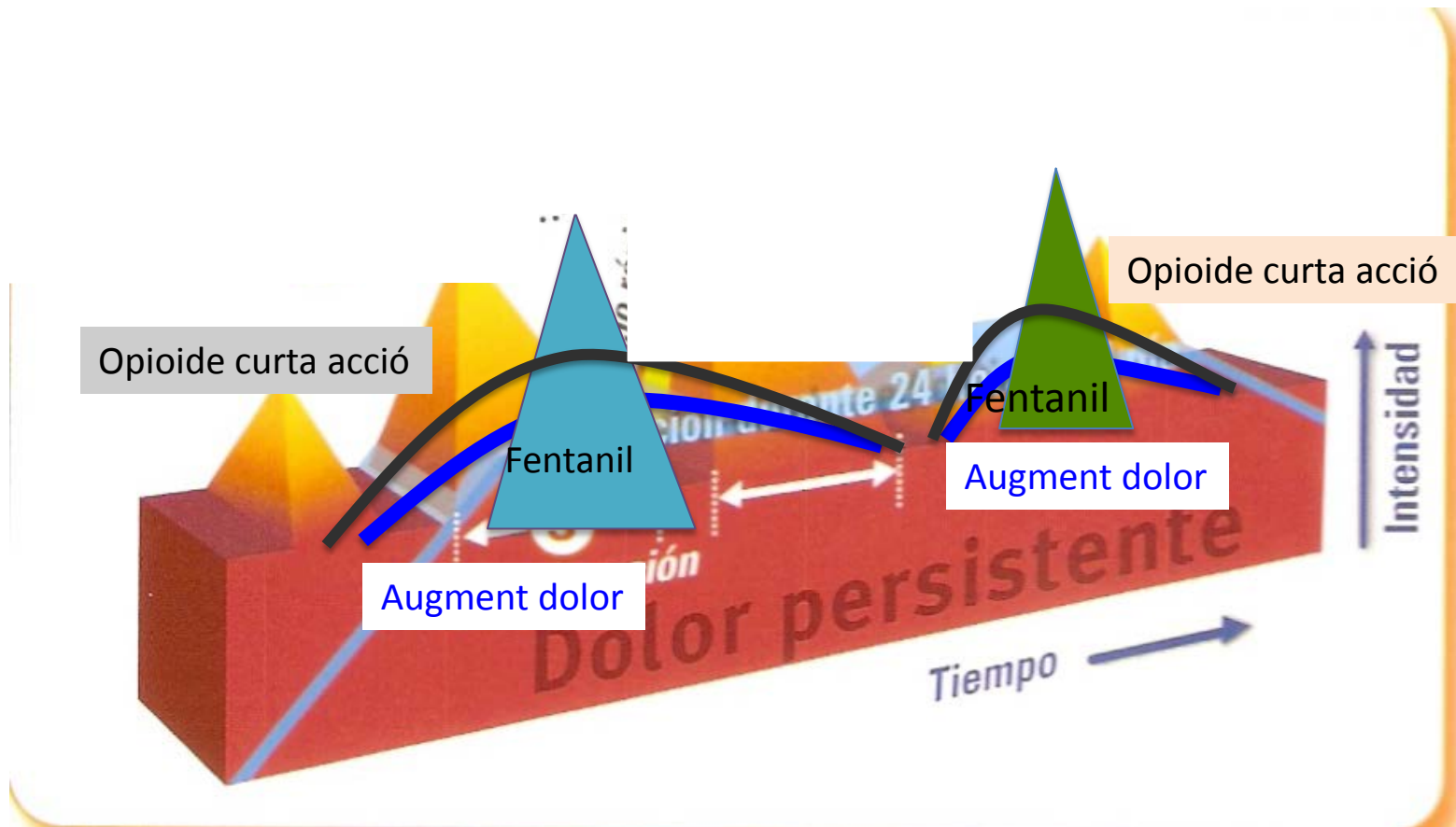
		Inici de la analgèsia	durada del efecte	Avantatges i desavantatges
SAO	morfina (oral)	30-40 minuts	4 hores	Inici lent d'analgèsia Durada 3-4 hores potència suficient
	oxicodona (Oral)	30 minuts	3-4 hores	Inici lent d'analgèsia Durada 3-4 hores potència insuficient
	metadona (Oral)	10-15 minuts	4-6 hores	Inici d'acció més ràpid Durada perllongada de l'efecte
ROO	fentanilo	5-10 minuts	1-2 hores	Inici d'acció immediat Durada 30-45'

NO dolor irruptiu

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



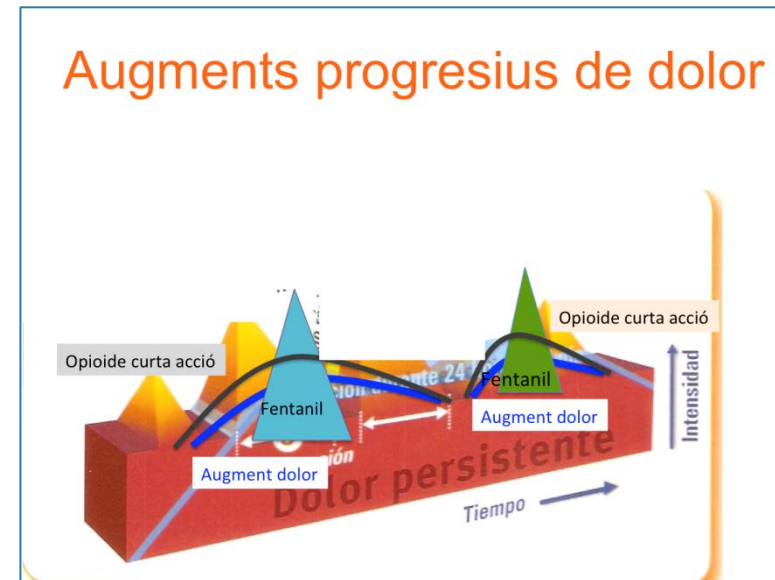
Augments progresius de dolor



Dolor basal intensitat variable

Els SAO son els fàrmacs ideals per al tractament dels increments de dolor

		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
ROO	fentanilo	NO rescats augment dolor minuts		Immediat Durada 30-45'



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 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" (100 mg/dia morfina o equiv)
- 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)**



GRÄCIES