

DIFERENCIAS Y SIMILITUDES de los diferentes OPIOIDES. Formas farmacéuticas

En este módulo vamos a revisar los distintos analgésicos opiodes utilizados en el tratamiento del dolor, las formas farmacéuticas disponibles y las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos

OPIOIDES MAYORES

Morfina

Oxicodona

Hidromorfona

Fentanilo

Buprenorfina

Tapentadol

Metadona

OPIOIDES MENORES

Codeina

Tramadol

MORFINA: prototipo de los analgésicos opioides. agonista μ de referencia

Se puede utilizar por todas la **vias (vo, sc, iv, intradural, epidural)** debido a su buena hidrosolubilidad. Su biodisponibilidad es baja pero suficiente para ser administrado por via oral (20%-60%) aunque muy variable por tanto siempre debe **individualizarse la dosis**, el inconveniente es que su duración de acción es muy corta (de unas 4 horas) y obliga a administrarla varias veces al día, este inconveniente se supera con las formulaciones retard.



Se elimina por metabolización hepática dando lugar a dos metabolitos Morfina-3-Glucuronido (M-3-G) y Morfina-6-Glucuronido (M-6-G)

M-3-G: produce hiperexcitabilidad neuronal y es el responsable de la **neurotoxicidad** de la morfina (afinidad por receptores NMDA)

M-6-G: tiene afinidad por receptores μ y su **eliminación** es **renal**, ha de vigilarse en IR, ya que **augmenta** sus niveles y por tanto la **toxicidad** de la morfina.

Reducir dosis en IR, IH grave y en pacientes de edad avanzada

Morfina opioide de referencia.
Todas las vías de administración.
Biodisponibilidad muy variable.
Reducir dosis: insuficiencia renal y ancianos.

OXICODONA: agonista μ y también κ y δ

Mejor biodisponibilidad oral que la morfina (60%-87%) y no se encuentra alterada por ingesta alimentaria o por la edad (**menor variación plasmática que la morfina**), su vida media es el doble que la morfina. **Solo** se emplea la **via oral**

Su metabolización es hepática a través del citocromo P450 2D6 y 3A4, por lo que en caso de IH con alteración del sistema enzimático citocromo P450 disminuir la dosis o aumentar el intervalo entre dosis.

Tambien **disminuir dosis** en caso de administración con **inhibidores del**

isoenzima 3A4: antibioticos macrólidos, antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa, zumo pomelo, ya que podría aumentar las concentraciones de oxicodona en plasma, lo que habrá que tener en cuenta a la hora de ajustar dosis.

En general no es necesario un **ajuste de dosis** en pacientes de edad avanzada. En caso de **IH o IR**, si es necesario, ya que puede verse aumentada la concentración (reducir un 50% dosis, tratamiento conservador)

Oxicodona tiene un **mayor potencial de abuso que morfina** por lo que debe ser utilizada con precaución en pacientes con alto riesgo de abuso y adicción. Esto puede ser debido en parte a la farmacocinética del comprimido de liberación prolongada en el que la liberación de oxicodona es bifásica, con una liberación inicial relativamente rápida de alrededor de un tercio de la dosis, que produce una rápida aparición de analgesia (10-20 minutos), seguida de una liberación mas controlada que determina 12 horas de duración de acción. Si se cambia a otro opioide o se reduce la dosis puede aparecer síndrome de abstinencia mas intenso que con otros opioides de liberación prolongada.

Existe una asociación **oxicodona/naloxona** con el fin de disminuir el estreñimiento, valiéndose del efecto antagonista de la naloxona en los receptores opioides intestinales pero la biodisponibilidad de la naloxona es bajísima (2%) por lo que su efecto clínico sera residual. En caso de IH podría aumentar la exposición a la naloxona

Oxicodona solo vía oral.
Menor variabilidad plasmática que morfina.
Mayor potencial de abuso que morfina.
OJO!! inhibidores enzima 3A4.
Presentación con naloxona (efectividad muy baja).

HIDROMORFONA: Opiode de alta potencia con afinidad por receptores μ y en menor grado receptores δ

Solo **via oral**, en España solo comercializada la **presentacion retard (24 horas)**.

Metabolismo hepático, dando lugar a H-3-G, que tiene efectos **neuroexcitatorios**.

Eliminación renal. En los pacientes de **edad avanzada** se aconseja **reducir dosis** inicial así como en los pacientes con **IR e IH** (en este caso también aumentar el intervalo de dosificación).

Hidromorfona cinco veces mas potente que morfina.
Solo vía oral (en España solo formula retard).
Al igual que morfina, metabolito neuroexcitatorio.
Reducir dosis: Insuficiencia renal, hepática y ancianos.

FENTANILO: Agonista puro de receptores μ cien veces mas potente que morfina.

Por su gran **liposolubilidad**, entra y sale con gran rapidez del SNC, lo que ofrece enorme potencia, rápido comienzo y menor duración de acción. Se comercializa por **via parenteral, transdermica y transmucosa**.

Metabolismo hepático a través del **isoenzima CYP3A4** . Su eliminación es vía urinaria.

En pacientes de **edad avanzada , IR o IH** vigilancia e individualizar la dosis (se recomienda iniciar con dosis de 12 mcg)

En dosis única la semivida es corta (1-2 horas) pero en dosis repetidas se acumula en los depósitos ricos en lípidos y hace que la semivida se prolongue

Via transdermica: el fentanilo es liberado a velocidad constante alcanzando concentraciones terapéuticas a las 12-16 horas y permanece estable entre 48-60 horas para ir descendiendo lentamente, esto permite aplicar un parche cada 72 horas (3 días) consiguiendo una buena estabilidad de la concentración plasmática. Indispensable el ajuste de dosis en cada paciente (**variabilidad** por esta via)

Indicado en el dolor basal persistente y prolongado, aunque en la GPC la via oral se considera de elección, su utilización ha aumentado, esta tendencia puede ser debida a una mejor adherencia al tratamiento. No debe utilizarse en dolor inestable y en general se recomienda su uso en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides previamente.

Es importante aconsejar a los pacientes sobre la **correcta aplicación de los**

parches y advertirles de la exposición **al calor** (aumento de la T^a corporal o por la aplicación de fuentes de calor) ya que pueden provocar un aumento de la absorción con el consiguiente riesgo de sobredosis.

(https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm)

Via transmucosa: debido a su alta liposolubilidad hace que se produzca una rapidísima absorción. El efecto analgésico se inicia a los 5-10 minutos alcanzando su pico de acción a los 20-40 minutos. Está indicado en el dolor irruptivo del paciente oncológico. Las dos presentaciones de fentanilo transmucoso vía nasal no son intercambiables, diferencias farmacocinéticas que afectan la grado de absorción del fentanilo.

(https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2013/docs/NI-MUH_03-2013-pecfent-instanyl.pdf)

Fentanilo cien veces mas potente que morfina.
Vía transdermica, transmucosa, parenteral.
OJO!! inhibidores isoenzima 3A4.
Ancianos, IR, IH , vigilar.
Vía transdermica: individualizar dosis y cuidado con la temperatura (aumento absorción)
Vía transmucosa, rápida absorción, dolor oncológico.

BUPRENORFINA: Agonista parcial de receptores μ (con una afinidad muy intensa que dificulta su desplazamiento) y antagonista de receptores κ

Muy liposoluble, vía **transdérmica, transmucosa y via parenteral.**

Tiene techo terapéutico y la depresión respiratoria es menos probable (aunque no totalmente descartable)

Metabolismo hepático (en caso de IH, vigilar). Se elimina por la heces, **no** hay que hacer **ajuste de dosis** en pacientes de **edad avanzada ni en IR.**

Es **menos eficaz** que morfina y también menos efectos adversos

Buprenorfina techo terapéutico, menos eficaz que morfina.
Vía transdérmica, transmucosa y parenteral.
No ajuste de dosis en ancianos ni IR.

CODEINA: Agonista muy similar a morfina, tiene **menor potencia** y poca capacidad de dependencia. Metabolización hepática, uno de sus metabolitos es la morfina (5-10%).

Vía **oral**. Mejor tolerancia gástrica que tramadol pero mayor estreñimiento

Codeína, menor potencia y dependencia que morfina.
Vía oral.

TRAMADOL: Agonista puro no selectivo sobre receptores μ , κ y δ

(especialmente μ) con un **segundo mecanismo de acción** a través de la inhibición de recaptación de noradrenalina e intensificación de la liberación de serotonina (acción sobre el dolor nociceptivo y neuropático).

Tiene **dosis techo** (400 mg/día). Su presentación es **oral o IV**.

Buena absorción por vía oral con una biodisponibilidad del 70%. Metabolización hepática (CYP3A4 y CYP2D6). Su eliminación es renal

En pacientes **mayores de 75 años, en IR y en IH, alargar los intervalos de dosificación** ya que puede producirse una prolongación de la eliminación (en caso de IR o IH graves, no se recomienda su uso).

Las formas de liberación rápida se administra cada 6-8 horas, pero existen formas de liberación prolongada 12-24 horas (50 a 400 mg).

Precaución en el uso combinado con inhibidores de la recaptación de noradrenalina y

serotonina (existe riesgo de síndrome serotoninérgico)

Tramadol, doble mecanismo acción. Dosis techo.
Vía oral e IV.
Ancianos, IR e IH, alargar intervalo de dosificación.
OJO!! interacción con ISRS y IRN (riesgo síndrome serotoninérgico)

TAPENTADOL: Químicamente similar a tramadol, agonista μ y con un **segundo mecanismo de acción**, inhibidor de la recaptación de noradrenalina (IRN), uso en dolor nociceptivo y neuropático.

Mayor potencia analgésica que tramadol, se recomienda **evitar dosis mayor de 500 mg/día** por el efecto IRN.

Su biodisponibilidad es del 32%, tiene un metabolismo del primer paso importante, su concentración máxima es de 3-6 horas.

Presentación **exclusivamente vía oral retard**. La eliminación es renal

En pacientes de **edad avanzada** y con **IR moderada no se recomienda ajuste de dosis**, en IH moderada aumentar intervalo (24 horas) y empezar con dosis de 25 mg.

No utilizar en caso de IR o IH grave

No administrar conjuntamente con IMAO, ISRS, IRNS, ATC, riesgo de síndrome serotoninérgico

Tapentadol, doble mecanismo acción. Dosis techo.
Vía oral retard.
No necesario ajuste dosis en ancianos e IR moderada.
OJO!! interacción con ISRS, IRN, ATC, IMAO, riesgo de síndrome serotoninérgico.

METADONA: Agonista μ con acción antagonista sobre el receptor NMDA del glutamato, va a tener propiedades analgésicas sobre el dolor neuropático.

Produce **menos sensibilización del sistema opioide** y disminuye los efectos sedantes y euforizantes de los opioides, por lo que le confiere mayores **propiedades en el uso de deshabituación a los mismos.**

Mayor liposolubilidad que morfina, buena biodisponibilidad (80%-95%).

Presentación **oral y parenteral**

Metabolismo hepático intenso a través de las isoenzimas del citocromo P450, eliminación de metabolitos vía renal y biliar. En IR e IH se debe reducir la dosis.

Tiene una semivida prolongada con susceptibilidad de acumulo, debe **vigilarse individualmente su dosificación por facultativos acostumbrados a su uso.**

Aumenta el intervalo QT, precaución en combinación con fármacos que aumenten dicho intervalo

Metadona, uso en deshabituación de opioides.
Vía oral y parenteral.
Con inhibidores del P450, disminuir dosis.
Vida prolongada, susceptibilidad de acúmulo.
OJO!! precaución con fármacos que elevan intervalo QT

IDEAS CLAVE

Morfina oral, opioide de elección, todas las vías.

Oxicodona, mayor potencial de abuso que morfina. Solo oral retard.

Hidromorfona, al igual que morfina, metabolito neuroexcitatorio.
Solo oral retard.

Fentanilo transdérmico, dolor severo, alternativa a la vía oral, Cuidado

con las situaciones que modifiquen la absorción

Fentanilo tranmucoso (solo dolor oncológico)

Buprenorfina transdermica, menos eficaz que morfina. Dosis techo.

Tapentadol, via oral retard, doble mecanismo acción, dolor nociceptivo y neuropático. Dosis máxima 500 mg/día

Tramadol, opioide débil, doble mecanismo acción, máximo 400 mg/dia

Tabla de equivalencia aproximada entre opioides

Equivalencia de los distintos opioides por las distintas vías de administración

Vía administración	Fármaco	Dosis	Equivalencia
Oral	Morfina*	30 mg	1
	Codeína	150 mg	1:5
	Tramadol	300 mg	1:10
	Tapentadol	100 mg	1:3
	Oxicodona	15 mg	2:1
	Hidromorfona	6 mg	5:1
	Metadona	3 mg**	10:1
Transdérmica	Buprenorfina	17,5 µg/hora	75:1
	Fentanilo	12,5 µg/hora	100:1
Subcutánea	Morfina	15 mg	2:1
Intramuscular	Metadona	10 mg	3:1
	Morfina	15 mg	2:1
Intravenosa	Meperidina	100 mg	1:3
	Morfina	10 mg	3:1
	Metadona	15 mg	2:1
	Tramadol	100 mg	1:3
Epidural	Morfina	3 mg	10:1
Intratecal	Morfina	0,25 mg	120:1

Las dosis de los mismos en el dolor crónico son muy variables. *La morfina oral se utiliza como «patrón» de equivalencia. **Dosis inicial cuando se emplea la metadona para sustituir a la morfina; posteriormente suele precisarse incrementar la dosis.