

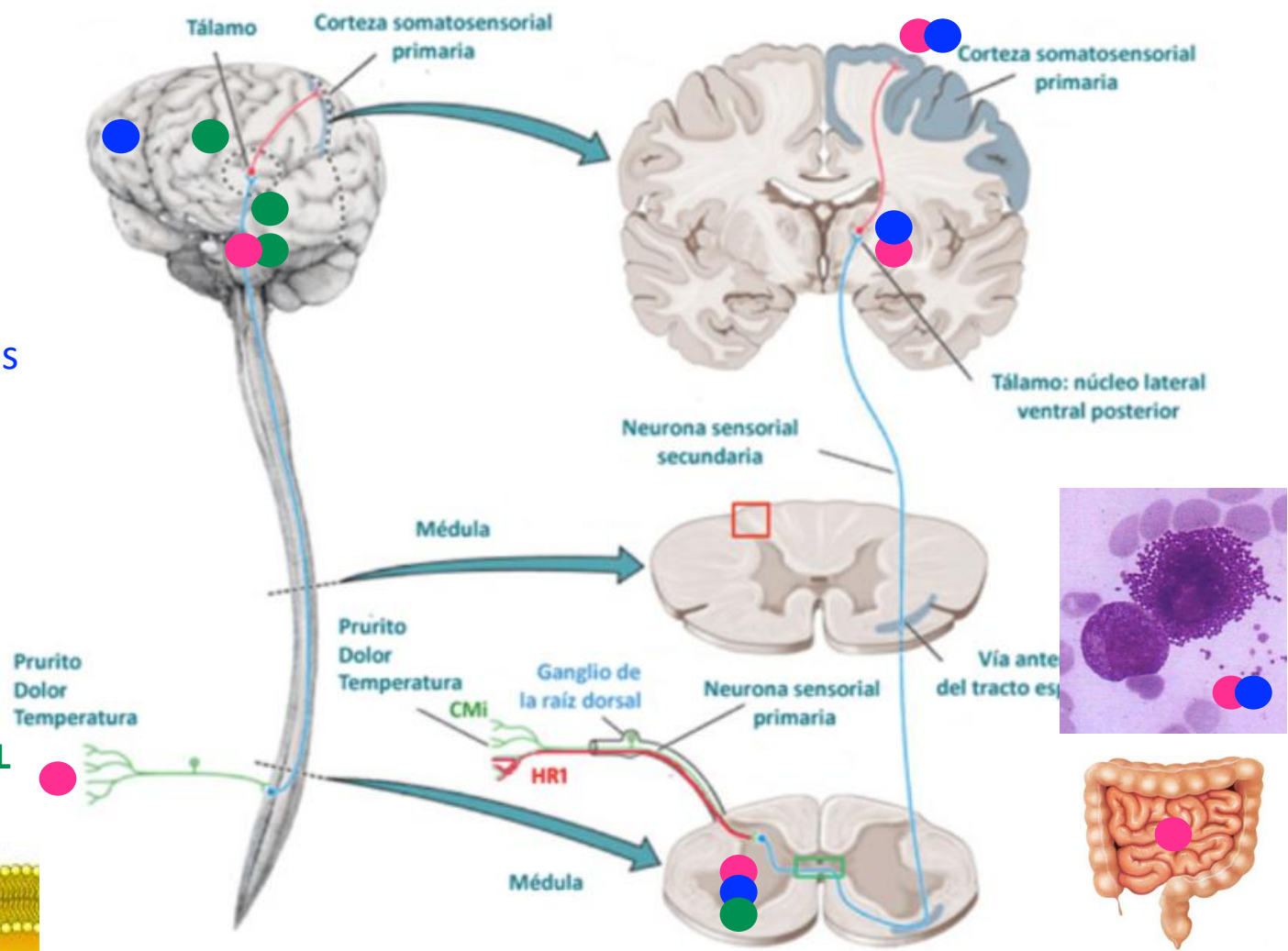


Analgésicos opioides, titulación del dolor y cambio de opioide

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS OPIOIDES

1.- Mecanismo de acción

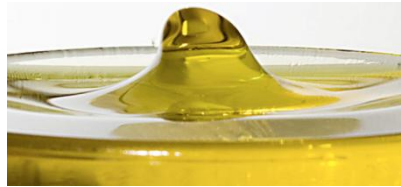
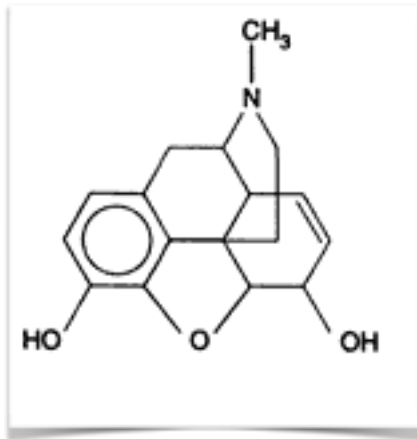
- Analgesia periférica, espinal y supraespinal
- Euforia
- Depresión respiratoria
- Sedación
- Miosis
- Dependencia
- Efectos psicomiméticos
- Disforia
- Inh. de ADH
- Nauseas, vómitos



ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS OPIOIDES

2.- Farmacología

Solubilidad



Fentanilo
Metadona



Morfina

Metabolismo

- Hepático
- Renal
- Pulmonar

Eliminación

- Renal
- Biliar (digestiva)

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS OPIOIDES

3.- Efectos adversos a corto y medio plazo

Efectos adversos más frecuentes asociados al uso de opioides

Gastrointestinales

1/ fentanilo :)

Nauseas
Vómitos
Estreñimiento

- Macrogol +/- estimulante del peristaltismo
- Metilnaltrexona

Autonómicos

Xerostomía
Retención urinaria
Hipotensión ortostática

- Credé + calor local
- Sondaje vesical +/- betanecol > cambio de opioide (tolerancia)

Neurológicos

Somnolencia
Alteraciones cognitivas
Alucinaciones
Delirio
Depresión respiratoria
Mioclonías
Crisis comiciales
Hiperalgnesia

- Precoz
- Más frecuente en niños con enfermedades NRL.
- Indeseable o deseable
- Reducir dosis 25% > cambio de opioide > metilfenidato

Cutáneos

Picor
Sudoración

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS OPIOIDES

4.- Efectos adversos largo plazo

- Tolerancia: pérdida de efecto por desensibilización de la neurona
- Tolerancia cruzada entre opioides
- ¿Dependencia o necesidad de tratamiento?

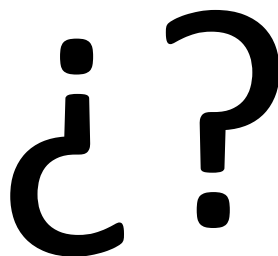
Adicción: enfermedad neurológica primaria que incluye ansiedad, dificultad para el control del impulsos y compulsiones.

OPIOIDES MENORES: CODEÍNA



- Escasa potencia analgésica
- Metabolismo variable entre etnias (metabolizadores lentos 1-30% vs met. rápidos) y edades (met. en RN 1% del met. adulto)
 - Imposibilidad de encontrar DOSIS SEGURA

toxicidad vs ineficacia



OPIOIDES MENORES: CODEÍNA

CODEÍNA  CYP2D6  MORFINA

Contraindicada: < 12 años
Precaución: > 12 años con
compromiso de la función
respiratoria o tras cirugía
prolongada

Desaconseja su uso
para el tratamiento del
dolor en pediatría.



agencia española
de medicamentos y
productos sanitarios

Acta Paediatr. 2015 Jun;104(6):550-6. doi: 10.1111/apa.13012. Epub 2015 Apr 22.

Codeine should not be prescribed for breastfeeding mothers or children under the age of 12.

Lazaryan M¹, Shasha-Zigelman C¹, Dagan Z², Berkovitch M².

Dtsch Med Wochenschr. 2015 Jul;140(14):1093-5. doi: 10.1055/s-0041-102948. Epub 2015 Jul 16.

[Codeine--Restrictions on use for children and teenagers].

[Article in German]

Stingl JC¹, Rotthauwe J¹.

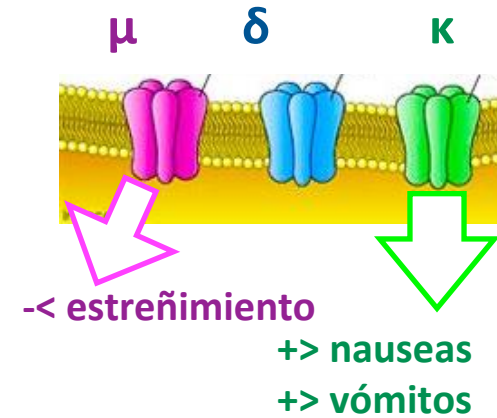


DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

OPIOIDES MENORES: TRAMADOL

Mecanismo de acción (especial)

1. Agonista opioide débil (= morfina/10 y > codeína)
2. Inhibe la recaptación de NA y 5HT (interacciones)



DOLOR NEUROPÁTICO MODERADO EN > 12 AÑOS

OPIOIDES MENORES: TRAMADOL



“No hay datos sobre su eficacia y seguridad comparativas en niños y no está aprobado para Pediatría en varios países. Se necesitan más investigaciones sobre el tramadol y los opioides de potencia intermedia”

NO SE RECOMIENDA EL USO DE OPIOIDES MENORES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN PEDIATRÍA” (2012)

J Opioid Manag. 2015 Jul-Aug;11(4):283-94. doi: 10.5055/jom.2015.0277.

Tramadol versus codeine/acetaminophen after pediatric tonsillectomy: A prospective, double-blinded, randomized controlled trial.

Friedrichsdorf SJ¹, Postier AC², Foster LP², Lander TA³, Tibesar RJ³, Lu Y⁴, Sidman JD⁵.

OPIOIDES MAYORES: MORFINA

Opioide de elección

**Fármaco de elección para el
tratamiento del dolor moderado e
intenso en Pediatría**

Administración: oral, rectal, subcutánea, intravenosa, intratecal.

Precauciones:

- Fracaso renal:
 - FG 10-50 ml/min → reducir dosis 25%
 - FG < 10 ml/min → reducir dosis 50%
- Insuficiencia hepática

Interacciones:

- Morfina → ++++ Anticoagulantes orales y relajantes musculares
- Ritonavir y amitriptilina → ++++ [morfina]/plasma



OPIOIDES MAYORES: MORFINA

Posología analgésica

Edad	Vía oral mcg/kg	Bolos IV / SC mcg/kg	PC IV mcg/kg/h	PC SC mcg/kg/h
< 29 días		25 – 50 / 6h	5-10 mcg/kg/h	5-10 mg/kg/h
1-3 meses	80-200/4h	100 / 6h	1º bolo 50 2º 10-30 mcg/kg/h	10
3-6 meses	80-200/4h	100 / 6h	1º bolo 50 2º 10-30 mcg/kg/h	10
6-12 meses	80-200/4h	100 / 4h*	20-30	20
13-24 meses	200-400 /4h	100 / 4h*	20-30	20
24 meses -12 años	200-500 /4h (máx. 5 mg = 10 kg)	100-200 / 4h *(máx. 2,5 mg = 25- 12,5 kg)	20-30	20

x 2 ← 100 mcg/kg
0,1 mg/kg



OPIOIDES MAYORES: MORFINA

Posología analgésica

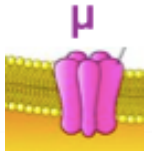
Edad	Vía oral mcg/kg	Bolos IV / SC mcg/kg	PC IV mcg/kg/h	PC SC mcg/kg/h
< 29 días		25 – 50 / 6h	5-10 mcg/kg/h	5-10 mg/kg/h
1-3 meses	80-200/4h	100 / 6h	1º bolo 50 2º 10-30 mcg/kg/h	10
3-6 meses	80-200/4h	100 / 6h	1º bolo 50	10
6-12 meses	80-200/4h	100 / 4h*	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>< 6 m: 10 mcg/kg/h > 6 m: 20 mcg/kg/h</p> </div>	
13-24 meses	200-400 /4h	100 / 4h*		
24 meses -12 años	200-500 /4h (máx. 5 mg = 10 kg)	100-200 / 4h *(máx. 2,5 mg = 25- 12,5 kg)	20-30	20

DISNEA
50% de la dosis de dolor



OPIOIDES MAYORES: FENTANILO

80 veces más potente que la morfina



Farmacología

Alta liposolubilidad → $V_{1/2}$ tras dosis bolo 1-1,5 h, y hasta 12 horas tras administración en perfusión continua.

Interacciones

- Aumentan [fentanilo]/plasma: inhibidores de la proteasa, macrólidos, antifúngicos imidazólicos.
- Reduce [fentanilo]/plasma: fenitoína

Efectos 2º

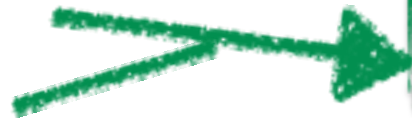
Hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes, pancreatitis aguda, miastenia gravis, disfunciones hepática y renal.



OPIOIDES MAYORES: FENTANILO

Vías de administración

- Intravenosa/ subcutánea:
 - Dosis bolo: 1 mcg/kg/dosis. **Inyección rápida bolo iv → rigidez torácica. Ritmo ideal de infusión de dosis bolo iv en 3-5 minutos (EN EDAD NEONATAL 10 MINUTOS POR RIESGO DE RIGIDEZ TORÁCICA).**
 - **Conviene tener preparada Naloxona**
 - Perfusión continua: 0,5-1 mcg/kg/h
- Intranasal: 1 mcg/kg/dosis
- Bucal: 10-15 mcg/kg/dosis



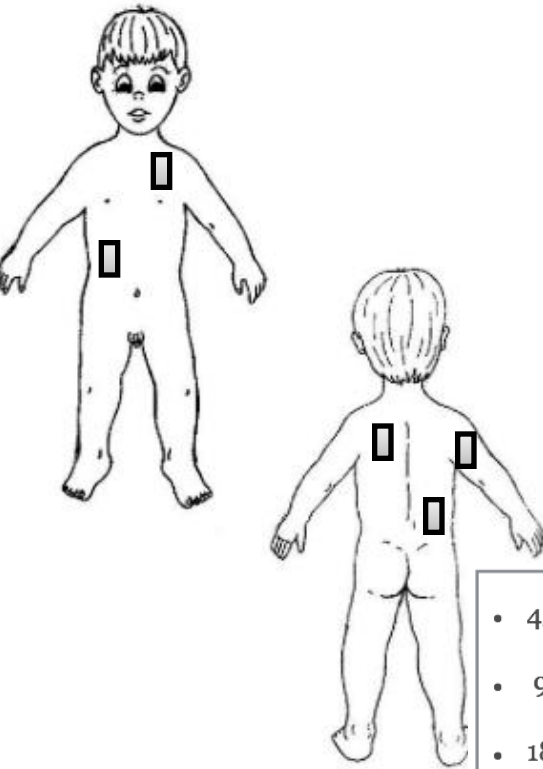
RESCATES
DOLOR IRRUPTIVO Y
DOLOR INCIDENTAL



OPIOIDES MAYORES: FENTANILO

Vías de administración

- Vía transdérmica



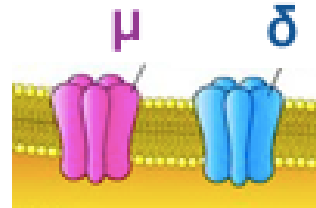
- Aplicar sobre piel sana, seca y lampiña (EB)
- Dosis equianalgésicas. No cortar
- Cambio cada 72 horas
- Absorción: problemas de drenaje linfático y venoso, caquexia.
- **Precaución con niños pequeños y hermanos**

- 45 mg diarios de morfina (sal) = parche de 12,5 mcg de fentanilo
- 90 mg diarios de morfina (sal) = parche de 25 mcg de fentanilo
- 180 mg diarios de morfina (sal) = parche de 50 mcg de fentanilo
- 270 mg diarios de morfina (sal) = parche de 75 mcg de fentanilo
- 360 mg diarios de morfina (sal) = parche de 100 mcg de fentanilo



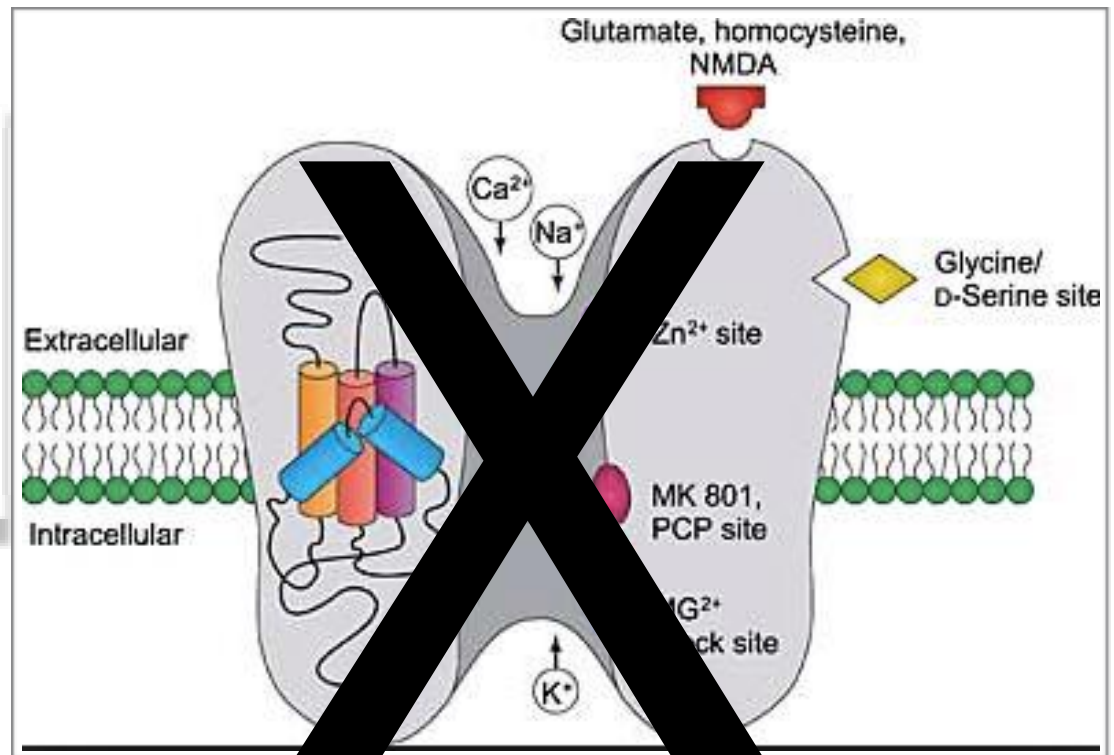
OPIOIDES MAYORES: METADONA

Potencia > morfina



DOLOR NEUROPÁTICO

que responde mal a opioides +
adyuvantes oportunos



OPIOIDES MAYORES: METADONA

DIFÍCIL DE USAR

- Farmacocinética:

- $V_{1/2}$ 8-90 h (lipofílico)
- Efecto analgésico 4-8 h
- Pico pl VO: 3 horas

RESCATES :(

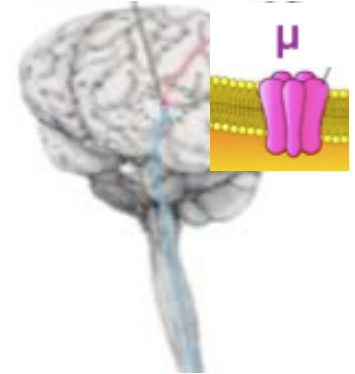
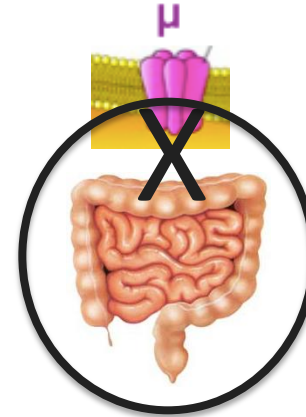
Dosis de morfina oral	mg de metadona oral =	mg de morfina oral
< 100 mg al día	1	3-4
100-300 mg al día	1	5-8
301-600 mg al día	1	10
601-800 mg al día	1	12
800 -1000 mg al día	1	15
> 1000 mg al día	1	20

VENTAJAS

- DOLOR NEUROPÁTICO
- Escaso efecto digestivo
- Pasa bien la BHE ¿?
- Más seguro en insuficiencia renal

OPIOIDES MAYORES, ANTAGONISTAS: METILNALTREXONA

ESTREÑIMIENTO 2º A OPIOIDES
refractario a laxantes
+ estimulantes



- CONTRAINDICADO EN OBSTRUCCIÓN INTESTINAL
- VÍA SC (IV off-label)
- 0,15 mg/kg
- Reducir dosis en niños con insuficiencia renal (50%)

OPIOIDES MAYORES ANTAGONISTAS: NALOXEGOL

[Drugs Today \(Barc\)](#). 2015 Aug;51(8):479-89. doi: 10.1358/dot.2015.51.8.2364896.

Naloxegol: the first orally administered, peripherally acting, mu opioid receptor antagonist, approved for the treatment of opioid-induced constipation.

[Corsetti M¹](#), [Tack J²](#).

⊕ Author information

Abstract

Treatment of opioid-induced constipation (OIC) is becoming a relevant clinical challenge as most of the treatments demonstrated to be more effective than placebo in treating OIC have safety issues limiting a broad clinical application. Naloxegol is the first orally administered, peripherally acting, μ opioid receptor antagonist approved by the FDA and EMA specifically for the treatment of noncancer patients with OIC. This review summarizes the results of the studies regarding the effects of naloxegol in OIC. Pharmacodynamic studies have demonstrated that naloxegol was able to inhibit gastrointestinal opioid effects while preserving central analgesic actions. Phase II and phase III studies in patients with noncancer OIC have confirmed the efficacy of naloxegol to inhibit OIC, and the most consistent efficacy was seen with the 25-mg dose once daily. Side effects were mainly gastrointestinal in origin (and usually transient and mild) and there were no signs of opioid withdrawal in the studies. Safety and tolerability were shown in a long-term safety study. Considering its efficacy, safety, route of administration and the limitations of most of the other available treatments, naloxegol has the potential to become the first-line treatment for noncancer patients with OIC.

Copyright 2015 Prous Science, S.A.U. or its licensors. All rights reserved.

KEYWORDS: Naloxegol; Opioid withdrawal; Opioid-induced constipation; Randomized controlled clinical trial

PMID: 26380386 [PubMed - in process]

TITULACIÓN DEL DOLOR MODERADO E INTENSO

CONDICIONES NECESARIAS

1.- Rapidez

2.- Mínima invasividad: vía enteral, bucal, intranasal > subcutánea >>>
intravenosa

3.- Pico plasmático y efecto rápidos:

MORFINA VO, Ppl:30', efecto: 20'

FENTANILO BUCAL, Ppl: 15', efecto 10'

1º TITULACIÓN

2º OPIOIDE DE LIBERACIÓN PROLONGADA

TITULACIÓN DEL DOLOR MODERADO E INTENSO

1. Administrar **1ª dosis** de opioide (fármaco, vía, paciente, AP opioides)

MORFINA 0,2 mg/kg VO
2 mg

1. Revalorar en **15'** vías bucal, intranasal, SC, IV / **30'** enteral

30'

MORFINA 2 mg VO

3. a) Si la dosis no es efectiva: administrar **2ª dosis (= ó + 50%)**

30'

Revalorar en 15'/30: si necesita > 1 dosis/hora:

aumentar **3ª dosis + 50%**

MORFINA 3 mg VO

3. b) Si se logra controlar el dolor



pauta de dosis efectiva cada 6 horas

(rescate 1+ rescate 2= morfina / 6 horas,

máx 5 mg/dosis)

Administrado: $2+2+3 = 7$ mg
PAUTA: 5mg cada 6 horas VO
10 mg cada 12 horas VO (retard)

Dosis diaria de morfina: $5 \times 4 = 20$
Dosis de rescate: $20/6-10 = 3-2$ mg

FORMULACIONES DE OPIOIDES DE LIBERACIÓN SOSTENIDA EN PEDIATRÍA

**Equivalencia analgésica morfina oral =
fentanilo transdérmico (tabla de la OMS 2012)**

- 45 mg diarios de morfina (sal) = parche de 12,5 mcg de fentanilo
- 90 mg diarios de morfina (sal) = parche de 25 mcg de fentanilo
- 180 mg diarios de morfina (sal) = parche de 50 mcg de fentanilo
- 270 mg diarios de morfina (sal) = parche de 75 mcg de fentanilo
- 360 mg diarios de morfina (sal) = parche de 100 mcg de fentanilo

**Morfina de liberación retardada
MST / Zomorf**



**¡¡¡¡¡NO CORTAR,
PARTIR NI TRITURAR**

NUNCA

COMPRIMIDOS DE

LIBERACIÓN

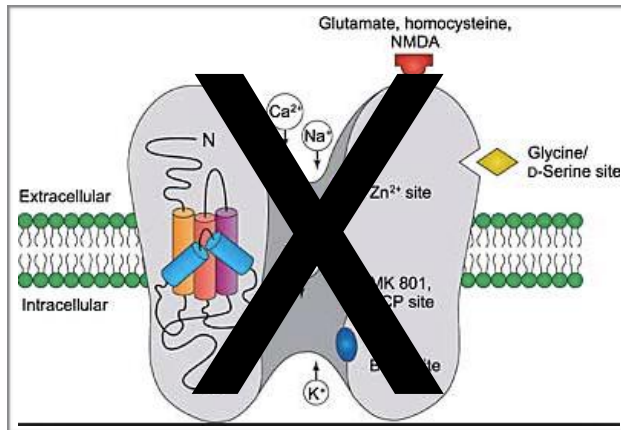
SOSTENIDA!!!!



PAPEL DE LA KETAMINA COMO ANALGÉSICO

Anestésico disociativo
Analgésico (dosis bajas)

Bloqueante receptores NMDA



- Indicaciones: dolor difícil, adyuvante dolor neuropático*.
- Efectos 2^{os}: broncorrea, broncoespasmo, hipertensión intracraneal, efectos neuropsiquiátricos (BZD), etc.
- Vías: IV, **SC (¡1/5!)***, bucal*, oral*, sublingual*.
- MORFINA + KETAMINA: reducir dosis de morfina 10%

IV-SC: **0,05 mg/kg/h** (0,1-1,5- adultos: 2,5mg/kg/h)

BUCAL: **0,1 mg/kg/6h** (adultos: 0,4 mg/kg/dosis)