



Cuidados paliativos

Rotación de opioides: una alternativa en el tratamiento del dolor refractario en pacientes con cáncer

Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain

Jesús González-Barboteo^{a,*}, Jordi Trelis-Navarro^b, Albert Tuca-Rodríguez^a y Xavier Gómez-Batiste^c

^a Servicio de Cuidados Paliativos, Hospital Duran i Reynals, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, España

^b Dirección Médica, Hospital Duran i Reynals, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, España

^c Centro Colaborador de la O.M.S. para Programas Públicos de Cuidados Paliativos, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2010

Aceptado el 15 de junio de 2010

On-line el 31 de julio de 2010

Introducción

En 1996 se publicó la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹, que proponía un incremento en la potencia analgésica en función de la intensidad del dolor y la respuesta a los tratamientos previos. Siguiendo estas recomendaciones se consigue un buen control del dolor en más del 80%²⁻⁴, sin embargo, un 20% de los pacientes con dolor oncológico presentan dolor refractario a estas medidas.

El dolor refractario se define como la ausencia de control analgésico adecuado con opioides potentes a una dosis suficiente que provoque efectos secundarios intolerables a pesar de las mejores medidas para controlarlos⁵. En este contexto nos podemos enfrentar a 3 situaciones principales: 1) dolor controlado pero con efectos adversos intolerables; 2) dolor no controlado con imposibilidad de aumento de dosis debida a la aparición de efectos adversos intolerables, y 3) dolor no controlado en rápida titulación de dosis opioides sin efectos adversos^{6,7}.

Las alternativas terapéuticas para el manejo del dolor refractario comprenden una cuidadosa revaloración del dolor, así como la adecuación e intensificación de fármacos coadyuvantes, técnicas anestésicas intervencionistas, cambio de vía de administración, otras terapias como la radioterapia analgésica o la rotación de opioides (ROP).

Definición de rotación de opioides

La ROP es una maniobra terapéutica cada vez más utilizada para mejorar la analgesia o reducir los efectos secundarios en aquellos casos con un control analgésico insuficiente.

No existe una única definición para este procedimiento. Se acepta por la mayoría de los autores la definición propuesta por Mercadante⁸, que define la ROP o cambio de opioides como la sustitución del opioide previo por otro con el objetivo de obtener un equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios^{8,9}. Posteriormente, Riley et al¹⁰ matizan esta definición describiendo como *cambio de opioide* aquel que se produce entre un opioide mayor por otro en el intento de conseguir un mejor equilibrio entre analgesia y efectos secundarios. Los mismos autores exponen como *rotación opioide*, una interpretación más amplia, que incluye el cambio de un opioide mayor por otro, el cambio de vía de administración o debido a las preferencias del clínico o del propio paciente^{10,11}. Por otra parte, existe un tercer término relacionado, denominado *verdadero cambio*, que consiste en la sustitución de un opioide de acción prolongada por otro, incluyendo las formulaciones orales y transdérmicas¹¹.

Así, nos podemos encontrar referenciado en la literatura científica esta maniobra terapéutica de diferentes formas: rotación de opioide «*opioid rotation*»; cambio de opioide «*opioid switching*», «*opioid changing*»; o sustitución de opioide «*opioid substitution*». Existe una controversia semántica sobre cuál es el término más adecuado. Algunos autores defienden que el término más adecuado es *cambio de opioide*, debiendo reservar la denominación de *rotación de opioide* para el cambio de opioide o de vía de administración en una situación de dolor controlado y con el objetivo de optimizar la administración del fármaco o por comodidad del enfermo^{11,12}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgonzalez@iconcologia.net (J. González-Barboteo).

En nuestra opinión la palabra *rotación* describe mejor en castellano este procedimiento terapéutico, que comporta un complejo fenómeno farmacocinético y farmacodinámico con un marcado carácter dinámico, variable y modulable en el mismo individuo.

Bases farmacológicas y clínicas de la ROP

La respuesta analgésica individual, las diferencias en los perfiles farmacológicos, la tolerancia cruzada impredecible y la asimetría entre la tolerancia analgésica y tóxica de los opioides potentes son fenómenos observados en la práctica clínica habitual que avalan la existencia de una variabilidad individual, modulable en el tiempo e inter-individual en la eficacia analgésica de estas drogas.

La respuesta analgésica a los opioides potentes depende, como en otros fármacos, de factores farmacocinéticos y farmacodinámicos, mostrando variaciones individuales genéticamente determinadas.

Desde un punto de vista farmacocinético, los distintos opioides varían en biodisponibilidad, presentan distintas interacciones farmacológicas, metabolismos diferentes, así como la posibilidad de formación de metabolitos activos de cada uno de ellos¹³⁻²⁰ (tabla 1). Estos fenómenos implican un comportamiento distinto para cada opioide frente a un mismo individuo y un mismo tipo de dolor¹⁰. Por ejemplo, la glucoproteína P regula la absorción, excreción y el paso de la barrera hemato-encefálica de los opioides. La concentración y actividad de esta proteína, genéticamente modulada (por el gen *MRD-1*) puede determinar los valores de opioides en el sistema nervioso central y, consecuentemente, su efecto farmacológico²¹⁻²³. Por otra parte, el sistema de metabolización de los opioides varía según el tipo de fármaco. La morfina y la oxiconona son metabolizadas en el hígado por un proceso de glucuronización a través del sistema uridin-difosoglucuronosiltransferasa (UGT). Algunos estudios han demostrado diferencias individuales en el sistema UGT que pueden provocar una elevación de los metabolitos opioides, especialmente del glucorónido-6-morfina, que puede ser responsable de una respuesta analgésica diferenciada y de fenómenos tóxicos²⁴⁻²⁹. El citocromo P450 está implicado en el metabolismo de la metadona (MTD), la oxiconona y la fentanilo. Existen múltiples influencias genéticas en este sistema que pueden provocar variaciones individuales en el metabolismo de estos fármacos y, en consecuencia, también en su efecto analgésico³⁰⁻³². Por otra parte, el sistema del citocromo P450

está implicado en la metabolización de múltiples fármacos, por lo que aquellos opioides que también son metabolizados por este sistema (en especial la MTD) tienen un elevado riesgo de interactuar con otros fármacos.

Desde el punto de vista farmacodinámico, los factores implicados en la respuesta terapéutica son la concentración del opioide en su receptor, el número y morfología de los receptores, así como la actividad intrínseca de estos. Se han definido diferentes receptores opioides (μ, κ, δ). La mayoría de los opioides potentes usados en la práctica clínica habitual actúan sobre el receptor opioide μ . La MTD, la oxiconona y la buprenorfina tienen también una importante acción sobre el receptor opioide κ . El perfil individual de receptores opioides puede en sí mismo condicionar una respuesta diferenciada a cada opioide. Se han descrito, además, más de 100 polimorfismos del receptor opioide μ , cuyas variantes pueden determinar la afinidad de la unión, la actividad intrínseca y la tolerancia a diferentes opioides potentes³³⁻³⁵. El fenómeno de tolerancia constituye un factor farmacodinámico relevante. Se define como aquel en el cuál existe la necesidad de aumentar de forma progresiva la dosis de un fármaco para mantener el mismo efecto farmacológico tras administraciones repetidas. Este fenómeno está relacionado con la plasticidad neuronal. La presencia de estímulos externos puede producir cambios en el comportamiento neuronal. Cuando el estímulo externo son los opioides se pueden producir múltiples cambios complejos en las proteínas de membrana en dos sentidos: la «down-regulation», en la que se produce una disminución del número de receptores tras la administración crónica de opioides; y la «up-regulation», en la que se produce la estimulación de los sistemas pronociceptivos paralelos como la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y la estimulación de la dinorfina (facilitador pronociceptivo descendente). Al mismo tiempo, estos cambios se pueden ver de nuevo modificados con la retirada del opioide³⁶ o bien revertirse con la reexposición a otros opioides³⁷. Estos cambios en la membrana celular van a verse influidos por la dosis de opioide y su tiempo de exposición³⁸.

Por último, desde el punto de vista clínico existen numerosos estudios sobre la ROP. Recientemente, se ha publicado una revisión sistemática que exploraba la evidencia clínica de esta maniobra terapéutica en los casos de control inadecuado de dolor por cáncer con opioides potentes. En esta revisión se incluyeron 52 estudios de casos clínicos, 15 estudios retrospectivos y 14 ensayos clínicos controlados. En la mayoría de estudios la morfina fue el opioide potente de primera elección y la MTD fue la droga más usada como opioide alternativo por ausencia de control

Tabla 1

Propiedades farmacocinéticas de algunos de los opioides más utilizados en la clínica práctica¹³⁻²⁰

	f (%)	T. máx	Vd (l/kg)	t _{1/2} (h)	U (%)	F.P.(%)	Metabolitos
Morfina LI vo	30-40 [19-47]	30-90 min	2,1-4,0	1,4-3,4	95***	20-40%	M3G**, M6G**
Oxiconona LI vo	60-87	1 h	2,5 ± 0,8	3,2-5 h	19	45%	Noroxiconona** Oximorfona
Metadona vo	70-80 [36-100]	2,5-4 h	4,0 [1,9-8,0]	20-35 [5-130]	20-50	87 [81-97]	EDDP,EMDP, metanol,normetadol
Buprenorfina TTS	50	57 ± 15	2-5	25,3 ± 9,6	10-20	96	B3G Norbuprenorfina**
Fentanilo TTS	57-146	-	3	1-6	8	85	Norfentanilo
Hidromorfona LI vo	22-26	13-16	-	-	-	< 30	H3G**
Tramadol vo	70	1,2-7,0	2,9-4,3	5,0-7,2	90	20	M1** M2-M33

B3G: Buprenorfina-3-glucurónido; EDDP: 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina; EMDP: 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina; F.P.(%): Unión a proteínas; f(%): biodisponibilidad; H3G: Hidromorfona-3-glucurónido; LI: formulación de liberación inmediata; M1: O-desmetil-tramadol; M6G: morfina-6-glucurónido; T.máx: tiempo máximo; TTS: formulación transdérmica; t_{1/2} (h): semivida de eliminación; U (%): eliminación urinaria; Vd (L/kg): volumen de distribución; vo: vía oral; M3G: morfina-3-glucurónido.

* Las características farmacocinéticas de los distintos opioides varían dependiendo de su forma de administración ya sean por vo de liberación inmediata o retardada, por vía transdérmica, subcutánea o endovenosa. En esta tabla se muestran algunos opioides en alguna de sus formas de administración más habituales.

** Metabolitos activos.

*** Eliminación urinaria de los metabolitos activos de la morfina.

Tabla 2

Principales indicaciones de la ROP

Toxicidad secundaria a opioides
Rápido desarrollo de tolerancia
Dolor refractario
Situación clínica del paciente (dificultad para la ingesta, absorción transdérmica pobre, insuficiencia renal o hepática severa)
Consideraciones prácticas (disponibilidad en la farmacia, coste, cantidad necesaria de opioide, opiofobia)
Deseo del paciente
Alergia
Otros

ROP: rotación de opioides.

analgésico o toxicidad intolerable al opioide previo. La mayoría de estudios concluyeron que la ROP fue eficaz en el dolor refractario, especialmente cuando existía toxicidad neurológica y/o dolor neuropático. La tasa de control tras la ROP osciló entre el 60 y el 79% de los casos^{9,11}.

En resumen, la presencia de un polimorfismo genético en los receptores con una actividad intrínseca variable de cada opioide según el subtipo de receptor y la presencia de diferencias tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas constituyen las hipótesis en las que se basa la ROP y sus posibles beneficios en el manejo del dolor de difícil control asociado a toxicidad.

Frecuencia de la ROP e indicaciones

Existen varios estudios epidemiológicos sobre la ROP como procedimiento terapéutico en el manejo del dolor oncológico^{39–44}. Describen la frecuencia de la ROP entre un 11,9 y el 37,5%^{39–42}. Estas desigualdades se pueden explicar por las diferentes definiciones de ROP utilizadas, tipo de pacientes evaluados y ámbito de desarrollo de los distintos estudios: pacientes oncológicos ingresados en unidades de cuidados paliativos^{41,43,44}, control por unidades de dolor⁴², así como pacientes hospitalizados o ambulatorios^{39–42}.

Estos trabajos muestran como principales motivos de ROP la presencia de dolor mal controlado (15,2–64,4%), presencia de efectos secundarios intolerables (28,8–51%), dolor mal controlado con efectos secundarios intolerables debido al tratamiento analgésico (15,4–56,8%) o bien por conveniencia (dificultad para la ingesta, motivos socioeconómicos y deseo del paciente, entre otros) (4,2–22,2%) (tabla 2).

Revisiones sobre su eficacia en el control de los efectos adversos producidos por los opioides y/o en el control del dolor refractario indican que es una herramienta útil para estas circunstancias^{7,9}, pudiendo encontrarse respuestas globales entre el 65 y el 81%^{41–43}. En ocasiones, se ha observado con buenos resultados la necesidad de repetir una o varias rotaciones ante una respuesta inicial inadecuada^{41,42}.

Se han intentado identificar factores que muestren la necesidad tanto de realizar una ROP como de ausencia de respuesta a este procedimiento. Parece que el uso de glucocorticoides y de metamizol disminuye la necesidad de ROP⁴². Otros factores, sin embargo, se han asociado a una necesidad mayor de ROP como por ejemplo los pacientes ancianos, la presencia de trombocitosis o leucocitosis¹⁰, el uso de antieméticos y el de inhibidores de la bomba de protones, los tumores gastrointestinales bajos, o el uso reciente de quimioterapia⁴⁵. Por otra parte, en pacientes próximos a la muerte se ha observado una peor respuesta a la ROP⁴¹. No existe una clara explicación a estos hallazgos y son tan solo datos preliminares.

Recomendaciones generales para la ROP

Tablas equianalgésicas y ratios de conversión

La sustitución de un opioide por otro se va a basar en la potencia analgésica relativa de cada opioide. La potencia de un fármaco nos indica la dosis de dicho fármaco necesaria para conseguir un efecto determinado. La potencia relativa analgésica hace referencia a la *ratio* de dosis requerida para que dos fármacos tengan la misma analgesia¹². En este hecho se basan las tablas equianalgésicas. Recientemente se ha realizado una revisión sobre las distintas tablas equianalgésicas publicadas por las compañías farmacéuticas sobre sus propios productos, las recomendadas por algunas sociedades científicas, las aparecidas dentro de materiales de formación y fuentes on-line⁴⁶. En este trabajo observan que en las tablas analizadas existe una gran variabilidad de las *ratios* de conversión entre ellas, no solo entre distintos opioides, sino también entre cambios de vía de administración de un mismo opioide. Como ejemplo, las *ratios* de conversión entre morfina oral y morfina parenteral varía entre 2:1 hasta 6:1; o bien, la *ratio* de fentanilo transdérmico a morfina oral aparece descrita entre 25 µg: 60 mg hasta 25 µg: 134 mg⁴⁶.

La variabilidad existente entre las equianalgesias presentes se atribuye a que se basan en estudios antiguos, de dosis única o dolor agudo, no diseñados para evaluar las *ratios* de conversión entre opioides, opiniones de expertos, estudios realizados en pacientes no oncológicos y sin tener en cuenta la variabilidad de los pacientes en la práctica clínica⁷.

No en todas se utiliza el mismo fármaco de referencia (siendo el más habitual 10 mg de morfina parenteral)⁴⁷. Se asume que el paso de un opioide a otro es igual en sentido contrario. Los estudios en los que se basan tampoco tienen en cuenta pacientes que utilizan opioides a largo plazo. No se incluyen las diferencias por edad, sexo o raza^{46,47}. Otro de los errores de las tablas de conversión es que no tienen presente la medicación concomitante que pueda tomar el paciente o la comorbilidad del mismo, sobretudo en aquellos casos en los que existe insuficiencia de órganos (por ejemplo, la insuficiencia renal en el caso de la morfina). La aparición de nuevas formulaciones de los opioides ya conocidos y sus formulaciones de liberación rápida o prolongada complica aún más si cabe este panorama.

Mercandante y Bruera, proponen, pues, hablar más bien de *ratio* de conversión inicial más que de equianalgesia, pues en la práctica clínica este concepto es impracticable⁷.

Sin embargo, las diferencias existentes entre las distintas tablas de conversión no nos deben limitar el uso de la ROP en aquellos pacientes en los que esté indicado su uso. Tan solo nos pone en alerta que esta maniobra no es un mero cálculo matemático⁷. Debemos de actuar con precaución. Hay que tener en cuenta los motivos del cambio: diferente si se rota por conveniencia, si es por dolor refractario, o en presencia de dolor mal controlado y efectos secundarios intolerables. Por este motivo es fundamental realizar una monitorización estrecha y realizar un ajuste personalizado de la dosis que requiera el paciente⁴⁸ (tabla 3).

Pasos a seguir a la hora de realizar una ROP

Proceder según un protocolo establecido, utilizando tablas de conversión basadas en el uso crónico de opioides y no en dolor agudo. Es necesario seguir la misma tabla para los distintos cambios que se produzcan. Las tablas equianalgésicas son solo una guía a partir de la cuál calcular la dosis inicial del nuevo opioide y constituyen un punto de partida, pues es difícil

Tabla 3
Ratios de conversión de opioides ROP-ICO (Modificada)⁴⁸

Conversión a morfina oral	Ratio
Morfina vo	× 1
Morfina sc	× 2
Morfina ev	× 3
Oxicodona vo	× 2
Hidromorfona vo	× 5
Fentanilo ev	÷ 10
Fentanilo transdérmico	× 24 y ÷ 10
Buprenorfina transdérmica	÷ 0,583
Conversión de morfina oral a metadona oral	Ratio
Morfina 30–90 mg/d	÷ 4
Morfina 90–300 mg/d	÷ 8
Morfina > 300 mg/d	÷ 12

ev: vía endovenosa; sc: vía subcutánea; ROP: rotación de opioides; vo: vía oral.

predecir con anterioridad la reacción que va tener el paciente al cambio^{12,49}.

El objetivo inicial de la ROP es que sea segura para el paciente. De tal manera se recomienda a los clínicos una actitud prudente y conservadora. Es preferible iniciar por una dosis baja y titular que comenzar por dosis altas.

Tener en cuenta el motivo del cambio de opioide: si es por toxicidad opioide, por mal control del dolor, dolor mal controlado con mala tolerancia a los efectos secundarios, o bien por necesidad de cambio de vía de administración, factores económicos, o deseo del paciente, entre otros.

Realizar una evaluación minuciosa del paciente y de la situación clínica. Prestar atención a la edad, sexo, raza, posibles interacciones farmacológicas, condiciones médicas y psicosociales del enfermo, disponibilidad del opioide en el ámbito en el que trabajamos, vía de administración o formulación del fármaco, si la ROP se realiza en medio hospitalario o ambulatorio. En este caso, debemos asegurar que el paciente puede estar supervisado por un cuidador fiable^{12,46,49}. Preguntar al paciente sobre experiencias previas con otros opioides para evaluar la eficacia potencial y la tolerabilidad a los opioides.

Informar adecuadamente al paciente y a la familia de la ROP, de los motivos de la misma, así como de los aspectos a vigilar ante la aparición de posibles complicaciones o de la posibilidad de empeoramiento transitorio del dolor⁵⁰.

Calcular la dosis total diaria de opioide inicial. Hay que tener en cuenta no solo la dosis basal diaria, sino también el consumo de dosis de rescate que ha necesitado el paciente en las 24 h previas al cambio. Esta nueva dosis será la dosis de partida para el cambio¹².

Elegir el nuevo opioide en función de la evaluación clínica realizada.

Calcular la dosis equivalente de morfina oral diaria (DEMODO), basándonos en una tabla equianalgésica^{48,50,51}.

En función de la DEMODO calcular la dosis del nuevo opioide con la tabla equianalgésica.

Atendiendo la situación clínica del enfermo y/o el opioide al que vamos a rotar, reducir entre un 25 o 50% la dosis calculada. Esta reducción se realiza para evitar la tolerancia parcial cruzada opioide y la variabilidad individual, así como determinadas circunstancias de riesgo en el uso de opioides como pacientes ancianos, insuficiencia renal o hepática. Se recomienda utilizar una reducción mayor en pacientes de edad avanzada, situaciones médicas de fragilidad o pacientes no caucásicos, por ser más sensibles a los opioides. Si el cambio se realiza por cambio de vía de administración con el mismo opioide o la existencia de dolor muy severo sin efectos secundarios, se puede realizar la conversión sin realizar esta reducción o con una disminución

menor^{12,49,52}. Tampoco es necesario realizar esta reducción al pasar a fentanilo transdérmico, ya que en las equianalgésicas establecidas para este fármaco ya va implícito una reducción⁴⁹. En el caso de rotar a MTD, dadas las características peculiares del fármaco, se realizan otras conversiones que comentaremos posteriormente. Algunos autores en determinadas circunstancias clínicas de fragilidad (paciente anciano, enfermedad cardiopulmonar, hepática o renal severas), situaciones psicosociales o según la intensidad del dolor recomiendan un segundo descenso de dosis entre un 15–30%⁴⁹.

Redondear siempre a la baja.

Establecer la dosis diaria regular del nuevo opioide, dividiendo la dosis total diaria por el número de dosis al día (por ejemplo, en el caso de solución acuosa de morfina cada 4 h).

Pautar analgesia de rescate para el dolor episódico. Se recomienda utilizar el mismo opioide en formulación de liberación rápida para disminuir el riesgo de trabajar con tablas equianalgésicas ya de por sí poco precisas. En su defecto, utilizar otro opioide de liberación rápida (OLR). Si bien depende del opioide a utilizar⁴⁸, como regla general se establece que la dosis de rescate sea entre un 5 y 15% de la dosis total diaria^{12,49,52}. En el caso de infusión continua parenteral, la dosis de rescate correspondería a un 25 o 50% de la dosis horaria. Se permite que el paciente utilice las dosis que precise las veces que sea necesario con un tiempo medio de rescate para las formulaciones orales de 1o 2 h y para las dosis por vía parenteral cada 30 o 60 min.

Monitorización estrecha del paciente, valorando tanto la eficacia analgésica como la presencia de efectos secundarios.

Ajustar la dosis tras las primeras 24 h, teniendo en cuenta la dosis basal diaria más la suma de todas las dosis extras en estas 24 h.

Escalado de dosis. Tras un tiempo en que podamos considerar una dosis estable (4–5 vidas medias para las formulaciones de liberación rápida o 48–72 h en formulaciones retardadas), reajustar la dosis teniendo en cuenta la intensidad del dolor, farmacología del opioide y vía de administración. El incremento de dosis se puede realizar bien sumando las dosis extras de las últimas 24 h a la dosis basal o bien aumentar entre un 30 o 50% la dosis. La titulación se realizará hasta conseguir un buen control del dolor o aparición de efectos secundarios indeseables.

Monitorización continua y frecuente. Se debe seguir un estrecho seguimiento del paciente las primeras 72 h y durante los siguientes 7–14 días, momento en el cual se puede considerar que las dosis ya son estables.

En el caso de aparecer de nuevo efectos secundarios o persistencia de mal control del dolor, valorar intensificar el tratamiento sintomático de los efectos secundarios, reducción de dosis de opioide con optimización del tratamiento coadyuvante, uso de técnicas anestésicas invasivas, terapias analgésicas no farmacológicas o valorar una nueva ROP.

Las recomendaciones para sustituir un OLR por otro de liberación lenta (OLL) y viceversa las podemos encontrar en la tabla 4⁴⁸.

Rotación a metadona

La MTD es un opioide sintético, lipofílico, con actividad antagonista sobre el receptor NMDA, alta biodisponibilidad oral, eficacia analgésica y bajo coste, pero con una vida media larga e impredecible y grandes variaciones interindividuales farmacocinéticas⁵³. Estos hechos hacen que se hayan planteado diversas estrategias de conversión de otros opioides a MTD^{54–56}. En dirección opuesta se plantea como una conversión difícil y poco exitosa⁵⁷.

Tabla 4Sustitución de un opioide de liberación rápida (OLR) por un opioide de liberación lenta (OLL) y viceversa⁴⁸

Cambio de OLR por OLL

1. Calcular la dosis total diaria de OLR
2. Calcular la dosis equianalgésica de OLL
3. Administrar el OLL y durante las siguientes 4–12 primeras horas continuar administrando el OLR
4. Prescribir la dosis de rescate correspondiente (ver pautas generales)

Cambio de OLL por OLR

1. Calcular la dosis total diaria de OLL
2. Calcular la dosis equianalgésica de OLR
3. Retirar el OLL y comenzar el OLR a las 12 h tras la retirada del OLL
4. Prescribir la dosis de rescate correspondiente (ver pautas generales)

A la hora de rotar a MTD tenemos que tener en cuenta una serie de consideraciones: 1) debe ser realizada por personal entrenado en su manejo, y 2) las dosis equianalgésicas dependen de las dosis del opioide previo.

De tal manera, Ripamonti et al⁵⁵ proponen el siguiente método de cambio:

Si el paciente presenta DEMOD entre 30–90 mg/d, utilizar una *ratio* de 4:1 (morfina: MTD); para dosis de 91–300 mg/d usar 8:1; y para dosis mayores una *ratio* de 12:1, siguiendo las recomendaciones dadas en el apartado anterior.

Por el contrario, Bruera et al⁵⁴, también tienen en cuenta la dosis del opioide previo pero su rotación a MTD es la siguiente:

Si la DEMO del opioide previo es inferior a 100 mg/d, se suspende este y se pauta 15 mg de MTD oral diaria repartida en 3 tomas, con 5 mg de dosis de rescate. Si, por el contrario, la DEMOD es mayor a 100 mg/d, se debe reducir entre un 30 y un 50% la dosis e iniciar con MTD oral utilizando la *ratio* 10:1 (morfina: MTD) el primer día, administrándola cada 8 h. El segundo día reducir otro 30–50% el opioide previo y aumentar la dosis de MTD si persiste el dolor. Por último, en el tercer día se suspende el opioide original y se mantiene la MTD cada 8 h, utilizando como dosis de rescate un 10% de la dosis total diaria. Para las dosis de rescate, mientras se realiza la titulación, se recomienda utilizar un opioide de liberación rápida.

Por último, comentar la propuesta de Mercadante et al⁵⁶, en que utilizan una *ratio* fija de 5:1 (morfina: MTD). Sin embargo, la dosis media de morfina del estudio era de 125 mg/d.

Rotación de opioides en niños y ancianos

Existen pocos datos en la literatura sobre el uso de la ROP en estas poblaciones.

En el caso de la población pediátrica, la dosificación de opioides en niños se realiza según el peso de los mismos. Hay que tener en cuenta que en el caso de la ROP las tablas equianalgésicas no están adaptadas a esta población⁵⁸. Existe un estudio retrospectivo sobre el uso de la ROP en niños, donde observan que la ROP puede ser útil para el control de los efectos secundarios de los opioides. Los autores observaron una tasa de mejoría de la toxicidad mayor que en la población adulta, e hipotetizan que podría ser debido a que los niños no se encontraban en una situación paliativa de la enfermedad, la diferencia entre las edades de ambas poblaciones y el curso rápido⁵⁹.

Respecto a la población anciana, no hay estudios específicos sobre el uso de la ROP en los pacientes de edad avanzada. Con el envejecimiento se producen una serie de cambios farmacológicos, como son el enlentecimiento del tránsito gastrointestinal, alteración del pH gástrico, aumento del volumen de distribución, alteración del metabolismo hepático, disminución del filtrado glomerular con aumento del efecto de metabolitos activos y

mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos, que favorece los cuadros de delirium, estreñimiento o incontinencia. A estos cambios fisiológicos se añaden la polifarmacia y la pluripatología. También hay que destacar hechos relevantes como la pérdida funcional y sensorial, así como los problemas sociales, que pueden dificultar el uso de opioides⁶⁰. Por este motivo diversos autores recomiendan que al realizar una ROP se ajuste a la baja la dosis del nuevo opioide y se realice una supervisión estrecha^{12,49}.

Conclusiones

La ROP se muestra como una herramienta útil y eficaz en el manejo de la toxicidad opioide, así como en el manejo de dolor de difícil control. La variabilidad de las tablas de conversión no debe ser un impedimento en su uso, siempre y cuando las circunstancias lo requieran. A la hora de realizar una ROP es fundamental informar al paciente del procedimiento y de los posibles efectos a corto plazo, como un posible incremento transitorio del dolor. Es necesario monitorizar estrechamente el proceso hasta conseguir dosis estables. Hay que tener en cuenta poblaciones especiales como ancianos, niños o pacientes en condiciones médicas frágiles donde la respuesta al cambio de opioide puede ser más impredecible. Se debe consensuar una definición única y realizar estudios que profundicen en el conocimiento de las *ratios* de conversión entre los distintos opioides y el uso de la ROP en poblaciones especiales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability, 2.^a ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
2. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of world health organization guidelines for cancer pain relief: A 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63:65–76.
3. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59:850–6.
4. Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer*. 1999;85:1849–58.
5. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations. *Br J Cancer*. 2001;84:587–93.
6. Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicenter assessment of the edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10:348–55.
7. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:304–15.
8. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: Rationale and clinical aspects. *Cancer*. 1999;86:1856–66.
9. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3:CD004847.
10. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, et al. No pain relief from morphine? individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2006;14:56–64.
11. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist*. 2006;11:765–73.
12. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Sifakia I. Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature. *J Opioid Manag*. 2008;4:213–50.
13. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:879–923.
14. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transmethyl buprenorphine. *Eur J Pain*. 2009;13:219–30.
15. Lugo RA, Kern SE. The pharmacokinetics of oxycodone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2004;18:17–30.
16. Lugo RA, Kern SE. Clinical pharmacokinetics of morphine. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002;16:5–18.
17. Lugo RA, Satterfield KL, Kern SE. Pharmacokinetics of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005;19:13–24.

18. Murray A, Hagen NA. Hydromorphone. *J Pain Symptom Manage.* 2005;29(5 Suppl):S57–66.
19. García Quetglas E, Azanza Perea JR. Guía práctica de fármacos y dolor, 4.ª ed. Madrid: Icono Shamrock S.L.; 2009.
20. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: Focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38:59–89.
21. Chiou WL, Chung SM, Wu TC. Potential role of P-glycoprotein in affecting hepatic metabolism of drugs. *Pharm Res.* 2000;17:903–5.
22. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:7735–8.
23. Dagenais C, Graff CL, Pollack GM. Variable modulation of opioid brain uptake by P-glycoprotein in mice. *Biochem Pharmacol.* 2004;67:269–76.
24. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64:603–11.
25. Radomska-Pandya A, Czernik PJ, Little JM, Battaglia E, Mackenzie PI. Structural and functional studies of UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Rev.* 1999;31:817–99.
26. Chapman CR, Hill HF, Saeger L, Gavrin J. Profiles of opioid analgesia in humans after intravenous bolus administration: Alfentanil, fentanyl and morphine compared on experimental pain. *Pain.* 1990;43:47–55.
27. Iribarne C, Dreano Y, Bardou LG, Menez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology.* 1997;117:13–23.
28. Lampe JW, Bigler J, Bush AC, Potter JD. Prevalence of polymorphisms in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B family: UGT2B4(D458E), UGT2B7(H268Y), and UGT2B15(D85Y). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000;9:329–33.
29. Sawyer MB, Innocenti F, Das S, Cheng C, Ramirez J, Pantle-Fisher FH, et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:566–74.
30. Lamba JK, Lin YS, Thummel K, Daly A, Watkins PB, Strom S, et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics.* 2002;12:121–32.
31. Roy JN, Lajoie J, Zijenah LS, Barama A, Poirier C, Ward BJ, et al. CYP3A5 genetic polymorphisms in different ethnic populations. *Drug Metab Dispos.* 2005;33:884–7.
32. Hustert E, Haberl M, Burk O, Wolbold R, He YQ, Klein K, et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics.* 2001;11:773–9.
33. Chaturvedi K, Shahrestanifar M, Howells RD. Mu opioid receptor: Role for the amino terminus as a determinant of ligand binding affinity. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000;76:64–72.
34. Pil J, Tytgat J. The role of the hydrophilic Asn230 residue of the mu-opioid receptor in the potency of various opioid agonists. *Br J Pharmacol.* 2001;134:496–506.
35. Surratt CK, Johnson PS, Moriwaki A, Seidleck BK, Blaschak CJ, Wang JB, et al. -Mu opiate receptor. charged transmembrane domain amino acids are critical for agonist recognition and intrinsic activity. *J Biol Chem.* 1994;269:20548–53.
36. Dong Z, Cao J, Xu L. Opiate withdrawal modifies synaptic plasticity in subicular-nucleus accumbens pathway in vivo. *Neuroscience.* 2007;144:845–54.
37. Pu L, Bao GB, Xu NJ, Ma L, Pei G. Hippocampal long-term potentiation is reduced by chronic opiate treatment and can be restored by re-exposure to opiates. *J Neurosci.* 2002;22:1914–21.
38. Ho ST, Wang JJ, Huang JC, Lin MT, Liaw WJ. The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: concentration-dependent or time-dependent? *Anesth Analg.* 2002;95:948–51.
39. Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan S. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. *Eur J Pain.* 2005;9:571–9.
40. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain: A survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer.* 1995;76:1283–93.
41. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intraiva G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:632–41.
42. Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: Risk factors and the impact of changing the opioid. A retrospective analysis of 273 patients observed at a single center. *Support Care Cancer.* 2000;8:479–86.
43. de Stoutz ND, Bruera E, Suárez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:378–84.
44. Ashby MA, Martin P, Jackson KA. Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management. *Med J Aust.* 1999;170:68–71.
45. Riley J, Ross JR, Rutter D, Shah S, Gwilliam B, Wells AU, et al. A retrospective study of the association between haematological and biochemical parameters and morphine intolerance in patients with cancer pain. *Palliat Med.* 2004;18:19–24.
46. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: Are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:409–17.
47. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:426–39.
48. Porta Sales J, Rodríguez Mesa D, Sala Rovira C. Dolor. En: Porta Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca Rodríguez A, editores. Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal, 2ª ed. Madrid: Arán editores; 2008. p. 45–107.
49. Fine PG, Portenoy RK. Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing “best practices” for opioid rotation: Conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:418–25.
50. González-Barboteo J. Rotación o cambio de opioide. En: Díaz-Rubio EJ, editor. Dolor oncológico, 1.ª ed. Madrid: Arán editores; 2008. p. 86–95.
51. Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson ML, Bergmark S. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain.* 2003;19:286–97.
52. De Santiago A, Bruera E. Rotación de opioides: cuándo y cómo. *Med Pal (Madrid).* 2004;11:180–93.
53. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer.* 2001;9:73–83.
54. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: A review. *J Palliat Med.* 2002;5:127–38.
55. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol.* 1998;16:3216–21.
56. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol.* 1999;17:3307–12.
57. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, et al. Pitfalls of opioid rotation: Substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain.* 2002;96:325–8.
58. Drake R, Longworth J, Collins JJ. Opioid rotation in children with cancer. *J Palliat Med.* 2004;7:419–22.
59. Zernikow B, Michel E, Craig F, Anderson BJ. Pediatric palliative care: Use of opioids for the management of pain. *Paediatr Drugs.* 2009;11:129–51.
60. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Pain Med.* 2009;10:1062–83.