

Rev Soc Esp Dolor  
2017; 24(5): 353-364

### ¿Son los opioides potentes igualmente eficaces y seguros en el tratamiento del dolor crónico oncológico? Reflexiones a propósito de un ensayo fase IV en la “vida real”.

DOI: 10/20986/resed.2016.3498/2016

Sr. Director:

Los opioides son la base del tratamiento en el dolor oncológico y su papel ha sido regulado por una serie de pautas y recomendaciones científicas (1,2).

Los opioides potentes ( morfina y fármacos similares a la morfina) son a menudo prescritos como si tuvieran características comparables y, de alguna manera, fueran intercambiables (1), pero tienen diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Variantes individuales determinadas genéticamente han abierto nuevas controversias sobre el impacto de los opioides en diferentes condiciones dolorosas (3). La insuficiencia hepática o renal puede dar lugar a diferentes respuestas (4,5). Además, la administración concomitante con otros fármacos puede generar interacciones farmacológicas y alterar la respuesta a los opioides (6). El tipo de dolor también puede influir en su eficacia, en particular el dolor neuropático y el dolor irruptivo (7).

Varios estudios han comparado la eficacia y seguridad de diferentes opioides en el dolor oncológico, usualmente comparando la morfina vs. otros opioides. A pesar de las diferencias en el diseño y en los métodos de evaluación, la eficacia analgésica parecía similar. El perfil de seguridad fue también a menudo comparable (8-11).

En la práctica clínica, el objetivo principal es conseguir una reducción global del dolor con escasos efectos secundarios, pero otros aspectos, incluyendo los cambios de dosis, rotación de opioides y administración de coadyuvantes, son igualmente importantes.

Recientemente se ha publicado en la revista *Annals of Oncology* un estudio en la “vida real” con el objetivo de comparar la eficacia analgésica de cuatro opioides potentes ( morfina, oxicodona, buprenorfina y fentanilo), comúnmente utilizados para el alivio del dolor oncológico. Además, se registraron todos los cambios en el tiempo en el esquema terapéutico y el perfil de seguridad (12).

Se trataba de un estudio multicéntrico de cuatro brazos, aleatorizado, comparativo, de superioridad, ensayo de fase IV. Pacientes con dolor oncológico moderado-severo de diversas etologías, que requerían opioides potentes, fueron asignados al azar para recibir morfina u oxicodona

oral o fentanilo o buprenorfina transdérmica durante 28 días. En cada visita se registraron la intensidad del dolor, las modificaciones de la terapia y las reacciones adversas a medicamentos (RAMs). El objetivo primario de eficacia fue la proporción de pacientes que no respondían, es decir, los pacientes con una intensidad media de dolor peor o sin cambios entre la primera y última visita, medida en una escala de calificación numérica de 0-10 (12).

**Resultados.** Cuarenta y cuatro centros participaron en el ensayo y reclutaron 520 pacientes. No hubo diferencias significativas entre los fármacos en la intensidad media de dolor peor o sin cambios durante las 4 semanas. Los no respondedores variaron de 11,5 % ( morfina) al 14,4 % ( buprenorfina). Cambios apreciables fueron realizados en los programas de tratamiento en el tiempo. Cada grupo requirió aumentos en la dosis diaria, desde el 32,7 % ( morfina) al 121,2 % ( fentanilo transdérmico). Los pacientes que requirieron analgésicos coadyuvantes oscilaron entre el 68,9 % ( morfina) y el 81,6 % ( oxicodona), las rotaciones variaron de 22,1 % ( morfina) a 12 % ( oxicodona), la interrupción del tratamiento de 27 % ( morfina) a 14,5 % ( fentanilo). Las RAMs fueron similares, excepto los efectos sobre el sistema nervioso, que fueron significativamente más prevalentes con la morfina (12).

**Reflexiones.** La intensidad del dolor, las respuestas positivas y negativas y el perfil general de seguridad fueron comparables entre los cuatro grupos estudiados en este estudio (12). Sin embargo, la vieja creencia de que los opioides potentes son igualmente eficaces e intercambiables en el tratamiento del dolor crónico oncológico puede ser no del todo cierta, ya que había marcadas diferencias en el tiempo en el manejo de la terapia con opioides.

Estos cambios probablemente desempeñen un papel en la consecución de un efecto analgésico equivalente. Por otra parte, hubo muchos respondedores parciales o incluso no respondedores, a pesar de que los opioides siguen siendo ampliamente considerados como el tratamiento más eficaz para el alivio del dolor oncológico.

La falta de respuesta o el pobre efecto analgésico a los opioides en este tipo de pacientes es un problema en la práctica clínica. Puede depender de los fármacos utilizados, de las condiciones clínicas del paciente y de otras variables. La comprensión de las interacciones entre estos aspectos podría mejorar el enfoque y la personalización del tratamiento. Así, las características de cada opioide ( farmacocinética, farmacodinámica, toxicidad, interacciones farmacológicas) tendrían que ser emparejadas con las características del paciente ( edad, sexo, genética, tumor primario y metástasis, comorbilidades, tratamientos simultáneos,

función orgánica, tipos de dolor, la estructura psicológica, alergias). La combinación de todas estas variables podría ser la base para un sistema de clasificación que nos pudiera ayudar a identificar el mejor tratamiento para cada paciente.

Por último, otras fuentes de variabilidad como los hábitos terapéuticos de los médicos, las preferencias o cumplimiento de los pacientes, puede favorecer el empleo de un fármaco o vía de administración sobre otra. Estos aspectos aún tienen que ser estudiados en ensayos clínicos controlados con objetivos específicamente diseñados.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**A. Alcántara Montero y A. González Curado**  
*Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz. España*

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero  
 a.alcantara.montero@hotmail.com

### BIBLIOGRAFÍA

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012;13(2):e58-68. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70040-2.
2. Swarm RA, Abernethy AP, Angheliescu DL, Benedetti C, Buga S, Cleeland C, et al. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(8):992-1022.
3. Ross JR, Riley J, Taegetmeyer AB, Sato H, Gretton S, du Bois RM, et al. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: Catechol-O-methyltransferase and multi-drug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer* 2008;112(6):1390-403. DOI: 10.1002/cncr.23292.
4. Droney J, Levy J, Quigley C. Prescribing opioids in renal failure. *J Opioid Manag* 2007;3(6):309-16.
5. Rhee C, Broadbent AM. Palliation and liver failure: palliative medications dosage guidelines. *J Palliat Med* 2007;10(3):677-85.
6. Haddad A, Davis M, Lagman R. The pharmacological importance of cytochrome CYP3A4 in the palliation of symptoms: Review and recommendations for avoiding adverse drug interactions. *Support Care Cancer* 2007;15(3):251-7.
7. Hanks GW, Reid C. Contribution to variability in response to opioids. *Support Care Cancer* 2005;13(3):145-52.
8. Hanna M, Thomas H, Wilcock A, Rowbotham D, Atcheson R, Agnew JD, et al. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care* 2008;7:17. DOI: 10.1186/1472-684x-7-17.
9. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Pain Physician* 2014;17(4):329-43.
10. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008;12(8):1040-6. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.01.013.
11. Mercadante S, Tirelli W, David F, Arcara C, Fulfaro F, Casuccio A, et al. Morphine versus oxycodone in pancreatic cancer pain: A randomized controlled study. *Clin J Pain* 2010;26(9):794-7.
12. Corli O, Floriani I, Roberto A, Montanari M, Galli F, Greco MT, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. *Ann Oncol* 2016;27(6):1107-15. DOI: 10.1093/annonc/mdw097.