

DISFUNCIÓN INTESTINAL PRODUCIDA POR OPIOIDES

*José Cid Calzada, Sabely Flores Risco, Blanca Mateos Pañero,
Jenny Ballestas Patetty, Filadelfo Bustos Molina.*

Unidad del Dolor

Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Virgen de la Salud, Toledo

INTRODUCCIÓN:

EL USO DE OPIOIDES PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

El dolor crónico es un problema que afecta a uno de cada cinco adultos europeos y al 12% de la población española (casi cinco millones de personas). Una de cada tres personas con dolor crónico lo sufre las 24 horas del día, con una duración media de más de nueve años. Una de cada seis personas llega a afirmar que el dolor es en ocasiones tan fuerte que desearía morir.¹

Los opioides constituyen el grupo farmacológico más importante de los analgésicos disponibles para el manejo del dolor crónico. Según la Organización Mundial de la Salud, el consumo de morfina de un país es un indicador importante del grado de control del dolor oncológico.

El tratamiento del dolor crónico no oncológico (DCNO) severo con opioides se ha generalizado en los últimos tiempos, aunque sigue siendo un tema controvertido. Las reticencias de los profesionales a usar estos fármacos en el DCNO se deben a varios factores, entre los que se encuentran el riesgo percibido de adicción y la falta de suficientes ensayos controlados sobre su seguridad a largo plazo. En los EEUU existe una corriente que promueve la restricción de opioides potentes en pacientes con DCNO, en base a la experiencia en ese país sobre el incremento de casos de abuso de estos fármacos, si bien el problema no se percibe con la misma intensidad en Europa.

TRATAMIENTO CON OPIOIDES EN ESPAÑA

Según las cifras obtenidas de la base de datos ECOM (Especialidades de consumo de medicamentos) del Ministerio de Salud, el consumo de opioides en España ha aumentado en 14 veces desde 1992 hasta 2006², pasando el número de dosis diarias

definidas de 1.000 en 1998 a 9.765 en el año 2007. Nuestra posición en el ranking europeo de consumo de opioides pasa en este mismo período del puesto 13º al 6º, sólo por debajo de Alemania, Dinamarca, Bélgica, Suiza y Austria.³ Una encuesta pan-Europea demostraba que, a pesar de todo, el tratamiento del dolor oncológico es insatisfactorio⁴.

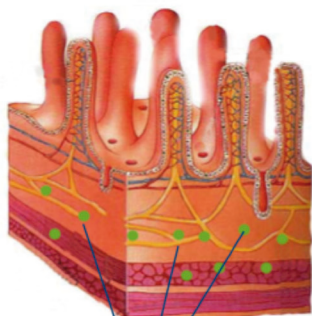
Aunque la morfina oral se considera de primera elección en el dolor moderado a severo, cierta “morfinofobia” ha hecho que su consumo no haya aumentado desde 1998, fecha en la que se comercializó el fentanilo transdérmico. Posteriormente salieron al mercado la oxiconona, la hidromorfona inicialmente y, más recientemente, el tapentadol. Factores culturales y sociales explican el rechazo a la morfina por su asociación con las fases terminales del cáncer y favorecen en cambio a los nuevos opioides, cuya diversidad basada tanto en afinidades por receptores opioides diferentes como en las distintas vías de administración, los hace muy atractivos por su capacidad para ajustarse a las necesidades concretas de cada paciente.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIO

Los opioides actúan uniéndose a los receptores del mismo nombre, tanto a nivel central como periférico, y es la activación de estos receptores la que induce la analgesia. Además de analgesia, los receptores activados también son responsables de los efectos adversos asociados a los opioides. El 80% de los pacientes que toman opioides experimentan al menos un efecto adverso⁵. Los más frecuentes son estreñimiento, náuseas, somnolencia, prurito, mareo y vómitos. Se desarrolla tolerancia a algunos de los efectos secundarios en los primeros días de tratamiento, pero el prurito y el estreñimiento tienden a persistir. No hay mucha evidencia de que haya diferencias importantes entre los distintos opioides comúnmente utilizados en cuanto a sus efectos secundarios. Pero debido a la variabilidad interindividual en la farmacocinética y farmacodinamia, motivada por causas genéticas, un paciente puede responder mejor a un opioide que a otro⁶. El estreñimiento se produce por la acción de estos fármacos sobre los receptores opioides periféricos, que se encuentran principalmente en el tracto gastrointestinal. Receptores opioides μ y κ están densamente distribuidos en la pared intestinal, en los plexos submucoso y mesentérico, y son responsables de la secreción intestinal, la absorción de fluidos, el flujo sanguíneo y la motilidad intestinal. Los receptores opioides del SNC también desempeñan un papel en el estreñimiento, ya que también se produce en pacientes tratados con opioides intratecales o intraven-triculares.

La unión a los receptores periféricos provoca una acción inhibitoria sobre el funcionamiento del aparato digestivo caracterizado por una disminución de la motilidad gástrica y de las contracciones propulsoras intestinales, lo que provoca un enlentecimiento del vaciamiento gástrico. Paralelamente se produce un aumento del tono del antro gástrico, de la válvula ileocecal y del esfínter anal. Estos efectos son secundarios a la acción del vago y a la activación de los receptores π y δ del plexo mientérico. Adicionalmente los opioides reducen las secreciones gástricas (de forma indirecta al aumentar la secreción de somatostatina) y las secreciones biliares y pancreáticas, favoreciendo el endurecimiento de las heces y dificultando la deposición^{6,7}. La consecuencia fundamental es el retraso crónico del vaciamiento gástrico (estasis gástrico) lo que provoca a su

vez reflujo gástrico, esofagitis, calambres abdominales, espasmos, gases, diarrea por rebosamiento y estreñimiento, síntomas que se agrupan en la denominada *disfunción intestinal inducida por opioides* (DIO).⁸



Receptores opioides
Localizados en los plexos mientérico y submucoso



Activación de los receptores opioides periféricos

- **Supresión de la peristalsis propulsiva**
- ↑ la absorción de líquidos
- ↓ las secreciones intestinales
- ↑ el tono de antro, válvula iliocecal y esfínter anorectal

Disfunción intestinal inducida por opioides

Todos los opioides, independientemente de que sean opioides menores o mayores, o de que se administren por vía oral o transdérmica, pueden provocar síntomas de DIO.⁶ Algunos estudios han mostrado ventajas de los opioides transdérmicos frente a los orales en este sentido, mientras que otros no han encontrado diferencias en pacientes ambulatorios con cáncer.⁹

De todos los síntomas de la DIO, el más común y el que más afecta a la calidad de vida de los pacientes es el estreñimiento, ya que no desarrolla tolerancia y puede por ello favorecer el abandono del tratamiento. Su prevalencia oscila habitualmente entre un 40 y un 90% según los estudios.

Disfunción intestinal inducida por opiodes

El estreñimiento el más común y problemático



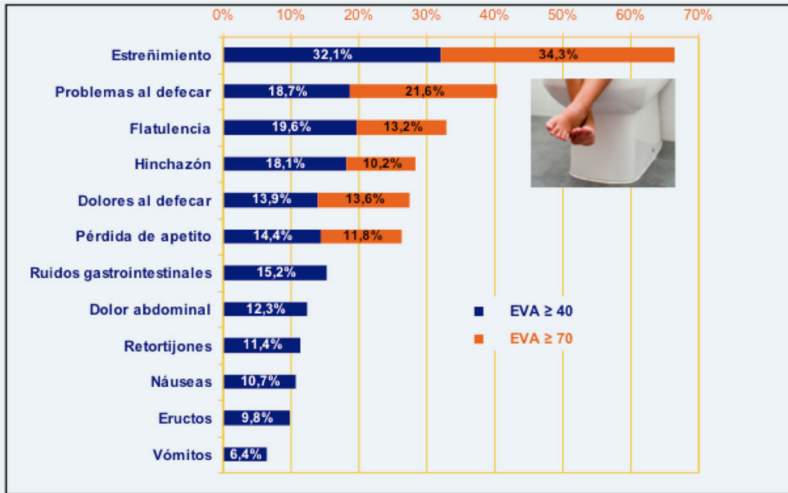
1. Panchal, IJCP 2007
2. Kurz, Drugs 2003

Un trabajo español reciente sobre 317 pacientes tratados con un único opioide mayor confirmó este dato, observándolo en casi 8 de cada 10 pacientes. El estreñimiento severo ($EVA \geq 70$) afectaba a 1 de cada 3 pacientes, pero 6 de los 12 síntomas evaluados estaban presentes en al menos 1 de cada 4 pacientes (prevalencia $\geq 25\%$).¹⁰ Un estudio publicado por Kurz en el 2003 puso de manifiesto que el estreñimiento inducido por opiodes reducía el valor del alivio del dolor hasta un 30%.¹¹ Asimismo, el estreñimiento incrementa el gasto sanitario derivado de su tratamiento y también los costes indirectos por bajas laborales.¹²

Prevalencia de la DIO en España

317 pacientes

Los síntomas de DIO fueron evaluados con una escala EVA 0 (no sintoma)-100 (intensidad extrema)



Dr. Gálvez, SED 2010; Canals et al. EAPC 2010

En ocasiones el paciente en tratamiento con opioides experimenta diarrea y dispepsia más que estreñimiento. Existe la posibilidad de que haya una intolerancia a la lactosa subclínica y que, al añadir una nueva medicación cuyo excipiente sea la lactosa, se pueda exceder el umbral clínico de intolerancia en un paciente determinado. Y es que la cantidad de esta sustancia en los preparados opioides es significativa.¹³ Un estudio encontraba que la ingestión de ciertos medicamentos, solos o en combinación, puede resultar en el consumo de más de 10 g de lactosa al día (además de la consumida en la dieta).¹⁴

TRATAMIENTO

No hay guías universalmente aceptadas para el manejo de la DIO. Hay varias guías en el uso de opioides como la European Association of Palliative Care Research Network (EAPC) que han publicado recomendaciones para tratar los efectos adversos asociados a los opioides. La EAPC recomienda la estrategia siguiente para manejar los efectos adversos generales asociados a la morfina oral: reducir la dosis, rotación de opioides, cambiar la ruta de administración y el tratamiento sintomático. Sin embargo no hay evidencias suficientes de que la rotación de opioides o el cambio de vía de administración sean eficaces para disminuir el estreñimiento.

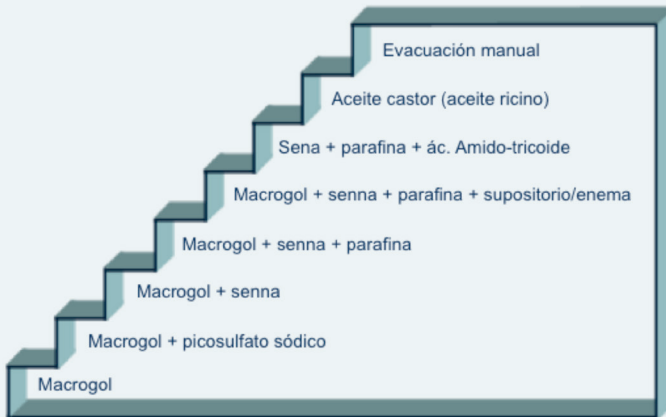
1.-TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Las náuseas y vómitos ocurren en el 25% de los pacientes y tienden a resolver con el tiempo. En aquellos en los que se convierte en un síntoma predominante o persistente,

puede utilizarse un tratamiento antiemético con agentes proquinéticos como la metoclopramida o antagonistas dopaminérgicos o serotoninérgicos.¹⁵ Para tratar el reflujo asociado a DIO pueden utilizarse antiácidos y preparaciones de alginato, que pueden proporcionar alivio a muchos pacientes. Los antagonistas de los receptores de histamina H₂ pueden ser útiles a pacientes con síntomas menos intensos. Si estos fallan, pueden considerarse los inhibidores de la bomba de protones.

El estreñimiento debe combatirse con medidas generales como el incremento de la fibra en la dieta, aumento de la ingesta de líquidos, favoreciendo la movilidad y la deambulación e insistiendo en obtener un ritmo diario de deposiciones a la misma hora. Sin embargo, es frecuente que sea necesario recurrir a los fármacos. Los laxantes son los usados con más frecuencia, aunque un 54% de los pacientes tratados por DIO no alcanza los resultados requeridos.¹⁶ También se usan en la práctica los preparados para reblandecer las heces como el docusato de sodio, utilizados conjuntamente incluso con los laxantes, porque raramente consiguen un efecto positivo usados por separado. A los pacientes que no responden bien a este régimen suele ofrecérseles un agente osmótico suave, lubricante o catártico. Los laxantes que aumentan el bolo fecal deben recomendarse con precaución por el riesgo de exacerbar el estreñimiento y provocar un cuadro obstructivo a menos que la ingesta de líquidos sea suficiente. Por eso, estos últimos están relativamente contraindicados en pacientes con cáncer y ancianos que toman opioides para el control del dolor.

Tratamiento de la DIO



Überall MA, Mueller-Schwefe G Eur J Pain 10 (Suppl 1), S172. 2006
Klaschik E et al. Support Care Cancer 2003 Nov; 11(11): 679-85

2.-ANTAGONISMO DE LOS RECEPTORES OPIOIDES INTESTINALES.

Recientemente se ha comercializado una nueva formulación oral que combina oxiconona y naloxona. La idea de asociar en un mismo preparado farmacéutico un agonista opioide como la oxiconona y un antagonista como la naloxona, nace de la pretensión de bloquear los receptores opioides gastrointestinales para combatir la DIO, dejando inalterados los que se encuentran en el SNC, preservando así la capacidad del agonista de actuar sobre ellos induciendo analgesia. La naloxona tiene un afinidad por los receptores opioides muy superior a la oxiconona, por lo que en el intestino será aquella quien los bloquee de forma preferente evitando que la oxiconona los active. De esta forma la mayor parte de la oxiconona atraviesa la pared intestinal. Desde el tracto gastrointestinal tanto la naloxona como la oxiconona alcanzan la circulación enterohepática y llegan al hígado. Aquí la naloxona se metaboliza de forma prácticamente íntegra, por lo que no llegan niveles clínicamente significativos al torrente circulatorio (biodisponibilidad <3%). Por lo tanto, no puede ejercer su efecto antagonista sobre los receptores opioides del SNC, quedando limitada su acción al tracto gastrointestinal. La oxiconona sufre un bajo metabolismo de primer paso hepático, con una biodisponibilidad sistémica del 60-87%; es decir, muy poca oxiconona es degradada en el hígado y la gran mayoría alcanza el torrente circulatorio, llegando al SNC y ejerciendo su efecto analgésico, exactamente igual que ocurre cuando se administra oxiconona sola. El preparado se ha comercializado con varias dosis, todas manteniendo el ratio oxiconona:naloxona de 2:1, que es el óptimo según un estudio en fase II sobre 202 pacientes.¹⁷ Varios estudios han demostrado que la potencia analgésica de la oxiconona/naloxona es similar a la de la oxiconona sola, mejorando el estreñimiento inducido por opioides. Los hallazgos de un análisis económico reciente sugieren que el mayor coste del combinado oxiconona-naloxona respecto a la oxiconona sola se ve parcialmente compensado por la reducción de costes del manejo del estreñimiento y sus complicaciones desde la perspectiva del SNS, y se asocia a una mejora de la calidad de vida de los pacientes tributarios de tratamiento con opioides mayores.⁸

Otros antagonistas opioides, en formulaciones que se administran por separado de los opioides, también se han aprobado para tratar la DIO: La metilnaltrexona s.c. en la enfermedad oncológica avanzada como el carcinoma, y el alvimopan para prevenir el estreñimiento asociado a la cirugía intestinal.

Las alteraciones de la motilidad intestinal y el estreñimiento son problemas frecuentes en los pacientes críticos, que lo sufren en hasta el 70%. La evidencia creciente de numerosas fuentes es que los opioides, tanto endógenos como exógenos contribuyen a la DIO en el período perioperatorio en la UCI. En un estudio la metilnaltrexona se mostró muy eficaz para revertir el estreñimiento producido por perfusión de opioides en pacientes críticos, comparado con la medicación habitual. El fármaco fue bien tolerado y no produjo reversión de los efectos centrales de fentanilo.¹⁸

REFERENCIAS

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
2. García del Pozo J, Carvajal A, Vilorio JM, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:411-415.
3. International Narcotics Control Board. Psychotropic substances. United Nations; 2008.
4. Breivik H et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Onc*, 2009;20:1420-1433.
5. The British Pain society's. Opioids for persistent pain: Good practice. Enero 2010. http://www.britishpainsociety.org/book_opioid_main.pdf
6. Clemens K E, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain *Expert Opin. Pharmacother* 2010; 11(2).
7. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007;61:1181-7.
8. Gálvez, R. Provencio M, Sanz-Ortiz, J. et al. Análisis económico de oxicodona LP/ naloxona LP en el manejo del dolor intenso y el estreñimiento asociado al tratamiento con opioides en España. *PharmacoEconomics-spanish Research Articles* 9(1):21-32, 2012.
9. Wirz, S, Wittmann, M. Schenk, M. et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: A prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eu J Pain* 13 (2009):737-743.
10. Canal J, Cobo M, Provencio M, Pérez C, Pérez C, Gálvez R. Prevalence and severity of Opioid Induced Bowel Dysfunction symptoms and differences among strong opioids. DIO study. 6th Research Congress of the European Association for Palliative Care, Glasgow, UK 2010; Abstract A-238-0003- 00673.
11. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003;63:649-71.
12. Annunziata K, Bell T. Impact of opioid-induced constipation on patients and healthcare resource use. *Eur J Pain* 2006;10(Suppl.1):S172.
13. Bril S, Shoham Y and Marcus J. The "mystery" of opioid-induced diarrhea. *Pain Res Manag.* 2011;16(3):197-199.
14. Eadala P, Waud JP, Matthews SB, Green JT, Campbell AK. Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:677-87.
15. Review Management of common opioid-induced adverse effects. Swegle JM, Logemann C *Am Fam Physician.* 2006 Oct 15; 74(8):1347-54.
16. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg.* 2001;182:11S-8S.
17. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomized controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2008. <http://www.sciencedirect.com>. doi: 10.1016/FJpain.2008.06.012. Accessed November 15, 2008.
18. Sawh S, Selvaraj IP, Danga A et al. Use of methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in critical care patients. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(3):255-259.