

XIX REUNIÓN DE EXPERTOS 2019

**VALOR TERAPÉUTICO, MANEJO
Y RECOMENDACIONES DE USO RESPONSABLE
DE OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**



Cátedra Extraordinaria del Dolor
FUNDACIÓN GRÜNENTHAL de la Universidad de Salamanca



**VNIVERSIDAD
DSALAMANCA**
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Fundación
GRÜNENTHAL
España

VALOR TERAPÉUTICO, MANEJO Y RECOMENDACIONES DE USO RESPONSABLE DE OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

XIX Reunión de Expertos 2019.

Salamanca, 9 y 10 de octubre de 2019

**Cátedra Extraordinaria del Dolor
FUNDACIÓN GRÜNENTHAL
UNIVERSIDAD SALAMANCA**

Copyright: FUNDACIÓN GRÜNENTHAL

ISBN papel: 978-84-17524-99-9

ISBN digital: 978-84-18568-00-8

Reservados todos los derechos.

Consideraciones generales para el abordaje del dolor con cualquier fármaco que contiene un mecanismo de acción opioide

- Es esencial un abordaje individualizado y centrado en el paciente para el diagnóstico y tratamiento del dolor con el fin de establecer una alianza terapéutica entre el paciente y el clínico. Se deben considerar aspectos del paciente que puedan afectar a la dosis de opioide antes de iniciar el tratamiento con el mismo¹.
- En pacientes con dolor agudo (ej. dolor postquirúrgico) el uso de la medicación debería ser por el menor tiempo necesario¹.
- Todos los pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente, los factores de riesgo de abuso deben de ser evaluados y se debe de establecer una monitorización regular para asegurar que los opioides se utilizan de forma apropiada^{3,4} y alineada con los objetivos de tratamiento (intensidad de dolor y funcionalidad) acordados con el paciente^{2,3}.
- Los pacientes deben ser informados de los potenciales efectos adversos de los opioides, así como de su potencial de desarrollar tolerancia, dependencia y adicción^{2,3}.
- Es importante utilizar óptimamente abordajes multimodales no-opioides tanto en dolor agudo como en dolor crónico antes de escalar a analgésicos opioides o de combinar con terapia con opioides¹.
- La adicción es posible incluso cuando los opioides se toman según lo indicado⁴. La prevalencia exacta del abuso en pacientes tratados con opioides para dolor crónico es difícil de determinar⁵.
- En el tratamiento con opioides a largo plazo se requiere realizar revisiones clínicas regulares, para evaluar, por ejemplo, el control del dolor, el impacto en el estilo de vida, bienestar físico y psicológico, efectos adversos y necesidad de continuar el tratamiento².

- Cualquier tratamiento con opioides a largo plazo debe ser monitorizado y re-evaluado regularmente incluyendo la titulación descendente de la dosis o la discontinuación del tratamiento^{2,3}.
- Los signos de trastorno de uso de opioides deben ser monitorizados y abordados^{2,3}.
- Los pacientes y el público en general se pueden beneficiar de materiales educativos claros y de iniciativas de concienciación para favorecer el uso racional de los opioides⁶.

1. Pain management best practices Inter-Agency Task Force report: Updates, gaps, inconsistencies, and recommendations. [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services: 2019. [Citado 23 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pmtf-final-report-2019-05-23.pdf> 2. O'Brien T, Christrup L, Drewes A, Fallon M, Kress H, McQuay H, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain 2017;21(1):3-192. 3. Opioids aware. [Internet]. Faculty of Pain Medicine of the Royal College of Anaesthetists. [Citado 23 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.rcoa.ac.uk/faculty-of-pain-medicine/opioids-aware> . 4. Kosten T, George T. et al. The neurobiology of opioid dependence: Implications for treatment. Scie Pract. Perspect. 2002;1(1):13-20. 5. Rosenblum A, Marsch L, Joseph H, Portenoy R. et al. Opioids and the treatment of chronic pain: Controversies, current status, and future directions. Exp. Clin. Psychopharmacol. 2008;16(5):405-416. 6. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Addressing problematic opioid use in OECD countries. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing; 2019. [Citado 23 Ene 2020]. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/addressing-problematic-opioid-use-in-oecd-countries-a18286f0-en.htm>

SUMARIO

Prólogo Profesor Clemente Muriel Villoría	9
Prólogo João Simões	13
FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES. <i>Carlos Goicoechea García</i>	17
VISIÓN DEL PACIENTE TRATADO CON OPIOIDE. <i>Carina Escobar Manero</i>	31
FÁRMACOS OPIOIDES EN EL DOLOR ONCOLÓGICO. <i>Consuelo Sancho Sánchez</i>	39
REHABILITACIÓN Y TRATAMIENTO OPIOIDEO EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA CLÍNICA INDIVIDUALIZADA. <i>Xoán Miguéns Vázquez</i>	57
ROTACIÓN DE OPIOIDES EN PACIENTE ONCOLÓGICO. <i>Jesús González Barboteo</i>	69
OPIOIDES EN SITUACIONES ESPECIALES. EN EL NIÑO, EN GESTANTES, EN ANCIANOS. <i>Emilio Blanco Tarrio</i>	85
EDUCACIÓN Y AUTOCUIDADO EN EL USO DE OPIOIDES. <i>Manuela Monleón Just</i>	107
LEGISLACIÓN CONTROL ESTUPEFACIENTES; BARRERA DE ACCESO AL MEDICAMENTO <i>VERSUS</i> GARANTIAS AL PACIENTE. REVISIÓN PARTICULAR DEL FENTANILO. <i>Manuel Escolano Puig</i>	123
SELECCIÓN ADECUADA DEL PACIENTE CON DOLOR NO ONCOLÓGICO PARA TERAPIA OPIOIDE. <i>María Madariaga Muñoz</i>	133
RECOMENDACIONES DE BUEN USO DE OPIOIDES. <i>Ignacio Velázquez Rivera</i>	147

Prólogo Profesor Clemente Muriel Villoria.

En los últimos veinte años, se ha producido un incremento importante en la prescripción de analgésicos opioides en todo el mundo, pero sobre todo en Estados Unidos. Este aumento sustancial se ha debido, en gran parte, a la influencia de determinadas corrientes de opinión, que banalizaron los potenciales inconvenientes de los analgésicos opioides, junto con la creencia ampliamente difundida de que cualquier tipo de dolor podía y debía ser tratado con opioides.

El uso de opioides en el dolor oncológico está bastante extendido en todo el mundo, y existe una preocupación creciente por asegurar el uso adecuado, equitativo y homogéneo de los analgésicos opioides. De este modo, dicho uso estará garantizado para quien necesite estos fármacos, sobre la base de una buena indicación clínica, y al mismo tiempo se minimizarán los riesgos inherentes a su uso.

A este interés han contribuido, sin ninguna duda, los hechos acaecidos en los últimos años en EE.UU., ampliamente tratados en los medios de comunicación, relacionados con un exceso de indicaciones inadecuadas de los analgésicos opioides e incluso la derivación hacia un uso posterior de heroína como sustitutivo de estos fármacos. Todo esto ha condicionado en EE.UU. un incremento, se podría decir que «explosivo», de las personas adictas que demandan tratamiento, por

ello y también de los fallecimientos relacionados. Esta «epidemia silenciosa» ha llegado hasta el punto de exigir la puesta en marcha de acciones específicas por parte del Gobierno Federal para frenar este preocupante fenómeno. Salvando las distancias entre modelos sanitarios que explican, al menos en buena parte, por qué es posible que una situación que se produce en un país no tenga reflejo paralelo en otros países con sistemas de salud diferentes, lo que sí es común es que en la sociedad actual de los países del primer mundo se está conjugando un escenario en el que va creciendo la disponibilidad (reglada) y la demanda. Se dispone de analgésicos cada vez más potentes, que han sido autorizados por las agencias del medicamento de países o regiones como parte del arsenal terapéutico por su balance riesgo/beneficio favorable; pero estos fármacos no carecen de efectos secundarios e incluso de graves complicaciones, a veces mortales, si su uso no es el adecuado. A esto se une una sociedad que cada vez demanda en mayor medida soluciones más inmediatas a sus distintos anhelos y muestra menor tolerancia a la frustración.

Debido a esto, en la década pasada, EE.UU. ha sufrido las consecuencias negativas de la elevada prescripción de analgésicos opioides, que en algunos casos ha llegado a ser indiscriminada y sin una supervisión adecuada y que ha llegado a convertirse en una alarmante epidemia. Según la Administración para el Control de Drogas (DEA), entre 1999 y 2014 se produjeron en Estados Unidos 165.000 muertes por sobredosis de analgésicos opioides de prescripción y, solo en 2011, más de 400.000 visitas a los servicios de urgencias estuvieron relacionadas con sobredosis de estos fármacos. El rápido incremento de las muertes en este país por sobredosis en 2014 y 2015 está relacionado con opioides sintéticos como fentanilo.

Estos datos aportados justificarían *per se* la necesidad de esta reunión, donde pretendemos evaluar críticamente las informaciones disponibles en la literatura a respecto del uso de opioides para el tratamiento del dolor.

Efectivamente, la serie de capítulos que se presentan en este documento emanado de la XIX Reunión de Expertos sobre «VALOR TERAPÉUTICO, MANEJO Y RECOMENDACIONES DE USO RESPONSABLE DE OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR», representan las innovaciones más importantes del empleo de estos fármacos.

Entre otros aspectos resaltaríamos que la diversidad de los participantes en los distintos temas tratados, le dará este libro una dimensión multidisciplinaria, que, sin duda, hará que los temas tratados puedan ser leídos por muchos profesionales de la salud diferentes y con medios posiblemente muy dispares. Esta peculiaridad hará que su edición sea dinámica respecto a la implementación de los conocimientos entre diferentes entornos.

En la edición de este tratado han participado profesionales de distintas disciplinas [anestesiólogos, rehabilitadores, farmacólogos, paliativistas, medicina de familia, enfermería, inspección farmacéutica, algólogos (Unidades de Dolor) pacientes], de primer nivel, todos ellos profesionales con interés por el tratamiento del dolor, con una experiencia profesional difícilmente superable. Tenemos la ilusión de difundirla entre los estudiosos del tratamiento del dolor, para que no solamente aumente el nivel cultural sino para revitalizar una comprensión más adecuada y fecunda de la medicina para beneficio de los médicos, pacientes y toda la sociedad. En definitiva, presentamos en esta monografía una completa revisión de los opiáceos que seguro se convertirá en una alternativa más que interesante para situaciones de dolor.

Finalmente debo expresar mi profundo reconocimiento a los autores, y de manera especial a la aportación realizada por La Fundación Grunenthal y la Universidad de Salamanca.

Profesor Clemente Muriel Villoría

Director de la Catedra Extraordinaria de Dolor «Fundación Grunenthal».
Universidad de Salamanca

Prólogo João Simões.

Presidente Fundación Grünenthal

Un año más, la Fundación Grünenthal ha tenido la enorme satisfacción de colaborar con la Cátedra Extraordinaria de Dolor de la Universidad de Salamanca, en la organización y difusión de la Reunión de Expertos 2019. Son ya XIX ediciones que muestran sin lugar a dudas el valor de estos encuentros y, hoy en particular, de las conclusiones que se editan en el libro que tenéis a vuestra disposición.

Por ello en primer lugar quiero agradecer a la Universidad de Salamanca y en especial al director de la Cátedra arriba mencionada, el Dr. Clemente Muriel, su trabajo continuado y comprometido en el campo del dolor, que le han llevado a conseguir que la Cátedra Extraordinaria del Dolor, sean una referencia en este campo del conocimiento.

En 2019 la reunión de expertos se centró en un tema de enorme interés y actualidad en relación con el dolor, como es el *Uso de opioides en el tratamiento del dolor. Valor terapéutico, manejo y recomendaciones de uso responsable*.

Ha sido un lujo profesional y personal compartir dos días de intenso trabajo con estos diez grandes especialistas en la materia, desde diferentes enfoques, como es la clínica, la enfermería, la investigación, la docencia,

la gestión pública y los propios pacientes. A todos ellos les quiero agradecer el esfuerzo, en particular el de completar su participación con la elaboración de estos capítulos que seguro nos van a ayudar a entender mejor la necesidad de un uso responsable y controlado de los opioides, necesarios cuando el uso de otros medicamentos y tratamientos ya no son suficientes para aliviar el dolor a quien lo padece.

En la apertura de esta reunión de expertos ya tuve oportunidad de trasladar a los participantes algunas ideas que hoy quiero recordar. En primer lugar la importancia de que los pacientes reciban un tratamiento del dolor adecuado, con especial atención a los beneficios y riesgos de las opciones disponibles. Por otro lado el compromiso de la Fundación con los pacientes, trabajando para asegurar que las personas que padecen dolor crónico puedan beneficiarse de los tratamientos que requieren, siendo los analgésicos opioides una opción terapéutica cuando el criterio clínico de los profesionales sanitarios así lo aconseje.

Para terminar, subrayar que desde la Fundación Grünenthal trabajamos desde hace más de 20 años en conseguir mejorar la calidad de vida de los pacientes. Por ello nuestros objetivos se centran en sensibilizar a la sociedad sobre el paciente con dolor; favorecer el desarrollo de iniciativas sanitarias vinculadas a la mejora de la calidad de vida del paciente con dolor; y promover el conocimiento sobre el dolor, en los pacientes y en su entorno.

En definitiva, la Fundación Grünenthal, está firmemente comprometida con el principio de que *el acceso al tratamiento del dolor es un derecho humano fundamental*.

FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES

Carlos Goicoechea García.

Catedrático de Farmacología. Universidad Rey Juan Carlos

Si algún remedio farmacológico ha estado intrínsecamente unido al dolor, ese ha sido el opio. Está presente en todos los antiguos escritos que abordan de una manera más o menos precisa el uso de tratamientos analgésicos, y de él, Sydenham escribió: «*De los remedios que Dios Todopoderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y eficaz como el opio*». Como muchos de los remedios farmacológicos empleados tradicionalmente, su uso como medicamento se acompañaba de su uso lúdico o recreativo, por sus propiedades estupefacientes, uniéndose casi siempre el concepto de analgesia al de adicción y abuso. El opio, que se obtiene de la planta *Papaver somniferum* se compone de hasta 20 alcaloides diferentes, siendo la morfina (aislada por Sertürner en 1803) el más abundante¹.

A partir del aislamiento de la morfina, su uso como analgésico supuso una revolución en el mundo de la medicina y dio lugar al desarrollo de muchas otras sustancias agonistas opioides, siempre encaminadas al tratamiento del dolor.

RECEPTORES OPIOIDES

Curiosamente, o no tanto, el uso de los opioides se desarrolló mucho antes de conocer su mecanismo de acción. No fue hasta mediados del siglo pasado, cuando varios grupos de farmacólogos, trabajando de forma simultánea, fueron capaces de describir, farmacológicamente al principio, y mediante técnicas de radioensayo después, la presencia de receptores para estos opioides en varios puntos del sistema nervioso central. De forma simultánea, el trabajo con extractos cerebrales

permitió identificar diversos péptidos que se unían a esos receptores recientemente localizados, dando lugar a la primera descripción que se hizo de un sistema endógeno: el sistema opioide. Como para cualquier sistema endógeno, además de los péptidos y los receptores, se describieron enzimas relacionadas con la síntesis y el metabolismo y se pudo así caracterizar sus acciones fisiológicas y farmacológicas².

En la actualidad existen 4 tipos de receptores opioides; tres que se nombran por las letras griegas mi (μ), delta (δ) y kappa (κ) y que fueron caracterizados farmacológicamente en aquellos años de mediados del siglo XX. Se llegaron a incluir algunos otros receptores que, finalmente, se demostró que no pertenecían a esta familia (como épsilon (ϵ) y sigma (σ)).

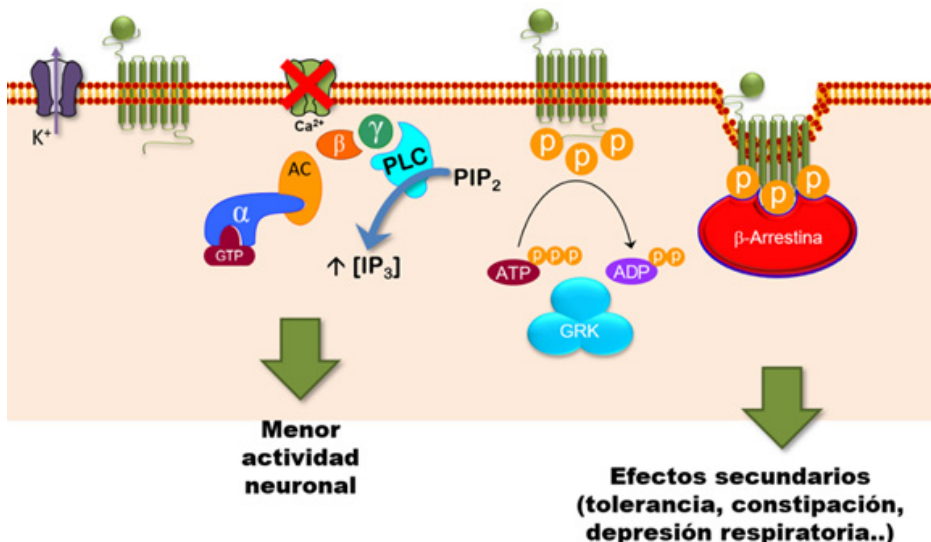
Desde los años 80 del siglo XX se conocía la presencia de receptores celulares para los que no se había identificado un ligando endógeno, eran los llamados «receptores huérfanos». Uno de ellos fue denominado receptor ORL1, «*Opioid Related Receptor 1*», ya que su estructura y su sistema de transducción (acoplado a proteína G) coincidía con la de los otros receptores opioides. Pero no se conocía su ligando endógeno. Gracias a la «farmacología inversa» se pudo identificar un péptido que se unía a este receptor huérfano. Fue una tarea compleja, puesto que, a diferencia del resto de péptidos opioides conocidos, éste no compartía la secuencia de aminoácidos «YGGF (Tyr-Gly-Gly-Phe)», que se consideraba indispensable para que un ligando tuviera actividad opioide. Este ligando tenía como primer aminoácido una fenilalanina (F) y como último una glutamina (Q), por lo que se denominó «Orfani-na FQ». A la vez que este descubrimiento se realizaba en Basilea, otro grupo, en Toulouse, identificaba el mismo péptido, pero lo «bautizaba» con el nombre de nociceptina. De ahí que, en la actualidad, este péptido reciba el nombre de N/OFQ, y su receptor se denomine NOP, en lugar de emplear una letra griega como con el resto de miembros de esa familia receptoral³.

Se trata, en todos los casos, de receptores denominados metabotrópicos, formados por 7 segmentos transmembrana, y acoplados a proteínas G, a distintos tipos de proteínas G, todas ellas inhibitorias, lo que supone que la activación de estos receptores conlleve una hiperpolarización de las neuronas y, en general, una disminución de la actividad celular. La activación de estas proteínas inhibitorias tiene como efecto la disminución de la actividad de la adenilatociclasa, y como conse-

cuencia la caída de los niveles de AMPc; se provocarán a continuación modificaciones en los canales iónicos tras la unión al receptor opioide, un cierre de los canales de calcio y una activación de la entrada de K^+ . Esto provoca en último término una hiperpolarización y una inhibición de la liberación de neurotransmisor al espacio sináptico².

Más recientemente, se ha descrito un sistema de control endógeno de la actividad del receptor opioide, la activación de las beta-2 arrestinas, que ha abierto la puerta al desarrollo de una nueva familia de fármacos, los denominados «agonistas sesgados», debido a su capacidad para estimular de forma bastante selectiva la vía de la adenilato ciclasa y las proteínas G, sin provocar la activación de las beta 2-arrestinas. Estas proteínas, como su propio nombre indica, son capaces de retirar los receptores opioides de la membrana celular e introducirlos en el citoplasma⁴. Allí pueden ser devueltos a la membrana, o bien ser destruidos. Este sistema de control endógeno está detrás del fenómeno conocido como «tolerancia», puesto que la retirada de estos receptores hace que, para mantener el mismo efecto farmacológico, sea necesario aumentar la dosis de fármaco administrado (Figura 1).

Figura 1 Esquema de los sistemas de transducción y segundos mensajeros de los receptores opioides

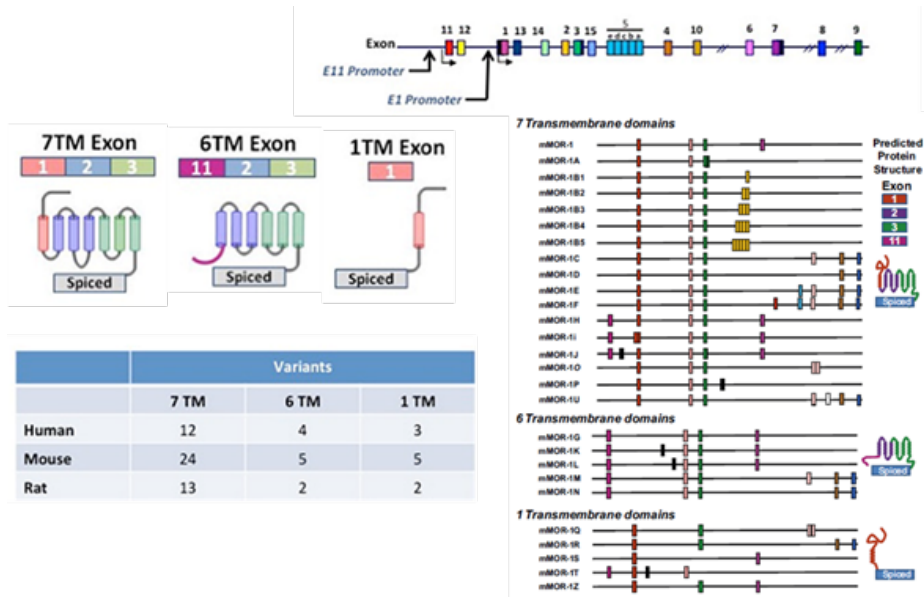


Pero además de la tolerancia, se ha comprobado que la activación de la vía de las arrestinas está detrás de otros efectos secundarios atribuidos a los opioides. Esto se dedujo de los resultados obtenidos cuando se administraban agonistas opioides a ratones *knock-out* para beta 2-arrestinas, es decir, ratones que carecían del gen necesario para poder sintetizar estas proteínas⁵. En estos ratones, carentes de beta arrestinas, la administración de morfina se acompañaba del efecto analgésico habitual, pero la incidencia de estreñimiento y depresión respiratoria era comparable a la de los animales control.

Por otra parte, la genética nos ha demostrado que no solamente existen 4 tipos de receptores opioides, sino que, además, existen numerosos polimorfismos para cada uno de ellos. Se denomina polimorfismo a una variación en la secuencia del ADN que puede dar lugar a variedades de una misma proteína. Así, se ha comprobado que, en algunos casos, estos receptores no están formados por 7, sino por 6, 5, o incluso un único segmento transmembrana⁶. Esta diferencia se debe a alteraciones o modificaciones en la forma de «leer» la información genética por parte de la enzima responsable de traducir los genes en proteínas. Así, dependiente del *splicing*, que es como se denomina a este proceso de lectura-traducción del material genético, se pueden obtener distintos tipos de receptor, siendo lo más frecuente, en todo caso, esos receptores de 7 segmentos. Así, en humanos se han escrito 121 variantes del receptor de 7 segmentos transmembrana, pero también 4 del de 6 segmentos y 3 del de 1 segmento⁷ (Figura 2). Aún no están claras las razones que pueden provocar la síntesis de uno u otro de estos receptores, ni las consecuencias fisiológicas y farmacológicas derivadas de la síntesis o activación de uno u otro tipo, pero se sabe que coexisten en las membranas celulares.

Figura 2

Resumen de los principales subtipos de receptor opioide μ , en función de sus variantes genéticas (modificado de Pasternak (7))



EFFECTOS FISIOLÓGICOS

La activación de los receptores opioides conlleva la aparición de distintos efectos, entre los que señalaremos aquellos que pueden tener repercusión cuando se empleen fármacos opioides en clínica.

Entre ellos destacan:

A nivel central	A nivel periférico
Analgesia Somnolencia Apatía Euforia Disforia (κ) Antitusígeno Aumento del apetito Náuseas y vómitos Depresión respiratoria Dependencia	Estreñimiento (μ) Aumento del tono de la musculatura lisa Aumento de la diuresis (κ) Liberación de histamina: Vasodilatación cutánea Hipotensión Modificaciones de la inmunidad Miosis

El uso continuado de fármacos que activan estos receptores, deriva en el desarrollo de tolerancia. Este fenómeno significa que la estimulación mantenida de estos receptores supone una pérdida en la eficacia de los agonistas (la capacidad para alcanzar un efecto determinado), bien sea porque disminuye la afinidad por el receptor, la eficacia de la transducción, o el número de receptores. La consecuencia de este fenómeno es que es necesario aumentar las dosis de fármaco para mantener el mismo efecto. El hecho de que una sustancia provoque tolerancia es independiente de la aparición de dependencia física o psicológica, aunque es cierto que esa asociación suele ser frecuente.

DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA

La presencia de receptores del sistema opioide endógeno en el sistema nervioso central es muy amplia, y no va a ser aquí descrita en profundidad. Es importante señalar que se encuentran receptores opioides a lo largo de toda la vía aferente del dolor, desde la periferia (nociceptor) hasta la médula espinal, pasando por el ganglio, y de ahí a los centros superiores del SNC. Las vías ascendentes pueden dividirse en diversos tractos, de los que señalaremos el tracto paleoespinotalámico y el neoespinotalámico, acabando ambos en el tálamo como núcleo de entrada de las sensaciones al encéfalo. En los núcleos cerebrales, la presencia de receptores opioides es igualmente muy importante, con una distribución anatómica que coincide igualmente con las áreas más implicadas en el dolor y las emociones².

Fuera del sistema nervioso central, se ha descrito la presencia de receptores opioides en: sistema inmune (linfocitos T y B, macrófagos, monocitos), articulaciones, musculatura lisa, tracto digestivo, pulmón, queratinocitos, trompas de Falopio, riñón, aferentes viscerales², etc.

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS OPIOIDES

Los fármacos que actúan sobre los receptores opioides han tenido diversas denominaciones a lo largo del tiempo. En la actualidad, su denominación más correcta es opioides y sólo se mantiene la terminología «opiáceos» para aquellos que son alcaloides de la planta *Papaver* (morfina, codeína, tebaína, papaverina, noscapina...). No es adecuada la denominación «narcóticos», puesto que no todos los son, ni «mórfi-

cos» porque no todos derivan de la morfina ni comparten sus características farmacodinámicas ni farmacocinéticas.

Según su estructura química podemos agruparlos como se indica en la figura. Otra clasificación habitual es diferenciar entre opioides «menores» (codeína y tramadol) y «mayores» (morfina, hidromorfona, oxycodona, tapentadol, buprenorfina, heroína, metadona...). Clínicamente puede ser interesante clasificarlos, en función de su vida media (tiempo que tarda la concentración plasmática en reducirse a la mitad), como opioides de vida media muy corta (fentanilo), corta (morfina, meperidina, oxycodona...) y larga (metadona, tapentadol...).

Finalmente, podríamos igualmente clasificarlos en fármacos analgésicos (tramadol, morfina, hidromorfona, oxycodona, tapentadol, buprenorfina, heroína, metadona) y no analgésicos (antitusígenos: dextrometorfano, codeína; antidiarreicos: loperamida, difenoxilato; antagonistas: naloxona, naltrexona, naloxegol, metilnaltrexona...).

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS

	Absorción (BD)	Distribución % Unión a Prot. Plasm.	Metabolismo	Excreción
Morfina	15-64% (p.o)	35%	M-6-G (activo) y M-3-G (inactivo).	Renal 90%
Buprenorfina	27% (p.o.) 51% (s.l.)	96%	CYP3A4, 2C8 , Metabolitos inactivos	Heces 66%
Hidromorfona	42% (p.o.)	7%	Hidromorfona-3-G Hidromorfona-3-glucósido y Dihidroisomorfina 6-G	Heces 90%
Metadona		85% Se acumula	CYP 2D6,3A4, 2C8, 2C9,2C19, 2B6 y 1A2 Metabolitos inactivos	Renal 30%
Fentanilo		85% Se acumula	CYP 3A4 Metabolitos inactivos	Renal 70%
Oxycodona		38-45%	CYP 2D6 Metabolitos poco activos	Renal y heces
Tapentadol	32% (p.o)	20%	Metabolitos poco activos	Renal 99%

USOS TERAPÉUTICOS

Sus acciones farmacológicas y sus usos se derivan de los efectos fisiológicos de activar los receptores opioides de tipo μ , puesto que los opioides con utilidad clínica son mayoritariamente agonistas de este subtipo de receptor.

Así, su principal indicación es su uso como analgésicos (*mejor en dolor nociceptivo, menos en neuropático, variable en inflamatorio...*) como anestésicos, y también como antitusígenos, antidiarreico y, los antagonistas, en el tratamiento de casos de sobredosis o para el tratamiento del *craving*, el deseo compulsivo de consumir una sustancia aun después de haber interrumpido su uso y haber pasado el síndrome de abstinencia.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios se derivan, como no puede ser de otra manera, de sus acciones fisiológicas, y podemos diferenciarlos en función de su incidencia:

Frecuentes	Ocasionales	Infrecuentes
Agudos: Náuseas y vómitos Xerostomía Somnolencia Labilidad emocional Confusión	Inquietud Prurito Retención urinaria Alucinaciones Hiperalgnesia Mioclonias	Depresión respiratoria (no aparece si hay dolor) Dependencia psicológica
Crónicos: Constipación Náuseas y vómitos		

Durante mucho tiempo, los opioides se emplearon fundamentalmente en pacientes oncológicos con una tasa de supervivencia limitada. Afortunadamente, en los últimos años (al menos hasta la llegada de la llamada «epidemia de opioides de los EE.UU.»), los opioides se han empleado igualmente para el dolor agudo de alta intensidad y para

aquellos dolores crónicos que no podían ser tratados con otros fármacos o que tenían una intensidad muy elevada, y durante tiempos más prolongados que los anteriores.

Eso supuso la aparición de otro tipo de efectos secundarios, asociados al uso prolongado y cuya incidencia es, aún hoy, motivo de controversia. Así, se ha descrito la relación del uso continuado de opioides con los siguientes efectos secundarios: OIE (Opioid-induced endocrinopathy), OIAD (Opioid-induced androgen deficiency)^{1a}, inmunosupresión, osteoporosis, edema periférico, alteraciones cardiovasculares, déficit cognitivo, hiperalgesia, diabetes⁸...

La dificultad en poder asociar directamente la aparición de estos efectos secundarios con el uso prolongado de opioides, se debe a la falta de ensayos clínicos a largo plazo, difíciles de llevar a cabo por cuestiones metodológicas y éticas. Así, un metanálisis que hace poco tiempo revisó la aparición de estos efectos adversos a largo plazo, concluyó que no existían estudios con suficiente evidencia (fuerza estadística) para relacionarlos únicamente con el uso mantenido de estos fármacos. Cabe indicar que tampoco pudieron afirmar que los efectos sobre el dolor y la calidad de vida se mantuvieran más allá de un año⁹. Más recientemente, otra revisión confirmó que la evidencia sobre la eficacia a largo plazo, la tolerabilidad y la seguridad de los opioides para la lumbalgia crónica, la osteoartritis y el dolor polineuropático diabético era de muy baja calidad⁸.

La aparición de efectos secundarios es una característica de cualquier fármaco que se emplee en clínica. El conocimiento de su existencia hace posible, en la mayoría de los casos, estar vigilante frente a su aparición y poder prevenirlos o tratarlos adecuadamente, e incluso retirar el fármaco en caso de necesidad.

1a. OPIAD y OIE se deben a un desorden en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que conlleva alteraciones en los niveles hormonales y provocan niveles inapropiadamente bajos de gonadotropinas (hormona foliculoestimulante y hormona luteinizante), que conducen a una producción inadecuada de hormonas sexuales, particularmente testosterona. Los síntomas que pueden manifestarse en pacientes con OPIAD incluyen disminución de la libido, disfunción eréctil, fatiga, sofocos y depresión. Los hallazgos físicos pueden incluir reducción del vello facial y corporal, anemia, disminución de la masa muscular, aumento de peso y osteopenia u osteoporosis. Además, tanto los hombres como las mujeres con OPIAD pueden sufrir infertilidad.

De forma general, y como con cualquier otro tratamiento farmacológico, el uso de opioides a largo plazo solo debe llevarse a cabo cuando los beneficios superen a los riesgos, con las dosis más bajas posibles y vigilando continuamente la posible aparición de efectos adversos. De igual modo debe evitarse el uso concomitante de opioides con otros depresores del sistema nervioso central como benzodicepinas. En caso de no poder evitar dicho uso simultáneo, aumentar aún más la vigilancia y valorar la posibilidad de bajar las dosis¹⁰.

NUEVOS FÁRMACOS OPIOIDES

Agonistas sesgados: En la actualidad, tras la cristalización del receptor opioide en 2012, se ha podido avanzar de forma espectacular en el diseño de nuevos agonistas opioides que puedan estimular selectivamente la vía de las proteínas G sin activar las beta-arrestinas. Estos fármacos mantienen el efecto analgésico de los agonistas opioides tradicionales, pero provocan menor tolerancia, menos depresión respiratoria y menor estreñimiento¹¹. Así, algunos han dado ya el salto a la experimentación en pacientes, demostrando esa eficacia analgésica con menor sintomatología adversa¹². Debe señalarse, de cualquier forma, que estos agonistas sesgados, al menos los sintetizados hasta el momento, mantienen la capacidad para provocar conductas adictógenas en animales de laboratorio, lo que ha hecho disminuir la euforia que existía hace unos meses¹³. Sin embargo, sí que demuestran, también en pacientes, un mejor perfil de seguridad que los agonistas tradicionales, y pueden ser una muy valiosa herramienta farmacológica en un futuro próximo¹⁴.

El papel del pKa: Por otra parte, se ha descrito la posibilidad de obtener agonistas opioides más seguros teniendo en cuenta su pKa. Este valor es un indicativo de a qué pH el fármaco se carga eléctricamente, y eso determina su capacidad para unirse al receptor opioide. Así, se puede conseguir que a pH ácido (el habitual en zonas de daño y/o inflamación), el fármaco esté en condiciones de unirse a su receptor y producir su efecto analgésico, mientras que a pH más altos (en el resto del organismo), al estar cargado eléctricamente, sea incapaz de unirse al receptor e incapaz, por tanto, de provocar la aparición de efectos secundarios^{15,16}.

Moduladores alostéricos: Clásicamente, la mayoría de los agonistas opioides con relevancia clínica se unen al mismo lugar que los péptidos

endógenos. Sin embargo, existen algunos compuestos que se comportan como moduladores alostéricos del receptor. Es decir, se unen a sitios diferentes del punto de unión del agonista, y modifican la capacidad de unión de éste. Estos moduladores alostéricos pueden activar el receptor, y se denominan PAM (Positive Allosteric Modulator) o NAM (Negative Allosteric Modulator)¹⁷. Estos compuestos PAM son capaces de producir efectos farmacológicos, puesto que son agonistas opioides, pero probablemente su mayor interés radica en que son capaces de modular la respuesta de los péptidos opioides endógenos, potenciando su efecto, su selectividad, y la duración del efecto. La mayor novedad que podría derivarse del uso de estos compuestos es que, al potenciar la acción selectiva y localizada de los opioides endógenos, aumentaría el efecto «terapéutico» fisiológico, con menor incidencia de efectos secundarios¹⁸. Es sabido que, en presencia de estímulos nociceptivos mantenidos, se aumenta la liberación de opioides endógenos, tanto para producir analgesia como para potenciar los sistemas de inhibición endógena, tanto espinal como descendente. Estos compuestos podrían potenciar este efecto más local, con menos efectos adversos¹⁷.

Además de estos tres ejemplos de hacia dónde van los nuevos opioides, existen muchas más opciones en el momento, como ligandos bivalentes, quimeras (fármacos con capacidad para unirse a más de un tipo de receptor, ya sea opioide o no), inhibidores de las encefalinasas, opioides de acción periférica, etc.¹⁹).

En conclusión, los fármacos opioides siguen siendo una herramienta fundamental en el abordaje del dolor, agudo y crónico, de elevada intensidad. Su manejo debe llevarse a cabo con el conocimiento adecuado de su farmacología, de sus efectos adversos, y sus limitaciones. El estudio del sistema opioide ha permitido desarrollar nuevas moléculas con interesantes mecanismos de acción que podrían, en un futuro no lejano, ofrecer mejores respuestas analgésicas con una menor incidencia de efectos secundarios. Mientras tanto, seguirán siendo aliados imprescindibles para el tratamiento farmacológico del dolor.

Pasarán los siglos, y Sydenham seguirá teniendo razón.

Bibliografía

- 1.** Kalant H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks. *Addiction*. 1997 Mar;92(3):267-77.
- 2.** Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953-90.
- 3.** Reinscheid RK, Civelli O. The History of N/OFQ and the NOP Receptor. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;254:3-16.
- 4.** Ma L, Pei G. Beta-arrestin signaling and regulation of transcription. *J Cell Sci*. 2007 Jan 15;120(Pt 2):213-8.
- 5.** Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Peppel K, Caron MG, Lin FT. Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin 2. *Science*. 1999 Dec 24;286(5449):2495-8.
- 6.** Xu J, Lu Z, Xu M, Rossi GC, Kest B, Waxman AR, *et al*. Differential expressions of the alternatively spliced variant mRNAs of the μ opioid receptor gene, OPRM1, in brain regions of four inbred mouse strains. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e111267.
- 7.** Pasternak GW. Mu Opioid Pharmacology: 40 Years to the Promised Land. *Adv Pharmacol*. 2018;82:261-91.
- 8.** Bialas P, Maier C, Klose P, Häuser W. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic non-cancer pain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration ≥ 26 weeks. *Eur J Pain*. 2020 Feb;24(2):265-78.
- 9.** Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, *et al*. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 17;162(4):276-86.
- 10.** Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016 Mar 18;65(1):1-49.

- 11.** Manglik A, Lin H, Aryal DK, McCorvy JD, Dengler D, Corder G, *et al.* Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature*. 2016 09 08;537(7619):185-90.
- 12.** Viscusi ER, Webster L, Kuss M, Daniels S, Bolognese JA, Zuckerman S, *et al.* A randomized, phase 2 study investigating TRV130, a biased ligand of the μ -opioid receptor, for the intravenous treatment of acute pain. *Pain*. 2016 Jan;157(1):264-72.
- 13.** Negus SS, Freeman KB. Abuse Potential of Biased Mu Opioid Receptor Agonists. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 11;39(11):916-9.
- 14.** Bergese SD, Brzezinski M, Hammer GB, Beard TL, Pan PH, Mace SE, *et al.* ATHENA: A Phase 3, Open-Label Study Of The Safety And Effectiveness Of Oliceridine (TRV130), A G-Protein Selective Agonist At The μ -Opioid Receptor, In Patients With Moderate To Severe Acute Pain Requiring Parenteral Opioid Therapy. *J Pain Res*. 2019;12:3113-26.
- 15.** Del Vecchio G, Labuz D, Temp J, Seitz V, Kloner M, Negrete R, *et al.* Author Correction: pKa of opioid ligands as a discriminating factor for side effects. *Sci Rep*. 2020 Mar 04;10(1):4366.
- 16.** Spahn V, Del Vecchio G, Labuz D, Rodriguez-Gaztelumendi A, Mas-saly N, Temp J, *et al.* A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations. *Science*. 2017 03 03;355(6328):966-9.
- 17.** Burford NT, Traynor JR, Alt A. Positive allosteric modulators of the μ -opioid receptor: a novel approach for future pain medications. *Br J Pharmacol*. 2015 Jan;172(2):277-86.
- 18.** Burford NT, Clark MJ, Wehrman TS, Gerritz SW, Banks M, O'Connell J, *et al.* Discovery of positive allosteric modulators and silent allosteric modulators of the μ -opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jun 25;110(26):10830-5.
- 19.** Pasternak GW, Childers SR, Pan Y. Emerging Insights into Mu Opioid Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol*. 2019 Oct 10,.

VISIÓN DEL PACIENTE TRATADO CON OPIOIDE

Carina Escobar Manero.

Presidenta de la Plataforma de Organizaciones de Pacientes

EL RETO DE LA CRONICIDAD: PLATAFORMA DE ORGANIZACIONES DE PACIENTES (POP)

La POP surgió, hace ya más de seis años, de la necesidad de elevar la voz de los pacientes a todos los ámbitos en los que deba ser escuchada, y coordinar acciones comunes asumiendo la representación de los intereses de las personas con enfermedades crónicas y las asociaciones que las representan. Con el objetivo de conseguir un sistema en condiciones de acceso universal y con equidad, transparencia y sostenibilidad. Aglutina a las principales organizaciones nacionales de pacientes de nuestro país, con el objetivo de defender de manera coordinada los derechos sociales y sanitarios de las personas con enfermedades crónicas o síntomas cronificados. Creemos firmemente en la atención centrada en la persona. Es necesario apostar por un sistema enfocado en las personas más frágiles, como son las personas con enfermedades crónicas, pacientes complejos, pluripatológicos, polimedicados, con numerosas complicaciones en diferentes momentos de su vida. El reto está en promover su calidad de vida y evitar la dependencia, y que puedan mantener el mayor tiempo posible su autonomía personal.

Se necesita tratar a la persona en toda su complejidad, y para ello es fundamental la coordinación sanitaria y social, la continuidad asistencial, la atención multidisciplinar, fomentar la corresponsabilidad y que los pacientes puedan acceder a la innovación terapéutica y participar en los procesos de I+d+i y, por supuesto, garantizar su seguridad.

La gestión de las personas con enfermedad crónica es un desafío estructural que debe abordarse desde la humanización para mejorar la eficacia, la efectividad y la eficiencia de los servicios sanitarios. Hay que mejo-

rar la calidad de los servicios prestados, segmentar y ajustar procesos a los diferentes colectivos, y respetar la autonomía de pacientes y médicos.

Los cambios demográficos y el aumento de la esperanza de vida conlleva que cada vez haya más personas con enfermedades crónicas, de modo que la cronicidad supone un reto importante para el sistema sanitario y social, que hay que abordar con garantías para la ciudadanía y la sostenibilidad del sistema. La cronicidad necesita de la colaboración de toda la sociedad y de todos los agentes implicados en el ámbito de la salud y de los servicios sociales.

EL DOLOR Y LA CRONICIDAD

El dolor está asociado a múltiples enfermedades crónicas y síntomas cronificados, desde la primera infancia hasta la vejez: enfermedades neurológicas, reumáticas, oncológicas y osteomusculares, entre otras muchas, cursan con dolor.

El dolor crónico, aquel que perdura más de tres meses, se considera como una enfermedad en sí mismo. Afecta a las personas que lo padecen en todos los ámbitos de su vida: el personal, el familiar, el laboral, etc. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 20% de la población mundial sufre dolor crónico, lo que en el caso de España representa el 17% de su población, esto es, cerca de 8 millones de personas viven con dolor crónico¹.

A pesar del alto impacto que provoca, en muchas ocasiones el dolor está infravalorado por el propio paciente, quien vive con resignación un síntoma más de su enfermedad «central» y desconoce las alternativas terapéuticas a su disposición que podrían mejorar su calidad de vida.

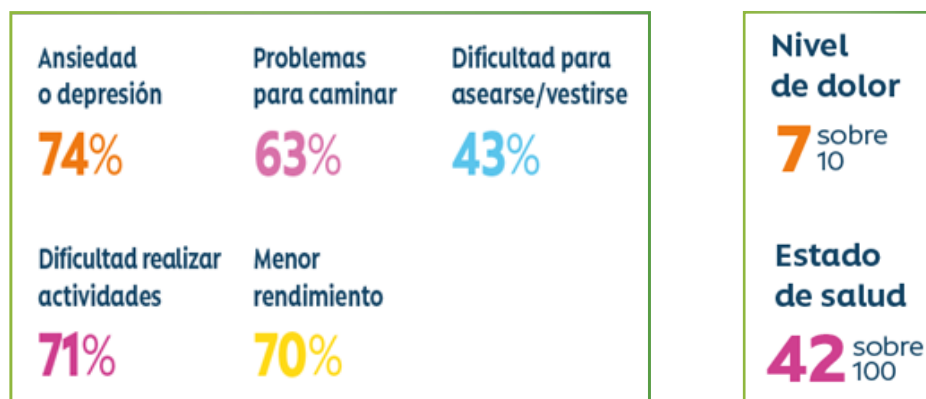
Por otro lado, la infravaloración del dolor y su falta de verbalización por parte del paciente puede estar causada, en parte, por la falta de coordinación entre los diferentes niveles asistenciales y la importancia que tiene que los diferentes profesionales sanitarios den una respuesta más integrada al paciente con dolor crónico.

1. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". Rev Soc Esp Dolor 2014; 21(1):16-22.

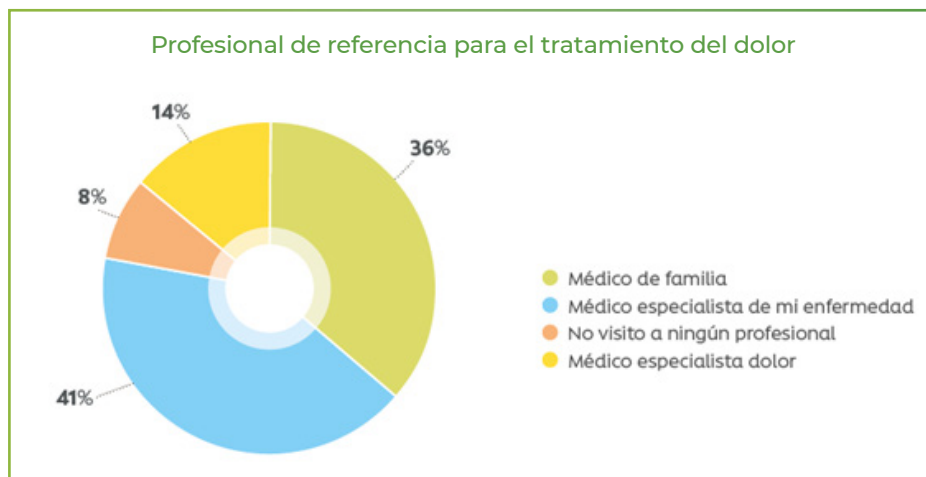
Ante esta situación, la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) y la Sociedad Española del Dolor (SED) realizaron un estudio sobre «El dolor en la enfermedad crónica desde la perspectiva de los pacientes²», con el objetivo de contribuir a generar evidencia de la situación biopsicosocial que tienen las personas que sufren dolor asociado a una enfermedad crónica y que sirvan de palanca de cambio en las políticas sanitarias y sociales.

Los principales resultados de este estudio destacaron el gran impacto que tiene el dolor crónico en la calidad de vida de las personas que lo padecen: un 74% sufren ansiedad o depresión, el 63% tienen problemas para caminar, un 43% dificultad para vestirse, el 71% tienen dificultad para realizar actividades cotidianas y un 70% sentía que su rendimiento laboral era menor. En cuanto al nivel de dolor valoraron un 7 sobre 10, y su estado de salud lo valoraron de 42 sobre 100.

Cuando la enfermedad crónica va acompañada de dolor crónico, se reduce notablemente la calidad de vida, suma sufrimiento en el día a día de las personas, y tiene un gran impacto en su salud y en la relación con el entorno. Los pacientes consideramos que el dolor está infravalorado e infratratado, los datos de este estudio de la POP y la SED así lo demuestran: el 75% de los pacientes con tratamiento farmacológico valoraron la satisfacción con los mismos 4 sobre 10, el 25% de los pacientes encuestados a pesar de su sufrimiento siguen sin estar tratados, y solo el 14% de los encuestados estaban tratados por médicos especialistas.



2. <https://www.plataformadepacientes.org/sites/default/files/documents/informe-dolor.pdf>



NECESIDAD DE TRATAR EL DOLOR: OPIOIDES

Los pacientes tienen que saber que hay alternativas y que a pesar de tener una enfermedad crónica no tienen por qué convivir con dolor. Necesitamos poder acceder a tratamientos y ser derivados a las unidades del dolor cuando sea necesario. El dolor mantenido en el tiempo persiste o aumenta, de ahí la importancia de tratarlo a tiempo, teniendo en cuenta las necesidades de cada persona.

No hay analgesia intensa sin opioides y es necesario pautarlos de forma escalonada y con un seguimiento estrecho entre médico y paciente, para poder ir valorando las diferentes alternativas.

Los efectos secundarios de los tratamientos opioides son una de las principales causas de que los pacientes abandonen estos tratamientos: entre un 20 y un 35%. Estos son: náuseas y vómitos, estreñimiento, mareo, prurito, sudoración, sedación, somnolencia, intolerancia. Además de otros efectos como: depresión respiratoria, retención urinaria, efectos cardiovasculares, hiperalgesia, trastornos del sueño, disfunción endocrina e inmunológica.

Por ejemplo, los pacientes con cáncer, pueden tener efectos diferentes a los pacientes sin cáncer, y también dentro de los pacientes con cáncer no todo es igual. No está claro el balance entre el efecto in-

munosupresor e inmunoprotector. Y cada vez existen más soluciones para los efectos secundarios: somnolencia, hiperalgesia, edema, etc.

CONSUMO DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides utilizados de forma correcta y con un objetivo terapéutico acordado entre paciente y médico pueden mejorar la calidad de muchas personas con dolor crónico, pero su uso se asocia con el desarrollo de dependencia física y adicción.

Según la XII Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas en España (EDA-DES) 2017-2018:

Analgésicos opioides

- El 14,5% de la población española de 15 a 64 años ha consumido analgésicos opioides alguna vez en la vida.
- El 6,7% los ha consumido en el último año y el 2,9% los ha consumido en el último mes.
- Los analgésicos opioides más consumidos son codeína, tramadol y morfina.
- La mayoría de los consumidores (95,7%) los obtuvieron con receta médica y más de la mitad los tomó por dolor agudo (65%).
- Las mujeres consumen analgésicos opioides en mayor proporción que los hombres para todos los tramos temporales (alguna vez en la vida, último año y último mes).

Los colectivos con mayores factores de riesgo son: varones jóvenes, personas con adicciones previas, personas con alteraciones mentales y aquellas que sufren dolor múltiple y postraumático. Este riesgo de adicción no supone necesariamente una contraindicación pero sí mayor precaución. Los opioides pueden funcionar bien, pero no en todos los pacientes, de ahí la importancia de evaluar los riesgos de adicción con un seguimiento personalizado, especialmente con estos pacientes de riesgo.

PASOS A SEGUIR PARA GARANTIZAR LA EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS Y SEGURIDAD DE LOS PACIENTES

PRIMER PASO:

- a. Identificación y correcta valoración del dolor y otros síntomas.
- b. Conocer sus características, intensidad, impacto, causas y relaciones.
- c. Establecer un plan terapéutico.
- d. Iniciar un tratamiento farmacológico que se adapte a las necesidades del paciente, y que se pueda ir ajustando.

PRECAUCIONES:

- a. Los opioides no deben ser la primera opción de tratamiento.
- b. No en el 100% de los pacientes.
- c. No en terapia única.
- d. No exentos de efectos secundarios.

SEGURIDAD:

- a. Monitorizar: eficacia, efectos secundarios y posibles efectos adversos y tolerancia/ adicción, y adherencia.
- b. Deben ser evitados en poblaciones «problemáticas», pero si son necesarios se pueden usar con una monitorización estrecha.
- c. Su dosificación debe ser individualizada, el éxito de la terapia: elección y mantenimiento.

LA IMPORTANCIA DE LA FARMACOVIGILANCIA DE LOS OPIOIDES

- a. Las reacciones adversas a opioides causan muchas consultas a los servicios de urgencia.

- b. En muchos casos las reacciones adversas a opioides son prevenibles, sobre todo las de mayor frecuencia, como estreñimiento, náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, etc., y otros como mareos, desorientación, cefalea, somnolencia. El tratamiento debe ser inicialmente medidas higiénico dietéticas: aumento del consumo de líquidos, frutas y verduras, incremento de la movilidad. Si no fuera suficiente, pautar un laxante añadido.
- c. Se necesitan más estudios de farmacovigilancia de reacciones adversas a opioides en la práctica clínica diaria.
- d. Necesaria **precaución en mujeres, ancianos y polimedicados**. En ellos, es especialmente importante **explicar potenciales efectos adversos**, hacer **profilaxis** si es posible, **evitar interacciones** farmacológicas y **comenzar con dosis bajas y hacer una escalada lenta**.
- e. Hay que potenciar un sistema de vigilancia para el reconocimiento de reacciones adversas a opioides en los pacientes más susceptibles o vulnerables.
- f. Es muy importante informar de posibles reacciones adversas y de su manejo al paciente y al médico de atención primaria, también de la incidencia, severidad y necesidad de acudir a un servicio de urgencia.

NECESIDADES IDENTIFICADAS PARA GARANTIZAR EL USO SEGURO DE LOS OPIOIDES

- a. Los pacientes, y sus familiares/cuidadores, necesitan estar formados sobre su enfermedad, el cuidado de su salud y conocer bien los tratamientos que se les prescriben.
- b. Los pacientes tienen que tener información suficiente de sus tratamientos, especialmente opioides: uso, efectos secundarios y posibles efectos adversos.
- c. Es importante potenciar la toma de decisiones compartidas, sobre el tratamiento, que sea consensuada entre médico y paciente: tratamiento individualizado. Al objeto de garantizar la seguridad del paciente, adherencia y la eficacia de los tratamientos.

- d. Es clave la educación del paciente por parte del profesional sanitario, y pactar un plan de seguimiento del tratamiento con opioides.
- e. Importante que los médicos prescriptores, y el resto de profesionales sanitarios (atención primaria, enfermería, farmacia) tengan formación suficiente sobre estos tratamientos y trasladen a los pacientes y cuidadores toda la información que necesiten.
- f. Es clave la atención multidisciplinar para optimizar los tratamientos farmacológicos de los pacientes garantizando al máximo su seguridad.
- g. Es necesario que entre todos se logre minimizar y evitar daños innecesarios del consumo de opioides, hay que seguir innovando tanto en tratamientos como en el manejo de los mismos.
- h. Que se cuente con programas de gestión clínica de monitorización: clínicos y farmacéuticos.
- i. Es fundamental que se promueva la elaboración de estudios sobre el dolor crónico que ayude a pacientes con patologías crónicas complejas: profundizar en segmentos de población, patología, morbilidades, interacción de medicamentos, además de que se tenga en cuenta la edad y género. Y cuidados de la salud, hábitos de vida.
- j. Y por último, realizar campañas de sensibilización pública de riesgos del uso de opioides.

FÁRMACOS OPIOIDES EN EL DOLOR ONCOLÓGICO

Consuelo Sancho Sánchez.

Profesora Titular de Farmacología. Departamento de Fisiología y Farmacología. Universidad de Salamanca

DOLOR ONCOLÓGICO

El cáncer, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, va asociado a dolor en la mayoría de los casos, como uno de los síntomas más temidos. El dolor es a veces, el primer síntoma que conduce al diagnóstico de cáncer, y afectará a la mayoría de los pacientes, llegando más del 50% a padecer dolor de moderado a intenso. Sin embargo, sigue siendo un síntoma infradiagnosticado en un 56-82% de estos pacientes, e inadecuadamente tratado hasta en el 31% de los casos¹.

La frecuencia y la intensidad del dolor se relacionan, no solo con el tipo de cáncer, sino también con el avance de la enfermedad o las intervenciones terapéuticas, y se incrementa con la progresión de la enfermedad, llegando a afectar al 80% de los pacientes en fases avanzadas; el dolor es descrito por más de un tercio de los pacientes como angustiante o intolerable, que afecta negativamente a la calidad de vida en todos ellos². El carácter multidimensional del dolor por cáncer incluye un factor emocional, que si no se tiene en cuenta, dificulta el éxito del tratamiento. Debemos explicar a los pacientes y a sus cuidadores lo que les sucede, y las estrategias terapéuticas que vamos a utilizar para intentar controlar sus síntomas. La correcta formación en dolor de los profesionales que están implicados en el tratamiento del dolor crónico oncológico, es prioritaria para la consecución de un tratamiento eficaz.

El dolor por cáncer no es una entidad única, puede ser de tipo nociceptivo, neuropático o mixto, puede ser agudo o crónico, y rara vez es de intensidad uniforme lo que implica que el tratamiento debe incluir diferentes abordajes farmacológicos.

Debemos tener en cuenta su clasificación según la frecuencia de presentación, como: dolor basal, que es el que el paciente experimenta de forma continuada; y dolor irruptivo, definido como una exacerbación súbita (1-5 min) y transitoria (20-30 min) del dolor (EVA ≥ 7), que aparece sobre la base de un dolor crónico estabilizado y controlado con tratamiento.

USO DE OPIOIDES

Los fármacos opioides constituyen la piedra angular en el tratamiento farmacológico del dolor relacionado con el cáncer.

En la década de los 80 se sientan las bases para el manejo del dolor con la escalera analgésica de la OMS, que proporcionó un enfoque sencillo pero sistemático para el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer. Con esta herramienta se proponía conseguir la abolición mundial del dolor por cáncer en el año 2000, intento no conseguido. Sin embargo, su implantación permitió vencer el rechazo al uso de opioides.

Por desgracia, el acceso fácil a los opioides no se produce en todos los países, lo que provoca en muchos de ellos situaciones injustas de no disponibilidad de estos fármacos, ni siquiera para pacientes oncológicos, y todo ello a pesar de que morfina y codeína son opioides incluidos como medicamentos esenciales por la OMS. Si aceptamos el criterio de la OMS, que considera el consumo de opioides en un país como índice del manejo del dolor, podemos decir que pocos países alcanzan una buena calificación, existiendo, especialmente en países en vías de desarrollo, un claro déficit en el uso de opioides en dolor oncológico, situación a la que contribuyen los miedos a la adicción y falsos mitos por parte de pacientes y sanitarios.

En España en los últimos años ha mejorado el abordaje del dolor con opioides, y de esta evolución son responsables entre otros, la mayor sensibilización y formación de los profesionales sanitarios, y la respuesta de la administración, que ha adaptado la normativa reguladora del uso de opioides, y ha favorecido la atención del dolor a través de la creación de las unidades de dolor.

Uso de opioides en el dolor oncológico

Aunque parezca increíble, la realidad es que los estudios de investigación sobre la efectividad de los opioides en cáncer es muy limitada, son pequeños, tienen poca potencia, presentan un alto riesgo de sesgo, escasean los ensayos controlados con placebo, y los realizados, a menudo han tenido un diseño cruzado, teniendo escasa relevancia clínica los resultados obtenidos^{3, 4}.

Hay pocos estudios sobre el uso de opioides en niños y adolescentes que reúnan los requisitos mínimos de calidad en las evidencias. Por eso, en esta población, la opción es extrapolar los datos de los adultos⁵, empezando con dosis bajas tituladas gradualmente para conseguir analgesia sin efectos adversos inaceptables en el niño.

Una revisión reciente de los opioides en el dolor por cáncer en adultos⁶, muestra que los opioides son capaces de proporcionar alivio del dolor a los 14 días en hasta el 90% de las personas con dolor severo. La reducción del dolor en un 30-50%, considerada estándar en los ensayos clínicos, puede suponer un riesgo de dolor significativo en estos pacientes, por lo que el objetivo debe ser reducir el dolor a niveles equivalentes a dolor leve o ningún dolor.

La mejor evidencia respalda el uso de morfina y fentanilo transdérmico, que como el resto de opioides, deben usarse con prudencia, atendiendo siempre al control de los efectos adversos comunes^{7, 8}.

El uso de los analgésicos utiliza como patrón la escalera analgésica de la OMS, que incluye opioides a partir del segundo escalón, y cuya aplicación en el dolor por cáncer muestra una alta efectividad. El segundo escalón, para dolores oncológicos leves a moderados, plantea el uso de un opioide débil (codeína, tramadol) acompañado o no de fármacos no opioides. Se cuestiona la utilidad de este paso en dolor oncológico no controlado por AINEs, ya que parece que inicialmente dosis bajas de un opioide potente pueden proporcionar un mejor alivio del dolor⁹.

El tercer escalón, incluye el uso de opioides potentes que constituyen la base del tratamiento del dolor moderado a intenso. Los fármacos de este escalón no presentan efecto techo y la dosis máxima viene dada por la aparición de efectos adversos. No hay diferencias significativas

en la efectividad de los distintos opioides potentes en el dolor severo por cáncer⁹. Como norma general, no deben asociarse opioides de segundo y tercer escalón, ya que no aumenta la eficacia pero sí la toxicidad, ni tampoco dos opioides potentes (excepto los rescates), ni un agonista/antagonista con otro agonista por el riesgo de desencadenar un síndrome de abstinencia.

La base de un buen manejo de los opioides es el conocimiento de su farmacología, que nos permitirá una correcta selección y uso del fármaco.

ELECCIÓN DE OPIOIDE

Existen numerosos principios activos, y aunque no se ha podido determinar la superioridad de ninguno de ellos en el cáncer, la práctica clínica señala que el más accesible, barato y que acumula más experiencia de uso, es la morfina¹⁰, aunque no por ello es el más prescrito. El consumo de morfina sigue estancado, habiendo crecido en nuestro país sólo un 27% en estos años, frente al 145% de aumento del conjunto de los opioides considerados opciones de segunda línea. En los últimos años, el gasto sanitario en opioides, ha estado encabezado por los «fentanilos orales transmucosos de acción rápida» y el fentanilo TD, y en último lugar la morfina, lo que nos hace pensar que no es la evidencia disponible, ni la experiencia en su uso, lo que determina el patrón de consumo, sino que pesan más criterios no científicos.

Algunas revisiones recientes^{6, 11-18}, examinan el uso de opioides (buprenorfina, codeína con o sin paracetamol, fentanilo, hidromorfona, metadona, morfina, oxicodona, tapentadol y tramadol con o sin paracetamol), administrados por diversas vías para tratar el dolor relacionado con cáncer de moderado a intenso en una variedad de tumores malignos. La morfina oral, el fentanilo transdérmico y la oxicodona^{12, 14, 18} informaron un buen resultado en el dolor por cáncer.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La vía recomendada para la administración de opioides es la vía oral, o si el paciente presenta dificultades para la deglución y en otros casos, la vía parenteral.

La vía de elección es la oral, con formulaciones de liberación inmediata o modificada, excepto en presencia de sintomatología severa por vómitos, obstrucción intestinal, disfagia o confusión; en el caso de insuficiente control del dolor que requiera un aumento rápido de la dosis; o en presencia de efectos adversos orales. En estos casos está indicada la vía transdérmica con parches de fentanilo o buprenorfina. En pacientes con dolor intenso que requiere alivio urgente, pueden utilizarse opioides vía parenteral, generalmente subcutánea (sc) o intravenosa (iv).

DOSIS INICIAL DE OPIOIDES

El médico debe considerar la exposición previa o no a opioides del paciente, y las posibles interacciones con los medicamentos actuales. El inicio en pacientes naïve debe hacerse con la dosis inicial de opioides de liberación inmediata que se precise, considerando posteriormente el uso de opioides de liberación prolongada en pacientes que tienen mal control del dolor con un opioide de liberación inmediata, o que requieren regularmente 4 o más dosis/día del mismo para controlar el dolor y mantener el estado funcional.

Un opioide oral de liberación inmediata (excepto fentanilo transmucoso), proporciona el pico máximo de analgesia a los 60-90 minutos, y el efecto se mantendrá alrededor de 4 horas (2-4 h) en pacientes con función hepática y renal normal. Este intervalo de dosis no debe alargarse, excepto en el paciente con función renal o hepática comprometida. Las dosis iniciales en sujetos sin tratamiento previo con opioides son de 5 mg cada 4 horas para morfina de liberación inmediata¹⁹. Es imprescindible reevaluar la dosis en las 24 horas para ajustar.

Se debe educar a los pacientes sobre el grado de alivio del dolor que deben esperar con cada dosis y cuándo es el momento de máxima eficacia analgésica, lo que les permitirá tener unas expectativas apropiadas en el manejo del dolor.

Hay dos razones por las que un opioide de liberación inmediata puede ser ineficaz. Que la dosis sea inadecuada, y en ese caso, si no hay toxicidad, se va incrementando hasta control del dolor. Otra causa de ineficacia puede ser un intervalo de dosificación demasiado largo, y aparece dolor por fallo al final de la dosis¹⁰.

La dosis de un opioide de acción prolongada se determina calculando la dosis total de opioide de liberación inmediata utilizado en un período de 24 horas, dividido por 2.

En un estudio analizando las dosis habituales de opioides en cáncer, se vio que la mayor parte de los pacientes (40%) recibió dosis bajas ≤ 50 mg/día de equivalentes de morfina oral, seguidos de rangos de dosis de 51 - 100 mg/día (28%), 101-200 mg/día (19%) y más de 200 mg/día (12%)²⁰.

Si un opioide de acción prolongada no controla el dolor, el paciente puede usar dosis adicionales de opioide de liberación inmediata durante el día y luego el médico ajustará el opioide de acción prolongada a la cantidad de analgésico total consumido.

Por razones de seguridad, antes de una titulación adicional, el paciente debe alcanzar el estado estacionario con la dosis actual de opioides, para lo que se precisan 4 o 5 vidas medias, que significan unas 20 horas para un opioide de liberación inmediata, y 2 a 3 días para un opioide de liberación prolongada.

La dosis de rescate estándar en dolor irruptivo para opioides de liberación inmediata tipo morfina se calcula como un 10%-20% del requerimiento total diario del opioide. Debe recomendarse a los pacientes el uso profiláctico de un opioide de liberación inmediata antes de actividades dolorosas.

USO DE OPIOIDES EN INSUFICIENCIA RENAL

La morfina y la codeína tienen metabolitos activos que son aclarados por vía renal, por lo que están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal. De hecho, la IR de cualquier grado, incluso la deshidratación, es el principal factor de riesgo para la toxicidad de la morfina. La metadona y el fentanilo que sufren eliminación fecal y no tiene metabolitos activos, se consideran seguros en pacientes con insuficiencia renal²¹.

Buprenorfina e hidromorfona pueden usarse con precaución en pacientes con compromiso de la función renal. En general, en pacientes con insuficiencia deben utilizarse dosis más bajas de opioides de liberación inmediata, y usarlos con intervalos de dosificación mayores (6-8 horas).

Efectos adversos de los opioides en el dolor por cáncer

Aunque los estudios existentes, en relación a la seguridad de los opioides en el paciente oncológico presentan pocas evidencias que permitan sacar conclusiones, su uso en este entorno es seguro para la mayoría de los pacientes.

En una de las últimas publicaciones, que incluye 9 revisiones sobre el uso de opioides en cáncer, se informa que la mayoría de los pacientes tratados presentarán efectos adversos, tolerables en la mayoría de los casos⁵. Aunque los informes sobre efectos adversos son deficientes, se constata retirada del tratamiento por efectos adversos para metadona (6%), morfina (7%), buprenorfina (12%), tapentadol (13%) y oxicodona (19%)⁵. Las tasas de mortalidad en personas que toman fentanilo fueron del 4%, y del 2% o menos en los consumidores de hidromorfona, metadona, tapentadol y tramadol⁵.

Los efectos secundarios comunes incluyen náuseas, estreñimiento y somnolencia leves al inicio de la dosis, y desarrollan tolerancia rápidamente, excepto al estreñimiento.

El manejo del estreñimiento incluye la prescripción de laxantes de forma rutinaria como profilaxis y tratamiento. No hay evidencia de mayor eficacia de ningún fármaco, utilizándose laxantes estimulantes como docusato o sen, aunque puede considerarse el uso de naloxona (con oxicodona), metilhaltrexona o naloxegol.

En caso de náuseas y vómitos (40%), aunque se desarrolla tolerancia rápidamente, puede recomendarse metoclopramida.

Debemos diferenciar la somnolencia leve al inicio del tratamiento, de la sedación persistente que puede preceder a la depresión respiratoria, y que obliga a reducir la dosis de opioide. Hay que evitar el uso simultáneo de opioides con benzodiacepinas y otros sedantes. Debe vigilarse y evitar la aparición de neuropatía inducida por opioides, controlando factores de riesgo. Es muy raro que la morfina oral provoque depresión respiratoria cuando se utiliza para neutralizar el dolor provocado por el cáncer.

Todos los pacientes con opioides crónicos desarrollarán dependencia física, pero en los pacientes oncológicos son raros los casos de adic-

ción yatrogénica²²; cuando un enfermo ya no precisa la morfina se suprime sin ningún problema de forma progresiva. Aunque la tolerancia a la morfina se desarrolla rápidamente, cuanto más largo es el tratamiento con morfina, menos importante es el fenómeno. Pero en enfermos de cáncer el riesgo de desarrollar un trastorno por mal uso de los opioides, debe ser valorado en pacientes que sobreviven al cáncer, y que pueden requerir tratamiento del dolor cronicado²³.

El uso crónico de opioides presenta mayor riesgo de endocrinopatías, depresión, deterioro cognitivo o trastornos por uso de sustancias. En algunas ocasiones se cometen errores en la dosificación de opioides que provocan un cuadro de pseudoadicción, debido a la ineficacia de la prescripción. Distinta es la situación de dolor oncológico en pacientes con antecedentes o presencia de trastorno por uso de opioides. En estos casos debemos considerar, entre otros factores, que la oxicodeona tiene mayor potencial de abuso que otros opioides, mientras que la buprenorfina tiene un potencial de abuso relativamente menor.

OPIOIDES DÉBILES

Los fármacos del segundo escalón analgésico de la OMS son opioides débiles: codeína, dihidrocodeína y tramadol, combinados o no con AINEs, aunque en recientes estudios, no se encontraron diferencias significativas entre AINEs solos y combinados con un opioide débil. Tampoco hay evidencias definitivas sobre la eficacia de los opioides débiles en el dolor por cáncer. En algún estudio²⁴ se ha valorado la efectividad analgésica de este escalón en un mes aproximadamente, lo que junto con el techo terapéutico de los opioides débiles ha llevado a proponer el uso temprano en este escalón de dosis bajas de opioides potentes como morfina, fentanilo o buprenorfina.

Codeína

La evidencia disponible indica que este alcaloide natural procedente del opio, es más efectivo que placebo en el dolor oncológico, pero con mayor riesgo de estreñimiento, náuseas, vómitos¹⁶. La codeína no tiene propiedades analgésicas hasta que se metaboliza a morfina (2-10%), principalmente a través de CYP2D6. En metabolizadores lentos, es esencialmente ineficaz, mientras que en los metabolizadores ultrarrápidos, es potencialmente tóxica. Aunque su eficacia analgésica es baja,

tiene un importante efecto sinérgico con fármacos no opioides, como el paracetamol, aumentado también la duración de la analgesia²⁵.

Tramadol

Es un analgésico dual que actúa como agonista opioide μ , e inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina²⁶. Está disponible en distintas formulaciones, tanto de liberación inmediata como mantenida, y en soluciones para administración parenteral. Tiene una biodisponibilidad del 87-95%, y se elimina principalmente por vía renal. La vida media es aproximadamente de 6 horas. Procesos de O-desmetilación catalizados por citocromos dan lugar al principal metabolito analgésico, y los polimorfismos del CYP son responsables de la amplia variabilidad en las propiedades farmacocinéticas del tramadol. Su eficacia analgésica mejora combinado con AINEs. El riesgo de depresión respiratoria y de estreñimiento es muy inferior al de dosis equianalgésicas de opioides potentes, con un potencial de abuso muy bajo²⁷. Debe recordarse su capacidad de provocar hipoglucemia, y en pacientes tratados con antidepresivos ISRS, el riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico.

OPIOIDES POTENTES

No hay evidencia concluyente de que opioides potentes como fentanilo, metadona, oxycodona o hidromorfona^{14, 28, 29} sean superiores en eficacia a la morfina. Con demasiada frecuencia, se comete el error de concluir que los opioides son ineficaces después de probar un solo principio activo o se interpreta mal la solicitud de medicación adicional por parte de un paciente que no responde a dosis normalmente efectivas para otros pacientes.

Morfina

En el dolor por cáncer de moderado a intenso, el opioide de primera elección debería ser la morfina por vía oral, al menos mientras se mantenga su no inferioridad²².

La morfina, el fármaco más antiguo del grupo de los opioides, ha estado disponible durante siglos, y aún se sigue considerando el estándar oro. La morfina oral se recomendó en el tratamiento del dolor por cán-

cer por primera vez en Inglaterra en la década de los 90. Tras la publicación de las directrices de la OMS, la administración oral de morfina cada cuatro horas se convirtió en la pauta para el dolor oncológico de moderado a intenso³⁰, apareciendo unos años más tarde la morfina en comprimidos de liberación modificada para administrarse cada 12 horas. Su amplia gama de formulaciones y dosis permite una gran flexibilidad en el manejo del dolor intenso.

La revisión Cochrane publicada en 2016 sobre el uso de morfina en el dolor por cáncer recoge 62 estudios con 4.241 pacientes, pero presenta evidencias de baja calidad. Más del 90% de los participantes informaron «dolor no peor que leve» o alivio del dolor en un corto periodo de tiempo, con dosis de morfina de 100 a 250 mg/día, y con analgesia similar para las formulaciones de liberación inmediata y retardada¹⁸. Los efectos adversos fueron frecuentes y predecibles, obligando a retirar el tratamiento en un 5% de los casos. Aunque esta revisión no cambie la práctica, proporciona soporte para la práctica actual.

La morfina por vía oral presenta una biodisponibilidad del 20-30%, con una marcada variabilidad individual. El metabolismo hepático, da lugar al metabolito morfina-6-glucurónido, responsable de la toxicidad en caso de insuficiencia renal.

Presenta una gran variedad de formulaciones, permitiendo la administración oral, rectal, intravenosa, subcutánea, epidural e intratecal.

Las morfinas de liberación rápida orales se administran cada 4 horas, inician su efecto a los 30 minutos, alcanzando un pico plasmático una hora más tarde. La formulación de liberación retardada tiene un pico plasmático a las 3-6 horas, y se administra cada 12 horas. También existen preparados que permiten una administración cada 24 horas³¹.

No hay dosis estándar de morfina para el tratamiento del dolor oncológico, la dosis correcta es la que controla el dolor con efectos secundarios tolerables.

Cuando se administra morfina de liberación retardada, el paciente debe disponer de morfina de liberación rápida para uso a demanda como rescate, que se corresponde con el 10-20% de la dosis total de 24 horas. Si el paciente necesita más de dos tomas de rescate al día, se debe ajustar la dosis de morfina de liberación modificada.

En distintas revisiones se informa de rangos muy amplios de dosis de morfina, y que sólo un pequeño porcentaje de pacientes no puede tolerar la morfina oral.

Fentanilo

Es un opioide sintético, agonista μ , unas 80 veces más potente que la morfina, de inicio de acción rápido y de corta duración. Tiene una gran importancia en el tratamiento del dolor oncológico, a partir de la introducción de presentaciones de uso transdérmico, transmucoso e intranasal. Revisando las guías de práctica clínica, en algunas se recomienda como una de las opciones de primera línea en dolor oncológico, mientras que en otras sólo se recomienda como alternativa a la morfina en caso de dificultades para la deglución. El impacto económico de utilizar fentanilo transmucoso vs morfina de liberación inmediata es considerable y podría no estar justificado. Debe informarse a los pacientes sobre el desecho de los parches de fentanilo, y que el efecto se mantiene más de 24 horas tras la retirada del mismo.

El fentanilo no precisa ajuste en insuficiencia renal, y produce significativamente menos estreñimiento que la morfina y mejor adherencia al tratamiento⁸.

Como rescate puede utilizarse morfina de liberación rápida o fentanilo transmucoso. Las nuevas presentaciones comercializadas de fentanilo transmucosa bucal o intranasal, han supuesto un avance en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico, por su inicio rápido de acción y una duración de acción corta. Tener en cuenta que la dosis de rescate con fentanilo sublingual, transmucoso o intranasal, es independiente de la dosis total, por lo que hay que titularla.

Conviene recordar que son presentaciones con distintas cinéticas, por lo que no son intercambiables, y si se sustituyen hay que calcular de nuevo la dosis.

Cuando se necesitan más dosis de rescate el tercer día de parche que el primero o el segundo día, debería cambiarse el parche cada 48 h, mientras que si la necesidad de rescate se reparte a lo largo de todo el periodo de 72 h, se debería aumentar la dosis de fentanilo basal.

Buprenorfina

Fármaco agonista parcial sobre receptores μ y antagonista κ y δ .

Una revisión Cochrane de 2015¹⁵ aunque con estudios de baja calidad, no encontró pruebas suficientes para hacer de la buprenorfina una opción de primera línea, y parece razonable considerarla como una opción de cuarta línea.

Se administra por vía transdérmica, presenta una difícil titulación, y tiene una eficacia variable e impredecible. Es un fármaco con techo terapéutico y que se excreta por heces, por lo que puede utilizarse en insuficiencia renal y hemodiálisis, así como en ancianos sin ajuste de dosis. En comparación con morfina oral produce menos estreñimiento y náuseas, y aunque la depresión respiratoria parece menos probable que con los agonistas puros, no puede descartarse. Los rescates con este opioide deben hacerse con buprenorfina sublingual.

Debe tenerse en cuenta que por su propiedad de agonismo parcial, puede precipitar un síndrome de abstinencia y dolor en pacientes dependientes a otros opioides.

Oxicodona

Es un opioide de primera línea en el tratamiento del dolor por cáncer³². Ofrece niveles similares de alivio del dolor y eventos adversos que otros opioides potentes, incluida la morfina. Se ha descrito menor frecuencia de alucinaciones que con la morfina, pero en la rotación con otro opioide pueden aparecer síndromes de abstinencia más intensos¹⁴. Su potencial de adicción se relaciona con la liberación bifásica que presentan los comprimidos de liberación prolongada; una liberación inicial rápida de un tercio de la dosis produce una analgesia rápida (10-20 min), seguida de una liberación más lenta con 12 horas de duración.

La formulación que combina oxicodona con naloxona (80/40 mg/día) es efectiva y bien tolerada³³, aunque no se logró prescindir del tratamiento laxante de rescate en un elevado número de pacientes.

Metadona

Se trata de un opioide sintético que actúa como agonista μ y δ , y también como antagonista NMDA, e inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, lo que le hace útil en la neuropatía inducida por opioides, en hiperalgesia y en dolor neuropático. Tiene una biodisponibilidad oral mayor del 80%, y una gran unión a proteínas plasmáticas, con una vida media muy larga e impredecible, de gran variabilidad individual (hasta 120 horas). Se metaboliza en hígado, y se elimina por vía intestinal y renal, pero la insuficiencia renal y hepática no altera su aclaramiento, por lo que puede utilizarse en esas situaciones. Puede provocar arritmias (QT prolongado) potencialmente fatales y más somnolencia que la morfina en pacientes con cáncer¹³.

La metadona oral es un fármaco muy útil en la rotación de opioides para el dolor que no responde, o cuando la acumulación de metabolitos activos es la causa sospechada de efectos secundarios severos. Pero este fármaco requiere experiencia en su manejo. No pueden marcarse pautas de dosificación, sino que hay que titular en cada persona, iniciando el tratamiento con dosis inferiores a las equianalgésicas, e ir ajustando lentamente hasta conseguir niveles plasmáticos estables, nunca antes de una semana.

Tapentadol

Opioide potente con doble mecanismo de acción, agonista μ , e inhibidor de la recaptación de noradrenalina. Su eficacia se ha corroborado en ensayos clínicos con tapentadol en forma de comprimidos de liberación prolongada en situaciones de dolor crónico no oncológico nociceptivo y neuropático, así como en dolor crónico relacionado con tumores malignos³⁴.

CONCLUSIONES

Dada la escasez de evidencia de certeza moderada o alta sobre los opioides en el dolor por cáncer, no se pueden sacar conclusiones firmes acerca de su efectividad o seguridad de unos frente a otros. No obstante, los opioides siguen siendo la base del tratamiento del dolor intenso relacionado con el cáncer, presentando una eficacia demostrada y suficiente seguridad incluso en comparación con otros analgésicos.

Entre las numerosas recomendaciones para llevar a cabo una práctica segura con el manejo de opioides, se incluye la individualización del tratamiento, que debe ser pautado, preferentemente por vía oral, e informado al paciente.

Recordar que los distintos pacientes responden de manera diferente a los opioides, capacidad de respuesta que puede estar mediada genéticamente.

No se puede olvidar prevenir, vigilar y tratar los efectos secundarios, valorando el riesgo de adicción en algunas situaciones, así como pautar los rescates para el dolor irruptivo o situaciones que puedan generar dolor.

Debe promoverse una buena comunicación y formación a los enfermos y cuidadores, involucrándolos en el control del tratamiento. Asimismo, debe mejorar la formación de los profesionales sanitarios en el manejo de opioides, lo que redundará en beneficio de los pacientes.

Bibliografía

1. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet*. 1999 May 15;353 (9165):1695-700.
2. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten EA, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1070-1090.
3. Fornasari D, Allegri M, Gerboni S, Fanelli G. A “novel” association to treat pain: tramadol/dexketoprofen. The first drug of a “new pharmacological class”. *Acta Biomed*. 2017 Apr 28;88(1):17-24.
4. Franklin GM, Fulton-Kehoe D, Turner JA, Sullivan MD, Wickizer TM. Changes in opioid prescribing for chronic pain in Washington State. *J Am Board Fam Med*. 2013 Jul-Aug;26(4):394-400.
5. Wiffen PJ^b, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 6;7:CD012592.

6. Wiffen PJ^a, Cooper TE, Anderson AK, Gray AL, Grégoire MC, Ljungman G, Zernikow B. Opioids for cancer-related pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 19;7:CD012564.
7. Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD003868. DOI: 10.1002/14651858.CD003868.pub4.
8. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD010270. DOI: 10.1002/14651858.CD010270.pub2.
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, *et al*. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012; 13:e58-e68.
10. Swift A. Opioids in palliative care: the NICE guidance. *Nurs Times*. 2012 Nov 6-12;108(45):16-9.
11. Bao YJ, Hou W, Kong XY, Yang L, Xia J, Hua BJ, Knaggs R. Hydro-morphone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 11;10:CD011108. Review.
12. Hadley G, Derry S, Moore RA, Wiffen PJ. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 5;(10):CD010270. Review.
13. Nicholson AB, Watson GR, Derry S, Wiffen PJ. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 8;2:CD003971. Review.
14. Schmidt-Hansen M^a, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Oxycodone for cancer-related pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 27;(2):CD003870.
15. Schmidt-Hansen M^b, Bromham N, Taubert M, Arnold S, Hilgart JS. Buprenorphine for treating cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 31;(3):CD009596.
16. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S, Straube S. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 19;(9):CD006601.

- 17.** Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 25;(9):CD011460.
- 18.** Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 22;4:CD003868.
- 19.** Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, *et al.* Low morphine doses in opioid-naïve cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31:242-247.
- 20.** Zin CS, Chen LC, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain.* 2014 Oct;18(9):1343-51.
- 21.** Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28:497-504.
- 22.** Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J, Penman D, Piasetsky S, Schmale AM, Henrichs M, Carnicke Jr CL. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-757.
- 23.** National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer Pain. Version 2.2016. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf.
- 24.** Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, *et al.* A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 59:850-856, 1987.
- 25.** Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD001547.
- 26.** Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:879-923.
- 27.** Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, Geller A, Senay EC, Woody GE, *et al.* Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system, 1994-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14: 851-9.
- 28.** Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, Villari P, Ficorella C, Gebbia V, Riina S, Casuccio A, Mangione S. Sustained-re-

lease oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain*. 2008 Nov;12(8):1040-6.

29. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. *BMJ Clin Evid*. 2008 Jul 31;2008. pii: 2408. Review.

30. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneve. 1986. *Anesthesia & Analgesia*. 1988; 67:115-116.

31. Ridgway D1, Sopata M, Burneckis A, Jespersen L, Andersen C. Clinical efficacy and safety of once-daily dosing of a novel, prolonged-release oral morphine tablet compared with twice-daily dosing of a standard controlled-release morphine tablet in patients with cancer pain: a randomized, double-blind, exploratory crossover study. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Apr;39(4):712-20.

32. Caraceni A, Hanks GW, 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 Oncology* 2012;13:e58-68.

33. Ahmedzai SH, Friedemann N, Bar-Sela G, Bjorn B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/haloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliative Medicine* 2012;26(1):50-60.

34. Ficha Técnica Palexia retard®

REHABILITACIÓN Y TRATAMIENTO OPIOIDEO EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO DE LA EVIDENCIA A LA PRÁCTICA CLÍNICA INDIVIDUALIZADA

Xoán Miguéns Vázquez.

Jefe de Rehabilitación del Área de Gestión Integrada de Ourense, Verín y O Barco de Valdeorras. Profesor Asociado de la Universidad de A Coruña

La ingente cantidad de información disponible, su accesibilidad y el interés científico de los profesionales médicos por mejorar el abordaje de los pacientes genera una gran avidez por información actualizada que posibilite un control óptimo de los problemas clínicos que manejamos, en este caso, en el campo del dolor.

No cabe duda que la medicina basada en la evidencia (MBE) representa una herramienta fundamental a la hora de proceder y de tomar decisiones clínicas en la práctica diaria de nuestra profesión, pero no debemos olvidar que sus fundamentos y la forma de realizar el análisis y dar peso a cada estudio resultan de un consenso pensado fundamentalmente para tratamientos farmacológicos, dejando en una situación de cierta desventaja a tratamientos no farmacológicos en los que el cegado no es posible por diferentes motivos¹: éticos (en procedimientos quirúrgicos), técnicos (tratamientos manuales), fisiológicos (técnicas con estímulo cutáneo), etc. Tampoco debemos olvidar el sesgo de publicación hacia resultados positivos quedando en la llamada literatura gris aquellos estudios en los que los resultados han sido desfavorables. A modo de ejemplo, Turner *et al.*² analizaron esta situación en relación con los fármacos antidepresivos con un balance

favorable hacia estudios publicados con resultados positivos del 97% frente al 12% de los estudios publicados con resultados negativos. Este sesgo se traslada al metanálisis si este se construye únicamente con lo publicado y no con todos los ensayos realizados sean publicados o no. De igual modo, y puesto que los metanálisis se nutren fundamentalmente de ECAs, ofrecerán respuesta en función de la disponibilidad y calidad de los estudios localizados en la búsqueda bibliográfica. De modo anecdótico, Smith & Pell³ publicaron una revisión sistemática que pretendía conocer la evidencia disponible a partir de ECAs en la utilidad del paracaídas para prevenir muerte y politraumatismo en relación con accidentes relacionados con la acción de la fuerza de la gravedad. La razonable carencia de ECAs lleva a los autores a concluir la ausencia de evidencia de calidad que soporte la eficacia del paracaídas cuya utilización es puramente observacional y convoca a los fervientes defensores de la evidencia a partir de ECAs en constituir un grupo control placebo para generar evidencia de alta calidad. Más allá de la mera anécdota de este artículo de «ciencia pop», los autores ponen en relevancia que la ausencia de evidencia no implica ausencia de eficacia y que una actuación puede ser eficaz a pesar de que su eficacia no pueda ser avalada mediante ECAs.

Yeh *et al.*⁴ dan un paso más y desarrollan un ECA para evaluar la eficacia del paracaídas en la prevención de muerte y politraumatismo en personas que saltan desde un avión. Sus sorprendentes resultados con la ausencia de diferencias entre grupo activo y grupo control placebo se justifican porque ambos grupos saltan desde un avión en tierra. Los autores quieren, de este modo, llamar la atención sobre la exposición de riesgo de los individuos, puesto que en su diseño no han incluido el evento de alto riesgo requerido para evaluar la eficacia y obtener diferencias entre ambos grupos, es decir, salto desde un avión en vuelo de altura. De igual modo, los pacientes incluidos en un ECA que evalúe la eficacia de un tratamiento, deben ajustarse a los criterios de inclusión y a las condiciones (ideales) plasmadas, con frecuencia alejadas de la realidad asistencial cotidiana. Pacientes con otras situaciones clínicas tales como edad avanzada, comorbilidad, polifarmacia, a menudo son excluidos en el diseño de un ECA y, por tanto, individuos de otro perfil de riesgo no forman parte de los contenidos que luego soportan la evidencia científica disponible.

Por todos estos motivos, nuestro conocimiento no debe limitarse a estudiar los resultados de metanálisis, revisiones sistemáticas y ECAs,

sino que debe considerar estudios observacionales, recomendaciones de expertos, Guías de Práctica Clínica y otros diseños, como series de casos en enfermedades raras o el diseño N-of-1 en pacientes con tipologías concretas muy lejanas del paciente elegido para formar parte de un ECA.

EVIDENCIA EN REHABILITACIÓN: aportaciones de metanálisis y revisiones sistemáticas

En un escenario de dificultad para alcanzar la máxima evidencia, se desarrolla la investigación de muchas de las técnicas empleadas en medicina física y rehabilitación, en las que el cegado de una técnica manual resulta imposible y, por tanto, nunca será posible diseñar un ensayo clínico aleatorizado con grupo control placebo, y nunca se alcanzará la más alta evidencia acorde a los postulados de la MBE. No obstante, esto no quiere decir que los tratamientos empleados en rehabilitación sean ineficaces, sino que las técnicas de medicina física deben ser evaluadas en su justa medida y que un ECA no será la mejor opción de evaluación. Aún en este difícil contexto, comenzaremos por analizar qué nos ofrece la MBE respecto al abordaje del dolor desde la perspectiva del médico rehabilitador. Llegados a este punto, se plantea buscar respuesta a las siguientes preguntas: ¿es eficaz la analgesia opioidea para el tratamiento del dolor crónico no oncológico?, ¿se utilizan dosis altas en esta indicación?, ¿disponemos de estrategias terapéuticas que permitan reducir las dosis utilizadas?

La primera cuestión resulta tan evidente como oportuna, dado que si la respuesta no fuese favorable, carecería de sentido continuar planteando su utilización. A la pregunta: **¿resulta efectiva la analgesia opioidea en la reducción del dolor en adultos con dolor crónico no oncológico?**, el metanálisis de Meske *et al.*⁵ nos ofrece la respuesta; los resultados indican que hay una amplia evidencia que da soporte a la eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor crónico de al menos 3 meses de duración.

Una vez confirmada su efectividad, sería el momento de plantear si se requieren altas dosis en su manejo habitual. Nuevamente, para la pregunta: **¿se utilizan dosis altas en esta indicación?**, disponemos de la revisión Cochrane publicada por Jackson *et al.*⁶, nos informa de que el uso de altas dosis parece ser excepcional.

Nos encontramos con un tratamiento eficaz que no requiere altas dosis por norma general, con todo, podría preocuparnos su repercusión en ese paciente anciano complejo, pluripatológico, multimedicado, que no aparece reflejado en ningún ECA. Una estrategia plausible sería asociar otros tratamientos que resultasen eficaces en el tratamiento del dolor y posibilitasen emplear dosis bajas o disminuir las necesidades analgésicas. Surge una nueva pregunta: ***¿disponemos de estrategias terapéuticas que permitan reducir las dosis utilizadas?***, nuevamente, la Biblioteca Cochrane⁷ dispone esta información afirmando que, un programa de rehabilitación ambulatoria intensivo de 3 semanas de duración ha demostrado importantes disminuciones en las necesidades analgésicas particularmente en el consumo de opioides.

Las respuestas a estas tres primeras preguntas muestran un panorama en el que la utilización de opioides es eficaz, no requiere altas dosis, y si asociamos rehabilitación las necesidades analgésicas, serán menores obteniendo un beneficio funcional adicional. El abordaje del dolor crónico no oncológico, por tanto, debe conjugar analgesia y rehabilitación, algo evidentemente muy familiar en las consultas de rehabilitación, y que todo especialista en rehabilitación puede corroborar gracias a su práctica clínica diaria en la que el dolor representa ser la causa más frecuente de consulta en los servicios de rehabilitación. Los datos de la encuesta nacional realizada por el Grupo de Estudio, Trabajo e Investigación del Dolor Crónico en Rehabilitación (GETIDOR), de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF) así lo indican, con cifras aplastantes en las que el dolor representaba el 85% de los motivos de consulta a los servicios de Rehabilitación. En la mente del especialista en rehabilitación, el impacto funcional cobra especial relevancia y protagonismo; y las actuaciones indicadas tienen la finalidad de romper el círculo vicioso de la inercia del dolor descrito por Cibeira⁸, en el que el dolor genera impacto funcional, y la pérdida de función genera dolor perpetuando la situación. Herramientas tan eficaces en la recuperación de la función, como la cinesiterapia o el ejercicio terapéutico, verán mermadas sus posibilidades si el dolor no es adecuadamente controlado y, a su vez, el control del dolor debe ser aprovechado para mejorar la función que se acompañará de una reducción del dolor y de las necesidades de analgesia. Este proceder ocasionará también un mejor perfil sociolaboral, tal y como han publicado Gebauer *et al.*⁹

APORTACIONES DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Dolor severo requiere analgesia potente, afirmación que directamente conduce a cierta controversia si centramos nuestra atención en pacientes de edad, en los que la prescripción de opioides se ha ido incrementando; conforme los fenómenos deletéreos asociados al envejecimiento se van desarrollando, la salud osteoarticular se va deteriorando y el dolor poco a poco va ocupando un lugar preponderante no deseable. Nuestra realidad asistencial nos enfrenta, de forma más o menos importante, (dependiendo de las diferencias poblacionales) al fenómeno del envejecimiento que de forma progresiva ocupa nuestras consultas con pacientes complejos, pluripatológicos, multimedicados, que nunca formarían parte de un ECA. Esta situación ya es cotidiana, pero ***¿cuántos pacientes se alejan del paciente incluido en ECA?, ¿representan un volumen importante o resultan ser la excepción en nuestras consultas?*** La respuesta a estas preguntas difícilmente será proveniente de metanálisis o de ECAs, probablemente estudios epidemiológicos contengan información necesaria para responder a estas y otras cuestiones.

La situación es compleja y las respuestas heterogéneas. Stompor *et al.*¹⁰ han concluido que el dolor crónico, particularmente con componente neuropático, presenta una mayor prevalencia de la esperada en pacientes de edad, que éste afecta al estado de ánimo especialmente en el caso de dolor intenso. Para hacer frente a este dolor prevalente y severo, Ashaye *et al.*¹¹ confirman la práctica habitual de analgesia opioidea en dolor crónico no oncológico, que intuyen sobreindicados, frente a Meisinger *et al.*¹², que concluyen que el componente neuropático no está adecuadamente tratado en pacientes de edad, puesto que en su mayoría, han sido tratados de forma aislada con AINES. Seguramente, aun analizando la misma cuestión «tratamiento analgésico del dolor crónico en población anciana», diferentes enfoques, diferentes poblaciones, diferentes contextos, diferentes médicos, expliquen la heterogeneidad publicada. No obstante, sí nos ofrecen una respuesta común: el dolor crónico es prevalente en población anciana, su tratamiento no es óptimo y parece alejarse de lo aconsejado en la MBE. El contraste epidemiológico nos acerca a la realidad cotidiana y señala la necesidad de mejorar nuestro proceder.

ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS CENTRADOS EN PROCESOS CONCRETOS

Efectivamente, hasta ahora hemos analizado la información ofrecida por los metanálisis y la realidad asistencial plasmada en los estudios epidemiológicos, y hemos podido comprobar que existe disparidad entre la MBE y la realidad asistencial, mostrando pautas terapéuticas subóptimas. Parece oportuno plantear cómo mejorar nuestro proceder, ***¿es posible obtener información más acorde a nuestra práctica clínica particular que posibilite una mejora adicional?***

En algunos ECAs, podemos encontrar información útil para el tratamiento de procesos específicos que surgen en el día a día, como es el caso de la eficacia y seguridad del tapentadol en la gonalgia artrósica¹³, que podemos completar con el estudio ENDARE (Estudio epidemiológico sobre las características Neuropáticas del Dolor por Artrosis de Rodilla en España)¹⁴, en el que Oteo *et al.* evidenciaron la existencia de «*un posible componente neuropático en al menos el 33,3% de pacientes diagnosticados de dolor crónico (> 3 meses) por artrosis de rodilla y afectación radiológica > 2 en la escala de K&L, que corresponde al 29,4% de rodillas evaluadas*»; introduciendo un cambio en el concepto de gonalgia artrósica, considerado paradigmático de dolor mecánico puro. Debemos considerar además, que el componente inflamatorio también presente en la gonalgia artrósica interviene activamente en el fenómeno de sensibilización central¹⁵. Aunando información, en el caso de la gonalgia artrósica, resulta conveniente analgesia acorde a intensidad del dolor, considerar características neuropáticas y componente inflamatorio, además de actuaciones rehabilitadoras dirigidas al impacto funcional.

Combinando información proveniente de metanálisis con estudios epidemiológicos, y los resultados de ECAs que analicen el proceso al que nos enfrentamos, será posible un mejor abordaje, fruto de un conocimiento más preciso de lo que es recomendable hacer, de la realidad a la que nos enfrentamos, y de la eficacia del proceso concreto que atendemos. De modo que los resultados de ECAs recientes y/o no incluidos en metanálisis, permiten conocer opciones eficaces novedosas o perfilar con mayor precisión el tratamiento de un paciente concreto, siempre y cuando, este se ajuste a los criterios de selección del ensayo.

GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA PRIMER PASO HACIA LA MEDICINA INDIVIDUALIZADA

Aún después de todo lo desarrollado en este capítulo, una pregunta sigue pendiente: ***¿qué hacer ante el paciente que no se ajusta a los criterios de metanálisis, o no se encuadra en los ECAs disponibles por tratarse de una situación clínica concreta o poco frecuente?, ¿qué hacer con el dolor crónico en el anciano pluripatológico y polimedicado?***

Una estrategia de actuación ya ha sido abordada en este capítulo, asociar técnicas que permitan reducir la dosis necesaria y, por consiguiente, mejorar su perfil de tolerabilidad, idea que goza del aval de la medicina basada en la evidencia y que debe formar parte siempre de la estrategia terapéutica frente al dolor crónico. Así también lo reflejan, en su mayoría, las GPCs en su búsqueda por ofertar información para alcanzar una mejor práctica asistencial, desempeñan un rol fundamental y especialmente relevante. El contenido de las guías indica el modo más adecuado de proceder en base a la información científica disponible ofreciendo una actuación protocolizada.

La mayor parte de las GPCs consideran medidas higiénico-dietéticas la base del tratamiento de las dolencias musculoesqueléticas, medidas que incluyen control del peso corporal, medidas ergonómicas y práctica regular de ejercicio. Tras ellas, en un primer escalón de actuación, se indican a la par analgesia y técnicas de medicina física y fisioterapia^{16, 17}.

Algunos autores¹⁸, a la hora de exponer el abordaje del paciente anciano y haciéndose eco de la necesidad de dar una respuesta acorde a la situación del paciente concreto, indican la necesidad de desarrollar una medicina individualizada personalizada¹⁹, destacando la búsqueda de respuesta adecuada para el paciente que no es posible encuadrar en los estudios ni la evidencia disponible.

En esta línea de actuación individualizada, Peter & Watson²⁰, en su artículo exponen diferentes experiencias en la utilización de analgesia opiodea en diferentes casos de dolor crónico no oncológico de difícil encuadre en la evidencia clínica disponible tanto por indicación (miembro fantasma, SDRC, cefalea en racimos, cirugía vascular de bypass, neuralgia glosofaríngea, etc.) como por eficacia a largo plazo. Con un razonamiento muy

original exponen la necesidad de aunar diferentes perspectivas para una adecuada valoración del todo; es decir, unir la información aportada por metanálisis, estudios epidemiológicos, GPCs, así como series de casos u otras publicaciones que ofrezcan información para afrontar el reto individualizado de cada caso. A modo de conclusión, los autores ofrecen una serie de recomendaciones entre las que destacan el valor inestimable de la historia clínica, la conveniencia de recabar consentimiento informado y pacto terapéutico, realizar una previsión de retirada, manejo experto a dosis altas y evitar asociaciones con hipnóticos. Consejos de utilidad a incorporar en nuestra práctica clínica habitual.

OTRAS OPCIONES PARA UNA MEDICINA INDIVIDUALIZADA: N-of-1 y DCE

Han surgido modalidades de estudios destinadas a aportar información que ofrezca rigor a las actualizaciones personalizadas que propugna el concepto de medicina individualizada. El diseño N-of-1 permite realizar una actuación cruzada con periodo de lavado en un solo paciente con la finalidad de obtener la mejor actuación en base a eficacia y seguridad en el paciente concreto que es analizado. Sus principales ventajas son: estudio del paciente real con sus comorbilidades y polifarmacia acorde a práctica clínica real, no existen factores de confusión ya que cada paciente actúa como su propio control, posibilita cruzamiento múltiple, posibilita una decisión clínica individualizada²¹. Además, puesto que el procedimiento randomiza el orden de las intervenciones, incorpora estrategias frente al efecto *carryover*, bien diseñado y bien desarrollado ofrece la opción de un análisis conjunto de varios estudios N-of-1. Su diana ideal serían intervenciones de vida media corta en procesos crónicos estables. Quizás sorprenda este planteamiento y seguramente consideremos que se trata de algo sumamente excepcional, no obstante, en dolor crónico este planteamiento ha sido publicado con cifras de 116 ensayos, en el caso del dolor neuropático 73 ensayos, 56 ensayos en artrosis y 51 en gonalgia artrósica²². Esta modalidad de estudio va ganando terreno en la literatura y puede ofrecernos respuesta a ese paciente complejo, o bien constituir la herramienta para saber qué hacer finalmente en ese caso.

Por último, los diseños del tipo *Discrete Choice Experiment*²³, pretenden analizar las preferencias de los pacientes estudiados, así como el impacto de éstas, tanto en sus consecuencias como en la motivación de la elec-

ción por parte del paciente. En concreto, en el estudio referenciado se analizan dos muestras de pacientes afectos de las principales causas de dolor crónico no oncológico tales como artritis, algias axiales cervicales y lumbares o migrañas. El análisis se centra en secundarismos, riesgo de adicción, interferencias con el nivel del dolor, además de las preferencias expresadas por los individuos de ambas muestras. Se evalúa fundamentalmente el valor de la opción elegida y las consecuencias del mismo.

CONCLUSIONES

En la actualidad, el médico que atienda a pacientes con dolor se encuentra en una situación de ingente cantidad de información que debe conocer, analizar y sopesar, para dar una respuesta, a poder ser individualizada, al paciente que atiende.

Parece razonable iniciar tratamiento que combine analgesia y técnicas de rehabilitación, ambas avaladas por la medicina basada en la evidencia. La historia clínica continúa siendo el elemento fundamental en el abordaje del paciente con dolor, así como resulta conveniente establecer un pacto terapéutico con el paciente y dejar constancia mediante consentimiento informado del tratamiento elegido y de sus posibles riesgos.

La analgesia opioidea se perfila como un arma terapéutica segura y eficaz. En población anciana parece razonable empezar por dosis bajas acordes a la intensidad del dolor e incrementar lentamente las dosis hasta conseguir el efecto analgésico acordado. Un conocimiento y un manejo experto facilitan mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes con dolor, sin olvidar la mejora en el impacto funcional.

En la elección de las actuaciones se deberán contemplar las características individuales de cada paciente con el fin de seleccionar la opción que mejor se adapte a sus circunstancias y su perfil. Deben considerarse también las preferencias del paciente, así como su motivación. En la literatura médica existen varias opciones de posible utilidad para afinar nuestras actuaciones. Más allá de la MBE están otros diseños que podemos aprovechar para aplicar a un caso concreto.

La relación cíclica de potenciación entre dolor e impacto funcional debe ser abordada al mismo tiempo con intervenciones que mejoren el dolor y la funcionalidad.

Bibliografía

1. Rita Tomas & Joseph Massaro, Blinding. En: Felipe Fregni & Ben MW Illigens. Critical Thinking in Clinical Research. Ed. Oxford University Press 2018. New York. pp: 105-128.
2. Turner *et al.* Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. N Eng J Med 2008, 358(3):252-260.
3. Gordon C S Smith, Jill P Pell. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials. BMJ 2003;327:1459–61.
4. Yeh *et al.* Parachute use to prevent death and major trauma when jumping from aircraft: randomized controlled trial BMJ. 2018;363:k5094, doi:10.1136/bmj.k5094.
5. Meske *et al.* Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials. Journal of Pain Research 2018;11 923–934.
6. Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG, Straube S. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 10. Art. No.: CD012299.DOI: 10.1002/14651858.CD012299.pub2.
7. Chiara ARIENTI. Are there effective interventions for reducing the use of prescribed opioids in adults with chronic non-cancer pain? A Cochrane review summary with commentary. J Rehabil Med 2019;51:719-720.
8. Ciberia JB. Dolor y Rehabilitación. En: Miranda Mayordomo JL. Rehabilitación Médica. Ed Grupo Aula Médica, Madrid 2004. pp:463-472.
9. Gebauer *et al.* Disability Benefits and Change in Prescription Opioid Dose. POPULATION HEALTH MANAGEMENT Volume 00, Number 00, 2019.
10. Stompor *et al.* Prevalence of chronic pain, particularly with neuro-pathic component, and its effect on overall functioning of elderly patients. Med Sci Monit, 2019;25:2695-2701.

11. Ashaye et al. Opioid prescribing for chronic musculoskeletal pain in UK primary care: results from a cohort analysis of the COPERS Trial. *BMJ*. 2018 Jun 6;8(6):e019491.doi: 10.1136/bmjopen-2017-019491.
12. Meisinger et al. Neuropathic pain is not adequately treated in the older general population: results from the KORA F4 survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018. PMID: 29797371
13. Lange B, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release formulation in the treatment of elderly patients with moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a pooled analysis of two double-blind, randomized, placebo-, and active-controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2018. PMID: 30200781
14. Oteo-Álvaro Á, Ruiz-Ibán MA, Miguens X, Stern A, Villoria J, Sánchez-Magro I. High Prevalence of Neuropathic Pain Features in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Pract*. 2015 Sep;15(7):618-26. doi: 10.1111/papr.12220. Epub 2014 Apr 21. PMID: 24750662
15. Hochman J.R. Gagliese L. Davis A.M. Hawker G.A. Neuropathic Pain symptoms in a community knee OA Cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):647-54.
16. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Reumatología. <https://www.ser.es/espoguia/>
17. <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=csg,cg,mpg,ph,s-g,sc&title=pain>
18. O'Brien MDC, Wand APF, Draper B. The use of opioids for chronic non-cancer pain in older Australians. *Australas J Ageing*. 2019;00:1-4. <https://doi.org/10.1111/ajag.12645>
19. Center for Population Health. NSW Clinical Guidelines: Treatment of Opioid Dependence: Guideline. Sydney, NSW: NSW Ministry of Health; 2018.
20. Peter & Watson. Chronic non-cancer pain and the long-term efficacy and safety of opioids: Some blind men and an elephant? *Scandinavian Journal of Pain* 3 (2012) 5-13.

- 21.** O Lillie. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med.* 2011 March ; 8(2): 161-173. doi:10.2217/pme.11.7.
- 22.** O'Connor. N-of-1 Clinical Trials. *JACC Heart Failure* 2019;7(7). Editor's page.
- 23.** Shanahan et al. A protocol for a discrete choice experiment: understanding patient medicine preferences for managing chronic non-cancer pain. *BMJ*.

ROTACIÓN DE OPIOIDES EN PACIENTE ONCOLÓGICO

Jesús González Barboteo.

Médico adjunto. Servicio de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia

INTRODUCCIÓN

Los profesionales sanitarios que atienden pacientes con dolor oncológico se encuentran de forma frecuente en dificultades para manejar este síntoma. En ocasiones, es la propia naturaleza del dolor, como el dolor neuropático secundario a las polineuropatías provocadas por los tratamientos oncoespecíficos, o los síndromes dolorosos complejos en los que diversas estructuras se ven afectadas, y conlleva al uso de dosis elevadas de fármacos analgésicos o a la adición de diversos co-analgésicos; en otras ocasiones, este hecho o bien una mala tolerancia a la medicación (incluso a dosis bajas), provoca una toxicidad intolerable a los pacientes; pacientes con dificultades en la deglución, o problemas relacionados con la vía de administración, provocan un reto en su manejo; así mismo, circunstancias poco frecuentes en nuestro país, pero a tener en cuenta dependiendo de los fármacos que estemos manejando y el poder adquisitivo de los enfermos y familiares, puede ser el coste económico de la atención de la enfermedad; por último, hay que destacar que, cada vez más, nuestros pacientes expresan sus deseos y preferencias de tratamiento que pueden no coincidir con nuestros planes de tratamiento. Todos estos hechos, junto con otros menos frecuentes, comportan que en el manejo del dolor oncológico suponga un reto en ocasiones difícil de afrontar.

Se considera que, en términos globales, en torno a un 20% de los pacientes no tienen el dolor bien controlado o que requieren un cambio de plan analgésico debido a uno de estos motivos.

¿Pero qué podemos hacer en estas circunstancias? Existen diversos procedimientos para el manejo del dolor difícil. Entre ellos, podemos destacar la optimización del tratamiento co-analgésico, el uso de técnicas anestésicas invasivas, radioterapia antiálgica, tratamiento sintomático de los posibles efectos secundarios, el uso de isótopos radiactivos, crioablación, y la rotación o cambio de opioide.

DEFINICIÓN DE ROTACIÓN DE OPIOIDES

En la literatura podemos encontrar diversas maneras para nombrar la rotación de opioides (*opioid switching, opioid changing, opioid rotation*), así como varias definiciones que varían en detalles; sin embargo, todas ellas indican que la rotación de opioides o cambio de opioide consiste en cambiar un opioide mayor por otro, con el objetivo de buscar un balance positivo en cuanto a los efectos beneficiosos de los opioides frente a sus efectos secundarios.

Diversos estudios observacionales muestran una frecuencia de aplicación de la rotación de opioide entre el 12-44%. La eficacia de este procedimiento varía entre los diferentes estudios, siendo de un 65%-80% (Tabla 1). Sin embargo, el grado de evidencia de estos estudios es bajo, no pudiéndose aconsejar ni contraindicar su uso como ha indicado recientemente la OMS.

A pesar de ello, cuando atendemos a un paciente con las características previamente descritas, nos planteamos qué podemos hacer para que nuestra rotación tenga la máxima efectividad. A continuación se describen una serie de aspectos que debemos tener en cuenta.

Tabla 1 Principales estudios observacionales sobre rotación de opioides en pacientes oncológicos

	Nº PAC	Nº ROP	INDICACIONES	EFICACIA
Cherny 1995	100 pac. cancer	182 cambio vía/opioide	Toxicidad. Mal control dolor. Ambos	Mejor control dolor y menos ef. 2º
Ashby 1999	49 pac. cáncer paliativos	44 cambio vía/opioide	Toxicidad	Mejoría global delirium, náusea y somnolencia
Walsh 2002	275 pac. paliativos	40 cambio vía/opioide	Neurotoxicidad. Mal control dolor. Náusea	Mejoría dolor y ef 2º

<i>Mercadante 2009</i>	345 pac. paliativos	118 ROP cambio vía /opioide	Mal control dolor y toxicidad. Toxicidad. Mal control del dolor	80% Mejoría dolor y ef 2º
<i>Glez-Barboteo 2014</i>	257 pac. cáncer paliativos	99 ROP/ 57 cambio vía	Mal control dolor. Toxicidad. Intolerancia v admin.	65,1% ≥ 2ptos ENV dolor basal
<i>Stoutz 1995</i>	191 cáncer terminal	111	Toxicidad	Mejoría global síntomas
<i>Kloke 2000</i>	273 pac. cáncer	103	Mal control dolor. Toxicidad	63% pac. mejoran
<i>Reddy 2013</i>	385 pac. paliativos ambulatorios	120ROP/114 pac.	Mal control dolor y toxicidad	65% la ROP se consideró exitosa

FACTORES IMPLICADOS EN LA ROTACIÓN DE OPIOIDES

Farmacología de los opioides

El receptor opoide tiene 7 dominios transmembrana. Tiene acoplada una proteína G. Cuando interactúan los opioides en los receptores opioides se libera la proteína G y pone en marcha todos los mecanismos de antinocicepción. En este proceso complejo vamos a distinguir los siguientes elementos:

1) *Farmacodinámica de los opioides*

Cada uno de los opioides que utilizamos tiene estructuras químicas diferentes, así como propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas distintas. Además tiene una afinidad diferente por los receptores opioides. Todo ello va desencadenar respuestas analgésicas diferentes, así como una mayor o menor facilidad para desarrollar efectos secundarios. En este sentido conviene señalar algunos conceptos relevantes:

La fracción de ocupación de los receptores. Para que un opioide tenga un determinado efecto analgésico es necesario que ocupe un determinado número de receptores opioides. Así pues, se ha visto que la

morfina necesita ocupar un mayor número de receptores que otros opioides como fentanilo o metadona.

La actividad intrínseca sobre los receptores opioides. Una vez que interactúa un opioide sobre su receptor, la respuesta analgésica va a ser diferente dependiendo de las diferentes subunidades transmembrana que lo conforman, así como por las proteínas G acopladas. Esto es debido a un polimorfismo genético de los receptores opioides. Así pues, cada uno de nosotros tiene grupos de receptores opioides diferentes a los de cualquier otra persona. En base a este hecho se postula que la combinación de opioides puede ser útil en el manejo del dolor.

Actuación sobre otros receptores no opioides. Algunos opioides como la metadona o el tapentadol actúan sobre receptores no opioides que también intervienen en la analgesia. El bloqueo de los receptores NMDA por parte de la metadona o la actuación sobre los receptores noradrenérgicos, los postulan como fármacos más adecuados en dolores mixtos o neuropáticos.

Fenómeno de tolerancia. Es aquel en el que existe necesidad de aumentar de forma progresiva la dosis de un fármaco para mantener el mismo efecto farmacológico tras administraciones repetidas. Este hecho está ligado con el siguiente término, el *fenómeno de la plasticidad neuronal*.

Fenómeno de plasticidad neuronal. La presencia repetida de estímulos externos puede provocar cambios a nivel neuronal. Ambos hechos provocan que, tras la administración repetida de opioide, se produzcan cambios en la membrana celular, produciéndose una interiorización y/o destrucción de los receptores opioides. Este hecho va a provocar que el efecto analgésico disminuya (por disminución de los receptores presentes), así como la activación de mecanismo de propiocepción induciendo fenómenos como la hiperalgesia.

Este fenómeno va a depender de la dosis de administración y del tiempo durante el cual empleemos este tipo de fármacos.

2) Farmacocinética de los opioides

Las propiedades farmacocinéticas de los opioides también varían entre ellos (Tabla 2). Estas diferencias habrá que tenerlas en cuenta a la hora de elegir el opioide más apropiado para nuestro paciente.

Tabla 2 Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la clínica práctica*. Modificado de González et al. (2010)

	f (%)	T.máx	Vd (L/kg)	t½ (h)	U (%)	F.P. (%)	Metabolitos
Morfina LI vo	30-40 [19-47]	30-90 min	2,1-4,0	1,4-3,4	95 ¹	20-40%	M3G ² , M6G ²
Oxycodona LI vo	60-87	1h	2,5±0,8	3,2-5h	19	45%	Noroxycodona ² Oximorfona
Hidromorfona LI vo	22-26	13-16	-	-	-	<30	H3G ²
Metadona vo	70-80 [36-100]	2,5-4h	4,0 [1,9-8,0]	55±27 ³ 22,5±7 Global [5-130]	22 ⁴ 62 Global 20-50	87 [81-97]	EDDP,EMDP, metanol, normetadol
Meperidina	52 [41-61]			3,6h [3,1-4,1]			Normeperi- dina ²
Fentanilo TTS	57-146	-	3	1-6	8	85	Norfentanilo
Fentanilo trasmucoso / intranasal	Ver tabla capítulo Fentanilo						
Buprenorfina TTS	50	57±15	2,8	25,3±9,6	10-20	96	B3G Norbuprenor- fina ²
Tapentadol LP oral	32	1,5-2	3-6	4-5	99	20	Tapentadol- glucurónido

Abreviaturas: f (%): biodisponibilidad; T.máx: tiempo máximo; Vd (L/kg): volumen de distribución; t½ (h): vida media de eliminación; U (%): eliminación urinaria; F.P. (%): Unión a proteínas. LI: formulación de liberación inmediata. TTS: formulación transdérmica. VO: vía oral. M3G: morfina-3-glucurónido. M6G: morfina-6-glucurónido. EDDP: 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina. EMDP: 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina. B3G: Buprenorfina-3-glucurónido. H3G: Hidromorfona-3-glucurónido. M1: O-desmetil-tramadol.

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

Así pues, conocemos los diferentes parámetros de biodisponibilidad de los opioides así como su característica de solubilidad. Al mismo tiempo, sus diferentes mecanismos de metabolización tendrán una relevancia importante si utilizamos otros fármacos que se metabolizan por la misma vía (por ejemplo, la metabolización a través del citocromo p450 y la metadona).

También es de especial interés conocer su afinidad por las proteínas transportadoras (*drug transporters*). En personas ancianas o desnutridas, los opioides que tengan una elevada unión a las mismas, quedarán una fracción libre más alta, aumentando el riesgo de efectos secundarios.

Otros factores relacionados

En los estudios observacionales se han descrito otros factores que parecen influir en las rotaciones opioides. Se describen en la Tabla 3.

Tabla 3 Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la clínica práctica*. Modificado de González *et al.* (2010)

FACTORES	EFEECTO
Glucocorticoides Metamizol magnésico	Disminuyen la necesidad de ROP
Trombocitosis Leucocitosis Antieméticos IBP Tumores gastrointestinales bajos QMT reciente	Aumentan la necesidad de ROP
Situación de últimas semanas/ días	Disminuyen la eficacia de la ROP
Peor pronóstico Mal control del dolor Elevadas DEMOD	Ratios de conversión más elevados
Edad	Aumenta la necesidad de ROP/ Uso menos frecuente en ancianos
Cáncer avanzado Peor estado funcional Neurotoxicidad inducida por opioides Puntuaciones elevadas del MDAS	Pérdida de seguimiento Peor pronóstico Menos eficacia de la ROP

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN

Una vez que conocemos los aspectos más relevantes a tener en cuenta en una rotación de opioides desde el punto de vista farmacológico, vamos a ver a continuación qué elementos clínicos hay que tener en consideración.

Protocolo de 10 pasos de la realización de una rotación de opioides

Figura 1 Protocolo para Realizar una ROP



Paso 1: Identificar el motivo de la rotación: si es por mal control del dolor, por efectos secundarios, ambos o por conveniencia, entre otros.

Paso 2: Evaluar al paciente y su situación clínica: hay que tener en cuenta factores como la edad, situación basal del paciente, insuficiencia de órganos. En la Tabla 4, se muestra una recopilación de situaciones clínicas relevantes así como los fármacos recomendados.

Paso 3: Informar al paciente y la familia: es fundamental que tanto el paciente y la familia sepan que vamos a realizar el cambio de medicación, así como un posible empeoramiento del dolor o aparición de efectos secundarios tras el cambio.

Paso 4: Calcular la dosis inicial del fármaco inicial: dependiendo del centro o procedimiento que se siga, se calcula la dosis total en 24 h del fármaco que esté tomando el paciente. A este cálculo se le suele añadir (en caso de mal control del dolor) la media de dosis extras de los últimos 2-3 días.

Tabla 4 Situaciones clínicas relevantes a tener en cuenta en una rotación de opioides (modificado de González-Barboteo *et al.* 2019)

SITUACIONES CLÍNICAS	OPIOIDE	RECOMENDACIÓN
Insuficiencia renal	Morfina, hidromorfona Oxicodona, Tapentadol Metadona, fentanilo, buprenorfina	Precaución en pacientes con I.R. leve-moderada Precaución en pacientes con I.R. moderada-severa No recomendado su uso en pacientes con I.R. severa Se pueden utilizar en estas circunstancias sin necesidad de ajuste de dosis
Insuficiencia hepática	Fentanilo Resto de opioides mayores Metadona	Precaución en pacientes con I.H. moderada-severa Si bien algunos autores recomiendan su uso dado su eliminación por vía biliar y renal, en caso de I. hepática se recomienda precaución o evitar su uso por el aumento de riesgo de interacciones con otros fármacos
Obstrucción intestinal/ Estreñimiento pertinaz	Fentanilo, metadona Morfina, hidromorfona	Recomendado su uso No se recomienda su uso
Trastornos del ritmo cardíaco	Metadona	Ocasiona prolongación del QT. Precaución en estas circunstancias o uso concomitante de fármacos que alteran el QT (ADT, quinidina, lidocaína y amiodarona). Se recomienda realizar ECG antes del cambio y tras unos días de titulación con MTD
Disnea	Morfina Fentanilo	Fármaco de elección En caso de no poder utilizar morfina o segunda elección
Tos	Morfina Metadona	Fármaco de elección En caso de no poder utilizar morfina o segunda elección
Polifarmacia	Metadona, tapentadol, morfina, buprenorfina, fentanilo Tapentadol	Precaución en su uso con otros fármacos (ver apartados específicos) Precaución con agentes serotoninérgicos (mirtazapina, ISRS, ADT)
Pacientes ancianos	Metadona	Su uso en pacientes ancianos es controvertido. No hay evidencia de que no esté indicado su uso en esta población
Pacientes inmunodeprimidos	Buprenorfina	A diferencia de otros opioides, no ha presentado actividad inmunosupresora

Posteriormente, habrá que tener en cuenta las ratios de conversión habituales utilizadas en el centro.

Las ratios de conversión o tablas de equivalencia se basan en la potencia relativa analgésica (*ratio de dosis requerida para que dos fármacos tengan la misma analgesia*). Existe una gran variabilidad de los ratios de conversión entre opioides y entre cambios de vía de administración. Este hecho es debido a que se basan en estudios antiguos, estudios de dosis única o dolor agudo. No están específicamente diseñados para evaluar ratios de conversión; en ocasiones se basan en opiniones de expertos o pacientes no oncológicos, no tienen en cuenta la variabilidad clínica de los pacientes, no se usa el mismo fármaco de referencia ni se tiene en cuenta la medicación concomitante.

Así pues, se tiene que considerar que a la hora de realizar una rotación hay que tener presente, más una ratio de conversión inicial que la búsqueda de equianalgesia, pues el objetivo inicial de la ROP es que sea segura para el paciente.

De tal forma, la recomendación es utilizar la tabla de ratios de conversión habitualmente empleada en el centro, compartir y confirmar el proceso de cambio con otros compañeros (técnica del «doble chequeo»), dejar constancia en la historia clínica del paciente del proceso realizado y actuar con precaución.

En el caso de cambiar de vía de administración se añaden otros factores que tenemos que tener en consideración, como la diferente absorción del fármaco según el tipo de vía escogida, la solubilidad de los mismos, las formas de presentación (liberación rápida o retardada), la vida media de los mismos, entre otros aspectos.

Paso 5: Elección del nuevo opioide: esta se realizará en función del motivo de la ROP, preferencias del paciente y evaluación clínica del mismo.

Paso 6: Calcular la dosis del nuevo fármaco: calcular la dosis equivalente de morfina oral diaria (DEMODO) del nuevo opioide. Este cálculo se realizará teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas en el paso 4.

Paso 7: Ajustar la dosis según el motivo de la ROP y evaluación clínica. En el caso de que la causa de la rotación sea por toxicidad opioide se

recomienda reducir un 25-50% de la dosis. Si es por mal control del dolor o bien por dificultades con la vía de administración, se recomienda realizar el cambio a equidosis. En personas ancianas, frágiles o riesgo de interacciones con la medicación concomitante también es recomendable disminuir las dosis para evitar riesgos de toxicidad.

Paso 8: Pautar medicación de rescate. Es esencial que el paciente disponga de analgesia extra en la situación de dolor episódico.

Paso 9: Monitorizar estrechamente la situación clínica del paciente, dado el riesgo de toxicidad o empeoramiento del dolor los primeros días tras el cambio.

Paso 10: Escalar la dosis si es necesario: en los días sucesivos en función del estado del paciente y el control del dolor o efectos secundarios reajustar las dosis según se estime oportuno.

METADONA, UN FÁRMACO ESPECIAL

Tal y como se ha comentado previamente, la elección del nuevo opioide debe realizarse en función de diversos factores. Sin embargo, dentro de estas consideraciones tenemos que realizar especial mención a la metadona por sus peculiares propiedades farmacológicas. Es un opioide frecuentemente utilizado en la rotación de opioides. Es un potente agonista opioide μ , antagonista NMDA y de la recaptación de la serotonina y noradrenalina. Presenta una vida media larga y alta unión a proteínas plasmáticas, favoreciendo su uso en regímenes de administración cortos. Su metabolismo hepático, a través del sistema P450, aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas con otros fármacos (fluconazol, inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos y benzodiacepinas, entre otros). Se elimina principalmente por vía biliar y parcialmente por vía renal. Este hecho, junto la ausencia de metabolitos activos, hace que sea un fármaco utilizable en pacientes con insuficiencia renal. Uno de sus principales inconvenientes, junto con sus potenciales interacciones, es su capacidad para prolongar el intervalo QT, asociado al desarrollo de arritmias graves.

Se considera que presenta un efecto más favorable para el tratamiento del dolor neuropático.

Todas estas características hacen que sea un fármaco que se recomienda su uso por expertos.

Existen diversos métodos de cambiar un opioide a metadona. En la Tabla 5 se mencionan los más habituales.

En cualquier caso, la recomendación general es siempre comenzar a dosis bajas, lentamente y realizar una monitorización estrecha. Y no se recomienda utilizar la metadona como fármaco de rescate cuando se está realizando titulación opioide.

Tabla 5 Métodos más utilizados en la rotación de un opioide a metadona (modificado de González-Barboteo *et al.* 2019)

MÉTODO «RIPAMONTI»	
DEMODO previa	Ratio
<30 mg/24h	1:1
31-90 mg/24h	4:1
91-300 mg/24h	8:1
>300 mg/24h	12:1
MÉTODO «STOP AND GO»	
DEMODO previa	Ratio fijo 5:1
MÉTODO «AD-LIBITUM»	
Opioide previo	Stop
Dosis fija de MTD 1/10 de la DEMODO opioide previo	Máximo cada 3h
6º día se pasa MTD oral cada 12h	
MÉTODO «3-DAYS SWITCH»	
DEMODO previa	Ratio
< 100 mg/d	STOP opioide previo e inicio de 5 mg/8h MTD vo y 5mg de MTD como DE
> 100 mg/d	1º día: Disminuir 30-50% opioide previo y ratio 10:1
	2º día: disminuir un 30-50% opioide previo y aumentar MTD si persiste dolor
	3º día: retirar opioide previo y mantener MTD/8h y uso de rescate 10% dosis total diaria

LA ROTACIÓN DE OPIOIDES EN EL ÁMBITO DOMICILIARIO

De forma ambulatoria o en el domicilio, también se puede plantear realizar una rotación de opioides si se considera necesario. Sin embargo, para ello hay que tener en consideración una serie de precauciones, como asegurarse un control estrecho, que el paciente disponga de un cuidador efectivo, acceso telefónico o facilidad de asistencia domiciliaria, así como en la medida de lo posible evitar realizar el cambio los viernes, fines de semana o festivos, rotaciones a metadona o en caso de toxicidad opioide severa o complicaciones clínicas agudas.

COMBINACIÓN DE OPIOIDES

En ocasiones nos encontramos ante una situación difícil de dolor complejo en la cual los diversos tratamientos han fracasado o no han sido lo suficientemente útiles. En estas circunstancias, podemos recurrir a la denominada combinación de opioides que consiste en el uso de dos o más opioides de forma conjunta cuando no se consigue un buen control del dolor o aparecen efectos adversos indeseables. Algún estudio señala que puede presentar la misma eficacia en el control del dolor y similares efectos secundarios que la ROP. Sin embargo, hasta la fecha los resultados poco consistentes y grado de recomendación bajo.

CONCLUSIONES

La rotación de opioides es un procedimiento que puede ser útil en el manejo del dolor difícil o situaciones de toxicidad opioide. Para conseguir una rotación satisfactoria debemos realizar una adecuada evaluación clínica teniendo en cuenta el tipo e intensidad del dolor, la situación clínica y pronóstica, ámbito en el que nos encontramos, la comorbilidad y tratamientos concomitantes, la presencia de un cuidador efectivo y el objetivo de la ROP.

Bibliografía

Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW. Synergy between mu opioid ligands: Evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;303(2):557-62.

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.

Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain*. 2014;15(4):321-37.

Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European palliative care research collaborative pain guidelines: Opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. 2011;25(5):494-503.

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(2):73-83.

Davis MP. Evidence from basic research for opioid combinations. *Expert Opin Drug Discov*. 2012;7(2):165-78.

Fallon MT, Laird BJ. A systematic review of combination step III opioid therapy in cancer pain: An EPCRC opioid guideline project. *Palliat Med*. 2011;25(5):597-603.

Garzón N, J., Sánchez-Blázquez P. Mecanismos de la tolerancia a los opioides en el control del dolor. *Med Pal (Madrid)*. 2008;40:389-430.

Gonzalez-Barboto J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodriguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(13):617-22.

Hayashi T, Ikehata S, Matsuzaki H, Yasuda K, Makihara T, Futamura A, et. Influence of serum albumin levels during opioid rotation from morphine or oxycodone to fentanyl for cancer pain. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(12):1860-5.

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(4):948-51.

King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011;25(5):525-52.

Kotlinska-Lemieszek A. Rotation, partial rotation (semi-switch), combining opioids, and titration. does “opioid plus opioid” strategy make a step forward on our way to improving the outcome of pain treatment? *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(1):e10-2.

Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico González-Barboteo J, Julià-Torras J, Serrano-Bermúdez G, Porta-Sales J. Enfoque Editorial SC. Madrid 2ªed.2019.

Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:241-8.

Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(4):304-15.

Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: Rationale and clinical aspects. *Cancer*.1999;86(9):1856-66.

Pasternak GW. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(2):67-70.

Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *Oncologist*. 2016;21(8):981-7.

Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3)(3):CD004847.

Rennick A, Atkinson T, Cimino NM, Strassels SA, McPherson ML, Fudin J. Variability in Opioid Equivalence Calculations. *Pain Med*. 2016;17(5):892-898.

Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(9):135-142.

Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: Are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(3):409-17.

Treillet E, Laurent S, Hadjiat Y. Practical management of opioid rotation and equianalgesia. *J Pain Res*. 2018;11:2587-2601.

Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature. *J Opioid Manag*. 2008;4(4):213-50.

Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med*. 2012;13(4):562-70.

Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med*. 2008;9(3):315-44.

OPIOIDES EN SITUACIONES ESPECIALES: EN EL NIÑO, EN GESTANTES, EN ANCIANOS

Emilio Blanco Tarrio.

Médico de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Periurbana Norte de Salamanca. Vocal del Comité Técnico del Dolor en Castilla y León

EN EL NIÑO

INTRODUCCION

Las causas más frecuentes de dolor agudo en los niños son los traumatismos, y el dolor en los procedimientos diagnósticos y en la cirugía. El dolor crónico puede ser debido al cáncer o al tratamiento, y las causas no oncológicas más frecuentes son las cefaleas, el dolor abdominal recurrente y el dolor de tipo musculoesquelético. Algunos estudios epidemiológicos indican que aproximadamente el 30% de los niños y adolescentes experimentan dolor crónico¹.

En el tratamiento del dolor en los niños, la valoración previa es muy importante. La anamnesis es a veces difícil, debiendo recurrir a la información que nos proporcionarán familiares y acompañantes. Hay factores que van a modular la percepción del dolor como la edad y el desarrollo cognitivo, porque los niños más pequeños no pueden expresar su dolor y es necesario medir parámetros fisiológicos y observar conductas y comportamientos. Otros factores que hay que tener en cuenta serán las limitaciones del lenguaje, la dependencia y la indefensión, porque son otros quienes evalúan cambios fisiológicos o conductuales, las actitudes de padres o tutores que, de alguna manera, van a transmitir a los niños sus propias vivencias y experiencias, reacciones de miedo

o de ansiedad, experiencias anteriores de los propios niños, actitudes erróneas de los profesionales por desconocimiento y temor a los efectos adversos de los fármacos o diversos aspectos culturales y sociales.

La utilización de diferentes instrumentos de medición en los niños dependerá del nivel evolutivo y de su desarrollo cognitivo, con independencia de la edad. Se utilizan medidas fisiológicas y escalas, que pueden ser conductuales, basadas en la observación, y auto administradas, en las que el niño es capaz de expresar su dolor.

La escala «FLACC» es conductual y evalúa comportamientos que serán útiles para inferir el dolor en niños hasta los 3 años². Las escalas visual analógica, verbal numérica y de rostros faciales, requieren un mayor desarrollo cognitivo y son especialmente útiles a partir de los 6-7 años. Las consecuencias de una insuficiente valoración y tratamiento del dolor son el deterioro educacional, la dificultad para mantener contactos sociales y participar en actividades recreativas, o trastornos por déficit de atención e hiperactividad.

TRATAMIENTO

En los niños es especialmente importante la intervención no farmacológica, por ejemplo, en los recién nacidos y lactantes técnicas de relajación, de distracción, como contactos o caricias, la sacarosa en procedimientos analgésicos cortos útil hasta los 6 meses, la succión no nutritiva o, por algunos, llamada afectiva que reduce el estrés y el dolor en los procedimientos dolorosos y finalmente intentar disponer de un ambiente tranquilo con la presencia de los padres en el procedimiento.

En niños mayores, las modalidades de intervención no farmacológica incluirán ejercicio físico y técnicas de fisioterapia como la crioterapia, los masajes, la termoterapia o la TENS, y técnicas psicoterapéuticas con base científica, como son la intervención cognitivo-conductual o la hipnoterapia.

Para el tratamiento del dolor leve o moderado se utilizan los AINE, asociados o no a opioides y/o coadyuvantes. En el grupo farmacológico de los AINE se incluyen analgésicos sin acción antiinflamatoria, como paracetamol o metamizol, ampliamente utilizados. Paracetamol es el analgésico de elección en niños y se puede emplear por vía

oral y rectal. En situaciones de dolor agudo puede usarse en dilución por vía intravenosa. Metamizol es interesante por su acción analgésica y espasmolítica en dolor de tipo cólico. Ibuprofeno es útil por su acción analgésica y por su acción antiinflamatoria, y puede emplearse a partir de los 3 meses de edad. Naproxeno puede utilizarse a partir de los 2 años y es útil en dolor musculoesquelético, dolor cólico, migrañas y dismenorrea.

Los coadyuvantes analgésicos están indicados en el tratamiento del dolor de características neuropáticas. En niños pueden utilizarse anticonvulsivantes como la gabapentina por vía oral, o antidepresivos como la amitriptilina, que además del tratamiento del dolor neuropático puede ser útil en la prevención de las cefaleas tensionales y en las migrañas. Este uso sería fuera de indicación y por tanto, habría que seguir los procesos administrativos establecidos por las autoridades para tal fin.

OPIOIDES (Tabla 1)³⁻⁵

Los opioides se pueden utilizar cuando el dolor es de moderado a intenso y asociados a analgésicos simples y AINE y/o a coadyuvantes.

Opioides menores:

- Tramadol: es un opioide menor que además actúa inhibiendo la recaptación de la noradrenalina y serotonina. La *Food and Drug Administration* (FDA), contraindica el uso de tramadol en menores de 12 años y recomienda evitarlo en menores de 18. La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) tiene aprobado su uso en niños a partir de 3 años en la forma farmacéutica de solución oral e inyectable, y los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, los vómitos, los mareos y la sedación.
- Codeína: La AEMPS indica únicamente la codeína para el tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años para los que no se considere adecuado el uso de ibuprofeno o paracetamol como único analgésico.

Opioides mayores o potentes:

- Morfina es el opioide de elección en niños y está indicada en dolor intenso, de tipo agudo o crónico, pero se debe de evitar en niños menores de 1 año, con la precaución de que **no todas las formulaciones disponibles en el mercado tienen esta indicación para dolor en niños**. Puede utilizarse en formulaciones de comprimidos de liberación rápida, que son útiles para titular la dosis, o en formulaciones de liberación controlada en dolor crónico oncológico o no oncológico. La morfina también tiene indicación por vía parenteral en dolor agudo severo.

Fentanilo es un opioide potente que puede emplearse por vía parenteral en dolor agudo severo, como politraumatismos o procedimientos diagnósticos. Fentanilo, de rápido inicio de acción, es útil en el dolor irruptivo oncológico en sus formulaciones por administración nasal, transmucosa o sublingual. También se puede emplear (normalmente en dolor oncológico, pero también en dolor crónico no oncológico) fentanilo por vía transdérmica cuando sea necesario. Este uso sería fuera de indicación y, por tanto, habría que seguir los procesos administrativos establecidos por las autoridades para tal fin.

- El estreñimiento no tiene tolerancia y, por lo tanto, desde el inicio del tratamiento hay que tratarlo. Las náuseas y los vómitos tienen tolerancia, y el tratamiento se hará únicamente al principio o cuando se hagan cambios de dosis. En la insuficiencia renal deben reducirse las dosis de morfina y hay que evitar la asociación de morfina con fármacos sedantes, como las benzodiazepinas.

Tabla 1 Dolor en los niños, tratamiento farmacológico con opioides

	VÍA	DOSIS	INTERVALO DE DOSIS	OBSERVACIONES
Tramadol	Oral/sbc/iv	Adolesc. 50-100 mg/dosis (máx 400 mg/d)	6-8 h	FDA contraindica <12 años y evitar <18 años. Util en dolor postoperatorio, oncológico. Efecto adverso frecuente: vómitos. AEMPS solo ha aprobado el uso en >12 años.
Morfina (oral) (sevredol/oramorph)	Liberación rápida (compr 10, 20 mg/soluc 2 mg/ml)	>13 años: inicial, 10 mg 6-12 años: máx. 5-10 mg/4h 1-6 años: máx. 2,5-5 mg/4h	4 h	Dolor severo (evitar <1 año)

Morfina (MST continuos)	Liberación controlada (compr 5,10,15, 30,100,200 mg)	0,2-0,8 mg/kg/12h ajustar incrementos dosis 25-50%	12 h. Si dolor fin de dosis ajustar o reducir intervalo de dosis a 8h	Dolor crónico (evitar <1 año)
Morfina (parental)	Sbc/iv (amp al 1 y 2%)	Sbc: 0,1-0,2 mg/kg/4h máx. 15 mg/24 h iv lenta: 0,05-0,1 mg/kg máx. 15 mg/24 h (diluida)	4 h	Dolor severo (evitar <1 año)
Fentanilo (amp) FENTANEST 0,05 mg/ml ampollas de 3 ml	iv	Neonatos, niños 1-2 mcg/kg (máx. 50 mcg/dosis o 100 mcg total), adolesc 50-200 mcg		Dolor agudo severo
Fentanilo de rápido inicio de acción (actiq, abstral, effentora, pecfent, instanyl...)	Nasal/trans-mucosa/sublingual	1-3 mcg/kg (máx. 100 mcg/dosis) (nasal) 10-15 mcg/kg	4 h Inicio de acción 5-10'	Dolor irruptivo
Fentanilo (parches)	Transdérmico	12,5/25/50/75/100 mcg/h	72 h (48 h si fin de sdosis)	Dolor crónico

CONCLUSIONES

- Las causas más frecuentes de dolor agudo son los traumatismos. Las causas más frecuentes de dolor crónico no debido al cáncer son las cefaleas, el dolor abdominal recurrente y el dolor musculoesquelético.
- La valoración del dolor en el niño de edad preverbal o con déficit cognitivo se realiza por medida de parámetros fisiológicos y escalas conductuales.
- En los niños mayores y adolescentes se utilizan escalas auto administradas.
- La morfina es el opioide de elección en niños y está indicada en dolor severo, de tipo agudo o crónico, pero se debe de evitar en niños menores de 1 año.
- En el caso de que se haga una administración fuera de indicación de los fármacos para su adaptabilidad a dosis pediátricas, se deben seguir siempre los trámites administrativos establecidos, dejando constancia además en la historia clínica del paciente, del uso fuera de indicación.

EN GESTANTES

INTRODUCCION

El embarazo implica cambios fisiológicos y corporales que favorecen el inicio de enfermedades dolorosas o que exacerban cuadros de dolor preexistentes. Las causas no obstétricas más frecuentes de dolor en gestantes son de tipo musculoesquelético, especialmente el dolor de espalda inferior, con dos entidades bien diferenciadas, que son el dolor lumbar y el dolor de cintura pélvica. Otras causas frecuentes son las cefaleas tensionales y las migrañas. También hay que tener en cuenta el dolor de características neuropáticas, por ejemplo en las neuropatías por atrapamiento, como el síndrome del túnel carpiano, la meralgia parestésica o las radiculopatías.

La intervención no farmacológica es muy importante para tratar el dolor de espalda inferior en el embarazo⁶. Se emplean técnicas posturales y terapia física, ejercicios en suelo y en el agua o terapia manual. También pueden ser útiles la acupuntura, el yoga, o la electroestimulación transcutánea (TENS), dispositivo de fácil manejo y muy inocuo que puede utilizarse en el embarazo.

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

OPIOIDES:

De manera genérica, su uso a corto plazo puede ser bastante seguro durante el embarazo. Sin embargo, su uso crónico puede ser causa de síndrome de abstinencia neonatal. Durante la lactancia, en general, la mayoría suelen ser bastante seguros y el riesgo leve o poco probable⁷. Es necesario realizar más investigaciones para corroborar la existencia de un riesgo mayor de padecer anomalías congénitas del tubo neural en relación con la exposición a los opioides durante las primeras etapas del embarazo.

Los analgésicos opioides pueden producir síndrome de abstinencia en neonatos tras tratamientos prolongados al final del embarazo. El síndrome de abstinencia neonatal puede ocurrir entre un 55 a un 94% de madres que fueron adictas o tratadas con opioides en el embarazo.

La clínica es muy amplia y va desde temblor e irritabilidad leve a fiebre, pérdida de peso, deshidratación y convulsiones. Es muy importante considerar estrategias de prevención evitando la asociación con anti-depresivos y benzodiacepinas. La primera línea de tratamiento es farmacológica con morfina oral, metadona (0,05 mg/kg) o buprenorfina⁸.

En la Tabla 2 se presentan la morfina y fentanilo y su categorización de la FDA. Para la mayoría de los autores, la morfina es el opioide de elección durante el embarazo.

Respecto a otros opioides, buprenorfina es categoría C, pero no se recomienda su uso en segundo y tercer trimestre, salvo la ausencia de una alternativa más segura. En lactancia se considera compatible. Oxycodona es categoría C y su uso no está recomendado. Es muy importante saber que también debe evitarse en la lactancia por riesgo alto probable. Metadona puede utilizarse en la deshabituación, valorando la relación riesgo-beneficio.

Tabla 2 Opioides en embarazo y lactancia

	1º tr	2º tr	3º tr	Parto	Lactancia
Tramadol Categoría C	Precaución	Precaución, síndrome abstinencia	Precaución, síndrome abstinencia	Precaución	Bastante seguro, riesgo leve o poco probable (FDA contraindica su uso)
Morfina Categoría B/D (C)	Precaución (anomalías tubo neural?)	Precaución, síndrome abstinencia (D)	Precaución, síndrome abstinencia (D)	Precaución	Bastante seguro, riesgo leve o poco probable
Fentanilo Categoría C/D	Precaución (anomalías tubo neural?)	Precaución, síndrome abstinencia (D)	Precaución, síndrome abstinencia (D)	Precaución	Compatible, riesgo muy bajo

OTROS ANALGÉSICOS:

AINE Y ANALGÉSICOS SIMPLES

Paracetamol: su uso es muy seguro, está categorizado B de la FDA durante todo el embarazo, y su uso es seguro y el riesgo muy bajo en la lactancia, por lo tanto, es analgésico de elección en el embarazo. Para el tratamiento farmacológico de las cefaleas del embarazo, es la opción más segura. No existen resultados concluyentes en lo que respecta a una posible relación entre paracetamol y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Metamizol es categoría D en el primer y segundo trimestre, por lo tanto, se debe evitar, y es categoría X en el tercero, estando contraindicado. Durante la lactancia, sin embargo, el uso de metamizol es bastante seguro y su riesgo es leve o muy poco probable.

AINE: todos estarán siempre contraindicados en el tercer trimestre, por riesgo de hipertensión pulmonar y hemorragias cerebrales en prematuros. Algunos estudios observacionales han sugerido la asociación de la administración de AINE durante el primer trimestre con abortos espontáneos, pero la evidencia es limitada y muy débil. Los AINE son bastante seguros durante la lactancia. Acetilsalicílico es categoría C de la FDA, excepto en el tercer trimestre, que es categoría D, pero en dosis bajas está recomendado en gestantes con alto riesgo de preeclampsia.

Coadyuvantes analgésicos: gabapentina y pregabalina son categoría C de la FDA durante todo el embarazo. Durante la lactancia, gabapentina tiene un riesgo muy bajo y es compatible, si bien a dosis superiores a 1.800 miligramos al día hay que vigilar los efectos adversos. Pregabalina, durante la lactancia, tiene un riesgo probablemente bajo. Amitriptilina es un antidepresivo que está categorizado como C de la FDA durante todo el embarazo. Durante la lactancia su riesgo es muy bajo y es compatible. Duloxetina, si bien es categoría C de la FDA durante todo el embarazo, existe insuficiente experiencia, como también durante la lactancia. Venlafaxina puede estar asociada con un mayor riesgo de hipertensión arterial cuando se emplea en dosis altas, normalmente a partir de los 150 miligramos, y está categorizada como C de la FDA. Topiramato no debe de ser utilizado nunca en el embarazo, y es categoría D de la FDA.

Otros analgésicos:

El uso de sumatriptán no es teratogénico, pero no hay estudios concluyentes y se encuentra categorizado como riesgo C de la FDA. Sumatriptán es compatible con la lactancia.

La lidocaína se utiliza como anestésico tópico y parches al 5% en el tratamiento del dolor neuropático periférico, siendo la única indicación autorizada en ficha técnica la neuralgia postherpética. Lidocaína, para su utilización como infiltraciones anestésicas y para uso tópico, es clasificada como categoría B de riesgo de la FDA. Los parches de lidocaína al 5% están recogidos como categoría B de riesgo en algunas publicaciones; sin embargo, no existen datos suficientes sobre su utilización en mujeres embarazadas, y su uso se restringirá cuando sea estrictamente necesario y esté indicada. En la lactancia, el uso de lidocaína es compatible y sin riesgo en todas sus presentaciones.

CONCLUSIONES

- Las causas más frecuentes de dolor no obstétricas en gestantes son el dolor lumbar, el dolor de cintura pélvica y las cefaleas.
- Las modalidades de intervención no farmacológicas son importantes y muy seguras durante el embarazo y la lactancia.
- En el tratamiento del dolor musculoesquelético y la migraña no incapacitante, el analgésico de elección es el paracetamol.
- Los AINE se deben de utilizar con precaución en el embarazo y están contraindicados en el tercer trimestre. Su riesgo es bajo durante la lactancia.
- El opioide de elección en el embarazo es la morfina, si bien cuando su uso es crónico puede provocar un síndrome de abstinencia en neonatos.

EN ANCIANOS

INTRODUCCIÓN

Entre el 45% al 80% de los adultos mayores padece dolor persistente, hasta un 80% en residencias de ancianos. En la mayoría de los estudios revisados las tasas de prevalencia son más altas en mujeres que en hombres. Las causas más frecuentes son los trastornos musculoesqueléticos, sobre todo la artrosis, el cáncer, úlceras por presión y las neuropatías⁹. Otras causas menos frecuentes, pero no menos importantes por ser motivo de dolor intenso son la isquemia arterial y las úlceras vasculares, sobre todo cuando es arterial y también hay que considerar el dolor postraumático y postoperatorio. Las causas más frecuentes de dolor oncológico son las metástasis óseas, el dolor por cirugía y las neuropatías por quimioterapia.

Valorar el dolor en los mayores frágiles y dependientes no es tarea sencilla. La información clínica forma parte de un proceso más amplio y complejo que se realiza de manera estructurada y que va a permitir detectar y evaluar de manera comprensiva en los ancianos su situación global, al integrar la evaluación de las esferas clínica, funcional, nutricional, mental y social, para elaborar de esta manera una estrategia multidisciplinar de intervención. A este proceso se le denomina valoración geriátrica integral (VGI)¹⁰.

ESCALAS DE MEDICIÓN

La intensidad del dolor como parte de la información clínica se evalúa utilizando escalas de medición. Cuando se trata de ancianos sin déficit cognitivo grave o déficits sensoriales que impidan tener la capacidad para indicar por cualquier medio la presencia o gravedad del dolor la medición no se diferencia de otros grupos poblacionales.

En quienes padecen deterioro cognitivo grave o déficits sensoriales severos la valoración del dolor se va a hacer por la observación conductual. Para poder inferir la intensidad del dolor hay que atender a la expresión facial, los movimientos corporales, las verbalizaciones, el estatus mental, el comportamiento en sus interacciones y los cambios en las rutinas, que son muy importantes si aparecen de manera brusca o repentina.

En la Figura 1 se presenta la adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en demencia avanzada, PAINAD¹¹. La escala PAINAD tiene cinco componentes, que son respiración (se valora independientemente de la verbalización o vocalización del dolor), la vocalización, la expresión facial, el lenguaje corporal o la capacidad de consuelo. Cada uno se puntúa del 0 al 2. La puntuación global de la escala es de 0 a 10, en la que dolor leve se correlacionaría con una puntuación de 1 a 3, dolor moderado de 4 a 6 y dolor severo de 7 a 10.

Figura 1 Adaptación al español de la escala PAINAD
Puntuación: 0-10, dolor leve 1-3; moderado 4-6; severo 7-10

	0	1	2
Respiración	Normal	Respiración ocasionalmente dificultosa. Periodos cortos de hiperventilación	Respiración dificultosa y ruidosa. largos periodos de hiperventilación. Respiración de Cheyne Stokes
Vocalización	Normal	Gemidos o quejidos ocasionales. Habla con volumen bajo o con desaprobación	Llamadas agitadas y repetitivas. Gemidos y quejidos en volumen alto
Expresión facial	Normal	Triste Atemorizado Ceño fruncido	Muecas de disgusto y desaprobación
Lenguaje corporal	Relajado	Tenso. Camina de forma angustiada. No para quieto con las manos	Rígido. Puños cerrados. Rodillas flexionadas. Agarra o empuja. Agresividad física
Consuelo	No necesita que se le consuele	Se le distrae o se le tranquiliza hablándole o tocándole	Es imposible consolarle, distraerle o tranquilizarle

García-Soler A et al. Adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAINAD-Sp. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2014

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO DEL DOLOR EN EL ANCIANO

El tratamiento del dolor crónico es multimodal y puede incluir medidas no farmacológicas y farmacológicas de acuerdo con la edad, patologías, la comorbilidad y otros tratamientos. Un amplio subgrupo poblacional principalmente adultos mayores frágiles y pacientes geriátricos se beneficiarán siempre de una optimización de las medidas no farmacológicas como el ejercicio físico y las técnicas de fisioterapia.

Cualquier propuesta analgésica debe tener en cuenta los cambios fisiopatológicos asociados con la edad, que van a afectar a la absorción, metabolismo y eliminación de los fármacos. El tránsito digestivo es más lento y va a prolongar la acción de fármacos de liberación retardada, hay más interacciones por la disminución del metabolismo hepático a través del sistema enzimático P-450, el aclaramiento renal disminuye con la edad y hay un aumento de la vida media, que va a producir una acumulación de metabolitos y porque también puede estar reducida la modulación inhibitoria endógena o por la pérdida de la memoria y del procesamiento de la información, importante cuando se utilizan fármacos depresores del sistema nervioso central, como antidepresivos, anticonvulsivantes u opioides.

OPIOIDES MENORES O DÉBILES

Tramadol es un opioide que actúa sobre los receptores μ y por inhibición de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. En dolor crónico es conveniente instaurar las dosis de manera progresiva, muy importante en ancianos. En el dolor crónico de intensidad moderada la combinación tramadol/ paracetamol es una buena opción por su eficacia y perfil de seguridad, siendo preferible la titulación comenzando por dosis bajas y toma nocturna. Se debe tener precaución en pacientes en tratamiento concomitante con medicación que disminuya el umbral convulsivo y en tratamientos con inhibidores de la recaptación de serotonina por el riesgo de un síndrome serotoninérgico. El mareo, las náuseas y los vómitos son sus efectos adversos más frecuentes.

Codeína no se recomienda como analgésico en ancianos por sus efectos adversos, principalmente náuseas y estreñimiento y el riesgo de acumulación en la insuficiencia renal. Además, hay una gran variabi-

lidad en su eficacia por su metabolización, de manera importante los llamados metabolizadores ultrarrápidos.

OPIOIDES MAYORES O POTENTES

Los opioides potentes pueden proponerse en el tratamiento del dolor intenso que no ha respondido a modalidades de intervención no farmacológica y otros analgésicos. Se pueden utilizar asociados a analgésicos simples o analgésicos tópicos y solo en casos muy seleccionados a AINE o coadyuvantes.

Hay que tener en cuenta las siguientes recomendaciones¹²⁻¹⁴.

A. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

Antes de utilizar opioides potentes hay que hacer una adecuada valoración psicofísica y descartar antecedentes de adicción y enfermedad mental no controlada. Aunque esta recomendación es prudente, es importante conocer que la edad avanzada parece ser un factor protector del uso indebido, abuso y sobredosis de opioides.

Hay que conocer si se están utilizando benzodiazepinas u otros depresores del sistema nervioso central. Es preferible retirar las benzodiazepinas, y es necesario prestar atención a la asociación con gabapentinoides por riesgo de depresión respiratoria.

Hay que considerar la presencia de enfermedades como EPOC grave o la apnea del sueño. La depresión respiratoria es un efecto adverso raro si los fármacos se manejan adecuadamente. Los pacientes con EPOC o apnea del sueño deben ser muy vigilados.

B. SELECCIÓN DE OPIOIDES

Será la cualidad nociceptiva, neuropática o mixta del dolor, la inestabilidad y el perfil de efectos adversos quienes aconsejarán acerca de la elección de un opioide.

La morfina es el opioide potente de referencia, no tiene techo analgésico, lo recomendable es comenzar el tratamiento con dosis de liberación rápida y reducción al menos del 50% y pasar a liberación

retardada cuando el dolor es estable. Inicia su acción a los 15 minutos y su efecto máximo es entre 1 a 2 horas, pero cuando el tratamiento se inicia es prudente hacerlo con dosis cada 8 u 12 horas en ancianos. También es posible comenzar con dosis reducidas de liberación retardada y medicación de rescate hasta la titulación, por ejemplo, 5 mg cada 12 horas. Tiene metabolitos activos, principalmente morfina6glucurónido, y hay que tenerlo en cuenta en la insuficiencia renal crónica por el riesgo de acumulación.

Fentanilo es un opioide disponible en parches de 12, 25, 50, 75 y 100µg.h⁻¹. Está indicado en el dolor crónico relativamente estable y en intolerancia a la vía oral. Siempre se debe comenzar con el parche de 12 si antes el paciente no tenía tratamiento con opioides. El parche se aplica cada tres días, aunque puede hacerse cada 48h en caso de dolor «fin de dosis». Es importante considerar que cuando se hace una rotación de opioides y el parche se retira, aún puede haber liberación transdérmica durante un periodo hasta 17 horas.

En el paciente onco geriátrico, el dolor irruptivo se trata con opioides de rápido inicio de acción. Fentanilo es el fármaco de elección, tiene un inicio de acción inmediato y su dosis requiere titulación individualizada en sus diversas presentaciones, como la transmucosa, nasal o la sublingual.

Buprenorfina se emplea por vía transdérmica. Los parches son de 35, 52'5 y 70 µg.h⁻¹ y se aplican cada 72 horas. Utilizan el sistema matricial. No tiene metabolitos activos y es el opioide de elección en insuficiencia renal grave.

Oxycodona es un agonista opioide sobre receptores mu y kappa. Existen preparados de liberación inmediata, que se administran cada 4 horas, y preparados de liberación controlada, que permiten un pico de analgesia a la hora de la administración y la mantienen durante 12 horas. No presenta metabolitos clínicamente activos. La formulación con naloxona permite reducir los efectos adversos gastrointestinales. Tapentadol es un analgésico opioide potente con un mecanismo de acción dual, por ser agonista del receptor µ, eficaz en dolor nociceptivo, y por bloqueo de la recaptación de la noradrenalina, útil en dolor neuropático. La dosis de inicio es 50 mg vía oral cada 12 h, aunque se dispone de la presentación de 25 mg que también puede usarse para ajustes individuales de dosis, según ficha técnica de tapentadol

retard. Ha sido evaluado mostrándose eficaz para reducir el dolor en pacientes mayores de 75 años. Tiene mejor perfil de tolerancia gastrointestinal que otros opioides potentes [Baron, R., Eberhart, L., Kern, K. U., Regner, S., Rolke, R., Simanski, C., & Tolle, T. (2016). Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract*, 17(5), 678–700. <https://doi.org/10.1111/papr.12515>].

En la Tabla 3 se presentan ajustes de opioides en la insuficiencia renal.

Tabla 3 Opioides y ajustes en insuficiencia renal

	IRC Moderada FG 30-60	IRC Grave FG <30	OBSERVACIONES
MORFINA	25% (LR)	50% <30 75% <15	Acúmulos de <i>Glucorónido-6-morfina</i> y <i>Glucorónido-3-morfina</i>
FENTANILO			
OXICODONA	Iniciar con reducción de dosis	50%	
TAPENTADOL		No recomendado	No recomendado en IR grave
BUPRENORFINA			
TRAMADOL		200 mg/día si FG <30, y 50 mg/día si <10 (máx diaria)	Ajuste de dosis Tramadol liberación inmediata: FG <30 ml/min aumentar intervalo de dosificación a 12 h

C. AL INICIAR EL TRATAMIENTO

El tratamiento se debe iniciar con la menor dosis eficaz posible y el ascenso de dosis debe ser lento. La vía de administración será preferiblemente la vía oral, pero si el dolor es estable o se trata de un paciente muy medicado la vía transdérmica se puede considerar.

Hay que tratar los vómitos los primeros días del tratamiento o en los ascensos de dosis, para ello se puede utilizar metoclopramida. Hay que indicar laxantes desde el inicio para el estreñimiento porque no tiene tolerancia, además no hay que olvidar que en los ancianos hay una reducción de la motilidad gástrica e intestinal. Se emplean laxantes osmóticos como lactulosa o macrogol.

D. DURANTE EL TRATAMIENTO

En los mayores siempre hay que evitar dosis altas y anticiparse a los efectos adversos, porque son vulnerables a las caídas, fracturas, delirios o sedación. Los opioides en ancianos pueden ser seguros y eficaces, pero, sin embargo, hay que prestar atención a signos de sobredosis, como la sedación, la labilidad emocional, lenguaje alterado, o somnolencia. La hidratación es muy importante para evitar la neurotoxicidad. Hay que monitorizar el tratamiento y la respuesta en términos de alivio del dolor y de funcionalidad y mejora de la calidad de vida. Aunque la recomendación es continuar el tratamiento solo si al menos se consigue una reducción del 30% esta consideración debe ser personalizada en ancianos frágiles y pacientes geriátricos. Puede ser difícil mejorar la función por lo que el objetivo de reducir el dolor para mejorar la calidad de vida es ya relevante.

Cuando exista tolerancia o aparezcan efectos adversos, se puede realizar una rotación de opioides, se aplican las tablas de equivalencia y se hace una reducción de un 30 hasta un 50%.

E. FINALIZAR EL TRATAMIENTO

La retirada de opioides será lenta para evitar el síndrome de abstinencia.

Los criterios STOPP//START son criterios de prescripción inadecuada en personas mayores¹⁵. En su versión española, publicada en 2014, hace referencia a los opioides potentes, y propone como criterios STOPP los siguientes:

- Uso de opioides potentes como tratamiento de primera línea para el dolor leve.
- Uso de opioides pautados sin asociar laxantes (riesgo de estreñimiento grave).

- Opioides de acción prolongada sin opioides de acción rápida para el dolor irruptivo.

Es un criterio «START» la utilización de opioides potentes en el dolor moderado o intenso cuando el paracetamol, los AINE o los opioides de baja potencia no son apropiados para la gravedad del dolor o se han demostrado ineficaces.

Los criterios de BEERS son recomendaciones que asume la «*American Geriatrics Society*» (AGS) acerca del uso de medicación que puede ser potencialmente inapropiada en ancianos¹⁶. Hace referencias muy importantes respecto a evitar uso de opioides con benzodiacepinas y gabapentinoides y se han actualizado recientemente (Tabla 4).

Tabla 4 «AGS Beers Criteria» y fármacos en dolor neuropático en el adulto mayor

ASOCIACIÓN	RIESGO	RECOMENDACIÓN	EVIDENCIA	FUERZA
Opioides/BZD	Sobredosis	Evitar	Moderada	Fuerte
Opioides/GBP,PGB	Sedación, depresión respiratoria	Evitar	Moderada	Fuerte
ADOs, ACOs, OP, BZD, ANTIPSICOT (3 o más)	Caidas o Fx	Evitar	Alta (BZD) Moderada	Fuerte

Abreviaturas:
*BZD: benzodiacepinas; GBP: gabapentina; PGB: pregabalina; ADOs: antidepresivos; ACOs: anticonvulsivantes; OP: opioides
American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. JAGS 2019

OTROS ANALGÉSICOS EN EDADES AVANZADAS

Su importancia radica no solo en su utilización en primer y segundo escalón de la escalera analgésica, sino que también en una posible asociación con opioides potentes en tercer escalón. Esta asociación tiene su interés por que permitirá conseguir una analgesia aditiva y

reajustar las dosis del opioide. Pero no es válida cualquier asociación, hay fármacos que mejorarán la analgesia al utilizar diferentes mecanismos de acción sin conseguir apenas efectos adversos y otros por el contrario añadirán efectos adversos y se deberían evitar en este subgrupo poblacional. No obstante, es necesario decir que la evidencia de la terapia combinada es escasa.

Paracetamol y metamizol son AINE con nula o escasa actividad antiinflamatoria y pueden utilizarse solos o asociados a opioides. Los efectos adversos no serán importantes. La evidencia disponible sugiere que se pueden recomendar AINE tópicos para aliviar el dolor musculoesquelético crónico a corto plazo relacionado con artrosis, con un alto perfil de seguridad¹⁷. Es muy importante esta consideración en mayores frágiles y polimedicados, o en pacientes geriátricos, en los que la utilización de AINE por vía oral no está exenta de riesgos. Una reciente revisión Cochrane que incluye más de 10.000 pacientes concluye que diclofenaco y ketoprofeno tópicos pueden proporcionar aceptables niveles de alivio del dolor en la artrosis. Los AINE tópicos pueden asociarse a opioides potentes sin que suponga ninguna interacción ni sumar ningún efecto adverso.

Las personas de edad avanzada, mayores frágiles, pacientes geriátricos o paciente mayor con baja tolerancia a eventos adversos con dolor neuropático localizado (DNL) son subgrupos de población que podrían beneficiarse del uso de tratamientos tópicos. Las ventajas de los parches de lidocaína 5% y de capsaicina al 8% son el perfil de seguridad y eficacia. La posibilidad de sinergismos farmacológicos, la ausencia de acción central y las escasas interacciones medicamentosas permiten utilizarlos en monoterapia y como terapia aditiva a la medicación opioide, que incluso, permite intentar reducir y discontinuar las dosis de tratamiento¹⁸.

La indicación autorizada del parche de lidocaína al 5% es la neuralgia postherpética, mientras que el parche de capsaicina 8% puede estar indicado en dolor post quirúrgico, neuropatías por atrapamiento, radiculopatías, dolor neuropático periférico oncológico, neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa, neuropatías por VIH o en el SDRC.

CONCLUSIONES

- La evaluación del dolor en el anciano se realizará desde una perspectiva biopsicosocial en el contexto de una valoración geriátrica integral (VGI).
- En ancianos es primordial optimizar las terapias no farmacológicas.
- Paracetamol es el analgésico de elección en dolor músculo esquelético crónico por su perfil de seguridad.
- La utilización de opioides en ancianos debe tener en cuenta los criterios de utilización, la selección adecuada de opioides y la atención a los efectos adversos.
- En un tratamiento con opioides potentes en ancianos es preferible retirar las benzodiazepinas, y es necesario prestar atención a la asociación con gabapentinoides por riesgo de depresión respiratoria.

Bibliografía

1. King, S.; Chambers, C.T.; Huguet, A.; MacNevin, R.C.; McGrath, P.J.; Parker, L.; MacDonald, A.J. The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: A systematic review. *Pain* 2011.
2. Merkel, S. I et al. The FLACC: A behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatric Nursing* 1997; Voepel-Lewis T, Zanoliti J, Dammeyer JA, Merkel S. "Reliability and validity of the face, legs, activity, cry, consolability behavioral tool in assessing acute pain in critically ill patients". *Am. J. Crit. Care* 2010
3. Tobias JD. Acute Pain Management in Infants and Children-Part 1: Pain Pathways, Pain Assessment, and Outpatient Pain Management *Pediatr Ann.* 2014; 43(7):e163–e168.]
4. Tobias JD. Acute Pain Management in Infants and Children- Part 2: Intravenous Opioids, Intravenous Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, and Managing Adverse Effects. *Pediatr Ann.* 2014; 43(7):e169–e175.

- 5.** OMS. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. ISBN 978 92 4 354812 8.
- 6.** Liddle SD, Pennick V. Interventions for preventing and treating low-back and pelvic pain during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 30; (9):CD001139. Epub 2015 Sep 30.
- 7.** Shah S, Banh E, Koury K, Bhatia G, Nandi R, Gulur P. Pain Management in Pregnancy: Multimodal Approaches *Pain Res Treat*. 2015; 2015:987483. doi: 10.1155/2015/987483. Epub 2015 Sep 13.
- 8.** McQueen K, Murphy-Oikonen J. Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375:2468-2479.
- 9.** Argoff C, Bhullar R, Galluzzi K. Specific Conditions Causing Persistent Pain in Older Adults. G. A. Cordts, P. J. Christo (eds.), *Effective Treatments for Pain in the Older Patient*, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8827-3_5.
- 10.** Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ*. 2015 Feb 13;350:h532. doi: 10.1136/bmj.h532. PMID: 25680884.
- 11.** García-Soler A, Sánchez-Iglesias I, Buiza C, Alaba J, Navarro A, Arriola E, et al. Adaptación y validación de la versión española de la escala de evaluación de dolor en personas con demencia avanzada: PAINAD-Sp. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49(1):10–14.
- 12.** Calvo-Falcón R., Torres-Morera L.M. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]*. 2017 Dic [citado 2020 Ene 02]; 24(6): 313-323.
- 13.** Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA*. 2016 Apr 19;315(15):1624-45. doi: 10.1001/jama.2016.1464. PMID: 26977696.
- 14.** Naples JG, Gellad WF, Hanlon JT. The Role of Opioid Analgesics in Geriatric Pain Management. *Clin Geriatr Med*. 2016 nov;32(4):725-735. doi: 10.1016/j.cger.2016.06.006. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27741966.

15. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89–96.
16. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N et al. By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Apr;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767. Epub 2019 Jan 29.
17. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3
18. Allegri M, Baron R, Hans G, Correa-Illanes G, Mayoral Rojals V et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(2):377-84. doi:10.1185/03007995.2015.1129321.

EDUCACIÓN Y AUTOCUIDADO EN EL USO DE OPIOIDES

Manuela Monleón Just.

Enfermera de Atención Primaria. Centro de Salud Legazpi.
Servicio Madrileño de Salud

La promoción de la salud es una de las funciones más importantes que realizan las enfermeras para mantener un nivel óptimo de salud de la población. Se trata de impulsar estilos de vida saludables como eje del bienestar, donde la educación sanitaria individual, o colectiva, es una de sus herramientas. Con ella no solo se promueven buenos hábitos, sino que se previenen nuevos problemas, y se mejoran los existentes, con el fin de vivir mejor¹.

En el entorno del cuidado de la persona con dolor, la información y formación del enfermo, y de su cuidador en el caso de dependencia, son prioritarias y así lo indican diferentes guías de práctica clínica a nivel internacional^{2, 3}. Sabemos que un paciente empoderado será la persona con capacidad para tomar decisiones, ejercer el control sobre su vida y establecer un modelo deliberativo de relación con los profesionales sanitarios⁴.

Estamos ante un giro asistencial, de pacientes pasivos a pacientes activos; los queremos expertos, motivados, que influyan y participen en su salud, entrenados en prácticas que mejoren sus vidas, y que desarrollen el autocuidado más adecuado⁵. Un proceso de trabajo individual y profesional que vela por la autonomía del paciente, y que necesita de su disposición para mejorar la gestión de su propia salud⁶, con implicación activa y voluntaria⁷.

Ante un problema de salud, hay una respuesta humana que puede hacer mejorar o empeorar la situación con su comportamiento, sea por la adhesión a un tratamiento farmacológico, a un plan terapéutico, por un autocuidado específico, etc., o sea, por un estilo de vida seguido⁸.

NO HAY ADHERENCIA TERAPÉUTICA SIN MOTIVACIÓN

Los profesionales sanitarios tendemos a culpar a los pacientes cuando no siguen la pauta de prescripción indicada, y no nos damos cuenta de la gran influencia que ejercemos sobre su comportamiento, no solo por la confianza que demostramos en el tratamiento indicado, sino también si consideramos los factores psicosociales del enfermo, lo que puede determinar los resultados positivos en términos de alivio del dolor y una mejor calidad de vida en pacientes con dolor crónico⁹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que la falta de adherencia al tratamiento es un problema inquietante por su gran magnitud y por su complejidad (relacionada con múltiples factores: enfermedad, tratamiento, paciente, factores socioeconómicos, sistema o equipo de asistencia sanitaria), responsable del aumento de la morbi-mortalidad, complicaciones, ingresos hospitalarios, costes sanitarios e insatisfacción del usuario y de los sanitarios^{10, 11}.

Los errores en la atención sanitaria primaria y ambulatoria más perjudiciales, están relacionados con el diagnóstico, la prescripción y el uso de medicamentos, siendo el 80% de ellos prevenibles^{12, 13}. La OMS añade que esta carga de daños se podría reducir hasta en un 15% al involucrar a los pacientes, lo cual, nos lleva a la necesidad de trabajar no solo desde los profesionales, sino desde el paciente^{12, 14}.

La adherencia terapéutica hace alusión a un fenómeno múltiple, donde intervienen las conductas asumidas en el autocuidado y el momento en que se encuentra la persona¹⁰, es decir, tiene que ver con la motivación («quiero, no quiero»), las habilidades («puedo, no puedo») y el conocimiento («sé, no sé»). Creer en el plan terapéutico se consigue a través de una actitud profesional de empatía que permita: la escucha activa, el trabajo desde las necesidades percibidas por el paciente, entender sus valores y creencias, así como reconocer su disposición al cambio^{15, 16, 9} en un entorno de comunicación abierta y fluida con el paciente, apoyada en la entrevista motivacional^{17, 18, 19}.

La motivación de seguir el plan terapéutico puede ser intrínseca (deseo de disminuir el dolor, sentir alivio, ganar movilidad, etc.) y/o extrínseca (volver a trabajar, salir con amigos, ganar autonomía, etc.), y es así cuando se entiende que la actitud personal influye en el dolor y en la forma de vivirlo.

La entrevista motivacional, incluso realizada de forma breve²⁰ (Tabla 1), nos servirá para producir cambios de conducta en algunas afecciones prevalentes, mejorando los resultados clínicos relevantes¹⁸. No hay aprendizaje sin motivación¹⁹.

Tabla 1

Fases de la Entrevista Motivacional Breve (cuadro modificado del realizado por Rivera et al., 2008)¹⁸

1ª Inicio de la entrevista	Introducir un tema/problema mediante una pregunta abierta y previa solicitud de permiso. P. ej.: «¿Quieres que hablemos de la medicación que tienes que tomar?»
2ª Exploración de motivos de preocupación	Provoca que el paciente empiece a pensar sobre sí mismo y su conducta. En esta fase sirven las técnicas de apoyo narrativo. P. ej.: «Me dices que el nuevo tratamiento tiene riesgo de adicción y que te da miedo tomarlo. ¿Por qué crees que te pasará a ti?» (pregunta abierta)
3ª Elección de opciones para el cambio	Mediante preguntas abiertas y escucha reflexiva. P. ej.: «Dices que el dolor hace que pierdas las ganas de salir con tus amigas?» (escucha reflexiva). «¿Qué otras opciones crees tener para manejar esa apatía?» (pregunta abierta)
4ª Finalizar realizando un resumen	De lo expresado por el paciente y preguntándole si es correcto. P. ej.: «¿Te he comprendido bien? ¿Eso era lo que tratabas de decirme?»

Para realizar este tipo de entrevista, Carl Rogers²¹ habla de tres características que deben ser percibidas por el paciente, y que son decisivas para facilitar el cambio (Tabla 2): la empatía, la calidez emocional y la autenticidad por parte del profesional; actitudes que ayudarán al paciente a entender mejor su enfermedad y a desarrollar estrategias de salud que le ayuden a vivir lo mejor que pueda, desarrollando sus propias habilidades.

Tabla 2

Características del profesional que facilitan el cambio (Rogers, 1993)

Empatía	Capacidad de ponerse verdaderamente en el lugar de otro, de ver, sentir, etc. como él lo ve y siente.
Calidez emocional	Participar en la tarea de cambio de la otra persona, sin tener la tentación de modelar dicho cambio según uno piensa, sino como desea el paciente.
Autenticidad	Actitud del profesional abierta, libre y basada en las relaciones humanas.

Dentro de este recorrido hacia un buen control del dolor, el manejo de los analgésicos opioides por los enfermos/cuidadores requiere, como en otros fármacos, de un adiestramiento para el uso, dado que es necesario conocer la pauta indicada para aliviar o reducir el dolor con poco riesgo de efectos indeseados, así como saber las respuestas secundarias que pueden aparecer y cómo responder: mareos, estreñimiento, náuseas y vómitos, etc. Problemas estos que precisan de unos cuidados específicos dentro de la rutina diaria. Pero además, se requiere de una responsabilidad por parte del enfermo y su familia; nos referimos a temas como la conducción de automóviles o máquinas que requieran mayor atención, la ingesta combinada con bebidas alcohólicas u otras drogas, etc., situaciones que pueden suponer un riesgo en la seguridad de todos. Y para ello se necesita de un aprendizaje en el buen uso de los opioides.

Con todo lo comentado, con la información/formación de la persona, se disminuyen los efectos no deseados mejorando así la adhesión al tratamiento²².

USO SEGURO DEL MEDICAMENTO OPIOIDE

Un refrán conocido nos dice que «más vale prevenir que curar», y para prevenir, primero hay que educar. Los pacientes y las personas que les cuidan juegan un papel fundamental en la seguridad de la medicación, por lo que deben de estar bien informados para que sean capaces de asumir su responsabilidad respecto al tratamiento y tomar parte activa en él, así como conocer adecuadamente la medicación^{3,14}. Los enfermos han de estar preparados para evitar posibles errores de medicación, tanto en dosis, administración, almacenamiento, etc.²³ En el entorno del hogar, la analgesia opioide segura va ligada a un buen autocuidado, donde se incluye información en el manejo de estos fármacos. En los últimos años se están desarrollando diferentes iniciativas, como la denominada «pacientes por la seguridad de los pacientes» de la OMS, en la que los individuos se comprometen a colaborar en la consecución de una atención sanitaria más segura²⁴. Se pide la involucración de los pacientes y sus familias¹², lo que conlleva mejorar el conocimiento en su salud y ser capaz de cuidarse mejor.

Este capítulo pretende dar seguridad en el uso de analgésicos opioides, y esto pasa por la toma de conciencia de los profesionales sanitarios de la importancia de: la conciliación del tratamiento, registro de la

medicación y pauta (evitando errores por el uso de abreviaturas y símbolos que son confusos para la población), la adhesión al tratamiento, la gestión de botiquines caseros, etc.^{23, 24}

Es necesario desarrollar programas de información y formación a los pacientes/cuidadores, especialmente polimedificados o con medicamentos de alto riesgo, en todos los niveles asistenciales, con la participación de los pacientes y cuidadores²³.

Este cambio cultural en la relación profesional-paciente, basado en la toma de decisiones compartidas, conduce a unas prácticas seguras en dolor crónico impulsadas por el profesional (Tabla 3) y aceptadas por el enfermo (Tabla 4).

La Tabla 3 recoge puntos de prácticas de seguridad²⁵ a tratar con el paciente en la información/formación del mismo:

Tabla 3 Prácticas de seguridad: Asegurar la participación de los pacientes en el tratamiento y educarlos en el uso seguro de los opioides

Explicar al paciente en qué consiste el tratamiento y sus efectos adversos y pactar un plan individualizado de tratamiento (que facilite y asegure el cumplimiento del tratamiento con opioides y minimice los riesgos derivados del mismo).

Educar a los pacientes (o familiares o cuidadores) que están en tratamiento con opioides y proporcionarles instrucciones escritas sobre:

- El nombre genérico y comercial del medicamento, formulación y vía de administración para prevenir confusiones y evitar prescripciones duplicadas.
- Los principales riesgos y efectos adversos de los opioides incluyendo el estreñimiento, los riesgos de caídas, y las náuseas y vómitos.
- El impacto del tratamiento con opioides en la función cognitiva y psicomotora, lo que puede afectar a la conducción y a la seguridad en el trabajo.
- El riesgo de interacciones graves con el alcohol y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNS).
- Los riesgos potenciales de tolerancia, adicción, dependencia física y síndrome de retirada asociados a la terapia con opioides.
- Los peligros específicos resultantes de la potenciación de los efectos cuando los opioides se utilizan en combinación, por ejemplo, orales y transdérmicos (parches de fentanilo).
- El almacenamiento seguro de los analgésicos opioides en su domicilio.

En pacientes con dolor crónico oncológico, instruir al paciente y/o cuidadores sobre el manejo del dolor irruptivo.

Establecer un calendario de visitas para el seguimiento clínico del paciente.

Fuente: Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Informe 2015²⁵.

Si la tabla anterior nos da claves para los temas a tratar con el paciente y/o la persona cuidadora, en la Tabla 4 podemos encontrar otros puntos que nos ayuden a plantear los objetivos a alcanzar en nuestra intervención educativa en el uso seguro de analgesia opiode.

Tabla 4

Prácticas de seguridad dirigidas a los paciente y familiares/cuidadores

Los pacientes (o cuidadores) tienen que ser conscientes de que desempeñan un papel decisivo para que los analgésicos opioides se utilicen con seguridad.
Deben informar al equipo asistencial de todos los medicamentos que toman, incluyendo plantas medicinales, suplementos de vitaminas, etc., para evitar posibles interacciones o duplicidades en el tratamiento o no deben tomar ningún medicamento sin consultar.
Deben informar al equipo asistencial de las enfermedades que padecen, especialmente enfermedades respiratorias (p. ej. apnea del sueño, asma o EPOC) y enfermedades hepáticas o renales.
Tienen que estar informados adecuadamente y conocer qué son y para qué sirven los opioides, los objetivos del tratamiento y los riesgos que cabe esperar.
Deben comprobar con el equipo asistencial que entienden el plan de tratamiento, cómo deben utilizar los medicamentos y cómo deben efectuar un control del mismo. No deben quedarse con dudas antes de salir de la consulta o del hospital.
Deben comprobar con el farmacéutico que el medicamento que le dispensen coincide con el prescrito (nombre genérico y comercial del medicamento dosis y formulación) y preguntar ante algún cambio en la apariencia del producto.
Tienen que tomar el tratamiento de forma continuada las 24h siguiendo exactamente la pauta prescrita. Es importante conocer que no es un tratamiento analgésico a demanda que sólo se toma cuando aparece el dolor y que no se pueden tomar más dosis de las indicadas
Tienen que estar informados de que no pueden partir, masticar o triturar los comprimidos de liberación retardada o cortar los parches por su cuenta, ya que puede llevar a una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente fatal.
Los pacientes con dolor oncológico tienen que diferenciar lo que es el dolor irruptivo, y conocer que cuando aparece deben tomar la medicación de rescate prescrita.
Los pacientes (o cuidadores) deben llevar un calendario en el que anoten la toma de la medicación, la intensidad del dolor y, en caso de tener prescrita medicación de rescate, el número de veces que han necesitado utilizarla.
Tienen que conocer que el tratamiento con opioides no se puede interrumpir bruscamente, ya que pueden presentar síndrome de abstinencia con síntomas como ansiedad, nerviosismo, insomnio, náuseas o vómitos, aumento del dolor, lagrimeo y malestar.

Tienen que estar informados adecuadamente y conocer cuáles son los efectos no deseados más frecuentes del tratamiento con opioides (p. ej. estreñimiento, náuseas y vómitos, boca seca) y las medidas que pueden seguir para prevenirlos o reducirlos.
Tienen que conocer que el tratamiento con opioides puede afectar a la conducción y a la seguridad en el trabajo.
Tienen que estar informados adecuadamente y conocer cuáles son los errores más frecuentes con el opioide que tienen prescrito y las medidas que pueden seguir para prevenirlos o reducirlos.
Tienen que conocer que deben dejar de tomar la medicación y contactar con el equipo asistencial en caso de presentar sueño extremo o sedación, dificultad para pensar, caminar o hablar normalmente y sensación de mareo o confusión, y que los familiares/cuidadores deben buscar atención médica inmediata si presentan dificultad para respirar, frecuencia cardíaca lenta, incapacidad para hablar o despertarse
Deben tener a mano un teléfono de contacto de un profesional sanitario (médico, enfermera, farmacéutico) para resolver cualquier duda que les pueda surgir durante la utilización.
Tienen que almacenar estos medicamentos en lugar seguro, lejos del alcance de los niños y controlar su desecho. Los parches en particular, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se pegue sobre sí mismo, y deben ser eliminados de forma segura.
Nunca deben tomar o compartir los analgésicos opioides con otras personas (al igual que otros medicamentos).
Tienen que conocer que el tratamiento con opioides no se puede interrumpir bruscamente, ya que pueden presentar síndrome de abstinencia con síntomas como ansiedad, nerviosismo, insomnio, náuseas o vómitos, aumento del dolor, lagrimeo y malestar.

Fuente: *Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Informe 2015: Tomar parte activa en el tratamiento y conocer adecuadamente la medicamentosa*²⁵.

AUTOCUIDADO

Con todo lo comentado y partiendo de la adecuada prescripción de opioides (valoración y selección del paciente, conciliación de la medicación, registro en la historia clínica, informe, etc.)², la enseñanza en autocuidado es un complemento más del plan terapéutico. Se trata de actividades no innatas que necesitan ser aprendidas, y que son parte del éxito del tratamiento en sí; definir los cuidados tanto farmacológicos como no farmacológicos, como sinergia al tratamiento establecido. El individuo ha de conocer los beneficios y el riesgo que supone el

mal uso de los fármacos, en este caso la medicación opioide, dentro de ese entrenamiento en salud.

En el marco de cuidado integral, el proceso de autocuidado se inicia con la toma de conciencia de uno mismo y de su estado de salud, donde cuentan todas las esferas del ser humano (física, psicoemocional, social y espiritual). Solo alguien capaz de cuidar de sí mismo puede mostrar la capacidad de cambiar. El autocuidado es entendido como una conducta y comportamiento intencionado, que nos puede acercar a controlar el dolor⁸.

Por todo ello, se hace imprescindible «entrenar en analgesia» para obtener conocimientos, habilidades y capacidades, que lleven a ese autocuidado deseado. Esta es la vía, donde el profesional sanitario y el paciente acuerdan un camino para alcanzar los objetivos de salud o de cuidados, utilizando sus propios recursos y habilidades²⁶ para manejar adecuadamente la medicación opioide dentro del autocuidado analgésico.

EDUCACIÓN PARA LA SALUD EN LAS PERSONAS CON DOLOR CRÓNICO

La OMS define la Educación para la Salud (EpS) como las «actividades educativas diseñadas para ampliar el conocimiento de la población en relación con la salud y desarrollar los valores, actitudes y habilidades personales que promuevan salud»²⁷, supone un intento de modificar las conductas, a veces bien arraigadas, ya que implica promover otro comportamiento.

La EpS es una herramienta de empoderamiento como proceso de capacitación individual y colectiva al objeto de aumentar el control sobre la salud²⁸. Para ello se precisan habilidades de comunicación, por parte del profesional, donde los estilos asertivos son los más recomendables²⁸.

Respecto a los tipos de intervención de educación a pacientes, en la Tabla 5 podemos diferenciar cuatro tipos^{27, 28}:

Tabla 5 Tipos de intervenciones educativas

Educación individual		Educación grupal o colectiva	Promoción de la salud
Consejo/información	Educación individual		
Es una intervención breve que incluye información y propuesta motivadora de cambio a pacientes, aprovechando la oportunidad de una consulta o encuentro profesional, a demanda o programado. (P. ej. un folleto informativo, ver anexo VII de la Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides publicada por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf ²⁹)	<p>Serie organizada de consultas educativas programadas y pactadas entre profesional y paciente/cuidador, en las que se trabajan las capacidades de la persona sobre un tema, desde una perspectiva más amplia.</p> <p>Se personalizan al máximo los contenidos educativos.</p> <p>Se puede realizar en la consulta y/o domicilio.</p>	<p>Serie de sesiones programadas, dirigidas a un grupo de pacientes, usuarios o colectivos, con la finalidad de mejorar sus capacidades para abordar un determinado problema o temas de salud. También se incluyen intervenciones dirigidas a colectivos de la comunidad para aumentar su conciencia sobre factores sociales, políticos y ambientales que influyen en la salud.</p> <p>Se socializan experiencias, y las aportaciones del grupo son, en sí mismas, terapéuticas. Siendo el educador facilitador del proceso.</p> <p>Los ámbitos de actuación: centros de salud, asociaciones, colegios, etc.</p>	<p>Aborda las capacidades de las personas y también el entorno social que les rodea e influye en el tema de salud de que se trate. Además de la EpS, incluye otros tipos de estrategias: Información y comunicación a través de los medios de comunicación social, Acción social y Medidas políticas, técnicas o económicas.</p> <p>Es una actividad de los ámbitos sanitario y social. Colaboran los distintos servicios de la zona (centro de salud, servicios municipales y educativos), entidades sociales, etc.</p>

Mientras la educación individual va a estar marcada por las necesidades de un paciente concreto y sus avances en conocimientos y destrezas en autocuidado, lo que hace más ágil su abordaje; cuando hablamos de EpS dirigida a un grupo de pacientes, nos referimos a la realización de un proyecto educativo con un esquema docente, que consta de una introducción y justificación, con unos objetivos, una metodología para desarrollar las sesiones, y una evaluación del mismo.

Existen diferentes webs donde encontrar proyectos y experiencias relacionadas con la educación a pacientes, que nos pueden ayudar a entender mejor cómo organizar nuestra EpS, por ejemplo: GuíaSalud (<https://portal.guiasalud.es/material-pacientes/>), Programa de actividades comunitarias en atención primaria (<http://www.pacap.net>) Caja de herramientas comunitarias (<https://ctb.ku.edu/es>), Sistema de Información de Promoción y Educación para la salud (<https://sipes.mscbs.es/sipes2/indexAction.do>), etc.

En el caso de un proyecto en el campo de la utilización de analgésicos opioides, después de la introducción y justificación de por qué nos interesa desarrollar esta formación entre nuestra población, deberemos plantear un objetivo general, que podría ser, p. ej.: «Contribuir a la adquisición de hábitos saludables en la población con dolor crónico», y unos objetivos docentes específicos que alcancen las tres áreas del aprendizaje (cognitiva, afectiva, habilidades), como podrían ser los siguientes:

- En el área de conocimiento «saber» (p. ej.): aumentar los conocimientos en relación al dolor crónico; conocer las pautas de tratamiento opioide, sus efectos secundarios y síntomas de intoxicación; etc.
- En el área de actitudes «querer hacer» (p. ej.): motivar para el autocuidado; motivar para el seguimiento de la pauta de fármacos opioides; mejorar la autoestima; etc.
- En el área de habilidades «saber hacer» (p. ej.): practicar técnicas de relajación; integrar a la vida cotidiana pautas de autocuidado (como: manejo adecuado de la medicación opioide, control del estreñimiento, horas de ocio, etc.); practicar ejercicios de estiramientos; etc.

Los objetivos específicos deben ser pertinentes, factibles, lógicos, observables, cuantificables y claramente definidos, y deberán responder a nuestro objetivo general²⁸.

Al igual que en el planteamiento de objetivos, los temas para las sesiones educativas dependerán de las necesidades observadas en nuestra población, e irán en consonancia con los objetivos planteados. En el campo del uso de opioides, cualquier punto indicado en las tablas sobre seguridad del paciente, mostradas anteriormente, nos pueden ayudar. Como ejemplo entre la variedad de temas a tratar, podríamos elegir los siguientes: conocimientos sobre el problema de salud que produce el dolor crónico; manejo de la medicación opioide indicada (cómo administrarla, qué hacer ante los olvidos, exponer los efectos secundarios y cómo responder, signos de intoxicación, riesgo de adicción, seguridad, etc.); cuidados de la boca seca; medidas higiénicas ante el estreñimiento, control de la ansiedad y estrés a través de técnicas de relajación; confort ambiental; promoción de la nutrición y control de peso; taller de ejercicio físico... Y un largo etcétera según las necesidades que presente el grupo seleccionado para nuestra EpS que, salvo excepciones, se recomienda que sea un grupo homogéneo, seleccionando a los integrantes según: nivel cultural, conocimientos del tema, tiempo de diagnóstico y pronóstico, motivación, accesibilidad de horarios etc.²⁸, que nos hará optar por unas técnicas de grupos u otras (Cuestionarios, Phillips 6/6, Tormenta de ideas, Fotopalabra, Casos, Debate, Exposición, Lectura y discusión, *Role playing*, Simulación, etc.) para alcanzar los objetivos, sin olvidar que sean sesiones amenas, que hagan disfrutar de estos encuentros.

Otro punto importante es cómo realizar la captación de los pacientes para la EpS, pudiendo ser a través de la derivación desde la consulta del médico prescriptor, a la consulta de la enfermera, o también a través de: dípticos, carteles, cartas, folletos o anuncios en espacios audiovisuales, donde es más difícil de conseguir la homogeneidad del grupo a pesar de indicar unos requisitos o perfil.

El número de componentes del grupo no debe exceder de 20 asistentes, y la duración de las sesiones será alrededor de 150 minutos. Estas sesiones educativas serán definidas en tema, objetivos, duración, periodicidad, técnica educativa, material y recursos, y lugar. Siguiendo todas el mismo esquema²⁸.

Los recursos del proyecto tienen en cuenta tanto los humanos como los materiales:

- Folletos, pizarra, rotuladores, bolígrafos, papel, cartas, revistas, etc.
- Herramientas audiovisuales: estrategias visuales (fotos o dibujos, dípticos, etc.), cartelería y estrategias audiovisuales (medios de comunicación, publicidad, anuncios, videos, documentales, extractos de películas, canciones, cine, tv...).
- Virtuales: Web 2.0, o Web social, Salud 2.0, etc., utilizadas tanto por los profesionales sanitarios como los pacientes y cuidadores. No debemos menospreciar el soporte que supone el uso de las nuevas tecnologías de la información y comunicación (TICs) como herramienta dentro de la EpS. Las redes sociales, blogs, Twitter, Facebook, Apps, etc., son verdaderos asistentes personales para el individuo e influyen en la alfabetización en salud, siendo necesario ayudarles a discernir entre la información buena y mala, y éste es un tema a introducir en el entrenamiento del autocuidado analgésico.

Bibliografía

1. Kozier B, Glenora E, Berman A, Snyder S. Promoción de la salud. En: Kozier B, Glenora E, Berman A, Snyder S. Fundamentos de Enfermería. Conceptos, procesos y práctica. 7ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2005. 130-152 p.
2. Häusera W, Schugb S, Furlan A.D. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different continents. Pain Rep. 2017;2(3):e599.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS . Plan de Implementación. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el SNS [Internet]. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD; 2014 [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/CISNS_Documento-MarcoDolor.pdf
4. Solano Villarrubia C, Gonzalez Castellanos LE, Gonzalez Villanueva P, Infantes Rodriguez JA. Cuadernos de Enfermería familiar y Comunitaria 2: El

autocuidado en las personas con enfermedad crónica [Internet]. SEMAP; 2015 [citado 2 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://www.semap.org/docs/CUADERNO_2_SEMAP.pdf

5. El Mokhallalati Y, Mulvey MR, Bennett MI. Interventions to support self-management in cancer pain. *Pain Rep* [Internet]. 5 de octubre de 2018 [citado 22 de enero de 2020];3(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344141/>

6. Herdman TH, Kamitsuru S, North American Nursing Diagnosis Association. Diagnósticos enfermeros: definiciones y clasificación 2015-2017. Barcelona: Elsevier; 2015.

7. DiMatteo MR, Haskard KB, Williams SL. Health beliefs, disease severity, and patient adherence: A meta-analysis. *Med Care*. junio 2007;45(6):521-8.

8. Cavanagh SJ. Modelo de Orem: aplicación práctica. Barcelona [etc.: Ediciones Científicas y Técnicas; 1993.

9. Cánovas L, Carrascosa A-J, García M, Fernández M, Calvo A, Monsalve V, et al. Impact of Empathy in the Patient-Doctor Relationship on Chronic Pain Relief and Quality of Life: A Prospective Study in Spanish Pain Clinics. *Pain Med*. 1 de julio de 2018;19(7):1304-14.

10. Pisano González MM, González Pisano A. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. *Enferm Clínica*. enero de 2014;24(1):59-66.

11. Organización Mundial de la Salud. Adherencia a los tratamientos a largo plazo pruebas para la acción [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2004 [citado 2 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10268791>

12. OMS. Seguridad del paciente [Internet]. 2019 sep [citado 15 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>

13. OECD. The Economics of Patient Safety in Primary and Ambulatory Care [Internet]. OECD; 2018 [citado 22 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.oecd.org/health/health-systems/The-Economics-of-Patient-Safety-in-Primary-and-Ambulatory-Care-April2018.pdf>

- 14.** Slawomirski L, Auraaen A, Klazinga N. The economics of patient safety: strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level. [Internet]. Paris: OECD; 2017 [citado 22 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.oecd.org/els/health-systems/The-economics-of-patient-safety-March-2017.pdf>
- 15.** Huffman MH. Home Healthcare Nurse: The Journal for the Home Care and Hospice Professional. AAOHN. septiembre de 2009;27(8):490–496.
- 16.** Karen Higgins, Micah Scott. Using health coaching to improve patients' BP management. Nursing2019. junio de 2019;49(6):44–48.
- 17.** Lizarraga SD, Ayarra M. Entrevista motivacional. Anales Sis San Navarra. 2001;24(2):43-53.
- 18.** Rivera Mercado S, Villouta Cassinelli MF, Ilabaca Grez A. Entrevista motivacional: ¿cuál es su efectividad en problemas prevalentes de la atención primaria? Aten Primaria. 2008;40(5):257-61.
- 19.** Jung MJ, Jeong Y. Motivation and Self-Management Behavior of the Individuals With Chronic Low Back Pain. Orthop Nurs. octubre de 2016;35(5).
- 20.** Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract. abril de 2005;55(513):305-12.
- 21.** Rogers Carl. El proceso de convertirse en persona : mi técnica terapéutica. Paídos; 1993. (Psiquiatría. Terapéutica).
- 22.** Lasser KE, Shanahan C, Parker V, Beers D, Xuan Z, Heymann O, et al. A Multicomponent Intervention to Improve Primary Care Provider Adherence to Chronic Opioid Therapy Guidelines and Reduce Opioid Misuse: A Cluster Randomized Controlled Trial Protocol. J Subst Abuse Treat. enero de 2016;60:101-9.
- 23.** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud. Periodo 2015-2020 [Internet]. 2016 [citado 10 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/Estrategia%20Seguridad%20del%20Paciente%202015-2020.pdf>

- 24.** Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Estrategia de Seguridad del Paciente. 2015-2020 [Internet]. 2015 [citado 10 de diciembre de 2019]. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheader-name1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DEstrategia+de+Seguridad+del+Paciente+2015-2020+SERMAS_REV.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352889886355&ssbinary=true
- 25.** Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Informe 2015. Documento de consenso sobre prácticas para el manejo seguro de opioides en pacientes con dolor crónico. [Internet]. 2015 [citado 10 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/USO%20DE%20OPIOIDES%202015%20%20Accesible.pdf>
- 26.** Bennett HD, Coleman EA, Parry C, Bodenheimer T, Chen EH. Health Coaching for Patients. *Fam Pract Manag.* octubre de 2010;17(5):24-9.
- 27.** Pérez Jarauta MJ, Echauri Ozcoidi M, Ancizu Irure E, Chocarro San Martín J. Manual de Educación para la Salud [Internet]. Navarra: Gobierno de Navarra; 2006 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/A7EBFCE1-89F0-4406-81A7-7786919A25F7/260756/MANUALdeeducacionparalasalud.pdf>
- 28.** Palmar Santos Ana M. Métodos educativos en salud. Barcelona: Elsevier; 2014. (Colección Cuidados de Salud Avanzados).
- 29.** Sociodrogalcohol, SEMFyC, FAECAP, SECPAL. Guía de consenso para El buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. [Internet]. Sociodrogalcohol; 2017 [citado 22 de enero de 2020]. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf

LEGISLACIÓN CONTROL ESTUPEFACIENTES; BARRERA DE ACCESO AL MEDICAMENTO VERSUS GARANTÍAS AL PACIENTE. REVISIÓN PARTICULAR DEL FENTANILO

Manuel Escolano Puig.

Jefe Sección Coordinación Inspección Farmacéutica Servicios
Sanitarios. Noviembre, 2019

RESUMEN

Los medicamentos estupefacientes están sujetos a medidas específicas de control en base a los riesgos derivados en términos de seguridad del paciente, posibles adicciones y uso ilícito. Las restricciones en la prescripción conllevan, en muchos casos, a una infrautilización por cautelas indebidas o desconocimiento de su manejo en la práctica clínica.

Un caso que ha sido representativo de esta situación han sido los opioides y derivados, cuya utilidad terapéutica es indudable y donde las autoridades sanitarias han estado reclamando una mayor y mejor utilización de acuerdo a los estándares de uso a nivel internacional.

Paradójicamente, la irrupción y disponibilidad en el mercado farmacéutico de algunas formas farmacéuticas, en la revisión que hacemos, el fentanilo en sus formas de liberación rápida, han disparado los niveles de utilización más allá de las indicaciones autorizadas para estas formas farmacéuticas con la consiguiente distorsión y perjuicio al paciente y responsabilidades de carácter administrativo y penal en los que pueden incurrir los responsables de estas prescripciones.

INTRODUCCIÓN

El actual ordenamiento jurídico en materia de estupefacientes tiene su referencia en el Convenio de Naciones Unidas del año 1961 y que supone la base de todos los desarrollos legislativos. En nuestro país es vigente lo dispuesto en la *Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas*, donde, a pesar del tiempo transcurrido, hay un contenido relevante que explica la función social, sanitaria y responsabilidades de los poderes públicos en sus distintas vertientes. Por un lado, en la justificación de la norma describe la controversia entre la necesidad y el abuso, tal y como recoge el preámbulo; *«la grave preocupación general que viene produciendo la confrontación de los efectos individuales y sociales a que puede conducir el abuso de las sustancias estupefacientes, con la imposibilidad de prescindir de dichas sustancias para usos terapéuticos y científicos»*. También, establece, finalmente, las claves de actuación de los poderes públicos; *«En consecuencia, un sistema legislativo integrado y completo en la materia debe girar o sustentarse sobre dos pilares fundamentales: una administración por el sector público, minuciosa y total, de los estupefacientes, complementada con un sistema sancionador, suficiente y eficaz, y una política humana y progresiva de curación y rehabilitación social de toxicómanos»*¹.

Actualmente, hay dos circunstancias que han podido condicionar el actual perfil de utilización de estupefacientes: por un lado, una percepción menor de los clínicos de la restricción de uso y controles a los que están expuestos estos medicamentos² y, por otro, las nuevas formulaciones que representan ventajas de carácter farmacocinético y que permiten una acción más eficaz en el control del dolor en determinadas situaciones.

Un ejemplo significativo de esta situación ha sido el fentanilo en sus formas de liberación rápida (formas intranasales y comprimidos sublinguales), cuya indicación autorizada y recogida en la ficha técnica es el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos con tratamiento de base con otros opioides. Estas nuevas formas de administración aparecieron a través de la correspondiente autorización de comercialización en España en el año 2008, produciéndose un incremento significativo durante el período de estudio hasta la fecha.

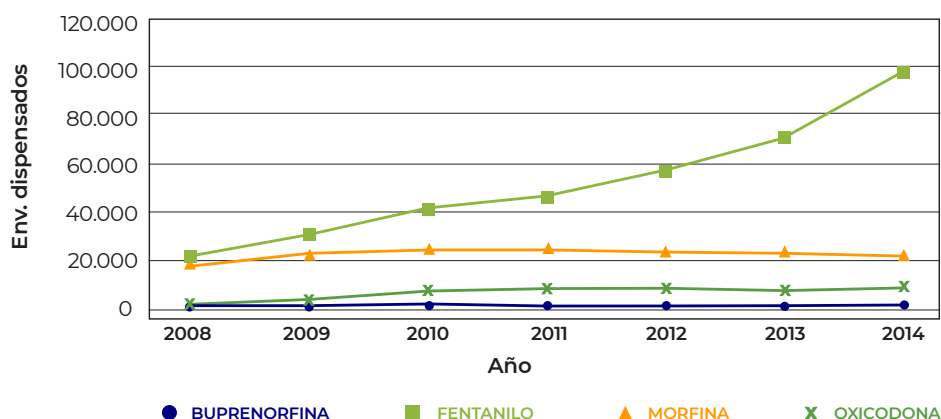
Vamos a presentar resultados respecto a la utilización del fentanilo en sus formas de liberación rápida, donde el primer análisis que se realizó en esta Comunidad Valenciana en el año 2015 fue consecuencia de desviaciones de gasto por paciente a través del sistema de estratificación de pacientes por morbilidad (Sistema de clasificación de pacientes CRG, *Clinical Risk Group*), donde para determinados perfiles de morbilidad, el gasto real presentaba una importante desviación frente al gasto esperado. Los datos son obtenidos a través del sistema ALUMBRA de gestión corporativa de la Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública que permite el acceso y explotación de la información de las historias clínicas así como de las prescripciones y dispensaciones de medicamentos.

RESULTADOS

Como se puede apreciar en la Tabla 1, la evolución de utilización de las formas de liberación rápida de fentanilo han crecido significativamente respecto al resto de alternativas similares para el tratamiento del dolor, con el consiguiente incremento del coste/paciente para este grupo.

Tabla 1

Envases liberación rápida (2008-2014)



Fuente: Sistema de información corporativo Alumbra y Gaia (Gestor de la Prestación Farmacéutica)

Se consideró necesario el poder analizar la utilización de las formas de liberación rápida con las indicaciones registradas en las historias clínicas por los facultativos responsables de los tratamientos. Para el análisis de la adecuación/inadecuación de dichos tratamientos se ha tenido en cuenta tanto la indicación (diagnóstico CIE9MC) para la que han sido prescritos, como la condición de morbilidad y riesgo clínico de los pacientes a través del Sistema de Clasificación de Pacientes de la Comunidad Valenciana (SCP-cv).

En la Tabla 2 se presentan datos de un corte de tratamientos vigentes en junio del año 2015, fentanilo liberación rápida en comprimidos y pulverización nasal, de los que destacamos:

- Tratamientos totales: 1.949
- Tratamientos adecuados a indicación/situación clínica; 949 (48.69%)
- Tratamientos no adecuados a indicación autorizada en ficha técnica; 1.000 (51.31%)

También resulta muy significativa la información sobre duración de tratamiento y posología para estas formas de liberación rápida cuya indicación autorizada es «dolor irruptivo» y donde tiene que haber un tratamiento con un opioide de base.

Tabla 2

CRG	Fentanilos LR totales	No adecuados a indicación CIE	≥ 3 meses tto	≥ 6 meses tto	≥ 4 comp o pulv/día	≥ 4 comp o pulv/día (≥ 90 días)
0, 1, 2	33	30	19	9	7	4
3	28	27	19	15	6	2
4	75	72	58	47	23	15
5	260	220	121	124	70	32
6	512	412	340	247	159	108
7	191	181	131	100	45	32
8	787	0	315	169	353	122
9	63	58	39	28	23	14
TOTAL	1.949	1.000	1.042	739	686	329
		51,31%	53,46%	37,92%	35,20%	16,88%

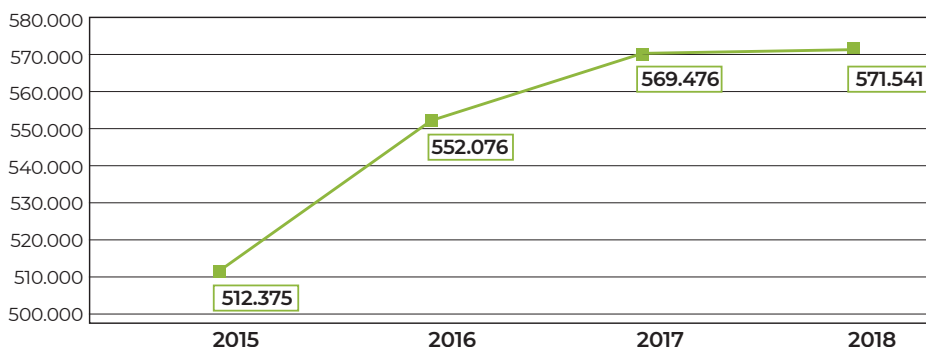
Fuente: Sistema de información corporativo Alumbra y Gaia (Gestor de la Prestación Farmacéutica)

A partir de esta situación, se realizaron las correspondientes comunicaciones a los departamentos de gestión de farmacia y asistencia sanitaria y Ministerio para la corrección de esta situación, volviendo a realizar un análisis de utilización del año 2018 con los siguientes resultados:

En la Tabla 3 el consumo de fentanilo, en todas sus formas de administración, donde se aprecia un incremento del 11,5% de los envases y recetas del año 2018 respecto a los del 2015.

Tabla 3

Recetas dispensadas de fentanilo en la Comunidad Valenciana



Consumo fentanilo

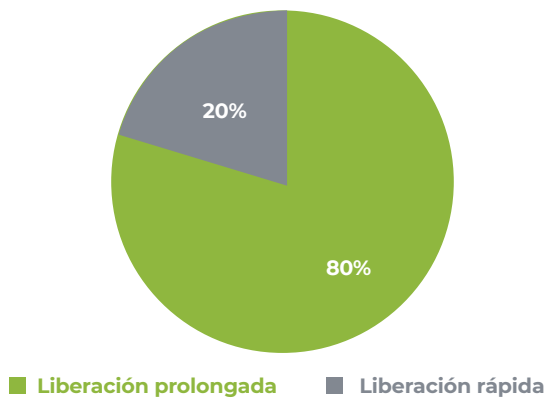
AÑO	RECETAS	ENVASES	IMPORTE
2015	512.375	512.782	28.509.653 €
2016	552.076	552.497	30.572.389 €
2017	569.476	569.703	30.669.872 €
2018	571.541	571.891	28.857.481 €

Fuente: Sistema de información corporativo Alumbra y Gaia (Gestor de la Prestación Farmacéutica)

En la Gráfica 4 vemos que las formas de liberación rápida representan un 20% del total. Al analizar la evolución del número de recetas desde el año 2015 que aparecen en la Tabla 5, se observa una disminución de recetas en el año 2018 de las formas de liberación rápida.

Gráfica 4

Recetas fentanilo en el 2018 Comunidad Valenciana



Fuente: Sistema de información corporativo Alumbra y Gaia (Gestor de la Prestación Farmacéutica)

Tabla 5

Suma de GAIA 003 - Recetas

AÑO	LIBERACIÓN PROLONGADA	LIBERACIÓN RÁPIDA	TOTAL
2015	391.624	120.751	512.375
2016	424.161	127.915	552.076
2017	442.664	126.812	569.476
2018	454.881	116.660	571.541
TOTAL	1.713.330	492.138	2.205.468

Fuente: Sistema de información corporativo Alumbra y Gaia (Gestor de la Prestación Farmacéutica)

En la Tabla 6 se cruzan los datos de tratamientos vigentes de fentanilo con indicaciones, con los mismos criterios que se realizaron para el año 2015, observando que han aumentado los tratamientos de liberación rápida y que aún hay 1.719 tratamientos cuya indicación no es para pacientes con un proceso oncológico.

Tabla 6

FENTANILO	Cuenta de tratamiento
LIBERACIÓN PROLONGADA	22.275
NO SI	19.001 3.274
LIBERACIÓN RÁPIDA	3.625
NO SI	1.719 1.906
TOTAL	25.900

SI: tratamientos que la indicación es neoplasia

NO: tratamiento que la indicación es diferente de neoplasia

NEOPLASIA: diagnóstico correspondiente al capítulo 2 de la CIE (240-239)

Fuente: Sistema de información corporativo Alumbra y Gaia (Gestor de la Prestación Farmacéutica)

DISCUSIÓN

Es un tema de actualidad la utilización del fentanilo y sus consecuencias. Hemos sido testigos de la situación conocida por revistas especializadas y los medios de comunicación de la realidad existente en Estados Unidos, Canadá y Gran Bretaña las cuales no son coincidentes a la situación existente en España pero que a la vista de los resultados presentados nos deben hacer reflexionar.

De forma simultánea a los análisis de datos y elaboración de informes se han realizado actuaciones disciplinarias con facultativos tanto en la vía administrativa como en la vía penal cuando han sido casos en

los que se hayan podido interpretar la posible comisión de un delito, fundamentalmente en lo que se refiere a daños, delitos contra la salud pública y otros tipificados en el Código Penal, lo que ha supuesto una actuación única, hasta la fecha, en lo que se refiere a nuestro trabajo desde la Inspección de Servicios Sanitarios.

Otra cuestión relacionada y que conforma el análisis sobre el uso de este medicamento son las adicciones de determinados pacientes derivadas de una prolongación en su uso y/o una sobredosificación del mismo. Durante este proceso han sido necesarias coordinar a las unidades del dolor, atención primaria y las unidades de conductas adictivas ante lo que ha sido un nuevo perfil adictivo con sus complicaciones en el manejo de estos pacientes.

En su artículo «Fentanilo de liberación rápida: la punta del iceberg» Fernández y col³ hace referencia al cumplimiento de la legislación como una posible barrera de acceso a los medicamentos estupefacientes, pero en este caso lo que hemos visto han sido la confluencia de determinados factores que han derivado en un mal uso del medicamento y que necesariamente deben comentarse; la formación del facultativo en el dolor, el conocimiento de la legislación en lo que concierne al manejo de estupefacientes y en lo que se refiere a la obligación de ajustarse a las indicaciones autorizadas que figuran en la ficha técnica del medicamento así como las cautelas que deben adoptarse cuando se prescribe un medicamento para una indicación no autorizada, cuestión ésta que debe abordarse con las garantías para el paciente (consentimiento informado) y como protección para el facultativo (posibles responsabilidades). Es interesante el dato del año 2018 en la Comunidad Valenciana de 1.719 tratamientos de fentanilo de liberación rápida que no responden a pacientes oncológicos, y en la mayoría de los casos sin cumplimentar por parte de los facultativos responsables de los tratamientos, lo dispuesto en Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales⁴.

De hecho la Agencia Española del Medicamento en Febrero del 2018 comunica una resolución respecto a esta problemática sobre la necesidad de respetar las condiciones de uso autorizadas en el caso del fentanilo⁵.

Por otro lado, esta situación tiene que conllevar una necesaria implicación de la industria farmacéutica en lo que se refiere a la información del medicamento con especial énfasis en las connotaciones aquí

expuestas con el fin de que se utilicen los medicamentos de forma adecuada a lo que su ficha técnica contiene y que responde, a su vez, con los ensayos clínicos que han permitido establecer la eficacia del medicamento para esas condiciones de uso.

Finalmente, y en este apartado de discusión ha de ponerse de manifiesto no sólo la necesidad de protocolos específicos para el tratamiento del dolor sino que una estrategia específica del abordaje del dolor con carácter institucional y multidisciplinar que pudiera abordar la protocolización, la formación, la relación entre niveles asistenciales y las alianzas institucionales.

CONCLUSIONES

1. El fentanilo en sus formas de liberación rápida han supuesto un nuevo escenario en lo que supone un riesgo importante para la salud de los pacientes cuando no se ajustan las prescripciones a las condiciones autorizadas por la Agencia Española del Medicamento, pudiendo representar un problema de salud pública si es utilizado de forma incorrecta.
2. Ante determinadas situaciones clínicas complejas puede ser una opción terapéutica para una indicación no autorizada el fentanilo de liberación rápida. Esta posibilidad la contempla la legislación vigente y debe de cursarse con las garantías establecidas como es el consentimiento informado del paciente y el registro de esta situación en la historia clínica. Esto, en definitiva, es una garantía para el paciente y una cobertura legal del facultativo.
3. Se han detectado numerosas situaciones derivadas de un mal uso con consecuencias en términos de adicciones del paciente de un fármaco como es el fentanilo con un alto poder adictivo. Es importante el análisis del perfil del paciente y el seguimiento del mismo, así como en caso de ser necesario, la retirada del medicamento.
4. La situación descrita en este artículo ha supuesto actuaciones disciplinarias y denuncias a Fiscalía con distintas repercusiones. Es importante trabajar para que los facultativos estén bien informados de esta problemática y de sus responsabilidades con el fin de evitar en lo máximo este tipo de situaciones.

5. En definitiva, lo descrito no es una situación correctamente dimensionada ni por los profesionales ni por la sociedad en general, con lo que es conveniente en la medida que a cada uno corresponda, comunicar y sensibilizar de esta situación a los ámbitos de interés y que puedan colaborar en la corrección de los factores que lo están condicionando.
6. A través de la información y formación de los profesionales se debe de promover el correcto uso de los opioides que tienen un gran valor en la terapéutica del dolor y, también, los de liberación rápida sin que caigan en una estigmatización injusta, debiendo ajustar su uso a las condiciones ajustadas en ficha técnica sin cuestionar las ventajas terapéuticas que supone las formas de liberación rápida ajustándolas a la indicación autorizada; «dolor irruptivo en pacientes oncológicos con tratamiento previo de base con un opioide».

Bibliografía

1. Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas.
2. REAL DECRETO 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario.
3. Fentanilo de liberación rápida: la punta del iceberg. Rev Sociedad Española del dolor. M. Fernández-Hernández¹, Especialista en Anestesia, Reanimación y Terapéutica del Dolor; D. Bouzas-Pérez², Especialista en Medicina Física y Rehabilitación.
4. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
5. Nota informativa publicada con fecha 21 de Febrero de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; «Fentanilo de liberación inmediata; Importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas».

SELECCIÓN ADECUADA DEL PACIENTE CON DOLOR NO ONCOLÓGICO PARA TERAPIA OPIOIDE

María Madariaga Muñoz.

Anestesióloga. Médico especialista responsable de la Unidad de dolor del Hospital Universitario Infanta Sofía.

Directora de www.tuvidasindolor.es

INTRODUCCIÓN

En España el dolor crónico afecta a aproximadamente el 17-18% de la población¹, y su intensidad es considerada entre moderada y grave en el 12% de casos².

En cuanto a su tratamiento con analgésicos, la OMS considera que el consumo médico de opioides en un país es un indicador adecuado de la forma en que se trata el dolor³.

En España, durante mucho tiempo, este parámetro ha mostrado valores no demasiado favorables. Sin embargo, en las últimas décadas, los datos han mejorado claramente debido, entre otros factores, a la mayor sensibilización de los profesionales sanitarios frente al problema del dolor, la puesta en marcha de unidades de cuidados paliativos y unidades de tratamiento del dolor⁴ y la eliminación de ciertas trabas administrativas que complicaban la prescripción de fármacos⁵.

De hecho hoy día los fármacos opioides se han convertido en el tratamiento de elección en pacientes con dolor crónico no terminal de intensidad media-alta⁶ y, pese a que es conocida la escasez de datos que avalen su eficacia y seguridad durante su uso a largo plazo⁷, continúan representando un 34% de la medicación prescrita en este grupo de pacientes⁸.

Este incremento en la prescripción de opioides en nuestro país coincide con la aparición de informes desde EE.UU. que muestran cómo la mortalidad por sobredosis de opioides se ha multiplicado en ese país desde 1999 hasta la actualidad, considerándose hoy una epidemia de consecuencias devastadoras⁹.

DESARROLLO

En España hoy el empleo de opioides ha aumentado de forma progresiva^{10, 11}, multiplicándose por 14 entre 1992 y 2006¹² al pasar de 0,3 DHD en 1992 a las 4,4 DHD en 2006. (DHD: Dosis Diarias Definidas por 1.000 habitantes y día).

Más recientemente, desde 2008 a 2015, se consolida esta tendencia al aumento en el consumo de opioides en España, pasando de 7,25 DHD en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015 lo que supone un incremento del 83,6% en este intervalo temporal¹³.

Recientemente en España se ha publicado un trabajo retrospectivo acerca de la mortalidad relacionada con el uso de opioides desde 2008 a 2017: a la vista de los datos analizados en este trabajo no parece que nos encontremos en el escenario de una crisis sanitaria por sobredosis de opioides. Sin embargo, los autores recomiendan una vigilancia especial en algunos grupos de mayor riesgo, particularmente en varones de mediana edad y mujeres de más de 65 años¹⁴.

Un informe publicado recientemente en EE.UU. muestra cómo la mortalidad por sobredosis de opioides se cuadruplicó en ese país entre 1999 y 2010, pasando de 4.030 a 16.651 muertes al año¹⁵, llegando a declarar el *Center of Disease Control* de este país en 2016 la epidemia de opioides de prescripción en Estados Unidos.

Sin embargo, este enorme problema viene de lejos¹⁶:

El exceso de confianza en los opioides que comenzó en la década de los 80 y el notable incremento posterior de las prescripciones de opioides en EE.UU, ha sido sin duda, la causa principal de la epidemia de abuso de los opioides de prescripción en este país¹⁷⁻²¹.

Si examinamos los datos que llevaron al CDC a declarar en 2016 la epidemia de opioides de prescripción en Estados Unidos, encontramos que los casos de abuso y muerte aumentaban especialmente fuera del ámbito hospitalario, lo que implicaba de manera clara el uso ambulatorio de opioides de prescripción para el tratamiento del dolor crónico^{15, 21}.

Dicho de otro modo, este aumento tan marcado en la prescripción en consulta médica permitió que determinadas personas más vulnerables accedieran a fármacos con elevado poder adictivo²².

¿ESTA EPIDEMIA DE ABUSO DE OPIOIDES HA OCURRIDO SÓLO EN ESTADOS UNIDOS?

Aunque EE.UU son el único país en declarar el estado de epidemia por abuso de opioides oficialmente, no ha sido el único país que ha reconocido sus problemas relacionados con la sobreprescripción de opioides en cuanto a abuso y muertes: Canadá es un claro ejemplo^{23, 24}. También en Europa hemos visto incrementadas las cifras de consumo de opioides mayores en la última década^{25, 26}.

Aunque se podría argumentar que la sobreprescripción pudiera ser un problema único de Norteamérica, el conocimiento que ha generado esta epidemia puede ayudarnos a comprender mejor los límites de la utilidad de los opioides en el tratamiento del dolor crónico: lecciones que son relevantes para todos los continentes y culturas²⁷.

¿SIRVEN LOS PRINCIPIOS DE LA MEDICINA PALIATIVA AL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO?

La iniciativa del inicio y aumento de la prescripción de opioides para el dolor crónico no oncológico inicialmente provenía de la imitación de la cultura de alivio sintomático propuesta desde los cuidados paliativos.

Al igual que el dolor por cáncer podía ser adecuadamente tratado con opioides, el dolor crónico, que causaba igualmente sufrimiento, debería también ser tratado con opioides²⁸.

Se trataba básicamente de un imperativo ético. Los objetivos de los cuidados paliativos y de la industria coincidieron de manera natural²⁷.

Propuesto por primera vez en 1986, el modelo de tratamiento del dolor por cáncer según la escalera analgésica de la OMS, el principio de titulación hasta el efecto se predicó basado en la escalada de las dosis analgésicas hasta reducir los niveles de dolor tanto como fuera posible, sin dosis techo para los opioides^{29,30}.

Poco después el concepto de dolor irruptivo también se aplicó al dolor crónico^{31,32}.

A diferencia del tratamiento del dolor por cáncer, el tratamiento en dolor crónico se necesitaba para tan largo tiempo, que las dosis escalaban en ocasiones a niveles no seguros o tóxicos³³.

Desafortunadamente la aplicación de este principio no tendría el efecto positivo predicho de una mejor analgesia con menos riesgo de mal uso, abuso o adicción y sin embargo sí tendría consecuencias negativas^{34,35}.

Hoy disponemos de una evidencia clara de que muchos de los efectos adversos de los opioides en dolor crónico pueden estar relacionados con la exposición a dosis altas³⁶⁻³⁸.

Se han descrito efectos adversos con la exposición a dosis altas, como abuso, muertes por abuso, deterioro cognitivo, caídas y fracturas, infertilidad, falta de libido y de iniciativa, disfunción social incluyendo la incapacidad para trabajar. Además, paradójicamente, dosis altas de opioides generalmente no mejoran el dolor o incluso lo empeoran³³.

¿Los opioides funcionan en el alivio del dolor a largo plazo?

El *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) puso en marcha en 2016 dos iniciativas para actualizar la evidencia en cuanto al uso de opioides en dolor crónico, una Revisión Sistemática exhaustiva de RCT disponibles³⁹ y la otra una Revisión de los datos de los estudios poblacionales⁴⁰.

En ambas iniciativas no se pudo encontrar evidencia que apoyara una eficacia a largo plazo, si bien sí se encontró una fuerte evidencia de daño, especialmente a altas dosis.

Sin embargo, existen muchos pacientes a quienes los opioides crónicos les funcionan bien y cuyas vidas han mejorado gracias a este tra-

tamiento. Lo que no está claro es en qué pacientes podemos predecir una buena respuesta versus aquellos en los que debemos evitarlos²⁷. En resumen, existe una fuerte evidencia para apoyar el uso a corto plazo de opioides en dolor crónico, y la evidencia es débil para las terapias a más largo plazo³⁹.

Sin embargo los estudios poblacionales revelan falta de seguridad y eficacia a largo plazo en toda la población: desconocemos si la terapia opioide crónica mejora la funcionalidad y la calidad de vida a largo plazo. Tampoco tenemos una evidencia convincente de eficacia analgésica a largo plazo pero sí disponemos de una clara evidencia de daño, especialmente a dosis > 100 mg de EM diarias⁴⁰.

Dolor crónico, dependencia, tolerancia y adicción

Cualesquiera que sean las causas originarias de cada cuadro de dolor crónico, éste producirá respuestas en el cerebro que pueden ser cuantificadas con imágenes obtenidas de la RMN funcional. La evidencia sugiere que en los estados de dolor crónico el cerebro sufre una extensa reorganización secundaria a un aprendizaje aberrante⁴¹⁻⁴⁴.

Este aprendizaje disfuncional o anómalo que se genera en el dolor crónico parece asemejarse al aprendizaje aberrante que convierte las recompensas obtenidas por sustancia (placer) en el deseo imperioso de consumo (*craving*) que define la adicción^{45, 46}.

En ambos casos, el aprendizaje está ocurriendo en centros límbicos y corticales encargados de producir esta recompensa, y está mediado por opioides endógenos y dopamina^{41, 44}.

Esto ha llevado a algunos investigadores a proponer que el dolor crónico es menos un trastorno sensitivo o de percepción sensorial y mucho más un trastorno de los mecanismos emocionales de recompensa⁴⁷.

Así, un estudio reciente en paciente con dolor crónico de espalda demostró cómo el procesamiento del dolor puede cambiar de las esperables áreas de procesamiento sensorial hacia las áreas límbicas como el cortex medial prefrontal y la amígdala, responsables de vehicular las emociones y del aprendizaje (recompensa)⁴⁸.

Tanto los opioides exógenos como los endógenos suprimen el dolor principalmente a través de sus efectos en las áreas emocionales del cerebro a las que el dolor cambia a medida que cronifica, lo que resulta en un efecto mínimo en la transmisión sensorial^{49, 50}.

Por otra parte, las adaptaciones cerebrales a los opioides exógenos son más probables con el uso continuado que con el uso intermitente de opioides⁵¹:

Dependencia y Tolerancia son neuroadaptaciones inevitables al uso continuado de opioides y esas adaptaciones podrían ser las principales responsables del fallo de la analgesia a largo plazo. También lo son de la alteración de la homeostasis hedonista, desarrollando con dosis continuadas un estado de disforia que sólo normaliza con la siguiente dosis⁵².

Prevalencia de adicción en pacientes en tratamiento con opioides para dolor crónico no terminal

Afortunadamente, la prevalencia de conductas adictivas y dependencia opioide asociada con opioides de prescripción continúa siendo relativamente baja en las revisiones sistemáticas más recientes⁵³, situándola en torno al 4,7%.

La prevalencia se encontró incluso más baja entre los subgrupos de pacientes con prescripciones más a largo plazo (> 3 meses) y en los que recibían opioides mayores más que opioides menores. Este resultado es superponible al encontrado en la revisión sistemática de Fishbain de 2008 con una prevalencia estimada de un 3,3%⁵⁴.

En la revisión de Minozzi *et al.*⁵⁵ encuentran un rango de incidencia (nuevos casos) de dependencia opioide entre 0 al 24%. Littlejohn *et al.*⁵⁶ identificaron datos de prevalencia (casos existentes) obteniendo cifras del 24% para dependencia y el 41% para el abuso. Esta revisión mostraba fallos metodológicos en la definición de los términos clave.

En la revisión restante⁵⁷, los datos de prevalencia de la adicción fueron similares a los reportados más tarde⁵³ con un 4.3% y 4.7% de prevalencia mínima y máxima; sin embargo la prevalencia de mal uso fueron muy elevadas 69.4% y 69.5% prevalencia mínima y máxima. Una posible causa para este resultado podría estar en el significado de mal uso (*misuse* o desviación) para incluir pacientes con un uso distinto al

prescrito aunque no problemático y a pacientes buscando un mayor alivio del dolor (pseudoadicción)⁵³.

CONCLUSIONES

¿Cuáles son los principios de la prescripción en dolor crónico no terminal?

- Los opioides no son lo suficientemente efectivos ni seguros como para fomentar su uso generalizado en la población general^{58, 40}.
- Deberíamos empezar a plantear los opioides dentro del tratamiento para el dolor crónico como la excepción más que como norma⁵⁹.
- Para cuadros de dolor crónico como el dolor lumbar mixto y estados de dolor central (fibromialgia), la terapia cognitivo conductual y medicina física y rehabilitadora, parecen conseguir mejores resultados en eficacia y mayor seguridad⁶⁰⁻⁶⁴.
- Los opioides en terapia crónica deberían reservarse para casos que requieren sólo medidas de confort y en los que no sea posible una restauración funcional⁶⁴.
- Esta idea está basada en que, la terapia crónica con opioides retrasa más que promueve la recuperación funcional y la vuelta al trabajo: este hecho prácticamente elimina a los pacientes jóvenes de la lista de candidatos a los opioides mayores⁶⁵⁻⁶⁷.
- Tolerancia y Dependencia son adaptaciones cerebrales a los opioides y aparecen sobre todo con el uso continuado pero no tanto con el uso intermitente, que es el más recomendable^{51, 52}.

Principios generales para una prescripción segura de terapia opioide en dolor crónico no terminal⁴⁰

1. Comenzar estableciendo un diagnóstico claro etiológico con una anamnesis y exploración física completas. Incluir una valoración de riesgo/ beneficio de la terapia opioide.

2. Obtener un acuerdo escrito, consentimiento informado o contrato con objetivos claros de la terapia en el paciente individual.
3. Estratificar el riesgo y planificar la monitorización del tratamiento de acuerdo con éste.
4. Prepararse para iniciar una reducción gradual y discontinuación si no se cumplen los objetivos pactados.
5. Añadir un extra de cuidado y seguimiento con los pacientes en dosis altas de opioides. Valorar la prescripción simultánea de naloxona.
6. Evitar el uso concomitante de hipnóticos y sedantes.
7. Documentar sistemáticamente en la historia clínica.

Bibliografía

1. Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA. Rev Soc Esp Dolor. 2004;260-9.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;10(4):287-333.
3. World Health Organization. Achieving balance in national opioids control policy. Guidelines for assessment. Disponible en: <http://www.whocancerpain.wisc.edu/engpublishers/Spanish.html>.
4. Estrategia de cuidados paliativos del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo 2010-2014. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/paliativos/cuidadospaliativos.pdf>
5. Utilización de opioides en España (1992-2006) Informe AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>

- 6.** Liebschutz J, Beers D, Lange A. Managing chronic pain inpatients with opioid dependence. *Curr Treat Options Psychiatry*.2014;1:204---23.
- 7.** Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Dias CC, Castro-Lopes-JM. A population based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *Pain*. 2013;154:2844---52.
- 8.** Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, de Andres J, Castellón JRGE. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14:367---80.
- 9.** Dowell D, Kunins HV, Farley TA. Opioid analgesics-risky drugs, not risky patients. *JAMA*. 2013;309(21):2219-20.
- 10.** Eumann Mesas A, del Llano J, Sánchez Magro I, Macoski M, Sarria Cabrera MA. Tendencia y factores asociados al uso de analgésicos en España entre 1993 y 2006. *Med Clin (Barc)*.2011;137:55---61.
- 11.** Ruiz López D, Alonso Babarro A, Gómez Salcedo P, Varela Cer-deira M. Evolución del consumo de opiáceos en dos áreas sanitarias de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid(España) y sus hospitales de referencia entre los años 2002 y2006. *Rev Clin Esp*. 2008;20 8:541---5.
- 12.** Simó Miñana J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria*. 2012; 44:335---47.8.
- 13.** Utilización de medicamentos opioides en España 2008-2015. Informe AEMPS. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
- 14.** Alejandro Salazar, et al.(2019): The evolution of opioid-related mortality and potential years of life lost in Spain from 2008 to 2017. Differences between Spain and the United States, *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2019.1684251.
- 15.** Dowell D, Kunins HV, Farley TA. Opioid analgesics-risky drugs, not risky patients. *JAMA*. 2013;309(21):2219-20.
- 16.** Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med*. 2010;363:1981-1985.

- 17.** Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Intern Med.* 2011;171:686–691.
- 18.** Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, *et al.* Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:85–92.
- 19.** Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, *et al.* Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA.* 2011;305:1315–1321.
- 20.** Kuehn BM. FDA tightens indications for using long-acting and extended release opioids to treat chronic pain. *JAMA.* 2013;310(15);1547–49.
- 21.** Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, *et al.* Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1166–1175.
- 22.** Wayne Wakeland, PhD, Alexandra Nielsen, MS, and Peter Geissert, MPH. Dynamic model of nonmedical opioid use trajectories and potential policy intervention. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2015; 41(6): 508–518.
- 23.** Fischer B, Rehm J, Patra J, Cruz MF. Changes in illicit opioid use across Canada. *CMAJ.* 2006;175:1385.
- 24.** Fischer B, Kurdyak P, Goldner E, Tyndall M, Rehm J. Treatment of prescription opioid disorders in Canada: looking at the 'other epidemic?' *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2016;11:12.
- 25.** van Amsterdam J, van den Brink W. The misuse of prescription opioids: a threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev.* 2015;8:3–14.
- 26.** European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. European Drug Report: Trends and Developments; 2014. Available at: http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trendsdevelopments/2014_en.
- 27.** Jane C. Ballantyne. Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Direction. *Anesth Analg* 2017;125:1769–78.

- 28.** Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain*. 1986;25:171–186.
- 29.** Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7:93–96.
- 30.** Ballantyne JC, Kalso E, Stannard C. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. *BMJ*. 2016;352:i20.
- 31.** Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twentyfive years of study. *Pain*. 157:2657–2663.
- 32.** Ballantyne JC. Breakthrough pain: just pain? *Pain*. 2016;157:2621–2622.
- 33.** Chen, *et al.* Lack of Correlation Between Opioid Dose Adjustment and Pain Score Change in a Group of Chronic Pain Patients. *The Journal of Pain*, Vol 14, No 4 (April), 2013: pp 384-392
- 34.** Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, *et al.* Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152:85–92.
- 35.** Martin BC, Fan MY, Edlund MJ, Devries A, Braden JB, Sullivan MD. Long-term chronic opioid therapy discontinuation rates from the TROUP study. *J Gen Intern Med*. 2011;26:1450–1457.
- 36.** Miller M, Stürmer T, Azrael D, Levin R, Solomon DH. Opioid analgesics and the risk of fractures in older adults with arthritis. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59:430–438.
- 37.** Darnall BD, Stacey BR. Sex differences in long-term opioid use: cautionary notes for prescribing in women. *Arch Intern Med*. 2012;172:431–432.
- 38.** Afsharimani B, Cabot P, Parat MO. Morphine and tumor growth and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30:225–238.
- 39.** Chou R, Turner JA, Devine EB, *et al.* The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162:276–286.

- 40.** Contextual Evidence Review for the CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States. Washington, DC: CDC Stacks, Public Health Publications; 2016. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38027>.
- 41.** Davis KD, Moayed M. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2013;8:518–534.
- 42.** Baliki MN, Apkarian AV. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection. *Neuron*. 2015;87:474–491.
- 43.** Apkarian AV, Hashmi JA, Baliki MN. Pain and the brain: specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*. 2011;152:S49–S64.
- 44.** Baliki MN, Petre B, Torbey S, *et al*. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*. 2012;15:1117–1119.
- 45.** Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. The addicted human brain viewed in the light of imaging studies: brain circuits and treatment strategies. *Neuropharmacology*. 2004;47(suppl 1):3–13.
- 46.** Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Tomasi D, Telang F, Baler R. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit. *Bioessays*. 2010;32:748–755.
- 47.** Elman I, Borsook D. Common brain mechanisms of chronic pain and addiction. *Neuron*. 2016;89:11–36.
- 48.** Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, *et al*. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain representation from nociceptive to emotional circuits. *Brain*. 2013;136:2751–2768.
- 49.** Porreca F, Navratilova E. Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. *Pain*. 2017;158(suppl 1):S43–S49.
- 50.** Navratilova E, Xie JY, Meske D, *et al*. Endogenous opioid activity in the anterior cingulate cortex is required for relief of pain. *J Neurosci*. 2015;35:7264–7271.

- 51.** Le Marec T, Marie-Claire C, Noble F, Marie N. Chronic and intermittent morphine treatment differently regulates opioid and dopamine systems: a role in locomotor sensitization. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;216:297–303.
- 52.** Yu W, Hao JX, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The development of morphine tolerance and dependence in rats with chronic pain. *Brain Res*. 1997;756:141–146.
- 53.** Higgin C,, B. H. Smith and K. Matthews . Incidence of iatrogenic opioid dependence or abuse in patients with pain who were exposed to opioid analgesic therapy: a systematic review and metaanalysis. *British Journal of Anaesthesia*, (2018). doi: 10.1016/j.bja.2018.03.009.
- 54.** Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What percentage of chronic nonmalignant pain patientsexposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Med* 2008; 9: 444e59.
- 55.** Minozzi S, Amato L, Davoli M. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for painrelief: a systematic review. *Addiction* 2013; 108: 688e98.
- 56.** Littlejohn C, Baldacchino A, Bannister J. Chronic noncancer pain and opioid dependence. *J R Soc Med* 2004; 97: 62e5.
- 57.** Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain* 2015; 156: 569e76.
- 58.** Chou R, Turner JA, Devine EB, *et al*. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162:276–286.
- 59.** Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, *et al*. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD006605.

- 60.** Eccleston C, Palermo TM, Williams AC, *et al.* Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;Cd003968.
- 61.** Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, Clair AG. Opioid use in fibromyalgia: a cautionary tale. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:640–648.
- 62.** Chou R, Deyo R, Friedly J, *et al.* AHRQ Comparative Effectiveness Reviews Noninvasive Treatments for Low Back Pain. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
- 63.** Franklin GM; American Academy of Neurology. Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2014;83:1277–1284.
- 64.** Sullivan MD, Ballantyne JC. What are we treating with longterm opioid therapy? *Arch Intern Med.* 2012;172:433–434.
- 65.** Webster BS, Verma SK, Gatchel RJ. Relationship between early opioid prescribing for acute occupational low back pain and disability duration, medical costs, subsequent surgery and late opioid use. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32:2127–2132.
- 66.** Gross DP, Stephens B, Bhambhani Y, Haykowsky M, Bostick GP, Rashid S. Opioid prescriptions in Canadian workers' compensation claimants: prescription trends and associations between early prescription and future recovery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34:525–531.
- 67.** Volinn E, Fargo JD, Fine PG. Opioid therapy for nonspecific low back pain and the outcome of chronic work loss. *Pain.* 2009;142:194–201.

RECOMENDACIONES DE BUEN USO DE OPIOIDES

Ignacio Velázquez Rivera.

Anestesiólogo. Responsable de la Unidad del Dolor del Hospital de alta Resolución de Guadix (Granada). Coordinador del Plan Andaluz de Atención a las Personas con Dolor

INTRODUCCIÓN

Aunque muchas veces se utiliza de forma indistinta los términos opioide y opiáceo, en realidad tienen significados distintos. El concepto opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio y entre ellas están, la morfina, la codeína y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivadas de ellas y de la tebaína, otro componente del opio. Por su parte el término opioide, es más amplio, y se aplica a cualquier sustancia endógena o exógena, agonista y antagonista, que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se unen de manera específica. La palabra narcótico proviene del griego *narkos* y significa «estupor, adormecimiento», en un principio se aplicó a cualquier fármaco que indujera sueño, actualmente es un término que se reserva para un concepto más jurídico policial para designar a las drogas ilegales.

El dolor crónico es un problema de salud pública, cuyo abordaje resulta prioritario por su elevada prevalencia y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes, ya que interfiere en su capacidad para desarrollar actividades de la vida diaria, familiar y laboral. Se estima que uno de cada seis españoles sufre dolor crónico (17%). La estrategia del Ministerio de Sanidad de 2015, plasmado en el documento «Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico» identificó el abordaje del dolor como una de las líneas prioritarias de trabajo para mejorar la salud de la población¹.

Los analgésicos opioides son un componente fundamental del tratamiento del dolor crónico, principalmente del dolor de origen oncológico, donde su administración, no representa ninguna polémica. Su uso en el tratamiento del dolor crónico no oncológico (DCNO) ha aumentado considerablemente en los últimos años, surgiendo la controversia en cuanto a su eficacia a largo plazo y su seguridad frente a los beneficios que se obtienen, este debate ha contribuido, en múltiples ocasiones, a un tratamiento insuficiente del dolor crónico². Los opioides son un pilar fundamental en el tratamiento del dolor crónico de moderado a intenso. Han conseguido mejorar la calidad de vida de la humanidad a lo largo de siglos, no consiguiéndose hasta la actualidad desarrollar un fármaco alternativo con mejores resultados³. Sin embargo, hemos de aceptar que tienen una tasa de fracaso, efectos secundarios no desdeñables y es posible su uso inadecuado, aunque la prescripción sea correcta^{2,4,5}.

Hay mucha confusión e información contradictoria disponible sobre la terapia de opioides. Los opioides, si se utilizan adecuadamente, pueden ser fármacos altamente efectivos para el control del dolor, pero los datos apuntan a que la selección, la dosis y la duración del tratamiento utilizadas no son las más adecuadas. El objetivo del tratamiento del DCNO es la mejora del dolor, la funcionalidad y la calidad de vida. Aunque es altamente improbable lograr la erradicación completa del dolor, se debería aspirar a una reducción de al menos un 30%.

Aunque la *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor crónico como «aquel que dura más de 3 meses o que persiste más allá del tiempo esperado para la cicatrización de los tejidos o la resolución de la enfermedad subyacente», estimamos que la esencia del DCNO no se circunscribe solo al ámbito temporal, considerando que para aproximarnos mejor a un conocimiento más exacto del dolor crónico, nos debemos centrar en la definición de John Bonica: «Es una fuerza maléfica que carece de función biológica que impone al paciente y a sus familiares una importante carga emotiva, física, económica y social»^{6,7}.

Como apunta Bonica, el DCNO supone un elevado coste en los países industrializados, 2,2-2,8% del PIB, lo que en España representa 13.000 millones de euros al año. Las causas de este costo son debidas a tratamientos inadecuados, pruebas complementarias innecesarias, abundantes y continuos traslados a los especialistas e ingresos hospitalarios innecesarios y repetidas asistencias a urgencias. Pero aparte de este elevado coste económico y social, el DCNO tiene una significativa

repercusión personal sobre el paciente, afectando a su salud física y psicológica, a su actividad diaria y a su autonomía individual. Por otra parte, debido a su naturaleza compleja, el éxito a largo plazo de su tratamiento es bastante más incierto que el control del dolor agudo^{8,9}.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, «el núcleo central del equilibrio» representa una doble obligación de los gobiernos para establecer un sistema de control que garantice la disponibilidad adecuada del control de sustancias para fines médicos y científicos, al tiempo que prevenga el abuso, la diversión y el tráfico. Si bien el uso indebido de sustancias controladas plantea un riesgo para la sociedad, el sistema de control no pretende ser una barrera a su disponibilidad para fines médicos y científicos, ni interferir en su uso médico legítimo para la atención del paciente (OMS, 2011).

Un aumento del consumo de opioides en un país determinado no es en sí mismo un indicador de calidad del manejo del dolor en ese país, sin embargo, proporciona alguna evidencia indirecta de la conciencia entre los profesionales de la salud del papel de opioides en el manejo del dolor. El acceso a los opioides varía enormemente de occidente a oriente y de norte a sur, hay un mayor consumo en América del Norte, Europa Occidental y Oceanía. El noventa y dos por ciento de la morfina del mundo es consumido por el 17% de la población mundial, dejando un mero 8% para el 83% del resto de la población mundial. Con la consiguiente consecuencia de que existen millones de personas que pueden sufrir dolor¹⁰⁻¹².

Las implicaciones bioéticas van a ser decisivas también en el uso de los opioides potentes en el tratamiento del DCNO. El derecho a recibir un tratamiento correcto representa una ética de máximos (ética del deber) que busca el bien común. Esta ética de máximo está representada, entre otros, por los principios de justicia y de no maleficencia. La justicia implica el derecho del paciente a un correcto equilibrio entre los riesgos y los beneficios de un determinado tratamiento.

La no maleficencia implica la obligación de no hacer daño, extremando los beneficios y minimizando los riesgos. Por consiguiente, ser benéfico consistirá en conocer las indicaciones, modo de uso, los efectos secundarios, colaterales y efectos adversos asociados, pero se debe partir del concepto básico que los opioides administrados adecuadamente son seguros y eficaces^{13,14}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el consumo de analgésicos opioides en un país es un indicador eficaz de la forma en que se trata el dolor. En España, durante muchos años, este parámetro ha mostrado valores muy por debajo de la media europea: el crecimiento del consumo de opioides potentes entre 1992 a 2006 fue de 0,1 Dosis Diaria Definida (DDD) por 1.000 habitantes a 1,2 DDD/1.000 habitantes. No obstante, en los últimos años la prescripción de opioides en nuestra nación ha crecido de una forma sustancial, pasando de 7,25 DHD en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015 lo que supone un incremento del 83,59%. En España en 2016 hubo 36 millones de prescripciones de opioides. De esta forma, España ha pasado del puesto 13º en el ranking europeo en la prescripción de opioides al 6º lugar, sólo detrás de Alemania, Dinamarca, Bélgica, Suiza y Austria¹⁵⁻¹⁷.

Un factor que de manera indudable ha influido en este incremento de prescripción ha sido la mayor longevidad de los españoles. En España la esperanza de vida para los hombres ha pasado desde 1994 a 2016 de 74,4 a 80,4 años, mientras que para las mujeres ha variado de 81,6 a 85,9. Y según estas proyecciones, la esperanza de vida al nacimiento alcanzaría los 83,2 años en hombres y los 87,7 en las mujeres para 2031. Y sabemos que la prevalencia del dolor crónico aumenta progresivamente con la edad¹⁸⁻²⁰.

Indudablemente, longevidad, dolor y opioides son variables complicadas de separar.

INDICACIONES PARA EL USO RESPONSABLE DE LOS OPIOIDES

La *American Academy of Pain Medicine* y por la *American Pain Society* publicó unas directrices para el manejo del tratamiento con opioides de pacientes con DCNM en las cuales destacan estos cinco puntos²¹:

- Realizar una evolución completa del paciente.
- Individualizar el plan terapéutico.
- Derivar a especialistas en caso de necesidad.
- Revisar periódicamente la eficacia del tratamiento.
- Registrar documentalmente todo lo anterior.

En el año 2000 un comité de expertos de la SED fijó una serie de criterios para incluir a un paciente en el protocolo de tratamiento con opioides potentes²²:

- Evaluación detenida de origen, intensidad y repercusión funcional del dolor.
- Descartar tratamiento etiológico.
- No existencia de litigios laborales.
- Descartar otras terapias no farmacológicas.
- Haya respondido al tratamiento de prueba.
- Posibilidad de seguimiento a lo largo de la duración del tratamiento.

De lo expuesto anteriormente se desprende que estará contraindicado el consumo de opioides potentes:

- EVA inferior a 5.
- Posibilidad de tratamiento etiológico.
- Consumo habitual de drogas o alcohol.
- No responder al tratamiento de prueba.
- No pueda ser debidamente controlado.

Antes de la prescripción de opioides se debe realizar una selección muy clara y definida del paciente, así como un seguimiento periódico y adecuado para evitar los usos inadecuados de estos fármacos. Para la detección de estas conductas existen las herramientas necesarias. Para valorar previamente al tratamiento el riesgo de que un paciente pueda desarrollar usos inadecuados, conductas aberrantes y/o adicción a los opioides, disponemos del «*Opioid Risk Tool*» (ORT) y el «*Screenener and Opioid Assessment for Patients with Pain*», (SOAPP). Mientras que para seguir al paciente una vez instaurado el tratamiento se recomienda la escala de medición del uso indebido actual de opioides *Current Opioid Misuse Measure to Monitor* (COMM)²³⁻²⁵.

No obstante, el uso de los opioides en el DCNO, como se ha comentado, continúa siendo un tema controvertido en lo concerniente tanto a su eficacia y la seguridad como a las posibilidades reales de aparición de cuadro de adicción o de abuso del fármaco, aunque la evidencia clínica sugiere que son beneficiosos en algunos pacientes muy seleccionados que presenten dolor de gran intensidad y que son refractarios a otras alternativas terapéuticas. No obstante, en la actualidad, la sociedad científica reconoce el uso de los opioides en este tipo de pacientes, sabiendo que su utilización debe ir encaminada a aliviar el dolor, reincorporación del paciente a la vida laboral y social y como consecuencia, mejorar la calidad de vida del paciente.

Son muchos los trabajos que avalan la eficacia en disminuir la intensidad del dolor, tanto del dolor nociceptivo como neuropático, aunque en estos estudios es difícil encontrar mejoría en la funcionalidad de los pacientes, así como se mantiene la incógnita de si los opioides mantienen su eficacia y seguridad en largos periodos de tiempo^{10, 11, 12, 26, 27}.

Pocos son los estudios publicados sobre pacientes tratados con opioides durante periodos prolongados de tiempo, y en aquellos publicados son meramente descriptivos y sin orientación hacia grado de funcionalidad o cognición de los pacientes²⁸⁻³¹.

Las razones por las que no existen ensayos clínicos aleatorizados a largo plazo en pacientes tratados con opioides pivotan, esencialmente, sobre el hecho de la prohibición ética y deontológica de tratar con placebo a un paciente con dolor crónico durante más de 12 semanas³²⁻³⁴.

En todos los metanálisis siempre se reitera el mismo comentario a la hora de valorar el tratamiento con opioides a largo plazo: «no hay evidencia de eficacia a largo plazo». Pero como muy bien rebate Rose este argumento en su gran artículo: «la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia»³⁵.

CONCLUSIONES

1. La sociedad científica reconoce en la actualidad la utilidad del uso de opioides potentes en el DCNO, sabiendo que su administración debe ir encaminada a aliviar el dolor, reincorporación del paciente a la vida laboral y social y como consecuencia, a mejorar la calidad de vida del paciente.
2. Se debe iniciar la terapia con opioides ante un dolor intenso o refractario, o en el que previamente se hayan agotado, otras alternativas terapéuticas.
3. Los opioides se deben considerar medicamentos de segunda línea para el tratamiento del DCNO. Es necesario tener presente que la respuesta individual al tratamiento varía ampliamente y que, por lo tanto, hay que aceptar que existe una tasa de fracaso que en ocasiones puede condicionar la retirada del tratamiento.

4. Los opioides potentes no deben utilizarse nunca en monoterapia, sino dentro del contexto de un abordaje interdisciplinario y multimodal. El tratamiento se complementará con fármacos coadyuvantes, rehabilitación y psicoterapia.
5. Se debe evitar la administración conjunta de benzodiazepinas, especialmente en ancianos.
6. Se debe recomendar tratamiento preventivo para el estreñimiento y las náuseas puesto que aparecen en más del 80% de los pacientes tratados. Las náuseas al inicio del tratamiento, mientras que el estreñimiento puede aparecer en cualquier momento del tratamiento ya que no tiene tolerancia.
7. Evaluación inicial del paciente mediante una completa historia clínica de su dolor, exploración física, factores desencadenantes, características, tratamientos farmacológicos o intervencionistas previos.
8. Se debe realizar una valoración del dolor y su incidencia sobre las actividades cotidianas y la funcionalidad.
9. Se hará énfasis en identificar factores de riesgo relacionados con los efectos secundarios de los opioides, así como una valoración psicosocial que pueda alertar de un posible mal uso o abuso de fármacos.
10. Se realizará, cuando ello sea posible, un cuestionario de valoración del riesgo de adicción a los opioides, junto con una valoración de antecedentes de consumo de tabaco, alcohol o abuso de alguna otra sustancia.
11. Es recomendable la realización de una fase de prueba al opioide para decidir posteriormente si se sigue o no con el tratamiento.
12. Se proporcionará al paciente una información adecuada sobre los beneficios que se espera conseguir y los posibles riesgos. Se recogerá toda esta información en la historia clínica.
13. Antes de comenzar el tratamiento es importante asegurarse de que las expectativas del paciente son realistas. Así como en el

dolor oncológico el objetivo es el control de los síntomas, en el DCNO el objetivo es mantener la funcionalidad del paciente tanto física como mental y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida. Un buen objetivo sería una reducción del dolor alrededor del 30%. Aparte de los beneficios potenciales, hay que informar al paciente de los riesgos y posibles efectos secundarios, así como de las precauciones que deben tomarse con este tipo de medicaciones.

14. La selección del opioide, su vía de administración y dosis de mantenimiento se harán en función de las características del paciente y de su respuesta al tratamiento.
15. El inicio del tratamiento se deberá hacer con la dosis más baja posible del opioide para obtener un alivio significativo del dolor y/o mejoría de la funcionalidad o actividad con los mínimos efectos secundarios.
16. El ajuste de dosis se hará gradualmente (25-50% en cada control) y cuando se alcance la mínima dosis efectiva debe mantenerse el máximo tiempo posible. Debe vigilarse el rápido aumento de dosis, ya que puede suponer el inicio del mal uso de estos fármacos.
17. Siempre debe prescribirse analgesia de rescate cuando exista dolor irruptor.
18. Para ajustar la dosis se utilizarán preferentemente formulaciones de acción rápida o corta hasta llegar a la dosis necesaria eficaz y segura.
19. Es fundamental la revisión periódica para detectar una posible desaparición de la mejoría, o la aparición de efectos adversos o de conductas aberrantes al consumo de opioides. El uso del opioide en el dolor crónico no debe considerarse un tratamiento de por vida y los pacientes deben ser visitados y controlados cada 6-9 semanas por el mismo equipo médico, monitorizando la dosis administrada, la intensidad de dolor, el uso de analgesia de rescate, los efectos adversos, la funcionalidad y los cambios de comportamiento.
20. Los incrementos de dosis deben ser de 10 mg (o dosis equivalente de morfina) por semana. La necesidad de un incremento rápido nos hará sospechar que nos encontramos ante un paciente no

respondedor. Al dosificar el opioide, se deben tener en cuenta las situaciones especiales tales como la edad avanzada, patología hepática o renal y la tolerancia individual.

21. Aunque los opioides mayores no tienen techo terapéutico, en casi todas las guías se recomienda una dosis máxima, para evitar que aparezca una «dosis de estancamiento» en la que no aumenta la mejoría del dolor/funcionalidad y sí aumentan los efectos adversos y los riesgos de adicción para el paciente. Esta dosis máxima varía según las guías, desde la equivalencia de 200 mg de morfina/día hasta la más reciente y restrictiva de 90 mg.
22. Ante la falta de eficacia de los opioides en el curso de un tratamiento prolongado o la aparición de efectos adversos es posible elegir entre dos iniciativas: 1) la mal llamada rotación de opioides, es decir, cambio de opioides. Esta estrategia surge ante la expectativa de que la modificación farmacológica aumente la probabilidad de mejorar la analgesia y reducir efectos adversos. Esta es una práctica aceptada y extendida en nuestro día a día; o bien 2) la combinación de opioides. Clínicamente se ha apreciado que, en lo que se refiere a tolerabilidad y respuesta al alivio del dolor, los pacientes pueden responder mejor a un opioide agonista μ que a otro. Dichas respuestas se relacionan con características propias de la droga, del paciente o de ambas.
23. La suspensión del tratamiento se hará: 1) ante la falta de eficacia, aparición de efectos adversos o conducta aberrante; 2) cuando se haya resuelto la causa del dolor por otros medios; o 3) el paciente lo desee. Siempre debe hacerse de forma gradual para evitar un síndrome de abstinencia, siguiendo las recomendaciones siguientes:
 - La reducción de la dosis diaria puede oscilar del 10% de la dosis total diaria hasta el 5% cada 1-4 semanas. Reducciones menores de un 10% por semana, pueden ser apropiadas y mejor toleradas, especialmente para pacientes que llevan tomando opioides mucho tiempo.
 - Se recomienda retirar de forma más lenta en los pacientes que presenten ansiedad ante la retirada, los dependientes de los opioides o los pacientes con trastornos cardiorrespiratorios.

- Cuando se consigue la reducción de un tercio de la dosis, la frecuencia de la retirada se tiene que disminuir a la mitad.
- La dosis se tendría que mantener o aumentar si el paciente experimenta un síndrome de retirada intensa o un empeoramiento del dolor y el humor.
- Se recomienda soporte psicológico.

24. En los últimos años se ha producido un incremento en la prescripción de opioides especialmente en su utilización en indicaciones no oncológicas. En EE.UU. algunos autores han comenzado a utilizar la expresión «epidemia de opioides» ya que las cifras son preocupantes, produciéndose actualmente más muertes por sobredosis de opioides que por consumo de drogas ilícitas, esta situación ha llevado a la declaración de alarma sanitaria.

No obstante estos datos no son extrapolables a la situación española, si bien, sí que ha comenzado a plantearse el debate.

La dramática situación norteamericana deviene de su propia estructura sanitaria con una liberalidad absoluta para la prescripción de opioides incentivada por una sociedad compulsiva. Las prescripciones no controladas en este tipo de pacientes podrían representar uno de los factores de incremento del uso no médico de los opioides.

En España, la presencia de un doble control; el propio de los prescriptores con su responsabilidad ética y deontológica y el de la administración, propician que las indicaciones del uso de opioides estén tasadas y controladas. Ello no impide en absoluto, que aparezcan casos de adicción y consumo aberrantes, estimados, en un porcentaje muy bajo (0,02% según el Observatorio Europeo sobre drogas), detectándose en 2017 611 fallecimientos por consumo de todo tipo de drogas³⁶⁻⁴².

Bibliografía

- 1.** Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Informe 2015 M. Sanidad.
- 2.** Calvo R y Torres LM. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. Rev Soc Esp Dolor 2017; 24(6): 313-323.
- 3.** Lanari A. Una medicación divina. Revista Medicina 1982; 42:451-452.
- 4.** Celaya C, Malón M. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Nov-Dic 2014. Vol 22 N° 5.
- 5.** Opioides en el manejo del dolor. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA. VOL 22. N° 5. 2014.
- 6.** Bonica JJ. Neurophysiological and pathologic aspect of acute and chronic pain. Arch Surg 1977; 112:750-761.
- 7.** Rodríguez M. Manual práctico sobre utilización de opiáceos potentes en el tratamiento del dolor crónico. Ed SED 2003:61-74.
- 8.** Bonica J.J. "History of pain concepts and therapies", The management of Pain, Ed Lea y Febiger, 1990.
- 9.** Villarejo DM. Farmacología de los analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Villarejo DM. Editor. Farmacología aplicada a la anestesia (Intersistemas), PAC Anestesia 1, 1998; tomo A-3: 5-18.
- 10.** Kalso E et als. Opioids in chronic non cancer pain: Sysstematic review off efficacy and safety. Pain 2004; 112:372-80.
- 11.** Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. J Pain Symptom Manage. 2008; 35:214-28.

- 12.** Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006; 174(11):1589-94.
- 13.** Beauchamp TT, Childress JM. Principios de ética biomedical. Barcelona: Masson, 1999.
- 14.** Antequera JM. Derecho sanitario y Sociedad. En: Gimeno JA, Repullo J, Rubio S, editores. Manual de Dirección Médica y Gestión Clínica. Madrid:Ediciones Díaz de Santos;2006.
- 15.** Informe de Utilización de Medicamentos, Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. 21-II-2017.
- 16.** García del Pozo J et als. Tendencias del consumo de analgésicos opioides en España. Mayores aumentos coincidiendo con el reemplazo de la morfina por fentanilo. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:411-415.
- 17.** Catalá E et als. Uso de opioides en el tratamiento del DCNO. Recomendaciones basadas en las guías de prácticas clínicas. *Rev Esp Anesthesiolog Reanim*. 2011; 58: 283-289.
- 18.** Carvajal A et als. Cambios en el patrón de consumo de analgésicos opioideos en España. *Med Clin* 1997; 109:281-3.
- 19.** Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, et al. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ* 2011; 14:367-80.
- 20.** Soares K, Sola I, Aromataris E, Tornero J, Pérez C, Margarit C et al. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Spain. 2010. [Disponible a: <http://www.systematic-reviews.com/>.Accés: 15 de maig de 2015].
- 21.** American Academy of Pain Medicine and American Pain Society consensus statement. The use of opioids for the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 1997; 16:6-8.
- 22.** Aliaga L, Camba A, Carceller J, González Escalada JR, Marín M, Muriel C, Rodríguez MJ. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SED para la utilización de opioides mayores en el dolor crónico no oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7:253-254.

- 23.** Tournebize J, Gibaja V, Muszczak A, Kahn J-P. Are Physicians Safely Prescribing Opioids for Chronic Noncancer Pain? A Systematic Review of Current Evidence. *Pain Pract* 2016; 16(3):370-83.
- 24.** Chou R y als. Tratamiento a largo plazo del dolor crónico con opioides: certeza sobre sus riesgos e incerteza sobre su efectividad; *Ann Intern Med* .2015; 162(4):276-86.
- 25.** Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2017 Aug 15;12(1):36.
- 26.** McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clinical Updates* 2007; 15 (2):1-4
- 27.** Torres LM. De la escalera analgésica al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9:289-290.
- 28.** Tormo J, Marín L, González M, Ruiz M, Robles J y Vivar M. Prescripción de opioides mayores en pacientes con dolor no oncológico: descripción de sus características en una zona de salud de atención primaria. *Rev Soc. Esp Dolor* 2017; 24(1): 19-26.
- 29.** Reid MC, Henderson CR Jr, Papaleontiou M, Amanfo L, Olkhovskaya Y, Moore AA, et al. Characteristics of older adults receiving opioids in primary care: Treatment duration and outcomes. *Pain Med* 2010; 11(7):1063-71. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00883.x.
- 30.** Fredheim OM, Borchgrevink PC, Mahic M, Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013; 154(11):248793. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.033. 22.
- 31.** Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, et al. Pharmaceutical treatment patterns for patients with a diagnosis related to chronic pain initiating a slow-release strong opioid treatment in Sweden. *Pain* 2012; 153(12):2325-31. DOI: 10.1016/j.pain.2012.07.011.
- 32.** Tayeb BO, Barreiro AE, Bradshaw YS, Chui KK, Carr DB. Durations of opioid, nonopioid drug, and behavioral clinical trials for chronic pain: Adequate or inadequate? *Pain Med* 2016; 17(11):2036-46.

- 33.** Hauser W, Toelle TR. Meta-analyses of pain studies: What we have learned. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29(1):131–46.
- 34.** Watson CPN. Opioids in chronic noncancer pain: More faces from the crowd. *Pain Res Manag* 2012; 17(4):263–75.
- 35.** Are Prescription Opioids Driving the Opioid Crisis? Assumptions vs Facts. Rose ME. *Pain Med.* 2018 Apr 1;19(4):793-807.
- 36.** Birke H, Ekholm O, Sjøgren P, Kurita GP, Højsted. Long-term opioid therapy in Denmark: A disappointing journey. *Eur J Pain.* 2017 Oct;21(9):1516-1527.
- 37.** Celaya C, Malón M. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra.* Nov-Dic 2014. Vol 22 N° 5.
- 38.** International Narcotics Control Board; World Health Organization population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2014. Disponible en: http://www.painpolicy.wisc.edu/sites/www.painpolicy.wisc.edu/files/country_files/morphine_equivalence/spain_me.pdf
- 39.** Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. *Can Fam Physician.* 2011 Nov;57(11):1269-76.
- 40.** Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 - guidance. *Pain Physician* 2012;15(Suppl. 3):S67-S116. 11.
- 41.** Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofomo C et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.:CD006605.
- 42.** O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Perez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JC. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain.* 2017 Jan;21(1):3-19.

Cátedra Extraordinaria del Dolor
FUNDACIÓN GRÜNENTHAL
de la Universidad de Salamanca



**VNiVERSiDAD
DSALAMANCA**
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Fundación
GRÜNENTHAL
España