

OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Sumario

- Introducción
- ¿Qué evidencia existe para el tratamiento a largo plazo con opioides mayores en el DCNO?
- ¿Cuándo considerar el tratamiento con opioides en el DCNO?
- ¿Cómo utilizar los opioides en el DCNO?
- Problemas del tratamiento con opioides a largo plazo
- Parches de fentanilo: problemas de seguridad

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

La morfina oral continúa siendo el tratamiento de referencia para el DCNO cuando se requiere un opioide

INTRODUCCIÓN

Los opioides mayores son los analgésicos más potentes disponibles. Pese a que su papel está claramente establecido en el tratamiento del dolor agudo intenso, postquirúrgico y oncológico, su uso es todavía controvertido en el dolor crónico no oncológico (DCNO). En este tipo de dolor, el balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes es más incierto debido a sus efectos adversos, a la tolerancia física que provocan, a la dependencia física y psicológica y a su potencial de abuso, así como a la escasez de datos de eficacia y seguridad a largo plazo¹⁻³.

No existe unanimidad a la hora de definir el dolor crónico. Una de las definiciones más aceptadas es «dolor que dura al menos 3-6 meses o que persiste más allá del tiempo esperado para la cicatrización de los tejidos o la resolución de la enfermedad subyacente»⁴. A diferencia del dolor agudo, no juega ningún papel fisiológico y se trata más del estadio de una enfermedad, que de un síntoma³. El DCNO afecta a entre el 10-25% de la población general según las distintas fuentes consultadas^{2,5,6}. Está ampliamente reconocido que el dolor está infratratado en nuestra sociedad⁴.

En el tratamiento del dolor oncológico el principal objetivo es el alivio de los síntomas, mientras que en el DCNO es mantener la funcionalidad del paciente, tanto física como mental, mejorando la calidad de vida. El alivio del dolor puede ser esencial para ello. Existen diferentes estrategias y opciones para tratar el DCNO, que incluyen medidas físicas, psicológicas, farmacológicas y/o quirúrgicas^{2,4}. Se considerará la gama de posibles tratamientos, y su elección dependerá de factores como la comorbilidad, las preferencias del paciente, los problemas físicos y psicológicos relacionados con el dolor, la disponibilidad del tratamiento y el coste⁴.

En este INFAC se revisa el papel de los opioides en el tratamiento del DCNO, así como algunos aspectos prácticos de su manejo.

¿QUÉ EVIDENCIA EXISTE PARA EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON OPIOIDES MAYORES EN EL DCNO?

Los opioides mayores han sido utilizados en el tratamiento de numerosas enfermedades que cursan con dolor crónico. Su eficacia y seguridad se han demostrado en ensayos clínicos a corto plazo, pero apenas se tiene conocimiento de su efectividad y seguridad a largo plazo en el DCNO^{7,8}.

Existe evidencia débil, fundamentalmente procedente de estudios observacionales, de que la **morfina de liberación sostenida** y el **fentanilo transdérmico** producen una mejoría funcional y una reducción del dolor más allá de los 6 meses en el DCNO³; en concreto, para la morfina en el tratamiento de la lumbalgia crónica, la artrosis y el dolor neuropático, y para los parches de fentanilo en la lumbalgia⁸⁻¹¹. La evidencia para el uso de la **oxicodona** y la **buprenorfina transdérmica** a largo plazo en DCNO es aún más limitada^{3,12} y para la

hidromorfona no existe evidencia publicada.

No está claro hasta qué punto los resultados de estos estudios son extrapolables a los pacientes que habitualmente se ven en la práctica clínica⁸. Actualmente, con los datos disponibles, la morfina vía oral continúa siendo el tratamiento de referencia para el DCNO cuando se requiere incorporar un opiáceo. Los parches de fentanilo serían una opción para pacientes que no toleren la morfina o que no puedan utilizar la vía oral¹³.

¿CUÁNDO CONSIDERAR EL TRATAMIENTO CON OPIOIDES EN EL DCNO?

Probablemente, sólo una pequeña proporción de pacientes con DCNO se beneficiará del tratamiento con opiáceos; no obstante, su uso en estos pacientes se está extendiendo⁶. El tratamiento con opiáceos mayores puede ser adecuado cuando el dolor es **intenso y continuo, y no responde a otras terapias razonables**^{4,14}. Cuanto más crónico y complejo sea el dolor y más joven sea el paciente, menor es el papel de los opiáceos en la estrategia de tratamiento².

El tratamiento debe ser individualizado en función del paciente y el tipo de dolor, valorando los beneficios y los riesgos. Cada paciente con DCNO debe ser evaluado cuidadosamente antes de empezar un tratamiento a largo plazo con opiáceos^{3,4} (ver tabla 1). Los opiáceos mayores no deberían usarse como una medida aislada, sino en el contexto de un plan de tratamiento global, con el objetivo de una mejora a nivel de la función física y social¹⁴.

Tabla 1. Aspectos que debe incluir la evaluación del paciente con DCNO^{3,4}

- Identificación y tratamiento, si es posible, de la causa específica del dolor.
- Historial del dolor y resultados de tratamientos previos.
- Impacto del dolor en la familia y allegados.
- Exploración física que incluya examen músculo-esquelético y neurológico.
- Revisión de diagnósticos previos.
- Enfermedades coexistentes y sus tratamientos, con valoración de sus efectos en el paciente y su dolor.
- Determinación de los factores psicológicos, sociales o comportamentales que puedan afectar al dolor o a los futuros tratamientos. Esto incluye la identificación de los factores de riesgo para la adicción.

¿CÓMO UTILIZAR LOS OPIOIDES EN EL DCNO?

En el DCNO, habitualmente no es realista plantearse como objetivo la eliminación total del dolor. Por ello, el paciente y el médico tienen que negociar un plan de tratamiento para encontrar el equilibrio óptimo entre el alivio del dolor, la mejoría funcional y los efectos adversos⁴. Es recomendable recoger el proceso de la toma de decisiones en la historia clínica.

- **Titulación de la dosis:** la terapia a largo plazo con opiáceos debe comenzarse con dosis bajas e ir incrementando la dosis lentamente hasta que se alcance un nivel adecuado de analgesia o hasta que los efectos adversos aconsejen una reducción de la dosis o un cambio en el tratamiento^{4,14} (ver tabla 2).

Para tratar el DCNO son más recomendables las formulaciones de liberación sostenida

Algunas guías recomiendan realizar la titulación con formulaciones de acción rápida; sin embargo, las preparaciones de liberación controlada también pueden ser adecuadas^{7,13,14}.

Pauta: los opiáceos deben prescribirse de forma pausada, mejor que a demanda. Para tratar el DCNO a largo plazo son más recomendables las formulaciones orales de liberación sostenida y las formulaciones de administración transdérmica¹⁴. El uso de los opiáceos de acción rápida para los casos en los que aparece dolor irruptivo debe valorarse en cada caso. En general, se recomienda evitar su uso^{14,15}.

Siempre que se prescriba un opiáceo se debe advertir al paciente de la posibili-

dad de aparición de efectos secundarios y adoptar medidas para prevenirlos para evitar el abandono del tratamiento. El estreñimiento es uno de los efectos adversos más comunes y es más difícil tratarlo que prevenirlo. Por ello, es importante administrar un laxante desde el momento en que se inicia el tratamiento con opioides. Otro efecto adverso que suele necesitar tratamiento durante la fase inicial son las náuseas⁴.

- **Monitorización:** el tratamiento debe monitorizarse teniendo en cuenta además del alivio del dolor y de los efectos adversos, la mejoría funcional y la calidad de vida del paciente⁷. No debe considerarse un tratamiento de por vida; se podrá retirar el tratamiento o reducir las dosis, tanto si el paciente experimenta una mejoría significativa del dolor, como un pobre resultado del tratamiento (por ejemplo por la aparición de efectos adversos intolerables)¹⁴.
- **Retirada:** es frecuente la aparición de síntomas de abstinencia durante la retirada de los opioides. Ésta puede llevarse a cabo de forma segura, reduciendo las dosis lentamente¹⁵.
 - Habitualmente, una reducción del 10% a la semana se suele tolerar bien con mínimos efectos

Tabla 2. Dosis de inicio de opioides mayores en pacientes sin exposición previa a opioides (Adaptado de las fichas técnicas y referencias 15 y 16)

Opioide	Dosis de inicio
Morfina oral de liberación inmediata	10-20 mg/4h
Morfina oral de liberación retardada	10-20 mg/12h
Fentanilo transdérmico	12,5 ó 25 mcg/h
Oxicodona oral de liberación inmediata	5 mg/4-6h
Oxicodona oral de liberación retardada	10 mg/12h
Buprenorfina transdérmica	35 mcg/h
Hidromorfona oral de liberación modificada*	4-8 mg/24h

* La ficha técnica de hidromorfona aconseja iniciar el tratamiento con preparaciones de liberación inmediata.

adversos psicológicos.

- Puede considerarse la utilización de fármacos adyuvantes para el manejo de los síntomas de abstinencia (antidepresivos para tratar la irritabilidad o las alteraciones del sueño, o antiepilépticos para el dolor neuropático).
- No se deben utilizar benzodiazepinas u opioides para tratar los síntomas de abstinencia.

Los opioides deben prescribirse de forma pautada

PROBLEMAS DEL TRATAMIENTO CON OPIOIDES A LARGO PLAZO

- **Efectos adversos:** hasta el 80% de los pacientes experimenta al menos un efecto adverso⁶.
 - Los más frecuentes son los gastrointestinales. Las **náuseas y/o vómitos** son frecuentes en la fase inicial del tratamiento, aunque suelen remitir espontáneamente en unos pocos días. El **estreñimiento** es un efecto más persistente y suele requerir la instauración simultánea de un tratamiento profiláctico^{4,6}.
 - Otros efectos adversos: la **somnolencia** es frecuente también al principio del tratamiento y puede ser un problema para los pacientes que conducen⁶. La **sedación** y el **déficit cognitivo** también ocurren al principio del tratamiento y la tolerancia a estos efectos se produce cuando se alcanza una dosis estable⁴. La **depresión respiratoria** es una complicación rara en el tratamiento

del DCNO, que se puede minimizar con una titulación muy cuidadosa⁴. El **prurito** es un efecto adverso difícil de tratar, que puede conllevar el abandono del tratamiento^{5,6}. Puede ser útil la rotación o sustitución del opioide así como mantener una adecuada hidratación de la piel, o tomar anti-histamínicos¹⁶.

- **Abandonos de tratamiento:** en una revisión sistemática⁸ que estudió la eficacia y seguridad de los opioides a largo plazo en estudios en pacientes con DCNO (n =3808), los índices de abandono fueron muy altos debido principalmente a los efectos adversos (32,5% en tratamientos orales y 17,5% en transdérmicos) y a un insuficiente alivio del dolor (11,8% en tratamientos orales y 5,8% en transdérmicos).
- **Tolerancia/Dependencia/Adicción**⁵⁻⁷: los pacientes suelen ser reacios a tomar opioides por miedo a «volverse adictos». El médico puede ayudarles

Tabla 3. Conceptos de tolerancia, dependencia física y adicción⁵⁻⁷

Tolerancia: fenómeno farmacológico en el que la exposición continuada al fármaco produce reducción de la analgesia, en su duración y efectividad. Se requerirán mayores dosis para lograr la misma analgesia.

Dependencia física: aparición de síndrome de abstinencia al suspender el fármaco o al reducir rápidamente la dosis.

Adicción: al contrario de las dos anteriores, no es predecible. Es una reacción idiosincrásica en pacientes vulnerables, caracterizada por un uso descontrolado, compulsivo y continuado de los opioides, así como ansia por el fármaco, en detrimento de su salud.

hablando de estas preocupaciones y de su relevancia, y aclarando los conceptos (ver tabla 3).

El riesgo de desarrollar una adicción por opioides parece ser algo mayor en los pacientes con DCNO, que en los tratados por dolor oncológico. En una reciente revisión¹⁷ que estudió el desarrollo de adicción en pacientes con DCNO en tratamiento crónico con opioides, el porcentaje de desarrollo de adicción fue del 3,27%. Cuando se tuvieron

en cuenta sólo los pacientes sin historial previo de adicción al alcohol o a sustancias ilícitas este porcentaje bajó al 0,19%.

No está establecido cuáles son los factores que predicen la probabilidad de adicción, aunque basándose en la experiencia clínica podrían citarse: factores sociales y psicológicos, problemas de personalidad, ansiedad, baja autoestima o historial de abuso/mal uso de alcohol o benzodiazepinas⁷.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con opioides puede ser adecuado en el DCNO, cuando el dolor es intenso y continuo y no responde a otras terapias razonables. No se deben usar como tratamiento de primera línea.
- El paciente y el médico tienen que negociar un plan de tratamiento para encontrar el equilibrio óptimo entre alivio del dolor, mejoría funcional y efectos adversos del tratamiento.
- La eficacia y seguridad de los opioides se ha demostrado en ensayos a corto plazo, pero apenas se tiene conocimiento de su efectividad a largo plazo en el DCNO. Existe evidencia, aunque débil, de que la morfina de liberación sostenida y el fentanilo transdérmico producen una mejoría funcional y una reducción del dolor más allá de los 6 meses en el DCNO. Actualmente, con los datos disponibles, la morfina vía oral continúa siendo el tratamiento de referencia para el DCNO cuando se requiere incorporar un opioide. Los parches de fentanilo serían una opción para pacientes que no toleren la morfina o que no puedan utilizar la vía oral.
- El perfil de efectos adversos de los opioides mayores es similar y no depende de la vía de administración; un opioide mayor sigue siendo un opioide mayor aunque se use por vía transdérmica.
- El tratamiento debe monitorizarse teniendo en cuenta además del alivio del dolor y de los efectos adversos, la mejoría funcional y la calidad de vida del paciente.
- No debe considerarse un tratamiento de por vida; se podría retirar el tratamiento o reducir las dosis tanto si se da una mejoría significativa del dolor, como por un pobre resultado (por ejemplo, por la aparición de efectos adversos intolerables).

PARCHES DE FENTANILO: PROBLEMAS DE SEGURIDAD

El fentanilo es un opioide 50-100 veces más potente que la morfina, muy liposoluble (lo que facilita su rápida entrada en el sistema nervioso central), con un inicio de acción rápido y con riesgo de dependencia¹.

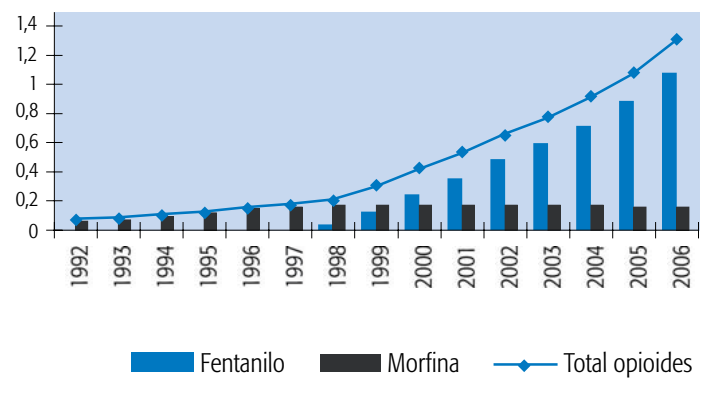
En nuestro medio se ha generalizado el uso de los parches de fentanilo. Desde su introducción en el mercado español en 1998, el consumo de morfina se ha mantenido estable mientras que el incremento del uso de opioides mayores se ha debido especialmente al incremento de los parches de fentanilo (ver figura 1). Se han apuntado diversas razones para explicar este cambio: la «morfinofobia» o el miedo a utilizar morfina por los pacientes por causas psicológicas y culturales, una aplicación más sencilla, y la presión comercial².

Diversos organismos de farmacovigilancia y seguridad del paciente han emitido alertas de seguridad sobre el uso de los parches de fentanilo. Entre otros, se ha notificado un aumento de muertes por sobredosis en USA y casos de abuso de dispositivos transdérmicos por adolescentes de 14 a 17 años en Canadá, algunos con desenlace mortal¹.

Aspectos a tener en cuenta en la utilización de parches de fentanilo:

- El fentanilo transdérmico sólo está indicado para el tratamiento del dolor crónico moderado o grave, persistente, en pacientes que toleran los analgésicos opioides. No se recomienda para el tratamiento del dolor postoperatorio leve o intermitente, a causa del riesgo de depresión respiratoria grave¹.
- El uso concomitante de inhibidores del citocromo CYP3A4 (como ketoconazol, eritromicina, diltiazem) incrementa el riesgo de depresión respiratoria al aumentar las concentraciones plasmáticas de fentanilo.
- El uso concomitante de depresores del sistema nervioso central también puede aumentar los efectos adversos del fentanilo. Si no se puede evitar, es necesaria una vigilancia muy estrecha de los pacientes y ajustar la dosis de fentanilo.
- Algunos factores identificados como posibles causas de sobredosificación no intencionada son: la exposición accidental (sobre todo en niños), la exposición del parche a una fuente de calor o el aumento de la temperatura corporal que supone un aumento de la absorción del fentanilo, errores de dosificación, parches estropeados o cortados^{1,3}.
- Los pacientes y sus cuidadores deben estar informados de los signos y síntomas de la sobredosificación (problemas respiratorios, cansancio, sueño extremo o sedación, incapacidad para pensar, caminar o hablar normalmente y sensación de mareo o confusión) para solicitar atención médica inmediata³.
- Ante la sospecha de sobredosificación en un paciente, se debe retirar inmediatamente el parche y monitorizar al menos durante 24 horas tras la retirada³.

Figura 1. DHD (dosis/1.000 habitantes/día) de opioides que requieren receta de estupefacientes en Atención Primaria en España²



1. Anónimo. Efectos graves y mortales de los analgésicos opiáceos. *Butlletí groc.* 2008;21(1).

2. García del Pozo J, Carvajal A, Vitoria JM, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:411-415.

3. Anónimo. Drug Safety Advice. Fentanyl patches. *Drug Safety Update.* 2008;2(2).

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Kalso E. Opioids for persistent non-cancer pain. *BMJ*. 2005;330:156-7.
3. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R et al. Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of American Society of the Inter-ventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2008;11:S5-S62.
4. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, Moulin D. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain – A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manage*. 2003;8(Suppl A):3A-14A.
5. Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. A consensus statement prepared on behalf of the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. March 2004.
6. Coupe MH, Stannard C. Opioids in persistent non-cancer pain. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*. 2007;7(3):100-3.
7. Pain and substance misuse: improving the patient experience. A consensus statement prepared by The British Pain Society in collaboration with The Royal College of Psychiatrists, The Royal College of General Practitioners and The Advisory Council on the Misuse of Drug. April 2007.
8. 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.
9. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naïve patients with chronic low back pain. *Spine*. 2005;30:2484-90.
10. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergh HL, Marker HW, Roth SH et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23:278-91.
11. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioide therapy in patients with chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7:69-77.
12. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* (2008), doi:10.1016/j.ej.2008.04.011. In press.
13. Analgesic options for pain relief. *NPS NEWS*. 2006;47.
14. Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2003;7:381-6.
15. Interagency Guideline on opioide dosing for chronic non-cancer pain: an educational pilot to improve care and safety with opioide treatment. Washington State Agency Medical Director's Group, March 2007.
16. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTE-BA N° 2006/08
17. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review. *Pain Medicine*. 2008;9:444-59.

Fecha de revisión bibliográfica: noviembre 2008

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Últimamente hemos recibido numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si prefieres no recibir estas publicaciones en papel puedes mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: cevime4-san@ej-gv.es

Galdera, iradokizun edo parte-hartzet lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure eskualdeko farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Garbiñe López, M^a José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99