

## OPIOIDES EN EL MANEJO DEL DOLOR

### El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia

#### Sumario

- INTRODUCCIÓN
- OPIOIDES NUEVOS Y NO TAN NUEVOS. LUGAR EN TERAPÉUTICA
- BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON OPIOIDES
- DISMINUCIÓN O INTERRUPCIÓN DE OPIOIDES EN DCNO
- IDEAS CLAVE
- ROTACIÓN DE OPIOIDES

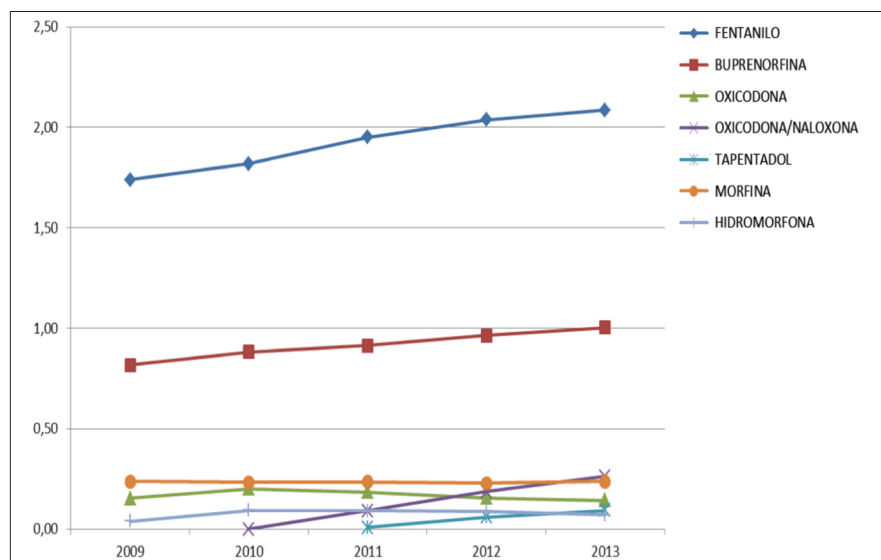
«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

#### INTRODUCCIÓN

La OMS considera que el consumo de analgésicos opioides en un país es un indicador adecuado de la forma en que se trata el dolor. 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 creación de unidades de cuidados paliativos y la eliminación de ciertas trabas administrativas que complicaban la prescripción de estos fármacos<sup>1</sup>. Por otra parte, hemos asistido a la progresiva aparición en el mercado de nuevos opioides y a una creciente utilización de los mismos en el dolor crónico no oncológico (DCNO), en parte debida a la gran presión comercial, lo que aumenta el riesgo de un mal uso y abuso de estas sustancias, y ha llevado a algunos autores a hablar de «epidemia de opioides»<sup>2,3</sup>.

Un informe publicado recientemente en EE.UU. muestra cómo la mortalidad por sobredosis de opioides se ha cuadruplicado en ese país entre 1999 y 2010, pasando de 4.030 a 16.651 muertes al año, básicamente debido a una mayor exposición a estos fármacos<sup>4</sup>. En un intento por reducir estas cifras, la FDA puso en marcha en 2012 un programa de minimización de riesgos, que incluye cambios en la información de los envases de opioides de acción larga y de liberación sostenida para advertir acerca de su riesgo de adicción, abuso, mal uso, sobredosis y muerte, y ha instado a los laboratorios a realizar estudios para evaluar los riesgos de la utilización de opioides a largo plazo<sup>3</sup>. La medida no está exenta de polémica, ya que otros autores consideran que con la excusa del riesgo de abuso o adicción, se puede

Gráfico 1. Consumo de opioides mayores en la CAPV, en DHD. 2009-2013



La medida no está exenta de polémica, ya que otros autores consideran que con la excusa del riesgo de abuso o adicción, se puede

DHD: nº de Dosis Diarias Definidas/1000 habitantes/día.

La Dosis Diaria Definida (DDD) es una unidad técnica de medida, establecida por la OMS, que corresponde a la dosis de mantenimiento del medicamento en la principal indicación, para una vía de administración determinada, en adultos.

Fuente de datos: Dirección de Farmacia del Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

estar negando el acceso a los opioides a grupos de pacientes con dolor crónico que se podrían beneficiar de ellos y que tienen derecho a recibir un tratamiento<sup>5</sup>.

Los datos de consumo en la CAPV muestran un aumento importante del consumo de opioides en los últimos 10 años, desde 2,9 DHD en 2003 a 10,3 DHD en 2013, sin que podamos conocer con exactitud si esto se debe al aumento de su uso en el DCNO o en otros tipos de dolor. Dentro de los opioides mayores, la vía transdérmica es, con gran diferencia, la más utilizada, y dentro de la vía oral, el aumento en el consumo se debe a la prescripción de los más nuevos del grupo (gráfico 1).

El objetivo de este boletín es revisar el lugar en terapéutica de los distintos opioides mayores y la evidencia de su utilidad en DCNO.

## OPIOIDES NUEVOS Y NO TAN NUEVOS. LUGAR EN TERAPÉUTICA

La morfina se considera tradicionalmente como el opioide mayor de referencia. Dispone de múltiples formulaciones (oral de liberación rápida y retardada, iv, sc...) y es el de menor precio. Su consumo se ha estabilizado en los últimos años, mientras ha ido aumentando el de los nuevos opioides comercializados.

*La seguridad del uso de opioides a largo plazo en DCNO es controvertida*

### Oxicodona

En general, se considera que oxicodona no presenta un mejor balance beneficio/riesgo que morfina en el tratamiento del dolor oncológico y no oncológico<sup>6-8</sup>.

Oxicodona tiene un mayor potencial de abuso que morfina, por lo que debe ser utilizado con precaución en pacientes con alto riesgo de abuso y adicción<sup>9</sup>. Se ha señalado que esto puede ser debido, en parte, a la farmacocinética de los comprimidos de liberación prolongada, en los que la liberación de oxicodona es bifásica, con una liberación inicial relativamente rápida de alrededor de un tercio de la dosis, que produce una rápida aparición de la analgesia (10-20 minutos), seguida de una liberación más controlada que determina las 12 horas de duración de acción<sup>10,11</sup>. Si se cambia a otro opioide, o al reducir la dosis, pueden aparecer síndromes de abstinencia más intensos que con otros opioides de liberación controlada. No existen estudios sobre este importante problema práctico<sup>11</sup>.

La oxicodona se metaboliza principalmente siguiendo la ruta del CYP3A4, por lo que los inhibidores de esta isoenzima, como los antibióticos macrólidos, antifúngicos azoles, inhibidores de la proteasa o el zumo de pomelo, pueden causar un aumento de las concentraciones de oxicodona en plasma, lo que habrá de considerarse para el ajuste de la dosis<sup>10</sup>.

### Oxicodona/naloxona

Esta asociación se ha desarrollado con el fin de disminuir el estreñimiento asociado a los opioides, valiéndose del efecto antagonista de la naloxona en los receptores opioides intestinales. No existen estudios comparativos directos de oxicodona/naloxona frente a morfina asociada a laxantes profilácticos. La combinación a dosis fijas de oxicodona/naloxona muestra una menor incidencia de estreñimiento frente a oxicodona sola, pero en ninguno de los estudios diseñados para valorar la eficacia de la asociación se logró prescindir del tratamiento laxante de rescate en una proporción reseñable de pacientes<sup>12</sup>. Tampoco ha demostrado mejorar la calidad de vida<sup>13</sup>. La dosis diaria máxima de oxicodona/naloxona es de 80 mg/40 mg, debido a que la naloxona en dosis mayores podría reducir la analgesia y precipitar un síndrome de abstinencia, por lo que su uso debe limitarse a pacientes que necesiten dosis bajas o moderadas de oxicodona. En insuficiencia hepática podría aumentar la exposición a naloxona<sup>14</sup>.

Por tanto, esta combinación no presenta ventajas claras, ya que no evita totalmente el uso de laxantes y su precio es considerablemente más alto que el de morfina y oxicodona, ahora que existen formas genéricas de este último.

### Hidromorfona

Se trata de un opioide de alta potencia y con mayor riesgo de abuso que la morfina. Su coste es muy superior. En España no se dispone de formas de liberación rápida, lo que supone un inconveniente para iniciar los tratamientos y para la analgesia de rescate<sup>15</sup>. Tiene menos metabolitos activos que morfina, lo que en insuficiencia renal grave podría suponer una ventaja<sup>8,11</sup>.

### Tapentadol

Tapentadol es un fármaco químicamente similar a tramadol, que tiene también un mecanismo de acción mixto: es agonista de los receptores  $\mu$ -opioides e inhibidor de la recaptación de noradrenalina<sup>6</sup>. En España sólo está disponible en formas retard<sup>16</sup>. No se han establecido las dosis equipotentes frente a otros opioides<sup>6</sup>.

En dolor crónico los datos se consideran insuficientes para valorar la eficacia comparada de tapentadol: se ha comparado frente a morfina (ambos en formas de liberación retardada) en un ensayo con 504 pacientes con dolor oncológico moderado-severo, pero los resultados no están publicados todavía, por lo que no se puede determinar su validez. Según los

resultados preliminares publicados en forma de abstract ([http://www.asra.com/display\\_fall\\_2012.php?id=20](http://www.asra.com/display_fall_2012.php?id=20)), tapentadol se muestra no inferior a morfina al final de la fase de titulación de dosis<sup>6</sup>. En dolor no oncológico, un análisis de datos agrupados de tres ensayos en artrosis de rodilla y lumbalgia concluye que tapentadol es no inferior a oxycodona de liberación sostenida (aunque no se compararon de forma directa). En neuropatía diabética sólo se ha comparado frente a placebo. Los datos de los ensayos clínicos son poco concluyentes debido al alto porcentaje de abandonos (oxycodona 60-65%, tapentadol 32-48% y placebo 32-52%)<sup>6,16-18</sup>.

Los efectos adversos de tapentadol son similares a los de otros analgésicos opioides. Los más comunes afectan al sistema gastrointestinal (náuseas, vómitos y estreñimiento) y al sistema nervioso central (mareos, somnolencia, cefalea...). En el análisis de datos agrupados mencionado anteriormente se observaron menos efectos adversos gastrointestinales con tapentadol que con oxycodona; sin embargo, estos resultados podrían estar sesgados, ya que los efectos adversos gastrointestinales son dosis-dependientes y las dosis utilizadas de oxycodona eran relativamente altas<sup>6</sup>.

En resumen, a pesar de que los datos de los ensayos parecen mostrar eficacia comparable y mejor tolerabilidad que otros opioides, estos resultados tienen limitada validez interna y externa, por lo que, en general, las evaluaciones independientes concluyen que tapentadol no representa un avance terapéutico<sup>6,16,18</sup>.

## Fentanilo

Aunque la vía oral se considera la de elección en la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC), el uso de parches transdérmicos (fentanilo y buprenorfina) ha aumentado sustancialmente como medicamentos de primera línea en el manejo de dolor moderado-severo (ver gráfico 1). Esta tendencia puede ser debida a una mejor adherencia al tratamiento, menos efectos adversos y las preferencias del paciente<sup>19</sup>.

Fentanilo transdérmico ha mostrado en algunos estudios analgesia equivalente y menor incidencia de estreñimiento que morfina en dolor oncológico y lumbalgia crónica, pero la evidencia es de baja calidad<sup>19,20</sup>. Hay discrepancias entre las distintas GPC, ya que en algunas se recomienda como una de las opciones de primera línea en dolor oncológico<sup>21</sup> o DCNO<sup>7</sup>, mientras que en otras sólo se recomienda como alternativa a la morfina u otras formas orales en caso de dificultades para la deglución<sup>9,19</sup>. No debe utilizarse en dolor inestable y, en general, se recomienda su uso sólo en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides previamente. No se recomienda iniciar su uso en los últimos días de la vida<sup>20</sup>.

Es importante aconsejar a los pacientes sobre la correcta aplicación de los parches, y advertirles de que la exposición al calor (ya sea por aumento de la temperatura corporal o por la aplicación de fuentes de calor, como mantas eléctricas) puede provocar un aumento de la absorción de fentanilo, con el consiguiente riesgo de sobredosis<sup>8,20</sup>. Por otra parte, la información procedente de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a nivel mundial y en Europa indica que se producen casos de exposición accidental a fentanilo por transferencia del parche de la persona que los utiliza a otra, al estar en contacto directo y también por ingestión o aplicación accidental en niños. Se han notificado algunos casos graves, incluyendo alguno con desenlace mortal en niños, por lo que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido recientemente una nota informativa para alertar de este riesgo. ([http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_07-2014-fentanilo.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm))

Fentanilo transmucosa por vía oral o nasal tiene utilidad en el dolor irruptivo del paciente oncológico. Hay evidencia limitada de que podría ser más eficaz que la morfina oral de liberación inmediata en el alivio del dolor a los 15 minutos<sup>22</sup>, pero tiene el inconveniente de la necesidad del ajuste de dosis y de su elevado coste. El impacto presupuestario de utilizar fentanilo transmucosa frente a morfina de liberación inmediata es considerable y podría no estar justificado, motivo por el cual organismos como NICE recomiendan no usarlo como primera opción<sup>17,19</sup>.

Las dos presentaciones de fentanilo para pulverización nasal comercializadas en España no son intercambiables, debido a que presentan diferencias farmacocinéticas sustanciales que afectan al grado de absorción del fentanilo. Esto ha motivado que la AEMPS emitiera en 2013 una Nota Informativa para alertar a los prescriptores ([http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2013/docs/NI-MUH\\_03-2013-pecfent-instanyl.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2013/docs/NI-MUH_03-2013-pecfent-instanyl.pdf)).

## Buprenorfina

Es un opioide con propiedades agonistas y antagonistas y puede precipitar síndrome de abstinencia, incluyendo dolor, en pacientes dependientes a otros opioides. Tiene techo terapéutico y la depresión respiratoria parece menos probable que con los agonistas puros, pero no puede ser totalmente descartada<sup>23</sup>. Está disponible por vía transdérmica, sublingual y parenteral. En España no necesita receta de estupefacientes para su dispensación, lo que puede haber contribuido al aumento de su prescripción. Sin embargo, al igual que otros opioides potentes, en EE.UU. está incluido en el programa de evaluación y minimización de riesgos.

La evidencia sobre la eficacia de buprenorfina en parches es relativamente débil. Podría ser menos eficaz que morfina y también tener menos efectos adversos. No se han publicado ensayos aleatorizados comparativos frente a fentanilo transdérmico<sup>7,19</sup>. Es una opción más en el tratamiento del dolor. En insuficiencia renal tiene la ventaja de la mínima acumulación de metabolitos activos<sup>7</sup>.

**En resumen, no hay evidencia clara de que ningún opioide en particular, incluyendo morfina, sea mejor que otro en términos de eficacia en el alivio del dolor. La morfina puede seguir considerándose la forma oral de elección por su experiencia de uso y su menor coste. El resto de opioides podrían ser útiles para la rotación de opioides.**

## BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO CON OPIOIDES

Los analgésicos opioides tienen un papel claramente establecido en el tratamiento de las formas más severas de dolor agudo y en el dolor oncológico, pero su uso en el DCNO sigue siendo controvertido<sup>2,20</sup>. En 2008 publicamos un **INFAC** sobre opioides en DCNO<sup>24</sup>, donde señalábamos la incertidumbre en cuanto a su efectividad a largo plazo y, desde entonces, la calidad de la evidencia no ha mejorado sustancialmente.

Los opioides han mostrado su eficacia en DCNO en ensayos clínicos aleatorizados a corto plazo, principalmente frente a placebo, si bien en general estos ensayos no están libres de sesgos. La evidencia sobre la eficacia y seguridad más allá de 6 meses es aún más limitada<sup>9</sup>. Además, en los ensayos son muy frecuentes los abandonos de tratamiento, con porcentajes que oscilan entre el 20 y el 80%, atribuidos mayormente a los efectos adversos de los opioides y a falta de eficacia. Las revisiones sistemáticas que han abordado esta cuestión llegan a conclusiones similares: falta evidencia sobre su uso a largo plazo, así como de comparaciones entre ellos y frente a otras intervenciones (farmacológicas y no farmacológicas) que definan claramente el beneficio clínico neto, incluyendo resultados en la mejora de la funcionalidad<sup>25</sup>.

*El uso de opioides en DCNO sólo se recomienda en pacientes que no responden a otros tratamientos analgésicos*

En cuanto a los riesgos a largo plazo, también se puede decir que la evidencia es limitada, dado que la mayoría de los ensayos se diseñan para evaluar la eficacia y además, la falta de una rama de control con no-opioides impide la evaluación de la seguridad comparada. La evidencia respecto al riesgo de abuso y adicción también es limitada, ya que la mayoría de los estudios prospectivos excluyen a los pacientes con alto riesgo<sup>25</sup>. La dependencia a opioides es mucho más frecuente de lo que se creía inicialmente y se ha estimado que afecta a más de un tercio de los pacientes con dolor crónico<sup>4</sup>. En cuanto a la adicción, las revisiones de estudios observacionales dan cifras variables de prevalencia en DCNO, que oscilan entre el 0% y el 50%. La incidencia y el riesgo real no están bien definidos, pero los resultados son consistentes respecto a la asociación entre el riesgo de adicción y el tratamiento opioide. Asimismo, hay que tener en cuenta las ya mencionadas cifras de muertes relacionadas con los opioides, que son proporcionales al aumento del número de prescripciones y también se asocian con la prescripción de opioides a altas dosis. Los pacientes que reciben dosis mayores de 100 mg de morfina o equivalente al día tienen un riesgo de sobredosis aproximadamente nueve veces mayor que los que reciben dosis de 20 mg/día<sup>25</sup>.

El reconocimiento de estos riesgos, junto con la ausencia de evidencia de efectividad a largo plazo, ha llevado a los comités de redacción de las distintas GPC existentes sobre el tratamiento del DCNO de diversa etiología a recomendar generalmente el uso de opioides sólo en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos analgésicos y siguiendo una serie de recomendaciones para su uso adecuado: llevar a cabo una evaluación clínica exhaustiva del paciente antes del comienzo de la terapia, incluyendo herramientas específicas para valorar el riesgo de adicción (p. ej. **Opioid Risk Tool**), educar a los pacientes y sus familiares sobre los riesgos del uso crónico de opioides, una prescripción prudente con escalada de dosis y una monitorización frecuente para evaluar la efectividad, los efectos adversos y los posibles usos abusivos de los opioides, así como la suspensión del tratamiento si fuera necesario. Para evaluar la efectividad, se recomienda plantearse un objetivo realista, como una mejoría funcional o una reducción en la intensidad del dolor del 30%, ya que la eliminación total del dolor es poco probable<sup>9</sup>. Gran parte de las GPC también recomiendan evitar el uso conjunto de benzodiazepinas y opioides, sobre todo en ancianos<sup>25,26</sup>.

Las consideraciones prácticas que indicábamos en el **INFAC de 2008** siguen vigentes, por lo que recomendamos su lectura.

Adicionalmente, se han desarrollado herramientas de apoyo en la prescripción de opioides, como la del National Pain Centre, de la Universidad Macmaster en Canadá (<http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioidmanager/>), disponible también en español, que condensa las recomendaciones sobre manejo de opioides en DCNO de la guía canadiense, una de las mejor valoradas en una revisión de guías sobre opioides en dolor crónico<sup>26</sup>.

## DISMINUCIÓN O INTERRUPCIÓN DE OPIOIDES EN DCNO

En los pacientes cuyo dolor no haya respondido a un periodo adecuado de prueba de diferentes opioides, se debe suspender el tratamiento de forma gradual. Estudios observacionales han demostrado que los pacientes que continúan con dolor intenso a pesar de recibir dosis altas de opioides experimentan, paradójicamente, una reducción del dolor y mejora del estado de ánimo con la disminución de las dosis de opioides. La explicación de este fenómeno es desconocida, pero podría deberse, por una parte, al alivio de la hiperalgesia y por otra parte, al alivio de los síntomas de abstinencia que se pueden producir al final del intervalo de dosificación, ya que éstos son más severos con dosis altas de opioides que con dosis bajas. La reducción de dosis también puede mejorar el estado de ánimo al disminuir la sedación y disforia causada por los opioides<sup>9</sup>.

Cuándo suspender el opioide	Ejemplos y consideraciones
Resolución de la causa del dolor	Cuando el paciente ha recibido un tratamiento para la patología que es la causa del dolor, se recomienda intentar una reducción de dosis para determinar si se ha resuelto la condición dolorosa inicial.
Riesgos que superan los beneficios	Se produce cuando el riesgo de sobredosis ha aumentado o hay clara evidencia de uso inadecuado.
Efectos adversos que superan los beneficios	Cuando los efectos adversos producen un deterioro de la funcionalidad por debajo del nivel basal o el paciente no los tolera.
Complicaciones médicas	Cuando hay evidencia de complicaciones, como hipogonadismo, apnea del sueño o hiperalgesia inducida por opioides.
Falta de efectividad*	Cuando no se observa mejoría en el dolor o en la funcionalidad a pesar de probar con diferentes opioides. Cuando el opioide está siendo usado para regular el estado de ánimo más que para controlar el dolor.

(\*) Efectividad= mejoría funcional o disminución de al menos un 30% en la intensidad del dolor.

### Cómo suspender el opioide

El opioide no debe ser suspendido de forma brusca, sino gradualmente y en un periodo comprendido entre 2 semanas y 4 meses. Se recomienda disminuir no más del 10% de la dosis total cada 1-2 semanas. Una vez alcanzado un tercio de la dosis inicial, disminuir un 5% cada 2-4 semanas. Se recomienda evitar medicamentos sedantes o hipnóticos, especialmente benzodiazepinas, durante el proceso de suspensión gradual y considerar el uso pautado de otros analgésicos<sup>9</sup>.

Se debe considerar periódicamente la disminución o suspensión del tratamiento, para confirmar su efectividad.

### IDEAS CLAVE

- **El tratamiento con opioides mayores en DCNO sigue siendo controvertido. Puede ser adecuado cuando el dolor es intenso y continuo y no responde a otras terapias razonables.**
- **No hay evidencia clara de que ningún opioide en particular, incluyendo morfina, sea mejor que otro en términos de eficacia en el alivio del dolor.**
- **Los pacientes que reciben dosis mayores de 100 mg de morfina o equivalente al día tienen mayor riesgo de sobredosis.**
- **Cuando se utilizan opioides en el tratamiento del DCNO, se debe reevaluar periódicamente su efectividad, y considerar la retirada gradual.**

## ROTACIÓN DE OPIOIDES

Se trata de una estrategia utilizada habitualmente en el contexto del dolor oncológico, que consiste en cambiar de opioide o de vía de administración cuando con el opioide inicial no se consigue una analgesia adecuada o ésta se ve limitada por la aparición de efectos adversos problemáticos. La rotación de opioides se basa en la observación de que la respuesta individual puede variar de un opioide a otro, tanto para la analgesia como para los efectos adversos<sup>9,20</sup>, y la mayoría de guías la consideran como una opción adecuada, a pesar de que la evidencia de su efectividad es muy limitada, especialmente en DCNO. Esta limitada evidencia da lugar también a discrepancias en las recomendaciones acerca de cómo llevar a cabo el cambio de opioide: en general, debido a la tolerancia cruzada, se recomienda que al rotar el opioide se calculen las dosis equianalgésicas y se disminuya la dosis inicial del nuevo fármaco un 25-50%, utilizando dosis de rescate para el dolor irruptivo o síntomas de abstinencia (ver tablas 1 y 2). Pero la utilización de tablas para el cálculo de dosis equianalgésicas es cuestionada por algunos autores, que consideran que puede estar contribuyendo al incremento de casos de sobredosis y muertes. Estas tablas, además de no ser coincidentes en las distintas guías, presentan la limitación de que se han obtenido a partir de datos de pacientes que no tenían dolor crónico (p. ej. pacientes con dolor postoperatorio, o incluso personas sanas). Para obviar estos problemas, proponen la estrategia de ir disminuyendo la dosis del opioide inicial mientras simultáneamente se titula la dosis del nuevo opioide<sup>14</sup>.

Tabla 1. **Dosis de nuevo opioide en la rotación (tomada de ref 9)**

Dosis de opioide previo	Dosis sugerida del nuevo opioide
Alta (> 75 mg de morfina o equivalente)	≤ 50% del opioide previo (convertido a equivalente de morfina)
Moderada o baja (< 75 mg de morfina o equivalente)	60-75% del opioide previo (convertido a equivalente de morfina)

Tabla 2. **Conversión de opioides**

Equivalencia con 30 mg de morfina oral <sup>9</sup>			
OPIOIDE	Equivalencia con 30 mg de morfina oral	Para convertir a morfina oral, multiplicar por...	Para convertir desde morfina oral, multiplicar por...
morfina	30 mg	1	1
codeína	200 mg	0,15	6,67
oxicodona	20 mg	1,5	0,667
hidromorfona	6 mg	5	0,2
metadona y tramadol	La equivalencia con morfina no se ha establecido claramente		

Equivalencia entre morfina oral y fentanilo transdérmico <sup>9</sup>			
Fentanilo transdérmico	Morfina oral		
25 µg/h	60-134 mg		
37 µg/h	135-179 mg		
50 µg/h	180-224 mg		
62 µg/h	225-269 mg		
75 µg/h	270-314 mg		
87 µg/h	315-359 mg		
100 µg/h	360-404 mg		

Equivalencia entre morfina oral y buprenorfina transdérmica <sup>21</sup>			
		Buprenorfina transdérmica	Morfina oral
		35 µg/h	30-60 mg
		52,5 µg/h	90 mg
		70 µg/h	120 mg

## BIBLIOGRAFÍA

- Utilización de opioides en España (1992-2006) Informe AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>
- Diego L, Limón E. Tratamiento con opiáceos para el manejo del dolor crónico no oncológico: consideraciones y aspectos prácticos para mejorar su uso. Butlletí d'informació terapèutica. 2012;23(9):53-8. Disponible en: [http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Butlletins/Boletin\\_Informacion\\_Terapeutica/Documents/Arxius/BIT\\_v23\\_n09e.pdf](http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Butlletins/Boletin_Informacion_Terapeutica/Documents/Arxius/BIT_v23_n09e.pdf)
- Kuehn BM. FDA tightens indications for using long-acting and extended-release opioids to treat chronic pain. JAMA. 2013;310(15):1547-49.
- Dowell D, Kunins HV, Farley TA. Opioid analgesics-risky drugs, not risky patients. JAMA. 2013;309(21):2219-20.
- Atkinson TJ, Schatman ME, Fudin J. The damage done by the war on opioids: the pendulum has swung too far. J Pain Res. 2014;(7):265-8. Disponible en: <http://www.dovepress.com/the-damage-done-by-the-war-on-opioids-the-pendulum-has-swung-too-far-peer-reviewed-article-JPR>
- Tapentadol. Prescrire International. 2014;23(149):121-4.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh:SIGN;2013. (SIGN publication no. 136). [December 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf>
- Portenoy RK, Mehta Z, Ahmed E. Cancer pain management with opioids: optimizing analgesia. UpToDate. 2013. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-with-opioids-optimizing-analgesia?source=search\\_result&search=opioides+en+cancer&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-with-opioids-optimizing-analgesia?source=search_result&search=opioides+en+cancer&selectedTitle=1%7E150)
- Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, 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. Part 1: general population. Can Fam Physician. 2011;57(11):1257-66, e407-18.
- Ficha Técnica Oxicontin®.
- Schmerztherapie mit Opioiden. Der Arzneimittelbrief. 2011;45(9):65-72.
- Oxycodona/Naloxona. Nuevo Medicamento a Examen nº 190. 2012. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medicamento/eu\\_amb/adjuntos/oxycodona\\_naloxona\\_ficha\\_e.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/eu_amb/adjuntos/oxycodona_naloxona_ficha_e.pdf)
- Oxycodone hydrochloride/naloxone hydrochloride. Common Drug Review. CADTH 2012. Disponible en: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Targin\\_2\\_Jan-27-12\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Targin_2_Jan-27-12_e.pdf)
- Snyder B. Revisiting old friends:update on opioid pharmacology. Aust Prescr. 2014;37(2):56-60. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/2/56/60>
- Hidromorfona Oros. Nuevo Medicamento a Examen nº 150. 2009. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medicamento/eu\\_amb/adjuntos/hidromorfona\\_fitxa.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/eu_amb/adjuntos/hidromorfona_fitxa.pdf)
- Tapentadol. Nuevo Medicamento a Examen nº 195. 2012. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_nuevo\\_medicamento/eu\\_amb/adjuntos/tapentadol\\_ficha\\_e.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/eu_amb/adjuntos/tapentadol_ficha_e.pdf)
- Mercadante S, Porzio G, Gebbia V. New opioids. J Clin Oncol. 2014;32:1671-6. Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/05/05/JCO.2013.51.8662.full.pdf>
- Tapentadol sustained release (Palexia SR) for chronic, severe disabling pain. NPS RADAR. 3 Jun 2014. Disponible en: <http://www.nps.org.au/publications/health-professional/nps-radar/2014/june-2014/tapentadol>
- Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. NICE Clinical Guideline. May 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13745/59287/59287.pdf>
- Rosenquist E. Overview of the treatment of chronic pain. UpToDate. 2014. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-pain?source=search\\_result&search=chronic+pain&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-pain?source=search_result&search=chronic+pain&selectedTitle=1%7E150).
- 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: OSTEBA Nº 2006/08. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_428\\_Paliativos\\_Osteba\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_428_Paliativos_Osteba_compl.pdf)
- Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 10. Art. No.: CD004311. DOI: 10.1002/14651858.CD004311.pub3.
- Ficha técnica Transtec®.
- Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. INFAC. 2008;16(10):51-6. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/infac\\_v16\\_n10.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkcevi04/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/infac_v16_n10.pdf)
- Special Report: Chronic Noncancer Pain—Long-Term Opioid Benefits and Harms. Technology Evaluation Center. Blue Cross and Blue Shield Association. Assessment Program Volume 27, No. 1 October 2012. Disponible en: [http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/27/27\\_01.pdf](http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/27/27_01.pdf)
- Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, et al. Opioid prescribing: A systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. Ann Intern Med. 2014;160(1):38-47.

Fecha de revisión bibliográfica: mayo 2014

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxebarria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



Osakidetza



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

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

ISSN: 1575054-X