



resumen

Objetivo: valorar el uso de los opioides en el dolor crónico no oncológico, su manejo a largo plazo, la efectividad, los efectos secundarios y la seguridad del paciente. **Métodos:** se presenta los resultados de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, guías de práctica clínica, así como alertas de medicamentos notificadas por las agencias reguladoras (EMA, AEMPS y FDA). La búsqueda bibliográfica se realizó en PubMed, Cochrane y Tripdatabase actualizada a fecha abril 2015. Los datos de consumo se obtuvieron del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del Servicio Navarro de Salud. **Resultados:** los opioides son analgésicos potentes cuya utilización en el dolor crónico no oncológico es controvertida y su evidencia escasa. Los datos de consumo en Navarra en los últimos 15 años muestran un incremento importante, de 1,7 DHD a 10,7 DHD. Entre los opioides fuertes, la vía transdérmica es, con gran diferencia, la más utilizada. El aumento del uso de opioides por vía oral se debe a la prescripción de los más nuevos del grupo. El consumo de morfina se ha estabilizado en los últimos años. Se han publicado artículos que evidencian que el incremento en la utilización a largo plazo de opioides en el dolor crónico no oncológico se ha acompañado de un aumento del riesgo de sobredosis, dependencia, mal uso y muerte. **Conclusiones:** no hay datos consistentes de eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que los opioides no son los fármacos de elección en el dolor crónico no oncológico. Únicamente estarían indicados cuando el dolor es intenso y continuo y no responde a otras terapias. Se requiere individualizar el tratamiento en función del estado de salud del paciente, edad, tipo de dolor, respuesta previa a opioide y riesgo de dependencia. Se debe comenzar con la menor dosis posible (morfina oral 10 mg o su equivalente), reevaluar a las 72 horas y valorar la eficacia y los efectos adversos de forma continua. Cuando esté indicada la retirada por ineficacia o efectos adversos, debe hacerse un descenso progresivo de la dosis. **Palabras clave:** opioides, dolor crónico no oncológico, lumbalgia, artrosis, adicción a opioides, dependencia de opioides.

Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico

M^a CONCEPCIÓN CELAYA LECEA
Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

M^a MAR MALÓN MUSGO
Servicio de Planificación y Gestión Clínica.
Dirección de Atención Primaria. SNS-O



ACCESO ABIERTO

Caso clínico

Paciente de 43 años, en desempleo, separado de su mujer, con dos hijos a los que ve una vez por semana. Se trata de un paciente obeso, con problemas en la adolescencia de adicción a drogas y alcohol, actualmente superadas, fumador importante, asmático, diagnosticado de depresión en el año 2006, lumbociática por estenosis de canal lumbar desde 2007.

En junio de 2013 ingresa en traumatología por incremento del dolor en relación a su discopatía L3-L4-L5, se le hace un bloqueo epidural y se incrementa la analgesia que ya llevaba, de tal forma que se le da de alta con: paracetamol 1000 mg/8h, metamizol 2 comp/8h, dexametasona 4 mg/12h, tramadol 50mg/8h, diazepam 5 mg/12h y lactulosa 1 sobre/día.

Ante la persistencia del dolor acude a su médico de familia que cambia el tramadol por fentanilo en parche transdérmico, alcanzando una dosis de 150 mcg. En agosto del mismo año es sometido a cirugía con recalibrado y artrodesis de L3-L4-L5 y se le da de alta con la indicación de reducir la dosis de fentanilo en parche transdérmico a 100mcg; No obstante, dado que el paciente sigue presentado dolor, se añade en la siguiente revisión fentanilo en comprimidos bucales 600 mcg para los momentos de incremento del mismo, llegando a utilizar 4 comprimidos al día de forma habitual.

En mayo de 2013 se le deniega la invalidez permanente. Para esta fecha lleva cinco años en desempleo y varios meses sin ningún tipo de ingreso. Se encuentra muy limitado físicamente, prácticamente no sale de casa, presenta un ánimo muy bajo, se siente inútil, muy irritable, relata que no puede aguantar a nadie, ni a familia ni a amigos, duerme mal. Ante esta situación, se le deriva a Salud Mental donde se le diagnostica de trastorno adaptativo y se añade a la medicación escitalopram 10 mg y lorazepam 1 mg al mediodía y por la noche. Además, en su centro de salud le invitan a participar en el taller de manejo de la ansiedad.

En febrero de 2014 acude de nuevo al Centro de Salud Mental. Se mantiene el diagnóstico y se le añade mirtazapina 30mg por la noche con la indicación de retirada gradual de lorazepam y la limitación en lo posible del tratamiento analgésico a demanda. A pesar de ello, persiste un elevado sentimiento de frustración con ganas de destruir y destruirse. Además, se encuentra solo a pesar de que tiene dos amigos que le ayudan mucho.

Valorado nuevamente por Salud Mental en octubre de 2014 se suspende el escitalopram y la mirtazapina y se añade desvenlafaxina 100 mg, paroxetina 20 mg y quetiapina 25 mg por la noche, manteniendo el fentanilo 100 mcg en parche transdérmico y fentanilo oral 600 mcg, 4 comprimidos al día de forma habitual.

En enero de 2015 se traslada de domicilio con el consiguiente cambio de médico de familia y centro de salud mental de referencia. En la revisión en salud mental se suspende quetiapina y se añade ketazolam 45 mg en la cena. En marzo, tras una revisión de la utilización de opioides, la farmacéutica de atención primaria comenta con el médico de familia el potencial de adicción del fentanilo de liberación rápida que está tomando el paciente para el dolor crónico no oncológico, por lo que se decide realizar una retirada gradual informando al paciente.

Casos muy parecidos a este vemos con frecuencia en nuestras consultas. Se trata de pacientes que transitan por el sistema sanitario, en consultas de Atención Primaria, Salud Mental, Rehabilitación, Traumatología, etc. con un elevado consumo de recursos y sin que el sistema sea capaz de dar una solución adecuada.

Este caso nos invita a una serie de reflexiones en cuanto al abordaje y seguimiento multidisciplinar de estos pacientes, así como a la selección de los candidatos al tratamiento con opioides. También refleja la necesidad de establecer un plan terapéutico individualizado, valorando especialmente a aquellos casos con historia de consumo de drogas, por el riesgo de problemas de tolerancia y adicción que pueden derivarse.

Introducción

En los últimos años se ha producido un incremento en la prescripción de opioides especialmente en su utilización en indicaciones no oncológicas. En EEUU algunos autores empiezan a utilizar la expresión 'epidemia de opioides'¹. Este incremento en la prescripción no va asociado a un beneficio a largo plazo en el alivio del dolor que incluya una mejora de la capacidad funcional y calidad de vida. Sin embargo, se describen más problemas de sobredosis, abuso, adicción, hiperalgesia, incluso alteraciones endocrinas e incremento de los eventos cardiovasculares, especialmente en este tipo de patologías donde la indicación es controvertida por la escasa evidencia disponible. Aunque en España no tenemos documentados casos y

en el Sistema de Farmacovigilancia se dispone de muy pocas notificaciones, sí que ha comenzado a plantearse el debate.

Cada vez es más frecuente la prescripción de opioides en patologías como la lumbalgia crónica², artrosis, fibromialgia, es decir, en procesos muy prevalentes pero donde no está clara la efectividad a largo plazo. En la artrosis, la Guía NICE³ recomienda la utilización de tratamientos no farmacológicos previos al uso de fármacos. En el caso de la fibromialgia, la Guía del Ministerio de Sanidad dice explícitamente que no hay suficiente evidencia para recomendar los opioides fuertes en su tratamiento. El tramadol ha mostrado evidencia moderada solo o combinado con paracetamol⁴. Hay varios factores que pueden influir para que se prescriban opioides en estas patologías. Entre ellos, podemos destacar la incorporación de fármacos con innovadoras formas de administración y con posologías más sencillas, la disminución de las trabas burocráticas para su prescripción, el énfasis en considerar el dolor como un importante problema de salud que debe ser tratado, hasta la aplicación del tratamiento del dolor oncológico al no oncológico, sin tener en cuenta en muchas ocasiones la valoración integral del paciente y del tipo de dolor.

Datos de consumo de opioides en Navarra

En la figura 1 se muestra el consumo de opioides en Navarra en los últimos 15 años. Se observa un incremento importante desde 1,7 dosis/1000 habitantes/día (DHD) en 2000 a 10,7 DHD en 2014.

En la evolución del consumo de los opioides débiles (figura 2), se observa un importante incremento del consumo del

En el DCNO el objetivo fundamental es mantener la funcionalidad del paciente, tanto física como mental, mejorando la calidad de vida

tramadol y de la combinación tramadol + paracetamol de 0,90 DHD (año 2000) a 7,06 DHD (año 2014).

En el gráfico 1 se representa el uso de tramadol y tramadol+paracetamol según diagnóstico (códigos CIAP2). El tamaño de cada círculo representa el número de pacientes distintos en tratamiento con tramadol o la asociación de tramadol+paracetamol. Se muestra como su utilización mayoritaria es en el dolor crónico no oncológico.

El incremento progresivo en el uso de opioides fuertes ha ido paralelo al aumento de fentanilo transdérmico (desde 0,15 DHD en 2000 hasta 1,53 DHD en 2014). Esta forma farmacéutica ha contribuido a utilizar más opioides. En el caso de la buprenorfina en parches no se requiere receta de estupefacientes lo que facilita más aún su uso. De la vía oral, el aumento en el consumo se debe a la prescripción de los más nuevos del grupo: oxicodona+naloxona, naloxona y tapentadol. El uso de morfina se ha estabilizado, tal como se recoge en la figura 3.

Figura 1. Evolución del consumo de opioides fuertes y débiles en Navarra, en DHD. Años 2000-2014.

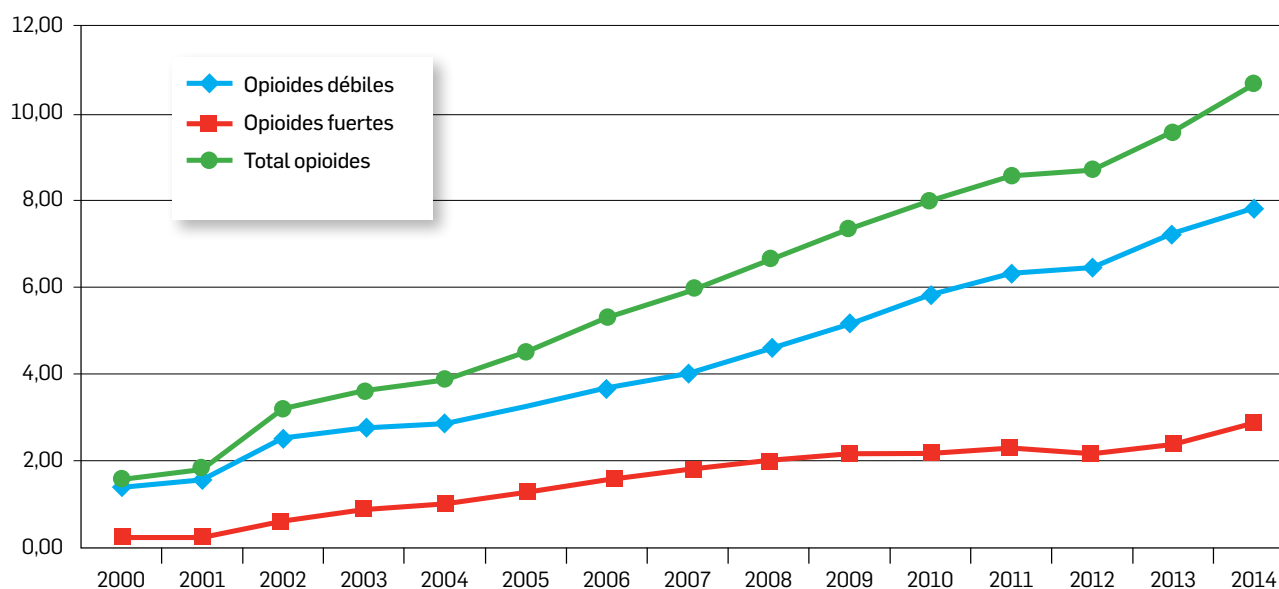


Figura 2. Evolución del consumo de opioides fuertes en Navarra, en DHD. Años 2000-2014.

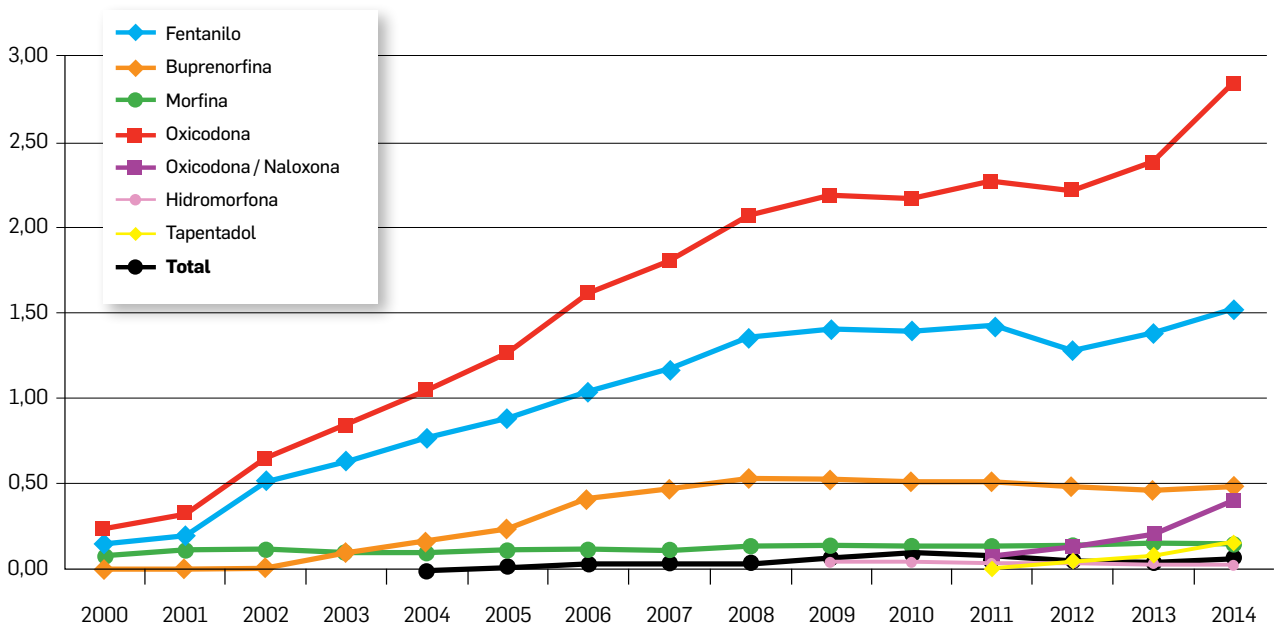


Gráfico 1. Número de pacientes con prescripciones de tramadol o tramadol+paracetamol según diagnóstico.

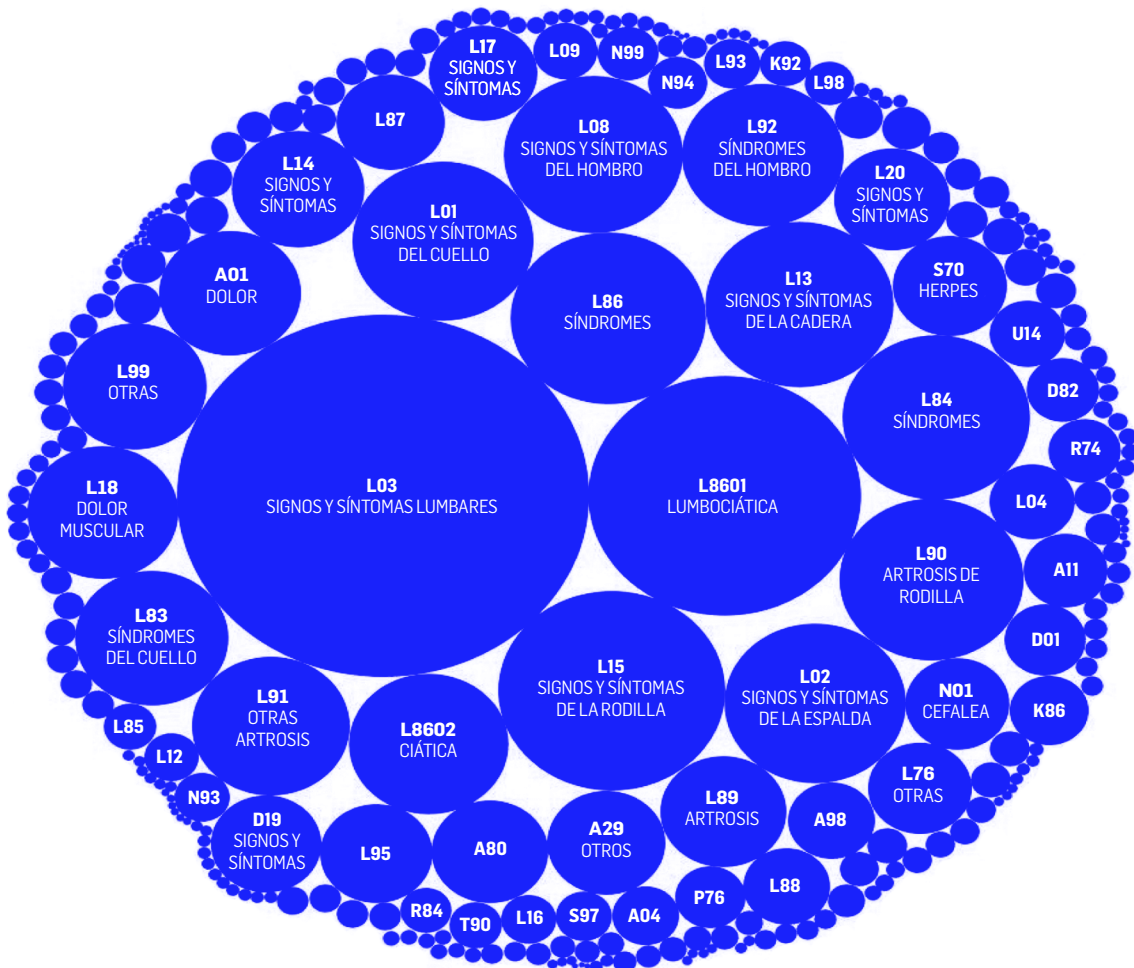
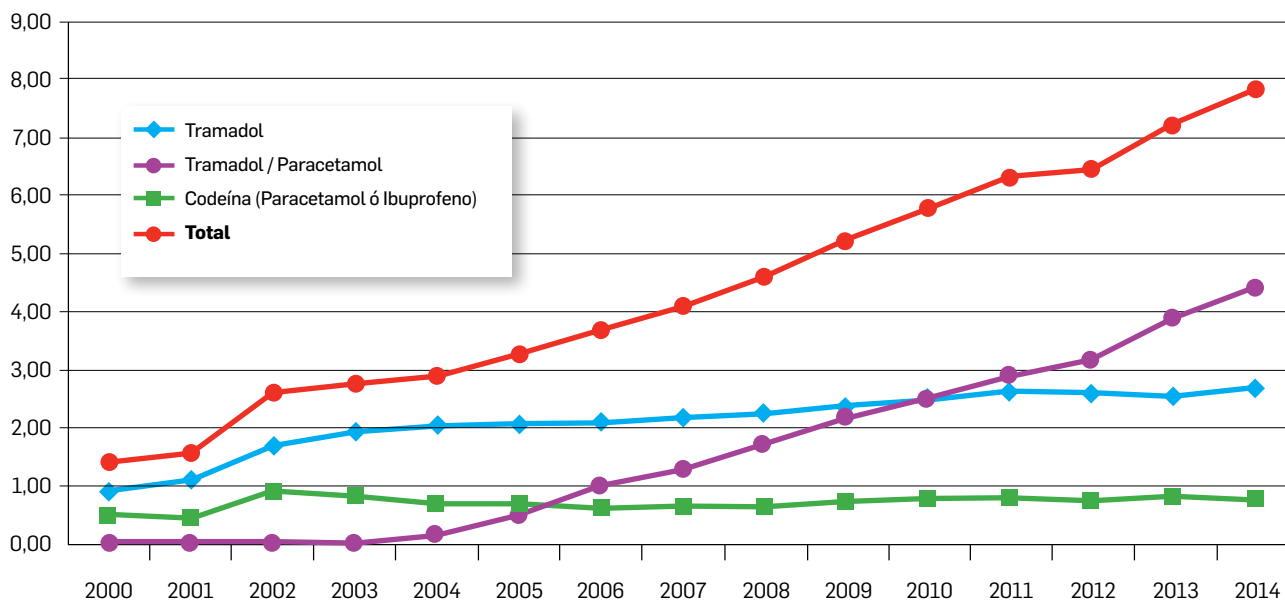


Figura 3. Evolución del consumo de opioides débiles en Navarra en DHD. Años 2000-2014.

En el gráfico 2 se representa el uso de opioides fuertes (excluyendo morfina) según diagnóstico (códigos CIAP2). El tamaño de cada círculo representa el número de pacientes distintos en tratamiento con un opioide fuerte. Se observa como la mayoría de los pacientes tienen prescrito opioide fuerte (excluyendo morfina) para episodios de dolor crónico no oncológico.

La finalidad de este artículo del BIT será valorar las indicaciones de los opioides en el dolor crónico no oncológico, su manejo a largo plazo, la efectividad, los efectos secundarios y la seguridad del paciente.

Definición

Aunque no existe consenso, la International Association for the Study of Pain define el dolor crónico como "aquel 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"⁵.

Puede aparecer en el contexto de muchas enfermedades y síndromes, pero en esta revisión excluimos el dolor oncológico, paliativo, postquirúrgico y el agudo intenso de diferente etiología. Nos centraremos en el dolor crónico como síntoma principal de patologías muy prevalentes que provocan un número elevado de bajas laborales, incapacidad e importante deterioro de la calidad de vida. Se estima que entre el 10-25% de la población española sufre dolor crónico, de los cuales el 22% pierde el empleo y el 29% son diagnosticados de depresión⁶.

Esta situación nos invita a pensar que el tratamiento del dolor crónico es un verdadero reto puesto que debemos

considerar todos los factores involucrados en la generación o agravamiento del dolor puesto que además de la enfermedad de base deberemos considerar los aspectos psicológicos, emocionales familiares, sociales y laborales que nos obliga a hacer un abordaje multidisciplinar del paciente valorando por tanto las medidas farmacológicas, rehabilitadoras, quirúrgicas y psicológicas⁷.

En el dolor crónico no oncológico (DCNO) el objetivo fundamental 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 que incluyen medidas físicas psicológicas, farmacológicas y/o quirúrgicas, es decir, un abordaje multidisciplinario.

Aspectos a tener en cuenta para hacer una prescripción segura y eficaz

Selección de pacientes y valoración del dolor

En base a los ensayos clínicos realizados hasta este momento no es posible seleccionar a priori qué tipo de pacientes se pueden beneficiar más del tratamiento opioide.

El objetivo principal será mantener la funcionalidad física y mental, mejorando su calidad de vida. Para ello, muchas veces se requiere una valoración y abordaje multidimensional incluyendo, además de la medicación, otras aproximaciones como la psicoterapia o fisioterapia⁶. Antes de comenzar con un tratamiento se deberá realizar la historia clínica del paciente, donde habrá que valorar el tipo de dolor (nociceptivo, neuropático o mixto) y su intensidad (según las escalas de valoración: numérica o

Tabla 1. Escala de valoración del riesgo potencial de abuso de opioides (Opioid Risk Tool)¹⁴.

		MARCAR LA QUE CORRESPONDA	PUNTUACIÓN MUJER	PUNTUACIÓN HOMBRE
Antecedentes familiares de abuso de sustancias	Alcohol	()	1	3
	Drogas ilegales	()	2	3
	Medicamentos	()	4	4
Antecedentes personales de abuso de sustancias	Alcohol	()	3	3
	Drogas ilegales	()	4	4
	Medicamentos	()	5	5
Edad (marcar si la edad está entre 16 y 45)		()	1	1
Antecedentes de abuso sexual		()	3	0
Enfermedad psiquiátrica	Deficit de atención	()	2	2
	Trastorno obsesivo compulsivo			
	Trastorno bipolar			
	Esquizofrenia			
	Depresión	()	1	1

Total = () . Categorías del riesgo. Bajo riesgo: 0-3; riesgo moderado: 4-7; riesgo alto: ≥ 8

APS-AAPM⁸ y la guía canadiense¹⁰. Con la implantación de estas actividades en EEUU se está observando cómo ese incremento en la prescripción tan importante que tuvo lugar entre el 2002 y 2010 ha comenzado a descender entre los años 2011 y 2013¹⁵.

Uno de los aspectos que se recoge en la guía canadiense¹⁰ es que aquellos pacientes con una historia previa de abuso de sustancias o con comorbilidad psiquiátrica requieren valoración del tratamiento del dolor especialmente cuidadoso. Incluso podría no estar indicado el tratamiento hasta que el problema asociado no haya sido resuelto.

Por este motivo, se han elaborado diferentes herramientas con el fin de poder estratificar el riesgo y prevenir los potenciales efectos adversos. Se trata de cuestionarios muy sencillos que permiten detectar situaciones de riesgo con el fin de monitorizar adecuadamente este perfil de pacientes y, sobre todo, identificar a los pacientes de alto riesgo. Algunos ejemplos de estos test son: SOAPP (Screening and Opioid Assessment for Patients With Pain) con otra versión revisada: SOAPP-R, The opioid Risk Tool (ORT), DIRE (Diagnosis, Intractability, Risk, Efficacy Instrument).

La ORT (Opioid Risk Tool) es una escala con cinco ítems en la que se valora la historia familiar y personal de abuso de alcohol, fármacos y otras sustancias ilegales, así como la historia de trastornos psiquiátricos¹⁶. Se trata de una de las más utilizadas por su fácil manejo. No obstante, a pesar de que esta medida ha estado muy extendida, ningún estudio ha demostrado una mejora en las variables relacionadas con el abuso, sobredosis o adicción. Solo se han valorado cuatro estudios con limitaciones metodológicas importantes^{17,18,19}, ya que no se pasaba el cuestionario a todos los pacientes incluidos ó solo se incluían pacientes con problemas de abuso pero sin grupo control. Por todo

ello, es complicado establecer conclusiones en cuanto a la recomendación de su utilización de forma sistemática.

En el caso que presentábamos al inicio del artículo, nuestro paciente ya tenía una puntuación, al menos de 8, es decir, con un riesgo elevado de adicción. ¿Estaría indicado comenzar un tratamiento con opioides? Si comenzamos el tratamiento, ¿cuánto tiempo podríamos mantenerlo para minimizar el riesgo?

Valoración de la necesidad de un opiode

La escalera analgésica de la OMS sigue vigente en nuestros días para orientar el tratamiento del dolor especialmente el nociceptivo. Para el resto de los dolores, cada vez se impone más la teoría del 'ascensor analgésico', que consiste en comenzar por el escalón analgésico que corresponda con la intensidad del dolor sin tener que empezar necesariamente por el escalón más bajo de la escalera. Por otro lado, es fundamental identificar la presencia de dolor neuropático²⁰. En este caso, se establece una escalera analgésica específica para dicho dolor, donde adquieren especial protagonismo los antiepilépticos y antidepresivos. Los antidepresivos tricíclicos son el tratamiento de primera elección, mientras que la gabapentina y duloxetina deben ser alternativas ante el fracaso o intolerancia a los antidepresivos tricíclicos²¹.

Antes de decidir incluir el opiode en el tratamiento del DCNO, debemos tener en cuenta que la evidencia del tratamiento a largo plazo es escasa. En una revisión Cochrane²² publicada en 2010 se revisaron 26 estudios que en total suman 4.893 pacientes. De estos, 25 son series de casos (estudios observacionales) y solo 1 es un ensayo clínico aleatorio con dos grupos que comparan

fentanilo transdérmico y oral. La duración de los estudios es inferior a las 12 semanas en la mayoría de los casos. Hay un estudio más largo (MystaKidou 2003) que valora principalmente el dolor neuropático (41,2%) que queda fuera del objetivo de este boletín.

Respecto al tipo de opioide y administración, en 12 estudios la administración era oral (n=3.040) y los fármacos empleados fueron morfina, oxicodona, tramadol y metadona. En 5 estudios se evaluó el uso de fentanilo transdérmico (n=1.628). No sabemos el método para el reclutamiento de pacientes, así como la duración previa del dolor antes de entrar en el estudio. Sólo el 0,27% de los pacientes presentaron signos de adicción a opioides, lo que puede reflejar que, entre los criterios de participación, se excluyeron a aquellos pacientes con riesgo de adicción. Por otro lado, la corta duración de los estudios no permite valorar los problemas de adicción que pudieran derivarse. En la mayoría de los ensayos se mantiene el tratamiento con fármacos coadyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivantes, corticoides). A pesar de tratarse de estudios de corta duración presentan un elevado porcentaje de abandonos.

En resumen, entre las principales limitaciones de los estudios cabe destacar:

- La mayoría son observacionales y de corta duración (menor de 12 semanas).
- La rigidez de los criterios de inclusión en los ensayos hace que sus resultados sean poco aplicables al perfil de pacientes tratados habitualmente en las consultas.
- Miden variables como la reducción e la intensidad del dolor y excluyen la medición de variables como la mejoría funcional y la calidad de vida.
- Existe un elevado porcentaje de abandonos por efectos adversos o ineficacia del tratamiento.
- No hay datos consistentes de eficacia y seguridad a largo plazo.

En general, solo una pequeña proporción de pacientes se va a beneficiar del tratamiento con opioides. Deben reservarse a enfermos con dolor somático o neuropático moderado-intenso en los que hayan fracasado otros tratamientos. Debemos considerar que algunos opioides han demostrado beneficios a corto plazo, pero la efectividad más allá de los 3-6 meses es variable y en algunos casos contradictoria²³. En general, cuanto más crónico y complejo sea el dolor y más joven sea el paciente, menor es el papel de los opioides en la estrategia del tratamiento²⁴.

Siempre deberemos tener en cuenta que no constituyen fármacos de primera línea en el dolor crónico no oncológico^{19,25} y que no son efectivos en todos los pacientes. También es fundamental identificar el tipo de dolor por si existiese un componente neuropático y valorar los tratamientos previos tanto farmacológicos como no farmacológicos. Además, se debe valorar las enfermedades coexistentes y los factores psicológicos, sociales o comportamentales que pueden afectar al dolor y a los posibles tratamientos, incluyendo la identificación de los

Para el alivio del dolor hay medidas físicas psicológicas, farmacológicas y/o quirúrgicas

El tratamiento opioide no es eficaz en todos los pacientes

factores de riesgo para adicción. Es fundamental iniciar un periodo de prueba, monitorizar la respuesta y hacer una reevaluación continua del tratamiento.

Objetivos del tratamiento. ¿Qué debe esperar el paciente?

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. Según la guía canadiense¹⁰ 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 medicaciones²¹.

Los opioides pueden causar náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, confusión mental, falta de concentración, enlentecimiento de los reflejos o falta de coordinación, especialmente al comenzar el tratamiento, al incrementar la dosis o cuando existe un tratamiento concomitante con otros fármacos como las benzodiacepinas.

Hay que informar al paciente de todo ello para evitar la conducción o la realización de trabajos de riesgo. En muchas ocasiones, los pacientes son de edad joven y laboralmente activos.

Selección del opioide

Los analgésicos opioides actúan uniéndose a lugares de acción específicos denominados receptores opioides que se encuentran en el sistema nervioso a nivel pre y post-sináptico.

Los opioides suelen clasificarse según su afinidad intrínseca a los receptores opioides y su potencia:

Agonistas puros:

Débiles: codeína, tramadol

Fuertes: fentanilo, metadona, morfina, oxycodona, hidromorfona, tapentadol

Agonistas-antagonistas: pentazocina (no comercializada en España)

Agonistas parciales: buprenorfina

Antagonistas puros: naloxona, naltrexona.

La evidencia es insuficiente para determinar la eficacia y seguridad de los opioides a largo plazo en el DCNO. Tras revisar las fichas técnicas del resto de fármacos del grupo y las evaluaciones de dichos fármacos, no existe evidencia para poder utilizarlos de forma generalizada en el DCNO. Para ello, nos basamos en la revisión de algunos de los fármacos de más reciente comercialización, excluyendo los fármacos (fentanilo bucal y fentanilo nasal) que únicamente tienen su indicación el dolor irruptivo oncológico.

Manejo práctico del tratamiento

Inicio y titulación

Rotación

Rescates ¿son necesarios?

Efectos adversos

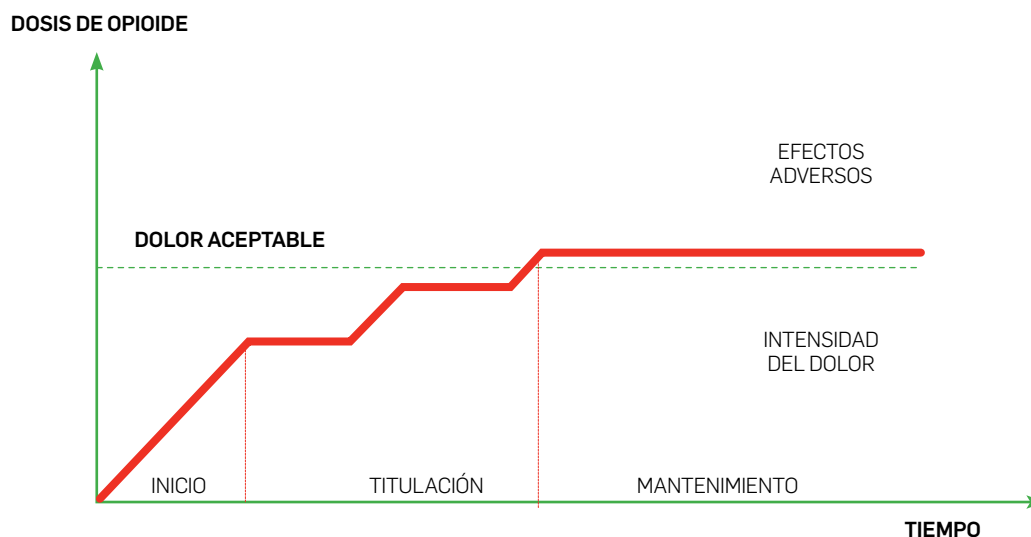
Retirada del fármaco

Inicio y titulación del tratamiento con opioides

Una vez determinada la causa y el tipo de dolor, no sería realista plantear una eliminación total del dolor. Por ello, resulta imprescindible negociar un plan de tratamiento para encontrar un equilibrio entre el alivio del dolor, la mejoría funcional y los efectos adversos.

Solo debe usarse opioides si hay un dolor intenso y continuo que no haya respondido a otras terapias.

Es fundamental hacer una valoración cuidadosa de la indicación del tratamiento con opioides, siempre que hayan fracasado las alternativas previas. Es recomendable iniciar un periodo de prueba estableciendo un plan individualizado que incluya cuándo y cómo suspender el tratamiento. El comienzo debe ser siempre con la menor dosis posible, unos 10 mg de morfina oral o su equivalente. Se recomienda iniciar el tratamiento con formulaciones de larga duración y administración oral, ya que los de acción rápida requieren mayor número de administraciones y puede relacionarse con efectos rebote y conductas de abuso, especialmente en pacientes predispuestos⁴³. Habrá que hacer una reevaluación a las 72 horas para seguir pauta ascendente o una reducción de dosis o incluso cambio de tratamiento, tras la valoración de la analgesia alcanzada y de los efectos adversos. Para ello, será importante concertar visitas semanales, presenciales o telefónicas, puesto que uno de los condicionantes más importantes es la monitorización del tratamiento para valorar la eficacia y la aparición de efectos adversos, especialmente en las primeras dos semanas del inicio del tratamiento. Es posible que el tratamiento tarde unos días en ser efectivo y habrá que advertir de ello al paciente.



Opioide fuerte	Indicación	Eficacia	Seguridad
Morfina	Tratamiento prolongado del dolor crónico intenso y para el alivio de los dolores post-operatorios ²⁶ .	Evidencia débil en el DCNO a largo plazo (>6 meses) en lumbalgia crónica, artrosis. Opioide de referencia para el DCNO cuando se requiere incorporar un opioide.	Precaución en insuficiencia renal ^{27,28} .
Fentanilo en parches	Dolor crónico que requiere analgesia con opioides ²⁹ .	Evidencia débil en el DCNO a largo plazo (>6 meses) en lumbalgia. Fentanilo transdérmico como alternativa a morfina vía oral cuando hay intolerancia, no es posible la vía oral o en fallo renal ^{10,25} .	Riesgo de toxicidad por absorción impredecible en caso de fiebre, ejercicio físico, exposición a fuentes de calor o combinación con fármacos inhibidores del CYP3A4 ^{30,31} . Riesgo de síndrome serotoninérgico en combinación con fármacos serotoninérgicos. No se recomienda su uso en pacientes no tratados previamente con opioides ²⁵ .
Hidromorfona	Dolor intenso ³² .	Evidencia limitada. No se dispone de formas de liberación rápida, lo que supone un inconveniente para iniciar los tratamientos. Tiene menos metabolitos activos que morfina, lo que en insuficiencia renal grave podría suponer una ventaja.	Opioide de alta potencia y con mayor riesgo de abuso que la morfina, precaución en pacientes con alto riesgo de abuso y adicción.
Oxicodona	Dolor crónico severo ³³ .	No presenta un mejor beneficio/riesgo que morfina en dolor crónico oncológico y DCNO.	Mayor potencial de abuso que morfina, precaución en pacientes con alto riesgo de abuso y adicción. 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.
Oxicodona/Naloxona	Dolor intenso, que sólo se puede tratar con opioides ³⁴ .	No existen estudios comparativos directos frente a morfina asociada a laxantes profilácticos.	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 ³⁵ .
Buprenorfina en parches	Dolor oncológico moderado a severo y dolor severo que no responde a analgésicos no opioides ³⁶ .	Parece ser menos eficaz que morfina y no se dispone de estudios frente a fentanilo transdérmico. La experiencia en aplicaciones durante más de dos meses es limitada.	Tiene techo terapéutico. Propiedades agonistas y antagonistas y puede precipitar síndrome de abstinencia en pacientes dependientes a otros opioides.
Tapentadol	En el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar con opioides ³⁷ .	Datos insuficientes para valorar la eficacia frente a morfina. Agonista receptores μ -opioides e inhibidor de la recaptación de noradrenalina.	No se han establecido las dosis equipotentes frente a otros opioides. Químicamente similar a tramadol.
Tramadol	Dolor moderado a intenso ³⁸ .	Agonista receptores μ -opioides e inhibidor de la recaptación de noradrenalina.	Riesgo de síndrome serotoninérgico en la combinación de tramadol con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, con inhibidores de la MAO y duloxetina ^{36,39,40} . Riesgo de convulsiones ^{36,38} . Riesgo de hipoglucemia ^{36,38,41} . Riesgo de hiponatremia ^{38,42} . A largo plazo puede provocar tolerancia, dependencia física y psíquica.

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 tolerancia individual.

Los opioides potentes no deben utilizarse nunca en monoterapia, sino dentro del contexto de un abordaje interdisciplinario y multimodal. Completaremos el tratamiento con fármacos coadyuvantes, rehabilitación y psicoterapia. Es importante evitar la administración conjunta de benzodiazepinas, especialmente en ancianos. Se debe recomendar tratamiento preventivo para el estreñimiento y las náuseas puesto que aparecen en más del 80% de los pacientes tratados.

Aspectos a considerar en algunas situaciones especiales

Gestación

No existen estudios, por lo que su uso debe hacerse valorando la relación riesgo/beneficio. Su administración durante el parto puede producir depresión respiratoria del recién nacido.

Lactancia

Se recomienda evitarlos o suprimir la lactancia, ya que se secreta por la leche materna.

Ancianos

Se recomienda iniciar con menos dosis por aumento de la semivida de eliminación⁴⁴.

Insuficiencia hepática/renal

Se recomienda utilizar la dosis mínima o prolongar el intervalo de administración.

La evaluación continua de la eficacia del tratamiento es fundamental. Se ha demostrado que aquellos pacientes que requieren una dosis de morfina o equivalente superior a 100 mg tienen más riesgo de muerte^{45,46}. De hecho, en pacientes que precisan dosis tan elevadas habría que valorar la posibilidad de hacer una reevaluación del tipo de dolor y la necesidad de cambio de tratamiento.

En el caso de que no se consigan los efectos fijados, habría que valorar la retirada del fármaco de forma gradual y progresiva. No obstante, debe mencionarse que las medidas antes descritas sobre la forma de inicio del tratamiento y la modificación de dosis se basan más bien en consensos de expertos y en estudios de calidad limitada realizados en bases de datos poblacionales⁴⁷.

En EEUU, las muertes por sobredosis de opioides pasaron de 4.030 personas en 2004 a 16.651 en 2010

Rotación

La indicación de rotación de opioides no está tan clara como en el dolor oncológico, donde están perfectamente establecidas las indicaciones: mal control del dolor, aparición de toxicidad, neurotoxicidad, dolor refractario o difícil. En el caso del DCNO, parece que los pacientes que no responden bien a un tratamiento o que presentan efectos adversos podrían beneficiarse del cambio a otro. Siempre que se plantee rotar desde un opioide diferente a la morfina, se ha de calcular la dosis equivalente de morfina y reducir un 30-50% la dosis⁴⁸.

Posibles indicaciones para la rotación

Problemas de eficacia/seguridad no resueltas con cambios de dosis.
Interacciones farmacológicas
Motivos farmacocinéticos.
Problemas económicos

Rescates ¿son necesarios?

La aparición de dolor irruptivo en el paciente con DCNO parece más bien una extrapolación del modelo oncológico. De hecho, se define como una exacerbación transitoria de dolor de inicio súbito que experimentan los pacientes con cáncer que tienen un control adecuado de base de su dolor. En el momento actual no existe la suficiente evidencia para considerar el dolor irruptivo en el contexto del DCNO. Parece que se trata más bien de una pseudoadicción o infradosificación. Se recomienda una reevaluación del paciente y del tratamiento indicado para descartar una prescripción inadecuada, hiperalgesia por opioides, un incremento del dolor por la aparición de una nueva patología, problemas de abuso, dependencia o adicción. Se debe valorar la posibilidad de beneficio con tratamientos alternativos, tanto farmacológicos como no farmacológicos⁴⁹.

No hay estudios publicados adecuadamente diseñados que valoren el tratamiento del dolor irruptivo en el DCNO. Un metanálisis concluyó que no hay diferencias significativas entre la utilización de rescates o no y que la efectividad de este tipo de tratamientos es más bien escasa. También se han publicado otros dos estudios. Uno de ellos evaluó

el tratamiento del dolor irruptivo con fentanilo oral tras un seguimiento de 18 meses. Sin embargo, no es posible extraer conclusiones de este trabajo dado el elevado número de abandonos por falta de eficacia y efectos adversos que se observaron⁵⁰.

El otro estudio publicado establece la eficacia y excelente tolerancia del tratamiento con fentanilo oral en pacientes con lumbalgia. El problema es que existía un serio conflicto de intereses puesto que la financiación del estudio estaba a cargo del laboratorio⁵¹. Por lo tanto, dado que no podemos considerar que en el DCNO aparezca un dolor irruptivo únicamente por analogía con el oncológico, no estaría indicado en ningún caso la utilización de rescates con opioides de acción rápida por el elevado riesgo de problemas de dependencia y adicción.

En julio del 2013 el laboratorio comercializador de fentanilo en comprimidos bucales retiró la solicitud de ampliación de indicación de Effentora® en el dolor irruptivo en DCNO. Ello tuvo lugar después de que el comité de evaluación de la EMA (CHMP) solicitase a la compañía más datos para establecer la seguridad a largo plazo de este fármaco, por el potencial riesgo de adicción al haberse notificado casos de abuso y mal uso.

Reacciones adversas

Son muy frecuentes y se dan en más del 80% de los pacientes tratados. Son similares en todos los opioides y es muy importante monitorizar la presencia de las mismas. Las más frecuentes son las náuseas, los vómitos, el estreñimiento y la somnolencia.

El estreñimiento aparece hasta en un 20% de los pacientes, es independiente de la dosis y es aconsejable hacer un tratamiento preventivo con laxantes.

Las náuseas y vómitos pueden aparecer en un 17% pero se caracterizan por el fenómeno de tolerancia, por lo que tienden a disminuir pasados unos pocos días.

La somnolencia puede ser un problema en pacientes que conducen o realizan actividades peligrosas o de riesgo. No obstante, también tiende a desaparecer cuando se alcanza una dosis estable.

Puede aparecer también sequedad de boca, mareos, prurito, alucinaciones e incluso depresión respiratoria.

A largo plazo se han descrito alteraciones neuroendocrinas (hipogonadismo, disfunción eréctil, disminución de la libido, galactorrea, alteraciones menstruales, infertilidad), así como fracturas, eventos cardiovasculares y aumento en el número de accidentes de tráfico.

Alteraciones endocrinas

En un estudio transversal de hombres con lumbalgia (n=11.327) se observó que el uso prolongado con opioides se asociaba con un incremento del uso de fármacos para la disfunción eréctil o un incremento del uso de testosterona (OR=1,45; IC95%:1,2 a 1,87). El estudio tiene limitaciones en cuanto que la disfunción sexual no se midió directamente, se desconoce la duración del dolor y si estos fármacos ya estaban incluidos en el tratamiento del paciente de manera previa al consumo de opioides⁴⁷.

Fracturas

Un estudio de cohortes con 2.341 pacientes mayores de 60 años, seguidos durante 33 meses, observó una media de fracturas del 6% en consumidores de opioides y un 4% en no consumidores, pero la diferencia no era estadísticamente significativa. En otro estudio de casos y controles con 21.739 pacientes se encontró que el consumo de opioides se asociaba con un incremento del riesgo de fractura de cadera, húmero o muñeca. El riesgo era más alto si solo tenían un fármaco prescrito e iba decreciendo al aumentar el número de prescripciones.

Eventos cardiovasculares

Hay un estudio de cohortes y otro de casos y controles, en los que se encuentra una asociación con el incremento del riesgo de infarto de miocardio. El riesgo aumenta al incrementarse las dosis y duración del tratamiento.

Accidentes de tráfico

Un estudio de casos y controles con 5.300 casos encontró que una dosis media diaria de morfina de 20 mg/día o superior se asociaba con un incremento del riesgo de sufrir un accidente de tráfico.

Tolerancia, dependencia y adicción

En este apartado debemos incluir también los problemas de tolerancia, dependencia y adicción que pueden aparecer en tratamientos prolongados. La dependencia física se produce debido a las adaptaciones normales del cuerpo a la exposición crónica al opioide y no es lo mismo que la adicción. La adicción, que puede incluir la dependencia física, se distingue por la búsqueda y el consumo compulsivo de la droga a pesar de las consecuencias que en ocasiones pueden ser devastadoras. Cuando una persona es físicamente dependiente de un medicamento, experimentará síntomas de abstinencia cuando reduce o detiene bruscamente el consumo del fármaco. Estos síntomas pueden ser leves o graves (dependiendo del fármaco) y, por lo general, se pueden controlar médicamente o se pueden evitar reduciendo el consumo de la droga lentamente. La dependencia suele ir acompañada de la tolerancia, es decir, la necesidad de tomar dosis cada vez más altas de un medicamento en un intento de obtener el mismo efecto.

Cuando se produce la tolerancia, puede ser difícil para un médico evaluar si un paciente está desarrollando un problema con la droga o si tiene una necesidad médica real de dosis más altas para controlar sus síntomas. Por esta razón, los médicos deben estar atentos a los síntomas y nivel de funcionamiento de sus pacientes para darles el tratamiento adecuado⁵².

Respecto a la adicción, como se ha recogido en apartados anteriores puede aparecer con más frecuencia que en pacientes con dolor oncológico. En este punto deberemos valorar la conveniencia de iniciar el tratamiento en aquellos pacientes vulnerables, que puedan presentar alteraciones de personalidad, comorbilidad psiquiátrica, antecedentes de abuso de otras sustancias, con una historia clínica adecuada y utilizando herramientas de cribado validadas.

Los cálculos del porcentaje de pacientes con dolor crónico que son adictos a estos medicamentos de prescripción varían ampliamente del 3% al 40%. Esta variabilidad es el resultado de las diferencias en la duración del tratamiento, falta de investigación sobre los resultados a largo plazo, las diferencias en las poblaciones estudiadas y las medidas utilizadas para evaluar el abuso o la adicción. Para minimizar el riesgo de adicción, los médicos deben evaluar a los pacientes para ver cuáles son sus factores de riesgo potenciales, incluyendo su historia personal o familiar de abuso de drogas o de enfermedad mental. También es esencial detectar si hay señales de abuso. Sin embargo, algunos indicadores pueden significar varias cosas, lo que hace difícil una evaluación precisa. Por ejemplo, si el paciente pide que se le vuelva a llenar la

receta de analgésicos de prescripción antes de tiempo o muy a menudo, puede significar que su enfermedad está avanzando, que ha desarrollado tolerancia al fármaco o que está comenzando a tener un problema de adicción⁴¹.

Cada vez se describen con más frecuencia casos de hiperalgesia, que se caracteriza por un fenómeno neurofarmacológico caracterizado por una disminución del umbral del dolor, que provoca un incremento de la sensibilidad a estímulos dolorosos de escasa intensidad y la aparición de dolor ante estímulos inocuos. Recientemente se ha publicado un artículo que describe la hiperalgesia a nivel abdominal (Narcotic Bowel Syndrome) en pacientes tratados con opioides a dosis altas⁵³.

Retirada del fármaco

La duración del tratamiento no está establecida. De todos modos, cuanto más larga sea en el tiempo mayor será la indicación de monitorización y reevaluación continua con el fin de garantizar un balance riesgo/beneficio favorable.

Cuando esté indicada la retirada, debe hacerse un descenso progresivo de la dosis.

Indicaciones

Falta de eficacia: entendiéndolo por ello no alcanzar los objetivos previamente pactados con el paciente en cuanto a la mejora del dolor y de su calidad de vida

Efectos adversos graves

Uso indebido del opioide (uso ilegal, sobredosis)

Conclusiones

La utilización de opioides en el DCNO a largo plazo es controvertida y su evidencia científica es escasa.

Se deberá hacer una valoración individual en función del estado de salud del paciente, edad, tipo de dolor, respuesta previa a opioides y riesgo de dependencia.

Se recomienda iniciar el tratamiento con formulaciones de larga duración y administración oral. Los de acción rápida requieren mayor número de administraciones y pueden inducir efectos de rebote y conductas de abuso especialmente en pacientes predisuestos.

No hay datos que permitan establecer la superioridad de un fármaco respecto a los demás. Sin embargo, la morfina de liberación retardada y el fentanilo transdérmico han demostrado una eficacia modesta sobre la mejoría funcional y reducción del dolor más allá de los seis meses. En nuestro entorno, la morfina se consideraría de elección dejando al fentanilo como alternativa a la vía oral.

Hay que iniciar un periodo de prueba, monitorizar el tratamiento y hacer una reevaluación continua para valorar la pertinencia de mantener o suspender el tratamiento a fin de garantizar que el balance riesgo-beneficio sea siempre favorable. La duración óptima del tratamiento no está bien establecida.

Bibliografía

1. Manchikanti L, Helm S, Felows B, Janata JW, Pampati V, Griender JS et al. Opioid Epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012;15(3):ES9-ES38
2. Deyo RA, Von Korff M, Duhkoop D. Opioids for low back pain. *BMJ* 2015;350:g6380
3. Osteoarthritis: care and management in adults. NICE Clinical Guideline. Feb 2014.
4. Guía de Fibromialgia. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
5. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. International Association for the study of pain. Subcommittee on taxonomy. *Pain Suppl* 1986;3:S1-226
6. Breivik H, Collet B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333.
7. 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
8. 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.
9. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P et al. Clinical Guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non cancer pain. *The Journal of Pain*;2009;10(2):113-130
10. Chen LH, Hedegaard H, Warner M. Drug poisoning deaths involving opioid analgesics: United States, 1999-2011. *NCHS Data Brief*, 166. National Center for Health Statistics. Sept 2014
11. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. Canada: National Opioid Use Guideline Group (NOUGG); 2010 April 30.
12. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava. 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;57:1257-1266
13. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. Clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician* 2011;57:1257-1266
14. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Capua PD et al. Opioid Prescribing: A systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014;160:38-47
15. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson G, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241-248
16. Opioid risk tool. Improving Provider Skills in reducing the risk of opioid therapy.
17. Akbik H, Butler SF, Budman SH, Fernández K, Katz NP, Jamison RN. Validation and clinical application of the screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP). *J Pain Symptom Manage* 2006;32(3):287-293
18. Jones T, Moore T, Levy JL, Daffron S, Browder JH, Allen L et al. A comparison of various risk screening methods in predicting discharge from opioid treatment. *Clin J.Pain* 2012;28:93-100
19. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid treated patients. Preliminary validation of opioid risk tool. *Pain Med* 2005;6(6):432-442
20. Bennet M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92(1-2):147-57
21. Malón M, Gorricho J, Otano M. Dolor neuropático y tratamiento. Muchas preguntas en el aire. *BIT Navarra* 2011;19(1):1-16.
22. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofo C et al. Long-term opioid management for chronic non-cancer pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.:CD006605
23. Manchikanti L, Ailinani, H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:91-121
24. Kalso E. Opioids for persistent non-cancer pain. *BMJ* 2005;330:156-157
25. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003115
26. Ficha técnica MST Continus®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57898/FT_57898.pdf
27. Freynhagen R, Geisslinger G, Schug SA. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013;346:f2937
28. Snyder B. Revisiting old friends: update on opioid pharmacology. *Aust Prescr* 2014;37:56-60
29. Ficha técnica Durogesic Matrix®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67029/FT_67029.pdf
30. Drug Safety Update. Fentanyl patches: serious and fatal overdose from dosing errors, accidental exposure and inappropriate use. *MHRA* 2008;(2). Issue 2 Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/serious-and-fatal-overdose-of-fentanyl-patches>
31. Nota informativa. Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de parches. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 16 de junio de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm
32. Ficha técnica Jurnista®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69710/FT_69710.pdf
33. Ficha técnica Oxycontin®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63446/FT_63446.pdf
34. Ficha técnica Targin®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71127/FT_71127.pdf
35. Ficha técnica Targin®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71127/FT_71127.pdf
36. Ficha técnica Transtec®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64684/FT_64684.pdf
37. Ficha técnica Palexia®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73242/FT_73242.pdf
38. Ficha técnica Tramadol®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68570/FT_68570.pdf

39. Park SH, Wachernah RC, Stimmel GL. Serotonin Syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants?. *Journal of Pharmacy Practice* 2014;27(1):71-78

40. Tramadol: riesgo de hipoglucemia y de síndrome serotoninérgico. *Butlletí groc* 2014; (27)3:9-11. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg273.14e.pdf>

41. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med* 2015;175(2):186-193

42. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *The American Journal of Medicine* 2015;128:418-425

43. Mc Donough M. Safe prescribing of opioid for persistent non-cancer pain. *Aust Prescr* 2012 ;35:20-24 Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/1/20/4>

44. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ* 2015;350:h532

45. 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(7):686-691

46. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin MB, 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:S67-S116

47. 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;162(4):276-86

48. PL Detail-Document, Equianalgesic Dosing of Opioids for Pain Management. *Pharmacist;s Letter/Prescribers Letter*. August 2012

49. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: Fact, fiction or abuse. *Pain Physician* 2011;14 E103-E117

50. Fine PG, Messina J, Xie F, Rathmell J. Long-term safety and tolerability of fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:747-760

51. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: A randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:223-233

52. Volkow ND. Los medicamentos de prescripción: abuso y adicción. NIDA National Institute on drug abuse. 2012. Disponible en: https://d14rmgrtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/prescriptiondrugs_rrs_sp_1.pdf

53. Drossman D, Szigethy E. The narcotic Bowel Syndrome: A recent update. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014;2:22-30



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

PRESIDENTA

Cristina Ibarrola Guillén

VICEPRESIDENTE

Ignacio Yurss Arruga

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

COORDINADOR

Juan Erviti López

Bibliografía

1. Manchikanti L, Helm S, Felows B, Janata JW, Pampati V, Gri-der JS et al. Opioid Epidemic in the United States. *Pain Physician* 2012;15(3):ES9-ES38
2. Deyo RA, Von Korff M, Duhkoop D. Opioids for low back pain. *BMJ* 2015;350:g6380
3. Osteoarthritis: care and management in adults. NICE Clinical Guideline. Feb 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg177>
4. Guía de Fibromialgia. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/fibromialgia.pdf>
5. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. International Association for the study of pain. Subcommittee on taxonomy. *Pain Suppl* 1986;3:S1-226
6. Breivik H, Collet B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10(4):287-333.
7. 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
8. 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://medicaments.gencat.cat/web/content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/bit_v23_n09.pdf
9. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P et al. Clinical Guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non cancer pain. *The Journal of Pain*;2009;10(2):113-130
10. Chen LH, Hedegaard H, Warner M. Drug poisoning deaths involving opioid analgesics: United States, 1999-2011. *NCHS Data Brief*, 166. National Center for Health Statistics. Sept 2014
11. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. Canada: National Opioid Use Guideline Group (NOUGG); 2010 April 30. Disponible en: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>
12. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava. 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;57:1257-1266
13. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain. Clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician* 2011;57:1257-1266
14. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Capua PD et al. Opioid Prescribing: A systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014;160:38-47
15. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson G, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241-248
16. Opioid risk tool. Improving Provider Skills in reducing the risk of opioid therapy. Disponible en <http://www.opioidrisk.com/node/884>
17. Akbik H, Butler SF, Budman SH, Fernández K, Katz NP, Jamison RN. Validation and clinical application of the screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP). *J Pain Symptom Manage* 2006;32(3):287-293
18. Jones T, Moore T, Levy JL, Daffron S, Browder JH, Allen L et al. A comparison of various risk screening methods in predicting discharge from opioid treatment. *Clin J Pain* 2012;28:93-100
19. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid treated patients. Preliminary validation of opioid risk tool. *Pain Med* 2005;6(6):432-442
20. Bennet M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92(1-2):147-57
21. Malón M, Gorricho J, Otano M. Dolor neuropático y tratamiento. Muchas preguntas en el aire. *BIT Navarra* 2011; 19(1):1-16. Disponible en: <http://bit.ly/1zO4zmj>
22. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafofo C et al. Long-term opioid management for chronic non-cancer pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.:CD006605
23. Manchikanti L, Ailinani, H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011;14:91-121
24. Kalso E. Opioids for persistent non-cancer pain. *BMJ* 2005;330:156-157
25. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD003115
26. Ficha técnica MST Continus®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/57898/FT_57898.pdf
27. Freynhagen R, Geisslinger G, Schug SA. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013;346:f2937
28. Snyder B. Revisiting old friends: update on opioid pharmacology. *Aust Prescr* 2014;37:56-60
29. Ficha técnica Durogesic Matrix®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/67029/FT_67029.pdf
30. Drug Safety Update. Fentanyl patches: serious and fatal overdose from dosing errors, accidental exposure and inappropriate use. *MHRA* 2008;(2). Issue 2 Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/serious-and-fatal-overdose-of-fentanyl-patches>
31. Nota informativa. Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de parches. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 16 de junio de 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_07-2014-fentanilo.htm
32. Ficha técnica Jurnista®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69710/FT_69710.pdf
33. Ficha técnica Oxycontin®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63446/FT_63446.pdf
34. Ficha técnica Targin®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71127/FT_71127.pdf
35. Ficha técnica Targin®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71127/FT_71127.pdf
36. Ficha técnica Transtec®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64684/FT_64684.pdf

37. Ficha técnica Palexia®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73242/FT_73242.pdf

38. Ficha técnica Tramadol®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68570/FT_68570.pdf

39. Park SH, Wachernah RC, Stimmel GL. Serotonin Syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants?. *Journal of Pharmacy Practice* 2014;27(1):71-78

40. Tramadol: riesgo de hipoglucemia y de síndrome serotoninérgico. *Butlletí groc* 2014; (27)3:9-11. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg273.14e.pdf>

41. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol use and the risk of hospitalization for hypoglycemia in patients with noncancer pain. *JAMA Intern Med* 2015;175(2):186-193

42. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for noncancer pain and the risk of hyponatremia. *The American Journal of Medicine* 2015;128:418-425

43. Mc Donough M. Safe prescribing of opioid for persistent non-cancer pain. *Aust Prescr* 2012 ;35:20-24 Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/1/20/4>

44. Reid MC, Eccleston C, Pillemer K. Management of chronic pain in older adults. *BMJ* 2015;350:h532

45. 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(7):686-691

46. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin MB, 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:S67-S116

47. 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;162(4):276-86

48. PL Detail-Document, Equianalgesic Dosing of Opioids for Pain Management. Pharmacist;s Letter/Prescribers Letter. August 2012

49. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: Fact, fiction or abuse. *Pain Physician* 2011;14 E103-E117

50. Fine PG, Messina J, Xie F, Rathmell J. Long-term safety and tolerability of fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:747-760

51. Portenoy RK, Messina J, Xie F, Peppin J. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic low back pain: A randomized, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:223-233

52. Volkow ND. Los medicamentos de prescripción: abuso y adicción. NIDA National Institute on drug abuse. 2012. Disponible en: https://d14rmgtrwzf5a.cloudfront.net/sites/default/files/prescriptiondrugs_rrs_sp_1.pdf

53. Drossman D, Szigethy E. The narcotic Bowel Syndrome: A recent update. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014;2:22-30