

### OPIOIDES MAYORES EN DOLOR IRRUPTIVO ¿USO O ABUSO?



#### INTRODUCCIÓN

Los opioides mayores son un grupo terapéutico cuya principal indicación es el tratamiento del dolor intenso, tanto del dolor agudo, fundamentalmente posoperatorio, como del dolor crónico oncológico. Sin embargo, continúa el debate acerca de si los opioides mayores son adecuados para el tratamiento del dolor crónico no oncológico (DCNO), dado que la eficacia en estos casos (incluyendo el dolor neuropático) sólo se ha demostrado en ensayos a corto plazo. Por el contrario, la evidencia de su utilización a largo plazo es limitada<sup>1</sup>, y las pruebas sobre el aumento del riesgo de daños graves (sobredosis, abuso de opioides, fracturas, infarto de miocardio y disfunción sexual) son evidentes<sup>2</sup>.

En los últimos años, el uso de opioides mayores en Canarias ha aumentado de manera importante, de forma similar a otros países y comunidades españolas<sup>3,4,5</sup>. Su consumo prácticamente se ha duplicado en tan sólo 5 años, pasando de 1,61 dosis habitante día (DHD) en el año 2011 a 3,11 DHD en 2015. Dentro del grupo farmacológico, la morfina prácticamente mantiene su consumo en este período, a pesar de que por su perfil de eficacia y seguridad sigue siendo el opioide mayor de referencia, siempre que se titulen dosis de mantenimiento y de rescate por las vías de administración adecuadas a la situación concreta del paciente. En nuestro medio, el incremento de la prescripción de opioides se debe fundamentalmente a oxycodona-naloxona, tapentadol y fentanilo, siendo en las formulaciones transmucosas de este último donde se produce el incremento más acusado. En este sentido conviene recordar que aportan estos medicamentos para el manejo del dolor.

#### OXICODONA-NALOXONA<sup>7,8</sup>

- En esta asociación comercializada, la oxycodona presenta eficacia similar a morfina, y la naloxona bloquea la acción de la oxycodona en los receptores opioides del intestino, contrarrestando así el estreñimiento inducido por los mismos. Sin embargo, en los estudios publicados, en una proporción importante de pacientes no se ha conseguido evitar la necesidad del uso de laxantes. En el momento actual no existen estudios publicados que comparen oxycodona-naloxona frente a oxycodona o morfina asociada a laxante profiláctico.
- La dosis diaria máxima de oxycodona-naloxona es de 160 mg/80 mg, por lo que en pacientes que precisen dosis mayores de oxycodona (dosis máxima diaria 400 mg) se tendría que suplementar con oxycodona en monoterapia, a costa de perder el efecto beneficioso sobre la función intestinal.
- El coste del tratamiento es superior al de las alternativas de primera elección.

**No existen ventajas que justifiquen el incremento en su prescripción<sup>9</sup>.**

#### TAPENTADOL

- En el manejo del dolor agudo los estudios publicados han mostrado similar eficacia a oxycodona.
- En dolor crónico frente a morfina, ambos de liberación prolongada (única disponible en nuestro país en el caso de tapentadol), los resultados son preliminares, y frente a oxycodona son poco concluyentes.
- La evidencia es también limitada en lo que se refiere a la menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales frente a oxycodona.
- Es más caro que la morfina<sup>10</sup>.

**Se requieren más estudios antes de recomendar su uso<sup>11</sup>.**

#### FENTANILO

- El fentanilo transdérmico se considera una alternativa a morfina cuando no es posible la utilización de la vía oral y en pacientes con insuficiencia renal<sup>6</sup>.

- Los parches de fentanilo se deben prescribir sólo en pacientes con dolor crónico intenso. No son indicaciones el dolor agudo o el dolor posoperatorio.
- Los efectos indeseados son los propios de los analgésicos opioides, entre ellos la intoxicación. El riesgo de esta última depende en parte del propio dispositivo transdérmico: las cantidades iniciales y residuales (tras su uso) contenidas en un dispositivo son muy importantes, por lo que debe advertirse del riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches<sup>5,12</sup>.

El fentanilo es el opioide de mayor peso en la prescripción, de hecho en el año 2015 representa el 43% del total de envases y el 70% del importe de opioides mayores en Canarias. Las formulaciones de mayor incremento, como comentamos antes, son las de liberación inmediata, que han pasado de once mil envases dispensados en 2011 a más de cuarenta y seis mil en 2015 (variación porcentual 316,35) (Gráfico 1).

**Gráfico 1.** Evolución de las dosis por habitante y día (DHD) de los opioides mayores en Canarias.



Por eso, y dado que como única indicación tienen el tratamiento del dolor irruptivo en los pacientes oncológicos, en esta ocasión nos centraremos en el manejo de los opioides en el dolor irruptivo (DI).

#### DOLOR IRRUPTIVO

La definición generalmente aceptada de dolor irruptivo (DI) se circunscribe al dolor oncológico (DIO). Se entiende como una exacerbación transitoria del dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios. Se caracteriza por un inicio rápido (escasos minutos), intensidad moderada-severa (>7 en una escala de 0-10), de duración limitada en el tiempo (generalmente menos de 60 minutos), con una frecuencia de 1 a 4 episodios al día y que aparece **a pesar de recibir tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico\***.

\*Los pacientes en tratamiento de mantenimiento del dolor basal crónico oncológico con opioides son aquellos que como mínimo toman diariamente 60 mg de morfina oral, 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxycodona, 8 mg de hidromorfona oral o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

La prevalencia, características, implicaciones y modalidades de tratamiento del DI se han descrito ampliamente para el dolor crónico oncológico (DCO). Sin embargo, en el dolor crónico no oncológico (DINO) la mención ha sido escasa y motivo de controversia. Sigue cuestionándose si es correcto hablar de DI en patología no oncológica, o si al referirse a estos casos se incluyen pacientes con pseudoaddicción o infra-

dosificación. Incluso hablar de DI en el DINO parece ser una hipótesis sin evidencia significativa, que conduce al uso y abuso de opioides<sup>4,14</sup>.

Cuando los pacientes solicitan medicamentos por persistencia del dolor o dolor episódico deben ser evaluados por la posibilidad de una in-dosificación, un incremento de la intensidad del dolor por inicio de una nueva patología o progresión de la previa, hiperalgesia inducida por opioides (respuesta paradójica a los opioides que consiste en mayor sensibilidad a ciertos estímulos dolorosos, que explicaría la pérdida de eficacia) o incluso problemas de abuso, dependencia o adicción.

En cualquier caso, en el DINO, antes de indicar o aumentar las dosis de opioides mayores es importante valorar otras modalidades de intervención, incluidas las técnicas de control de la conducta<sup>4</sup>.

## FÁRMACOS DE ELECCIÓN EN EL DOLOR IRRUPTIVO

En paciente oncológico con DI, el tratamiento de elección que señalan las guías de referencia (NICE)<sup>6</sup> es la morfina de liberación rápida. La aparición de las nuevas formas de administración de fentanilo se ha justificado en un teórico comienzo de acción más rápido que la morfina oral de liberación inmediata, dando lugar a un importante incremento en el consumo. Sin embargo, **no existe evidencia suficiente para desplazar a la morfina de su lugar de elección**. Una reciente revisión Cochrane<sup>15</sup> ha sido retirada por la inconsistencia de los datos que presentaban para justificar el desplazamiento de la morfina de su lugar como medicamento de elección a costa de fentanilo.

Los estudios que comparan directamente las distintas formulaciones de fentanilo comercializadas con morfina oral de liberación inmediata no han mostrado que sean más eficaces que ésta.

Los comprimidos sublinguales de fentanilo se asocian a efectos adversos bucales (dolor, irritación, úlceras, alteraciones dentales), además de los efectos adversos sistémicos de los opioides. No se ha demostrado que el fentanilo por vía nasal sea más eficaz que por vía bucal ni que su perfil de efectos adversos sea mejor. Se ha comercializado una segunda forma nasal de fentanilo en solución de pectina y sucrosa que, tras la pulverización, forma un gel sobre la mucosa nasal. En un ensayo clínico con 84 pacientes esta nueva forma nasal de fentanilo no fue más eficaz que la morfina oral de liberación inmediata y los efectos adversos fueron más frecuentes<sup>16</sup>.

Esta amplia variedad de formas farmacéuticas de fentanilo (pulverización nasal, comprimidos sublinguales, bucales, comprimidos para chupar, láminas bucales) y dosis (50 mcg hasta 1600 mcg, dependiendo de las formas farmacéuticas), aunque podrían favorecer la individualización de los tratamientos, muchas veces terminan convirtiéndose en su principal desventaja, porque aumentan la posibilidad de sobredosificación. En ausencia de bioequivalencia entre las distintas formulaciones, el paso de una especialidad a otra requiere una nueva formulación de la dosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician*. Abril de 2011;14(2):E103-17.
2. Chou R 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. *Annals of Internal Medicine* • Vol. 162 No. 4 • 17 February 2015.
3. Utilización de opioides en España (1992-2006) Informe AEMPS. Disponible: <http://www.aemps.gob.es/medicamentos/observatorio/docs/opioides.pdf>
4. García del Pozo J, Carvajal A, Vloria JM, Velasco A, García del Pozo V. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 411-5.
5. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
6. NICE 2012. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults.
7. Ficha técnica Targin®. Disponible: [http://www.aemps.gob.es/cima/doctm/ft/71124/FichaTecnica\\_71124.html](http://www.aemps.gob.es/cima/doctm/ft/71124/FichaTecnica_71124.html)
8. Oxycodone-with-naloxone controlled-release tablets (Targin) for chronic severe pain. NPS RADAR 2011.
9. Disponible: [http://www.nps.org.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0005/135869/oxycodone\\_with\\_naloxone.pdf](http://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0005/135869/oxycodone_with_naloxone.pdf)
9. Targinact – opioid pain relief without constipation? *DTB* 2010; 48 (12):138-141.
10. Tapentadol (Palexia) for moderate to severe acute pain. *DTB* 2012; 50 (3):30-33.
11. Tapentadol (Palexia, Palexia LP). Douleurs aiguës ou chroniques: pas de progrès. *La Revue Prescrire* 2014 ;34 : 91-5.

En conclusión, el empleo inadecuado de las nuevas formas de fentanilo aumenta sobre todo los riesgos de errores y de confusiones, sin progreso demostrado para los pacientes<sup>17</sup>.

## Aspectos básicos para el manejo de las distintas presentaciones de fentanilo transmucoso para el DIO:

- Antes de proceder a la titulación del fentanilo transmucoso para el tratamiento del DIO ha de asegurarse de que el paciente tiene controlado el dolor persistente de base mediante una terapia de mantenimiento con opioides de liberación controlada.
- De forma general, para realizar la titulación o ajuste inicial se comienza con la dosis mínima; si con ella se consigue alivio adecuado ésta será la dosis para tratar un nuevo episodio de DIO. Si no se alcanza alivio adecuado en el tiempo indicado en la ficha técnica (FT) se puede suministrar una dosis complementaria (habitualmente de la misma dosis inicial). La dosis a aplicar en el siguiente episodio de DIO será la suma de esta dosis complementaria más la inicial. Para una correcta posología se debe consultar la FT del medicamento.
- La dosis diaria máxima se corresponde con el tratamiento de un máximo de cuatro episodios de DI.
- Si los pacientes presentan más de 4 episodios de DI al día, se debe volver a calcular la dosis del opiáceo de acción prolongada utilizado como tratamiento de base.
- La administración puede interrumpirse inmediatamente si el paciente ya no sufre episodios de DI. Si se interrumpen todos los tratamientos con opioides, se deberá vigilar estrechamente al paciente para tratar los posibles efectos de abstinencia por una retirada repentina.

Es importante recordar que la dependencia y el abuso con medicamentos son reacciones adversas que pueden ser graves, y que los profesionales sanitarios que las identifiquen tienen la obligación legal de comunicarlas al Sistema Español de Farmacovigilancia<sup>18</sup>.

En el DINO es necesario trabajar en una estrategia terapéutica específica, garantizando un estricto control en su empleo para un buen uso terapéutico y minimizar los riesgos de sobreutilización o abuso<sup>19</sup>.

## CONCLUSIONES

- La definición de DI se circunscribe al dolor oncológico y se cuestiona si es correcto hablar de DI en patología no oncológica o si son casos de pseudoadicción o infradosificación.
- **La morfina de liberación rápida se considera el tratamiento de elección en DI oncológico.**
- La evidencia es aún limitada sobre las nuevas formulaciones transmucosas de fentanilo.
- La amplia variedad de formulaciones favorece la individualización de los tratamientos, siendo al mismo tiempo la principal desventaja por la posibilidad de confusiones y errores de dosificación.
- Hay que recordar que la dependencia y el abuso con medicamentos son reacciones adversas que los profesionales sanitarios tienen la obligación de notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia.

12. AEMPS. Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches. Nota Informativa MUH (FV), 7/2014
13. Manchikanti L 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.
14. Manchikanti L et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part 1 – Evidence Assessment. *Pain Physician* 2012; 15:S1-S66.
15. Zeppetella G, Davies AN. WITHDRAWN: Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 14;8:CD004311. doi: 10.1002/14651858.CD004311.pub4.
16. Anónimo. Fentanyl nasal. Toujours pas d'avantage tangible à la voie nasale. *La Revue Prescrire* 2011 ; 31 :651
17. Fentanyl comprimés sublinguaux. Pics douloureux: la coupe est pleine! *La Revue Prescrire* 2014 ; 34 : 814
18. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.
19. López Castro R. Prevalencia del dolor en enfermos oncológicos. Dolor irruptivo. *Med Palliat*. 2015;22(Supl.1):2-9.

**AUTORES:** Autores: Bañón Morón N (Farmacéutica, DGPPAA), Plasencia Núñez M (Farmacéutica, DGPPAA), Castellano Cabrera JL (Médico de Familia, DGPPAA), Martínez del Castillo LP (Médico de Familia, HUNSC), Arranz Durán J (FEA Anestesiología, HUNSC).

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008

Pueden solicitar el envío del boletín remitiendo un correo a: [jcscabr@gobiernodecanarias.org](mailto:jcscabr@gobiernodecanarias.org) Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/>



### Comité Editorial:

- |                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Presidenta</b>   | Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).   |
| <b>Vocales</b>      | Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica).<br>Nuria Bañón Morón (Farmacéutica).<br>José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia).<br>Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica).<br>Elena López Muñoz (Farmacéutica).<br>Ángela Martín Morales (Farmacéutica). |
| <b>Coordinadora</b> | Erika Montes Gómez (Medico de Familia).  |