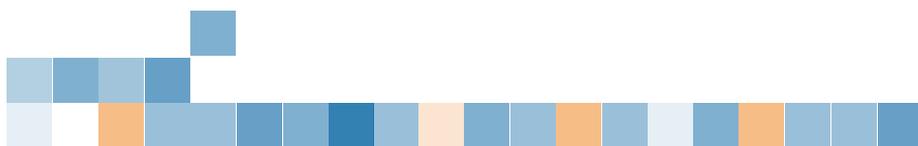


Versión completa



Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) es una entidad adscrita al Departamento de Salud. Su misión es generar el conocimiento relevante para contribuir a la mejora de la calidad, la seguridad y sostenibilidad del sistema de salud de Cataluña, poniendo el enfoque en la evaluación y utilizando como instrumentos principales la información, el conocimiento y las tecnologías de la información y las comunicaciones. La AQuAS es miembro fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) y de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), miembro corporativo de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER de Epidemiología y salud Pública (CIBERESP), del grupo de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconocido por la Generalitat de Catalunya y de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Se recomienda el siguiente documento de la manera siguiente: Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

Las personas interesadas en este documento pueden dirigirse a
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Roc Boronat, 81-95 (2ª planta). 08005 Barcelona
Tel.: 935 513 900
Fax: 935 517 510
<http://aquas.gencat.cat>

© 2018, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Fecha de Elaboración y Revisión externa: junio 2016

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

1a edició, diciembre 2018, Barcelona

Diseño: Joana López-Corduente



Los contenidos de esta obra están sujetos a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

Autoría y colaboraciones

Grupo redactor

Judit Aliberas Moragas, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria, miembro de Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) hasta febrero de 2015 (Barcelona).

Elena Català Puigbó, médico especialista en anestesiología y reanimación, en representación de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Direcció de la Clínica del Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona).

Arantxa Catalán Ramos, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria. Responsable de Farmacia de AQuAS hasta junio de 2016 (Barcelona).

Laura Diego del Río, farmacéutica, Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat) (Barcelona).

Mireia Espallargues Carreras, médico especialista en epidemiología y salud pública, AQuAS (Barcelona). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Maria-Dolors Estrada Sabadell, médico especialista en epidemiología y salud pública, AQuAS (Barcelona). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Emili Gómez Casanovas, médico especialista en reumatología, servicio de reumatología de l'Hospital Clínic (Barcelona).

Àngels Hortelano García, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, en representación del Consell Assessor de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (CAMAPC). EAP Chafarinas (ICS) (Barcelona).

Natalia López Pareja, médico especialista en medicina familiar y comunitaria. EAP Congrés 9C, SAP Dreta (ICS) (Barcelona).

Marta Monroy Ruíz, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria, miembro de AQuAS hasta junio de 2015 (Barcelona).

Amèlia Troncoso Mariño, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria, en representación del Consell Assessor de Medicaments i d'Atenció Primària i Comunitària (CAMAPC). Servei de farmàcia i Àrea de Suport al Medicament. Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut (Barcelona).

Colaboración

Dolors Benítez Solís, técnica de apoyo a la investigación, AQuAS (Barcelona).

José Ángel Expósito Losada, licenciado en farmacia. Área de Farmacia, AQuAS (Barcelona).

Montserrat Gasol Boncompte, farmacéutica especialista en farmacia hospitalària. Área de Farmacia, AQuAS (Barcelona).

Diego Mena Carmona, farmacéutico especialista en farmacia hospitalària. Área de Farmacia, AQuAS (Barcelona).

Marta Millaret Senpau, técnica de apoyo a la documentación, AQuAS (Barcelona).

Anabel Romero Morales, bióloga, miembro de AQuAS hasta diciembre de 2014 (Barcelona)

Revisión externa

Juan Antonio Alberdi Viñas, médico, especialista en neurocirugía en representación de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza).

José María Calvo Vecino, médico especialista en anestesiología y reanimación, en representación de la SEDAR. Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid).

M^a Concepción Celaya Lecea, farmacéutica de atención primaria, representación de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP). Subdirección de Farmacia. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea (Navarra).

Pedro Doblás Cebrecos, farmacéutico comunitario, en representación de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC). Mulligans Chemists (República de Irlanda).

Jordi Fiter Aresté, médico reumatólogo, en representación de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Hospital Universitario Son Espases (Palma de Mallorca).

Pablo Herrero Gallego, fisioterapeuta, en representación de la Asociación Española de Fisioterapeutas (AEF). Universidad San Jorge (Zaragoza).

Francisco Luna Cabrera, médico, especialista en medicina física y rehabilitación, en representación de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF). UGC de Rehabilitación. Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga).

Anna Manresa Font, médico de familia y comunitaria, en representación de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFIC). Centro de Atención Primaria Tarraco (Tarragona).

Xavier Mas Garriga, médico especialista en medicina de familia y comunitaria en representación de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC). Equipo de Atención Primaria Santa Eulàlia Sud (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).

Eva Montané Esteva, médico especialista en farmacología clínica, en representación de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Barcelona).

Manuela Monleón Just, enfermera de Equipo de Soporte de Atención Paliativa Domiciliario, en representación de la Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP). Centro de Salud Legazpi (Madrid).

M^a Dolores Murillo Fernández, farmacéutica comunitaria en Sevilla, en representación de la Sociedad Española de farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).

Miguel Ángel Núñez Viejo, médico especialista en medicina interna, en representación de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (Ourense).

Ángel Oteo Alvaro especialista en cirugía ortopédica y traumatología, en representación de la Sociedad Española de Cirugía y Traumatología (SECOT). Hospital Gregorio Marañón (Madrid).

M^a Carmen Pablos Hernández, médico especialista en geriatría, en representación de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG). Complejo Asistencial Universitario Salamanca, Hospital Virgen de la Vega (Salamanca).

Montserrat Pérez Encinas, farmacéutica, especialista en farmacia hospitalaria, en representación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid).

Concepción Pérez Hernández, anestesióloga, en representación de la Sociedad Española del Dolor (SED), Unidad de Dolor del Hospital Universitario de la Princesa (Madrid).

Andrea Molina Nadal, farmacéutica especialista en farmacia hospitalaria, en representación del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut.

Juana Sánchez Jiménez, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, en representación de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Directora del Centro de Salud Daroca, SERMAS (Servicio Madrileño de Salud).

Enrique Soler Company, farmacéutico, especialista en farmacia hospitalaria y en control de medicamentos y drogas, en representación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Hospital Arnau de Vilanova (Valencia).

Remei Tell Busquets, médico de familia y comunitaria, en representación de la CAMFIC. Institut Oncològic Catalunya Sud. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Jesús Tornero Molina, médico reumatólogo, en representación de la SER. Hospital Universitario de Guadalajara (Madrid).

Antonio Torres Villamor, médico especialista en medicina familiar y comunitaria, en representación de la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG). Centro de Salud Arroyo de la Media Legua (Madrid).

Sociedades colaboradoras

Asociación Española de Fisioterapeutas (AEF).

Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP).

Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFIC).

Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR).

Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT).

Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP).

Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC).

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC).

Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG).

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).

Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC).

Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF).

Sociedad Española de Reumatología (SER).

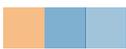
Sociedad Española del Dolor (SED).

Agradecimientos

El grupo redactor agradece el apoyo administrativo a **Júlia López Valero** y **M. Noel Marsal Morga**, AQUAS (Barcelona)

Declaración de intereses

Todos los miembros del grupo redactor, así como los revisores externos, han realizado la declaración de intereses que se presenta en el Anexo 1.



Índice

PARTE I. La Guía	11
1. Presentación	13
2. Alcance y objetivos	15
3. Metodología	19
PARTE II. Analgésicos opioides y análisis de la evidencia sobre su utilización en el dolor crónico no oncológico (DCNO)	21
4. Tratamiento con analgésicos opioides	23
5. Eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO	39
6. Manejo de los opioides en el dolor crónico no oncológico	81
7. ¿Qué información se debe proporcionar al paciente y a su familia sobre el empleo de analgésicos opioides en el DCNO?	99
PARTE III. Recomendaciones y líneas de investigación futura	101
8. Recomendaciones sobre la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO	103
9. Recomendaciones sobre el manejo de los opioides en el DCNO	105
10. Recomendaciones sobre información al paciente y a su familia sobre el empleo de analgésicos opioides en el DCNO	111
11. Líneas de investigación futura	113
12. Anexos	115
13. Abreviaturas	119
14. Bibliografía	121

Parte I
La Guía de atención
a los pacientes con
dolor crónico no
oncológico utilizando
analgésicos opioides

1. Presentación

La Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico (DCNO) utilizando medicamentos opioides está fundamentada en la evidencia científica. Tanto la gradación de la evidencia como la formulación de recomendaciones ha seguido los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹. En caso de evidencia científica insuficiente, la presente guía de atención presenta “prácticas recomendadas”, basadas en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

Aunque no existe uniformidad en cuanto a su definición, en general se entiende por dolor crónico aquel que persiste más allá de 3 o 6 meses desde su aparición o más allá del periodo de curación esperado para una determinada lesión². El DCNO puede ser causado por numerosas entidades patológicas y, de forma general, se clasifica según su mecanismo de producción en nociceptivo, neuropático o mixto³.

El DCNO es un problema multidimensional que requiere un abordaje multifactorial y sus repercusiones van más allá del propio dolor. Supone un problema de salud pública importante que interfiere en las responsabilidades laborales y familiares de quienes lo padecen^{2,4-9}.

Se estima que un 12 % de la población adulta española sufre DCNO¹⁰. La artrosis de extremidades y la espondiloartrosis lumbar son dos de las principales causas de DCNO. En concreto, según datos de la Sociedad Española de Reumatología, un 17 % de la población mayor de 20 años padece artrosis de mano, rodilla o columna y alrededor del 15 % sufre lumbalgia.

Pese a que el uso de los opioides está bien definido en el manejo del dolor oncológico, el dolor agudo intenso y el dolor posquirúrgico, su papel en el tratamiento del DCNO no ha sido establecido. Los datos sobre la eficacia de los opioides en el DCNO son limitados y su papel en esta indicación es controvertido^{2,7}. Sin embargo, los analgésicos opioides se han convertido en uno de los pilares del tratamiento del DCNO en los últimos años⁸.

El consumo global de opioides ha sufrido un aumento importante en las dos últimas décadas concentrándose principalmente en los países desarrollados^{2,11-13}. En Estados Unidos (EE. UU.), entre 1997 y 2007, las ventas de opioides aumentaron un 149 %¹¹.

En España, el uso de opioides también se ha incrementado en los últimos años, sobre todo en indicaciones no oncológicas, con nuevos medicamentos y nuevas formas farmacéuticas, no exentas de problemas de seguridad ligados a su uso¹⁴. En concreto,



según un estudio publicado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, el uso de opioides pasó de 0,32 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) en 1992 a 4,43 DHD en 2006⁵.

El aumento en el uso de opioides se ha asociado con un incremento de los problemas relacionados con su utilización incluyendo las muertes por sobredosis y las conductas de mal uso o adicción^{2,8,11}. Sin embargo, se ha visto que la mayoría de muertes relacionadas con opioides ocurren en pacientes que los toman adecuadamente según las indicaciones² debido a los efectos adversos como sobredosificación, incremento del intervalo QT, caídas, etc.

Las guías de atención son útiles para mejorar la calidad asistencial y los resultados en los pacientes. Uno de los retos actuales es lograr que los diferentes usuarios a los que va dirigida la presente guía de atención adopten sus recomendaciones y las apliquen en su contexto específico. Para lograr este objetivo, es primordial planificar estrategias que vayan más allá de la simple distribución de la información y que apoyen a los usuarios para mejorar sus conocimientos y habilidades en el tema (diseminación), así como en la identificación de dificultades y fortalezas en el momento de su uso en un contexto específico (implementación). En este sentido, se espera elaborar un plan de diseminación de la *Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides*. Mientras tanto, la guía de atención y su material metodológico estarán disponibles en la web de AQUAS.

2. Alcance y objetivos

El dolor es una de las causas de consulta más frecuentes en la Atención Primaria (AP), por lo que el ámbito de aplicación de esta guía de atención es, principalmente, el de este nivel asistencial. Así, los potenciales usuarios finales de la guía de atención son los profesionales que están directa o indirectamente relacionados con el manejo del DCNO, así como los pacientes, sus familiares y la ciudadanía en general.

Esta guía de atención tiene por objetivo proporcionar una herramienta basada en la evidencia que permita a los médicos de AP encargados de la asistencia a pacientes adultos con DCNO tomar las mejores decisiones sobre el uso de los analgésicos opioides, así como a otros profesionales de la salud implicados en la atención de estos pacientes.

Dentro del DCNO, la guía de atención se centra en el dolor nociceptivo de origen artrotrófico y el causado por lumbalgia crónica. Además, en un capítulo aparte, se aborda el uso de los opioides en el DCNO de tipo neuropático.

Las recomendaciones de esta guía de atención serán de aplicación a pacientes adultos (≥ 18 años) con DCNO que persiste tras la aplicación de las pautas del primer escalón de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o bien, a pacientes en los que es necesario pasar directamente al segundo escalón por intolerancia o contraindicación a los fármacos del primer escalón. Además, en la formulación de las recomendaciones se tienen en cuenta las siguientes poblaciones especiales:

- Pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes con insuficiencia hepática.
- Pacientes mayores de 65 años.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con riesgo de conductas adictivas.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca.

También se establecen recomendaciones sobre los criterios de derivación a las unidades especializadas en el tratamiento de dolor (“Unidad de dolor”) con la finalidad de facilitar una correcta coordinación entre los distintos niveles asistenciales y asegurar la continuidad asistencial. Por último, però no menos importante, la guía de atención formula recomendaciones sobre la información que se debe proporcionar al paciente y a su familia sobre el empleo de analgésicos opioides en el manejo del DCNO.



Se incluyen en la guía de atención los fármacos autorizados y comercializados para la indicación estudiada en el SNS español a fecha de cierre de la misma (2016).

Las vías de administración parenteral no se contemplan por ser excepcionales en la AP.

Preguntas a responder

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO (DCNO)

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO?
 - ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides débiles?
 - ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides fuertes?
2. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del dolor neuropático?

MANEJO DE LOS OPIOIDES EN EL DCNO

3. ¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con fármaco opioide en pacientes con DCNO?
4. ¿Qué se debe hacer antes de iniciar tratamiento con un opioide? ¿Cómo se realiza la titulación de la dosis con un opioide y cuál es la formulación de elección?
5. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos de los opioides en los pacientes con DCNO? ¿Cuál es la pauta de monitorización clínica más razonable?
6. ¿Cómo se manejan las complicaciones y los efectos adversos generados por los fármacos opioides?
7. ¿Qué hacer en caso de intolerancia?
8. ¿Qué hacer si existe control inadecuado del dolor a pesar del empleo de opioides?
9. ¿Cómo se manejan las exacerbaciones del dolor?
10. ¿Con qué criterios se deben derivar los pacientes con DCNO a una Unidad especializada en el tratamiento del dolor?
11. ¿Cuáles son los criterios de retirada del tratamiento con opioides y qué pauta se debe seguir?

12. Uso de opioides en poblaciones especiales:

- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Pacientes de edad avanzada.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con riesgo de conductas adictivas.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca.

13. ¿Qué información se debe proporcionar al paciente y a su familia sobre el empleo de analgésicos opioides en el DCNO?



3. Metodología

La metodología empleada para elaborar la guía de atención es la habitual para llevar a cabo guías de práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia¹³.

Los pasos que se han seguido son:

- Constitución del grupo redactor de la guía de atención, integrado por profesionales sanitarios farmacéuticos, farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, médicos especialistas en medicina familiar, anestesiología y reumatología y, especialistas en metodología.
- Formulación de las preguntas clínicas teniendo en cuenta los cuatro elementos básicos: paciente, intervención, comparador, *outcome* (resultado).
- Búsqueda bibliográfica, selección y valoración de la calidad de los estudios. Se buscó en Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, Fistera, GuíaSalud, IBECS, IME, ISI Web of Knowledge, MEDES, National Guidelines Clearinghouse, NHSEED, NICE Evidence, Pubgle, Pubmed, SIETES y Tripdatabase. La búsqueda sistemática se ha realizado hasta julio de 2013 y las búsquedas específicas se han realizado durante los meses de agosto de 2014 y marzo de 2015. Las alertas bibliográficas se han mantenido activadas hasta febrero de 2015. Se han incluido publicaciones en los siguientes idiomas: castellano, catalán, inglés y francés. En una primera fase se ha realizado una búsqueda de guías nacionales o internacionales de temática similar y revisiones sistemáticas (RS). En una segunda fase, se ha realizado una búsqueda de estudios primarios (ensayos controlados aleatorizados, ECA). La búsqueda se ha ampliado a otros diseños cuando la pregunta clínica no ha quedado respondida con los documentos identificados en las fases previas. Se llevó a cabo una búsqueda inversa en las referencias de los artículos relevantes incluidos. No se realizó búsqueda sistemática de literatura gris, aunque en algún caso se haya considerado, por su relevancia y ante la ausencia de otros estudios, incluir boletines y documentos de entidades reguladoras. Los resultados de las búsquedas fueron cribados inicialmente por título y resumen; los estudios seleccionados fueron sometidos a una segunda criba a partir del documento completo. El grupo redactor participó revisando todos los materiales elaborados por el equipo técnico de AQuAS; aquellos estudios que fueron considerados útiles para dar respuesta a las preguntas contenidas en esta guía de atención fueron evaluados y clasificados de acuerdo a los niveles de evidencia propuestos por el



Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹ para los estudios de intervención (véase tabla III del material metodológico). Las guías fueron evaluadas mediante el instrumento AGREE-II por dos evaluadores de forma independiente. Se acordó que se considerarían aptas para su incorporación en esta guía de atención no solo las guías que obtuvieran la valoración global de “recomendada” sino también aquellas que fueran valoradas como “recomendada con cambios”. La valoración de las guías está disponible en la tabla II del material metodológico.

- Tras la valoración de la calidad de la evidencia y la lectura crítica se procedió a realizar la síntesis de la evidencia derivada de las RS (véase tabla IV del material metodológico) y ECA (véase tabla V del material metodológico).
- La formulación y la graduación de recomendaciones se ha realizado con el sistema SIGN¹. Además del volumen y la calidad de la evidencia, el grupo redactor ha considerado la aplicabilidad de los resultados encontrados, la consistencia de los mismos y la relevancia de su aplicación en nuestro Sistema Nacional de Salud o su impacto clínico. En el caso de aquellas preguntas clínicas respecto a las cuales el volumen de evidencia resultó ser escaso, de baja calidad metodológica (niveles de evidencia 1-) o inconsistente, se establecieron recomendaciones basadas en el consenso informal del grupo. Las recomendaciones fueron elaboradas en diversas reuniones, que tuvieron lugar entre 2013 y 2015, y a las que asistían todos los miembros del grupo redactor.
- Los revisores externos han participado en la revisión del primer borrador de la guía de atención. Se ha contactado con distintas sociedades científicas que intervienen en el tratamiento y cuidado de estos pacientes.
- En <http://aquas.gencat.cat/> está disponible el material metodológico donde se presenta de forma detallada la información con el proceso metodológico de la guía de atención.
- Se considerará la necesidad de actualización de la guía de atención a los 5 años.

Parte II

Analgésicos opioides y análisis de la evidencia sobre su utilización en el dolor crónico no oncológico (DCNO)

4. Tratamiento con analgésicos opioides

Los analgésicos opioides ejercen su efecto mediante la activación de los receptores opioides endógenos distribuidos ampliamente en el cerebro, la médula espinal y los tejidos periféricos. Existen tres tipos principales de receptores opioides: mu (μ), kappa (κ) y delta (δ), siendo la unión y activación de los receptores μ la principal responsable de sus efectos analgésicos. El perfil de unión a los diferentes receptores varía entre los distintos opioides, aunque se desconocen las repercusiones clínicas de estas variaciones en el manejo del dolor crónico.

Los opioides se pueden clasificar atendiendo a diversos criterios, por ejemplo, según su origen (natural, sintético o semisintético), en función de la intensidad del dolor que pueden suprimir (débiles o fuertes) o según el tipo de interacción con los receptores opioides (agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas).

Dentro de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los analgésicos opioides ocupan el segundo y tercer escalón. En concreto, para el tratamiento del dolor moderado, en el segundo escalón encontramos a los opioides débiles y en el tercer escalón a los opioides fuertes para el dolor intenso. En ambos casos se contempla la posibilidad del uso concomitante de otros analgésicos no opioides (paracetamol, AINE, etc.) y/o fármacos coadyuvantes (corticoides, antidepresivos, etc.).

Una de las principales limitaciones en el uso de opioides son sus efectos adversos, que suelen ser frecuentes y en ocasiones pueden ser graves. En general, los distintos opioides poseen un perfil de efectos adversos similar. Entre las reacciones adversas más habituales destacan los efectos a nivel gastrointestinal (estreñimiento, náuseas y vómitos) y sobre el sistema nervioso central (confusión, mareos, sedación). Entre los efectos adversos graves destacan la depresión respiratoria y la bradicardia, así como el riesgo de dependencia física y psíquica.

A continuación, se detallan las indicaciones aprobadas y el mecanismo de acción de los distintos fármacos opioides contemplados en la presente guía de atención y, en las tablas 1 a 8, se describen sus principales características elaboradas a partir de la información recogida en las fichas técnicas correspondientes a fecha de cierre de la guía (2016). Esta información no ha sido actualizada.



4.1. Opioides débiles

TRAMADOL

Es un agonista puro y no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ , pero con mayor afinidad por los receptores μ . Además, del efecto agonista opioide, tramadol posee otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico como la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina, así como la potenciación de la liberación de serotonina.

Tramadol está indicado para el tratamiento del dolor moderado a intenso.

CODEÍNA

Codeína ejerce su acción analgésica mediante la unión a los receptores opioides μ , sin embargo, tiene una baja afinidad por estos receptores y su efecto analgésico se debe a su conversión metabólica a morfina.

Codeína está indicada en el tratamiento del dolor moderado agudo en pacientes mayores de 12 años de edad cuando no se considere aliviado por otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno. Además, es adecuada para el tratamiento sintomático de la tos improductiva.

4.2. Opioides fuertes

MORFINA

Morfina actúa como agonista de los receptores μ y en menor grado de los κ . Entre las distintas formulaciones disponibles de morfina, las de liberación controlada están indicadas específicamente para el tratamiento del dolor crónico intenso y, además, para el alivio de los dolores postoperatorios.

Morfina es el opioide fuerte que dispone de mayor experiencia de uso en el tratamiento del dolor originado por múltiples causas. Es por este motivo, así como por criterios de coste-efectividad que tradicionalmente ha sido considerada de elección en nuestro entorno^{5,6,14}. De esta manera en la presente guía de atención se escoge morfina como comparador de referencia.

BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA

Buprenorfina es un agonista-antagonista opioide. Por un lado, posee una elevada afinidad por los receptores μ y ejerce sobre ellos un efecto agonista parcial y por otro, actúa como antagonista de los receptores κ , lo que se relaciona con un menor potencial de abuso.

Buprenorfina transdérmica está indicada para el tratamiento del dolor severo que no responda a analgésicos no opioides. Por su formulación en forma de parches transdérmicos no debe emplearse para el tratamiento del dolor agudo.

HIDROMORFONA

El efecto analgésico de hidromorfona se debe a su actividad agonista sobre los receptores μ . Además, tiene cierta afinidad por los receptores κ . Hidromorfona de liberación controlada está indicada para el tratamiento del dolor intenso.

OXICODONA

Actúa como un agonista puro de los receptores opioides κ , μ y δ del cerebro y la médula espinal. Oxidodona de liberación controlada está indicada para el tratamiento del dolor intenso en adultos.

TAPENTADOL

Los efectos analgésicos de tapentadol se deben a su acción agonista sobre los receptores opioides μ y, además, a la inhibición de la recaptación de noradrenalina.

Tapentadol de liberación controlada está indicado para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos.

FENTANILO TRANSDÉRMICO

La acción analgésica de fentanilo se debe principalmente a su actividad agonista sobre los receptores opioides μ .

Fentanilo transdérmico está indicado para el tratamiento del dolor crónico intenso. Por su formulación en forma de parches transdérmicos no debe emplearse para el tratamiento del dolor agudo.

OXICODONA/NALOXONA

Oxicodona y naloxona tienen afinidad por los receptores opioides κ , μ y δ del encéfalo, la médula espinal y órganos periféricos. En estos receptores, oxicodona actúa como agonista de los receptores opioides. Por el contrario, naloxona es un antagonista puro que actúa sobre todos los tipos de receptores opioides, cuando se administra por vía oral sufre un importante metabolismo de primer paso por lo que no alcanza la circulación sistémica.

La combinación de oxicodona/naloxona está indicada para el tratamiento del dolor intenso. La naloxona se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides al bloquear la acción de la oxicodona en los receptores opioides que se encuentran en el intestino.



Tabla 1. Tramadol, tramadol/paracetamol

TRAMADOL						
Presentaciones	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	IR	IH	Anianos > 75 años
Formulaciones de liberación inmediata						
Cápsulas (50 mg)				Alargar el intervalo posológico según las necesidades del paciente. IR grave: no recomendada.	Alargar el intervalo posológico según las necesidades del paciente. IH grave: no recomendada.	Si es necesario, alargar el intervalo posológico según las necesidades del paciente.
Gotas orales en solución (100 mg/ml)	50-100 mg/ 6-8 h sp.	50-100 mg/ 6-8 h.	400 mg/ 24 h.			
Formulaciones de liberación controlada						
Comprimidos/ cápsulas retard administración c/12 h (50, 100, 150, 200 mg)	50-100 mg/ 12 h.	150-200 mg/ 12 h.	200 mg/ 12 h.	Alargar el intervalo posológico según las necesidades del paciente. IR grave: no recomendada.	Alargar el intervalo posológico según las necesidades del paciente. IH grave: no recomendada.	Si es necesario, alargar el intervalo posológico según las necesidades del paciente.
Comprimidos retard de administración c/24 h (100, 150, 200, 300, 400 mg)	150 mg/ 24 h.	200 mg/ 24 h.	400 mg/ 24 h.			
Contraindicaciones						
Hipersensibilidad a tramadol o a sus excipientes. Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicótropos. Tratamiento concomitante o en las últimas 2 semanas con IMAO. Epilepsia no controlada. Embarazo. No recomendado en lactancia.						
Comentarios						
Las cápsulas de liberación inmediata, los comprimidos y las cápsulas retard se deben ingerir enteros, sin masticar, dividir ni machacar.						

TRAMADOL/PARACETAMOL		8 comprimidos/ día (equivalentes a 300 mg de tramadol y 2.600 mg de paracetamol) a intervalos posológicos \geq 6 h.	IR moderada: ampliar el intervalo posológico a \geq 12 h. IR grave: no recomendada.	IH moderada: valorar la prolongación del intervalo posológico. IH grave: contraindicado.	Si es necesario, alargar el intervalo posológico según las necesidades del paciente.	Hipersensibilidad a tramadol, paracetamol o a sus excipientes. Intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicótrpos. Tratamiento concomitante o en las últimas 2 semanas con IMAO. Epilepsia no controlada. Embarazo y lactancia. IH grave.	Los comprimidos recubiertos con película se deben ingerir enteros, sin masticar, dividir ni machacar. Los comprimidos de liberación inmediata no deben masticarse, pero pueden dividirse en dos mitades.
Comprimidos recubiertos con película 37,5 mg/325 mg Comprimidos efervescentes 37,5 mg/325 mg	Dos comprimidos: 75 mg/ 650 mg.	Incrementar hasta control del dolor y buena tolerabilidad sin superar la dosis máxima.					
Comprimidos 75 mg/650 mg	Un comprimido: 75 mg/ 650 mg.						

IH: insuficiencia hepática; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa; IR: insuficiencia renal; mg: miligramos; ml: mililitros; sp: según precise.
La información de la tabla 1 corresponde a la que recogen las fichas técnicas a fecha de cierre de la guía (2016). El contenido no ha sido actualizado.

Tabla 2. Codeína, paracetamol/codeína, ibuprofeno/codeína

CODEÍNA						
Presentaciones	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	IR	IH	Anianos > 75 años
Contraindicaciones						
Comentarios						
Comprimidos 28,7 mg	1 comp./ 6-8 h sp.	1 comp./ 6 h a 2 comp./ 8 h.	8 comprimidos al día (240 mg/día).	Utilizar con precaución. Puede ser necesario reducir la dosis o incrementar el intervalo posológico.	Administrar con precaución. Pueden ser necesarias dosis más bajas.	Disminuir la dosis o aumentar el intervalo de administración.
Hipersensibilidad a codeína o a sus excipientes. EPOC, asma, depresión respiratoria. Ileo paralítico. Lactancia.						
Pueden dividirse en dos mitades para facilitar la deglución.						
PARACETAMOL/CODEÍNA						
Cápsulas 300 mg/15 mg	2-4 cáps.	2 cáps./ ≥4 h.	Se recomienda ≤ 13 cáps./día.			
Comprimidos 325 mg/15 mg	1-2 comp.	---	Se recomienda ≤ 12 comprimidos/día.			
Comprimidos 500 mg/15 mg	1-2 comp./ 24 h.	1 comp./ 4-6 h.	Se recomienda ≤ 8 comprimidos/día.	Reducir la dosis 50 % y alargar intervalo a 08 h.	IH leve y moderada: no exceder de 2 g/24 h de paracetamol. IH grave: contraindicado.	Disminuir la dosis o aumentar el intervalo de administración.
Comprimidos recubiertos y comprimidos efervescentes 500 mg/30 mg	1 comp./ 6 h.	2 comp./ 6 h.	Se recomiendan 6 comprimidos/día.	En IR grave no superar la dosis de 650 mg de paracetamol por toma.		
Comprimidos 650 mg/30 mg	1 comp./ 24 h.	1 comp./ ≥4 h.	Se recomienda ≤ 6 comprimidos/día.			
Solución oral 24 mg/ml + 2,40 mg/ml	15-20 ml/ 6 h.	25 ml/ 6 h.	Se recomienda ≤ 240 mg/día de codeína.			
Hipersensibilidad a codeína, paracetamol o a sus excipientes. EPOC, asma, depresión respiratoria. Ileo paralítico. Lactancia.						
Excepto los comprimidos efervescentes, se han de tomar enteros o fraccionados, con agua, leche o zumos.						
Tomar con líquidos.						
Ingerir solo o diluido en agua, leche o zumos.						

IBUPROFENO/CODEÍNA

Comprimidos recubiertos/ granulados 400 mg/30 mg	1 comp./sobre cada 6 h.	1 comp. o sobre/4-6 h.	Se recomienda ≤ 6 comp. o sobres/día.	Reducir la dosis en IR moderada. Contraindicado en IR grave.	IH leve a moderada: dosis reducida y monitorar. IH grave: contraindicado.	Disminuir la dosis o aumentar el intervalo de administración.	Hipersensibilidad a codeína, AINE o a sus excipientes. EPOC, asma, depresión respiratoria. Ileo paralítico. Lactancia. Antecedentes hemorragia GI/ úlcera. IH/IR/IC grave. Trastornos coagulación.	Granulado: mezclar con una pequeña cantidad de agua. Ingerir inmediatamente con alimentos. Comprimidos recubiertos: tomar con alimentos.
---	-------------------------	------------------------	---------------------------------------	--	--	---	--	--

cáps.: cápsulas; comp.: comprimidos; IC: insuficiencia cardiaca; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; mcg: microgramos; sp: según precise. La información de la tabla 2 corresponde a la que recogían las fichas técnicas a fecha de cierre de la guía (2016). El contenido no ha sido actualizado.

Tabla 3. Morfina

MORFINA									
Presentaciones	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	IR	IH	Ancianos > 75 años	Contraindicaciones	Comentarios	
Formulaciones de liberación inmediata									
Comprimidos efervescentes 20 mg	20 mg/4-6 h.	Incrementar 30-50 %/día, en intervalos de 4-6 h, hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---				Hipersensibilidad a morfina o a sus excipientes. Insuficiencia o depresión respiratoria. Enfermedades obstructivas de las vías aéreas.	Disolver en medio vaso de agua.	
Comprimidos recubiertos con película (10, 20 mg)	10-20 mg/4 h.	Incrementar hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	Precaución en IR crónica.	Precaución en IH crónica.	Reducir dosis inicial y realizar la titulación de dosis con precaución.	Presión intracraneal aumentada. Obstrucción intestinal. Enfermedad hepática aguda.		
Soluciones orales en frasco (2, 20 mg/ml)	10-20 mg/4-6 h.	Incrementar 10-20 mg/4-6 h hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---				Trastornos convulsivos. Tratamientos concomitantes con buprenorfina o IMAO. Embarazo y lactancia.	La solución de 2 mg/ml puede ingerirse sin diluir. La de 20 mg/ml debe diluirse previamente.	

Formulaciones de liberación controlada							
Comprimidos de liberación prolongada de administración cada 12 h (5, 10, 15, 30, 60, 100, 200 mg)	30-60 mg / 12 h.	Incrementos del 30-50 %/día hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---			Hipersensibilidad a morfina o a sus excipientes. Depresión respiratoria. Enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Cianosis. Vaciado gástrico tardío. Ileo paralítico. Abdomen agudo. Enfermedad hepática aguda. Asma bronquial agudo. Traumatismo craneal y presión intracraneal aumentada. Tratamiento concomitante con IMAO o 2 semanas posteriores a su administración. Embarazo y lactancia.	Los comprimidos deben ingerirse enteros sin masticar, dividir ni machacar.
Cápsulas duras de liberación prolongada de administración cada 12 h (10, 30 mg)	10-20 mg/ 12 h.	Incrementar hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	Precaución en IR crónica.	Precaución en IH crónica.	Reducir dosis inicial y realizar la titulación de dosis con precaución. Precaución en IR crónica. Precaución en IH crónica.	Las cápsulas deben ingerirse enteras pero en caso de disfagia, pueden abrirse y mezclarse con comida semi-sólida o por sonda gástrica.

IH: insuficiencia hepática; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa; IR: insuficiencia renal; mg: miligramos; ml: mililitros.
La información de la tabla 3 corresponde a la que recogían las fichas técnicas a fecha de cierre de la guía (2016). El contenido no ha sido actualizado.



Tabla 4. Buprenorfina

BUPRENORFINA							
Presentaciones	Dosis Inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	IR	IH	Ancianos > 75 años	Contraindicaciones
Parches transdérmicos (35, 52,5, 70 mcg/h)	En no pretratados con opioides se recomienda comenzar con el parche transdérmico de menor concentración (35 mcg/h).	Incrementar hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	No es necesario ajuste de dosis.	Atención en IH moderada/ grave.	No es necesario ajuste de dosis.	Hipersensibilidad a buprenorfina o a sus excipientes. Insuficiencia respiratoria grave. Tratamiento concomitante con IMAO o administrados en las últimas 2 semanas. Miastenia gravis. Delirium trémens. Embarazo y lactancia.
	Si analgesia previa con opioide débil: inicio 35 mcg/h. Previo opioide fuerte con dosis diarias <120 mg equivalentes a morfina: inicio 35 mcg/h. Previo opioide fuerte con dosis diarias >120 mg equivalentes a morfina: inicio 52,5 mcg/h.						
Comprimidos sublinguales (0,2 mg)	1 comp./8 h.	Aumentar hasta 1-2 comp./6-8 h.					Los parches pueden llevarse de forma continua hasta 72 h. Al reemplazar el parche, el nuevo debe aplicarse en un lugar diferente de la piel, siempre limpia, seca y sin vello. No aplicar al mismo tiempo más de dos parches, sea cual sea su concentración. Dejar disolver debajo de la lengua.

IH: insuficiencia hepática; IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa; IR: insuficiencia renal; mg: miligramos; ml: mililitros.
La información de la tabla 4 corresponde a la que recogían las fichas técnicas a fecha de cierre de la guía (2016). El contenido no ha sido actualizado.

Tabla 6. Oxycodona y Oxycodona/Naloxona

OXICODONA									
Presentaciones		Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	IR	IH	Anianos > 75 años	Contraindicaciones	Comentarios
Formulaciones de liberación inmediata									
Cápsulas (5, 10, 20 mg)	No pretratados con opioides: 5 mg/4-6 h.	Incrementos del 25 %-50 % hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	Reducir dosis de inicio un 50 % y monitorizar RA.	Reducir dosis de inicio un 50 % y monitorizar RA.	No es necesario ajuste de dosis.	Hipersensibilidad a oxycodona o sus excipientes. Depresión respiratoria grave. CO ₂ elevado en sangre. Lesiones cerebrales. Obstrucción intestinal. EPOC grave. Asma bronquial grave. Cor pulmonale. Embarazo y lactancia.	Las cápsulas deben ingerirse enteras, sin masticar, dividir ni machacar.	
	Pretratados con opioides: conversión de dosis a intervalos de 4-6 h.								
Solución oral (10 mg/ml)									
Formulaciones de liberación controlada									
Comprimidos de liberación prolongada (5, 10, 20, 40, 80 mg)	No pretratados con opioides: 5-10 mg/12 h.	Incrementos de 1/3 de la dosis, hasta control del dolor y buena tolerabilidad. Se ha de administrar cada 12 h.	---	Reducir dosis de inicio un 50 % y monitorizar RA.	Reducir dosis de inicio un 50 % y monitorizar RA.	No es necesario ajuste de dosis.	Hipersensibilidad a oxycodona o sus excipientes. Depresión respiratoria grave. CO ₂ elevado en sangre. Lesiones cerebrales. Obstrucción intestinal. EPOC grave. Asma bronquial grave. Cor pulmonale. Embarazo y lactancia.	Los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticar, dividir ni machacar.	
	Pretratados con opioides: conversión de dosis, administrando 50 %-75 % de la dosis calculada.								

OXICODONA/NALOXONA						
Comprimidos de liberación prolongada (5/2,5, 10/5, 20/10, 40/20 mg)	No pretratados con opioides: 10 mg/ 5 mg c/ 12 h.	Incrementos de 5 mg/2,5 mg c/12 h, hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	Administrar con precaución.	IH leve: administrar con precaución. IH moderada y grave: contraindicado.	Hipersensibilidad a oxycodona, naloxona o sus excipientes. Depresión respiratoria grave. CO ₂ elevado en sangre. Lesiones cerebrales. Obstrucción intestinal. EPOC grave. Asma bronquial grave. Cor pulmonale. IH moderada y grave. Embarazo y lactancia.
	Pretratados con opioides: conversión de dosis e individualizar posología.					
IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; mg: miligramos; RAM: reacción adversa al medicamento. La información de la tabla 6 corresponde a la que recogían las fichas técnicas a fecha de cierre de la guía (2016). El contenido no ha sido actualizado.						



Tabla 7. Tapentadol

TAPENTADOL						
Presentaciones	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	IR	IH	Anianos > 75 años
Contraindicaciones						
Comentarios						
Formulaciones de liberación inmediata						
Comprimidos recubiertos con película (50, 75, 100 mg)	50 mg/4-6 h.	Aumentar dosis hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	IR leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis. IR grave: no se recomienda.	IH leve: no es necesario ajustar la dosis. IH moderada: inicio 50 mg/8 h y titulación de dosis hasta control del dolor y buena tolerancia. IH grave: no se recomienda.	No es necesario ajuste de dosis.
Formulaciones de liberación controlada						
Comprimidos de liberación prolongada de administración cada 12 h (25, 50, 100, 150, 200, 250 mg)	No pret ratados con opioides: 50 mg/12 h. Pret ratados con opioides: conversión de dosis e individualizar posología.	Incrementos de 50 mg cada 3 días hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	IR leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis. IR grave: no se recomienda.	IH leve: no es necesario ajustar de dosis. IH moderada: inicio con 25-50 mg/24 h y titulación de dosis hasta control del dolor y buena tolerabilidad. IH grave: no se recomienda.	No es necesario ajustar la dosis.
<p>Hipersensibilidad a tapentadol o sus excipientes. Depresión respiratoria. Asma bronquial aguda o grave. Hipercapnia Ileo paralítico. Intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central o principios activos psicotrópicos. Embarazo y lactancia. Tratamientos concomitantes con IMAO.</p> <p>Las formas de liberación prolongada deben ingerirse enteras sin masticar, dividir ni machacar.</p>						

IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; mg: miligramos.
La información de la tabla 7 corresponde a la que recogían las fichas técnicas a fecha de cierre de la guía (2016). El contenido no ha sido actualizado.

Tabla 8. Fentanilo

FENTANILO						
Presentaciones	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Dosis máxima	IR	IH	Anianos > 75 años
Parches transdérmicos (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)	No pretratados con opiáceos: 1 parche de 12-25 mcg/h. Pretratados con opiáceos: conversión de la dosis oral o parenteral a transdérmica.	Aumentar o disminuir la dosis en incrementos de 12-25 mcg/h hasta control del dolor y buena tolerabilidad.	---	Vigilar signos de toxicidad por fentanilo y reducir la dosis si es necesario.	Hipersensibilidad a fentanilo o a sus excipientes. Grave deterioro del SNC. Dolor agudo o postoperatorio. Depresión respiratoria grave. Embarazo y lactancia.	Los parches pueden llevarse de forma continua hasta 72 h. Si hay disminución de eficacia en el período 48-72 h tras su aplicación, puede sustituirse <i>o</i> /48 h. Al reemplazar el parche, el nuevo debe aplicarse en un lugar diferente de la piel, siempre limpia, seca y sin vello. Evitar poner el parche en piel expuesta al sol, especialmente en verano (puede aumentar la absorción transdérmica por vasodilatación)
	IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; mcg: microgramos; SNC: sistema nervioso central. La información de la tabla 8 corresponde a la que recogan las fichas técnicas a fecha de cierre de la guía (2016). El contenido no ha sido actualizado.					

5. Eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO

5.1. Eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO

5.1.1. Eficacia y seguridad de los opioides

Las diferentes GPC que abordan el uso de los opioides en el manejo del DCNO coinciden en que la evidencia que sustenta dicho uso en esta población es escasa, se limita a estudios a corto o medio plazo y con un beneficio clínico incierto, pero consideran que el tratamiento con fármacos opioides podría ser beneficioso en ciertos pacientes y con una monitorización estricta tanto de la eficacia como de los efectos adversos^{7,9,15,16}.

El DCNO engloba múltiples condiciones patológicas. En muchas de estas el uso de los opioides no ha sido evaluado. Algunas de estas entidades son la cefalea, el síndrome del intestino irritable, el dolor pélvico, el dolor facial atípico, entre otras. La fibromialgia es una de las causas de DCNO, en este caso solo tramadol ha demostrado algún efecto en la mejora de la funcionalidad y el alivio del dolor, aunque con un beneficio clínico pequeño en ambos casos⁷.

Las comparaciones directas entre los distintos opioides y frente a otros analgésicos son muy escasas. En los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) controlados con placebo, los opioides han demostrado un efecto clínico pequeño o moderado. En general, los resultados en términos de mejora de la funcionalidad son mucho más limitados que en lo que se refiere al alivio de la intensidad del dolor.

Más allá de los diferentes principios activos, la eficacia y seguridad de los opioides en DCNO se han evaluado de forma conjunta como grupo farmacológico en distintas revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA).

Para la evaluación de la eficacia y seguridad de los opioides en pacientes con DCNO se identificaron dos RS con MA, la de Furlan 2006³ (1++) y la de Furlan 2011¹⁷ (1+). Ambas RS incluyeron tipos de dolor y principios activos que no se contemplan en esta guía de atención. La duración en el 74 % de los estudios incluidos fue inferior a 6 semanas.

En la RS de Furlan 2006³ (1++) con MA, los opioides demostraron mejoras de magnitud media en el alivio del dolor y de magnitud pequeña en lo que se refiere a la me-



jora de la funcionalidad en comparación a placebo. Además, la funcionalidad se evaluó en muchos menos estudios.

En esta RS se incluyeron alrededor de 6.000 pacientes, más del 80 % de los cuales con dolor nociceptivo incluyendo artrosis, lumbalgia crónica y artritis reumatoide. La mayoría de los estudios incluidos evaluaban opioides débiles y más concretamente tramadol. Menos del 20 % de los pacientes incluidos en el MA fueron tratados con un opioide fuerte (morfina u oxycodona).

En la comparación frente a los AINE o los antidepresivos tricíclicos, los opioides no demostraron ser superiores a estos, aunque haciendo el análisis por separado según el tipo de opioide, los fuertes sí que fueron superiores a los otros fármacos en la mejora de la intensidad del dolor, pero con una magnitud del efecto muy pequeña. Sin embargo, estos ECA no estaban diseñados para determinar la equivalencia o superioridad de los opioides frente a otros fármacos, por lo que no se pueden extraer conclusiones al respecto.

A pesar de la corta duración de los estudios, un tercio de los pacientes abandonaron el tratamiento, principalmente por efectos adversos. Estreñimiento, náuseas, mareos o vértigo, somnolencia o confusión, vómitos y sequedad de piel o prurito fueron las reacciones adversas que aparecieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con opioides

No se pudo evaluar el riesgo de abuso o adicción ya que se trata de estudios de corta duración que no estaban diseñados para esto y, además, solo en tres se incluía algún tipo de evaluación de signos o síntomas de abuso.

La RS de Furlan 2011¹⁷ (1+) evaluó la eficacia y seguridad de los opioides en DCNO, aunque no era su objetivo principal. Incluyó 21 ECA nuevos respecto a la de Furlan 2006, con un total de unos 12.000 pacientes. Los resultados en términos de eficacia siguieron la misma línea que los obtenidos en la RS de Furlan 2006, es decir mejoras de magnitud moderada o pequeña frente a placebo en el alivio del dolor y la mejora de la funcionalidad y resultados no concluyentes frente a otros fármacos.

5.1.2. DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de los opioides

La eficacia y seguridad de los opioides como grupo farmacológico en pacientes con DCNO de origen artrósico se ha evaluado en dos RS con MA: la RS de Gehling 2011¹⁸ (1++) y la de Nüesch 2010¹⁹ (1++).

A pesar de las limitaciones de los estudios incluidos, como su corta duración, las diferencias en las características de las poblaciones incluidas o en las variables medidas, el

análisis de los resultados de ambas RS conduce a la misma conclusión. En la mayoría de los pacientes con artrosis, el riesgo de efectos adversos supera los beneficios clínicos obtenidos con el tratamiento opioide (excluyendo a tramadol).

En la RS Gehling 2011¹⁸ (1++), con 6.107 pacientes, se evaluó la tasa de abandono como una medida indirecta de la satisfacción de los pacientes con el tratamiento opioide. Los opioides se asociaron de forma significativa a un mayor riesgo de abandono global y por efectos adversos comparado con placebo. Por el contrario, el riesgo de abandono por ineficacia fue significativamente menor en los pacientes que eran tratados con opioides. De acuerdo con el tipo de opioide, el riesgo de abandono por reacciones adversas con los opioides fuertes fue superior que con los opioides débiles. En cambio, el riesgo de abandono por ineficacia fue mayor en los pacientes tratados con opioides débiles.

Ni la duración de los ensayos, ni el tipo de formulación (liberación inmediata versus liberación controlada) se relacionaron con un mayor riesgo de abandono por reacciones adversas ni por ineficacia. Aunque en el caso de la formulación, cuando se analiza el riesgo global de abandono, las formulaciones de liberación inmediata se asociaron con un riesgo mayor. En lo que se refiere a la duración de los estudios hay que tener en cuenta que todos ellos eran de corta duración (máximo 13 semanas) por lo que es difícil establecer conclusiones al respecto.

Como variable secundaria se evaluó el efecto de los opioides en relación con el alivio del dolor. A pesar de que la reducción del dolor era mayor en los pacientes tratados con opioides la magnitud del efecto fue pequeña.

Una de las limitaciones importantes a tener en cuenta en la interpretación de los resultados es la heterogeneidad observada entre los diferentes estudios. De acuerdo con los autores de la RS, el registro de los abandonos no se hizo de forma estandarizada en los distintos ensayos. Otro de los factores que podría afectar a los resultados es que existían diferencias entre los ensayos en la toma de analgésicos concomitantes y la medicación de rescate.

En la RS de Nüesch 2010¹⁹ (1++) los opioides fueron superiores al grupo control en el alivio del dolor y en la mejora de la funcionalidad. Sin embargo, estas mejoras fueron pequeñas y no se podrían considerar clínicamente relevantes^{7,9}. No se observaron diferencias según la duración de los ensayos, el tipo de opioide o la potencia analgésica. Esta RS excluyó tramadol.

Los criterios de inclusión en cuanto al fracaso del tratamiento con analgésicos previos (AINE u opioides) fueron distintos en los estudios del MA y en alguno de ellos no se especificaba dicha información, lo que podría suponer sesgos en los resultados.



Los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con opioides. Un 86 % de los pacientes en tratamiento con opioides experimentó al menos un efecto adverso. Los pacientes que recibían tratamiento con opioides tenían una probabilidad de abandono por efectos adversos cuatro veces mayor.

5.1.3. DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de los opioides

La evidencia que sustenta el uso de opioides en los pacientes con DCNO causado por lumbalgia aún es más escasa que en el caso de la artrosis. Solo se dispone de una RS, la de Chaparro 2013²⁰ (1++), la cual evaluó la eficacia y seguridad de los opioides en el DCNO causado por lumbalgia. Casi la mitad de los estudios incluidos evaluaba tramadol. Los estudios incluidos tenían una duración media de 9 semanas.

Los resultados del MA evidenciaron superioridad de los opioides respecto a placebo en términos de alivio del dolor y mejora de la funcionalidad. Sin embargo, la magnitud del efecto observado fue media y pequeña, respectivamente.

Los pacientes tratados con opioides presentaron con mayor frecuencia náuseas, mareos, vómitos, somnolencia y sequedad de boca. Habría que considerar que algunos de los estudios del MA presentaban un periodo de preinclusión lo que puede infraestimar la frecuencia de efectos adversos¹⁷.

Además, en la interpretación de los resultados hay que tener en cuenta que en muchos de los estudios incluidos no se aporta suficiente información sobre la población comprendida en referencia a aspectos que podrían introducir sesgos importantes en los resultados (tratamientos previos, duración del dolor, etc.).

5.1.4. Eficacia y seguridad de los opioides a largo plazo en pacientes con DCNO

La evidencia que sustenta el uso de opioides a largo plazo en pacientes con DCNO es escasa y de baja calidad y no permite establecer la eficacia y seguridad del tratamiento crónico. La mayor parte de la evidencia proviene mayoritariamente de series de casos y estudios no controlados^{21,22}. Únicamente se identificó una RS de ECA que evaluase la eficacia y seguridad de los opioides a largo plazo para el tratamiento del DCNO²³.

Las RS de ECA que evalúan la eficacia y seguridad de los opioides en DCNO en general, así como el originado por artrosis o el causado por lumbalgia en concreto, coinciden en que la duración de los estudios disponibles es demasiado corta (<3 meses) para poder establecer la eficacia y seguridad de los opioides en estas patologías^{3,17,19,20}.

La RS de ECA²³ tenía por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de los opioides en DCNO a largo plazo (mínimo 12 semanas). No pudieron realizar MA con ninguno de los fármacos. Los resultados obtenidos indican la escasez de estudios a largo plazo y de calidad.

Además, se identificó un ECA abierto²⁴ que evaluó el uso durante 1 año de naproxeno, oxicodona o morfina junto con oxicodona. Las limitaciones en el diseño del estudio, la medida de los resultados y los pocos pacientes incluidos no permiten extraer conclusiones de los resultados.

Las GPC sobre el uso de opioides en pacientes con DCNO^{2,4} consideran que existen numerosas incertidumbres en relación con la eficacia y seguridad a largo plazo de los opioides en pacientes con DCNO. Así, comentan que son necesarios estudios de mayor calidad para poder establecer si la eficacia de los opioides en estos pacientes se mantiene a lo largo del tiempo, así como resolver dudas en relación con la aparición de tolerancia o conductas de abuso, hiperalgesia, disfunción sexual, apnea central del sueño o alteración del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, además de osteoporosis; efectos que se han asociado con el tratamiento a largo plazo.

En la misma línea que estas GPC, la *American for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) ha publicado recientemente una revisión sobre el uso de opioides a largo plazo para el tratamiento de dolor crónico (oncológico y no oncológico)²⁵. Concluyen que la evidencia que sustenta el uso de los opioides en dolor crónico es muy limitada pero que sugiere un aumento del riesgo de efectos adversos graves con una relación dosis dependiente. Añaden que son necesarios más estudios para poder establecer cuáles son los beneficios a largo plazo.

PUNTOS CLAVE - Eficacia y seguridad de los opioides en DCNO

- La evidencia que sustenta el uso de los opioides en pacientes con DCNO es limitada y de mala calidad.
- Las comparaciones directas entre opioides son muy escasas. La evidencia disponible proviene mayoritariamente de estudios frente a placebo.
- El beneficio clínico obtenido es incierto. En general se observa un efecto de magnitud media en términos de alivio del dolor y pequeña en la mejora de la funcionalidad.
- En general, se trata de estudios individuales de corta duración (<3 meses), con pocos pacientes y con variabilidad en las poblaciones incluidas.
- Las tasas de abandono fueron elevadas siendo los efectos adversos la principal causa en los pacientes tratados con opioides.
- La mayoría de los pacientes tratados con opioides experimentaron algún efecto adverso, principalmente a nivel gastrointestinal o del SNC.
- Existe mayor evidencia del uso de los opioides en el DCNO originado por artrosis que en el causado por lumbalgia.
- La eficacia y seguridad de los opioides a largo plazo para el tratamiento del DCNO no han sido establecidas.

5.2. Eficacia y seguridad de los opioides débiles en el tratamiento del DCNO

5.2.1. Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de los opioides débiles

La evidencia disponible para responder a la pregunta sobre cuál es el opioide débil de primera elección (tramadol o codeína) en el DCNO es escasa. Sin embargo, cabe destacar que existe mayor evidencia sobre el uso de tramadol que sobre el de codeína.

Únicamente se identificaron dos ECA donde se compara de manera directa la eficacia de tramadol frente a codeína. Ambos fueron realizados sobre poblaciones con dolor de etiología específica: uno en DCNO de origen musculoesquelético (Mullican 2001²⁶) (1++) y otro en lumbalgia (Müller 1998²⁷) (1-). Por tanto, la mayor parte de la evidencia para DCNO disponible proviene de RS con MA.

Existe variabilidad en las poblaciones incluidas en los distintos estudios y, además, en la mayoría de los casos con criterios de inclusión y exclusión que limitan la aplicabilidad de los resultados al entorno clínico real.

Las variables e instrumentos utilizados para valorar la eficacia también son muy diferentes en los distintos ECA de manera que existe una heterogeneidad importante en la medida de la eficacia. En general, se observó una elevada tasa de abandono en los diferentes estudios, lo que podría suponer un sesgo de sobreestimación del efecto. Los efectos adversos y la ineficacia eran las causas principales de abandono.

Algunos ensayos permiten la toma de medicación analgésica de rescate, pero en la mayoría de casos esto no se tiene en cuenta en el análisis de los resultados. Además, tampoco existe uniformidad en el uso de medicación concomitante en los distintos estudios. Los estudios disponibles son de corta duración, por lo que no se puede establecer la eficacia y seguridad de los opioides débiles a largo plazo. En la mayoría de los ECA incluidos en las RS el comparador utilizado fue placebo.

La RS de Furlan 2006³ incluyó un MA de nueve ECA donde se observó un alivio del dolor de magnitud media de tramadol respecto a placebo. Además, en otro MA con seis ECA se vieron mejoras de la funcionalidad en comparación a placebo, pero en este caso de magnitud pequeña.

Dentro de los objetivos secundarios de la RS de Furlan 2011¹⁷ (1+) estaba el ver si existían diferencias en eficacia según el tipo de opioide (fuertes versus débiles). A pesar de que en términos absolutos las diferencias frente a placebo fueron un poco mayores con los opioides fuertes, entre los dos tipos de opioides las diferencias no fueron significativas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se incluyeron ECA

con diferentes tipos de dolor, varios principios activos, con diferencias respecto a la medicación de rescate, etc.

En esta misma RS se realizó un MA para evaluar la eficacia y seguridad de los opioides débiles (tramadol, codeína, propoxifeno) frente a los AINE. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Además, se hizo MA con opioides débiles para la mejora de la funcionalidad y se vio que los AINE eran superiores, pero con una magnitud del efecto muy pequeña.

A partir de estos resultados no se puede afirmar que los opioides débiles sean más efectivos que los AINE para el tratamiento del DCNO nociceptivo. Sin embargo, en la interpretación de estos resultados hay que tener en cuenta algunos aspectos importantes. En primer lugar, la mayoría de estos estudios no estaban diseñados de forma adecuada como estudios de equivalencia o no inferioridad. Además, se incluían diferentes principios activos, solos o en combinación con paracetamol, se comparaban con diferentes AINE a distintas dosis y uno de ellos era en pacientes con artritis reumatoide.

Por todo esto, la evidencia disponible no permite establecer una conclusión sobre la eficacia de los opioides débiles frente a los AINE en el DCNO de tipo nociceptivo.

La aparición de efectos adversos en los pacientes tratados con tramadol fue frecuente en los distintos estudios. Los efectos adversos que se observaron con mayor frecuencia fueron: náuseas, mareos, estreñimiento y somnolencia. La incidencia de efectos adversos graves fue muy baja.

No se identificaron estudios donde se evaluara la eficacia y/o seguridad de codeína en el DCNO.

5.2.2. DCNO de origen musculoesquelético (artrosis y lumbalgia): eficacia y seguridad de los opioides débiles

El ECA de Mullican 2001²⁶ comparó tramadol/paracetamol versus codeína/paracetamol en pacientes con DCNO de origen musculoesquelético. No se observaron diferencias ni en la intensidad, ni en el alivio del dolor entre grupos. Tampoco se vieron diferencias en la valoración de la eficacia global por parte del paciente o del investigador. Los efectos adversos también fueron parecidos entre grupos.

Se trata de un ECA con limitaciones importantes. Incluía pacientes con dolor leve o moderado, no hace referencia a los tratamientos previos que habían recibido los participantes y la eficacia se evaluaba tras la toma de una sola dosis. En la evaluación de los resultados no se hace análisis de subgrupos según la patología.



Con la evidencia disponible, en pacientes con DCNO de origen musculoesquelético (artrosis y lumbalgia) no se han observado diferencias significativas entre tramadol y codeína ni en términos de eficacia ni de seguridad.

5.2.3. DCNO de origen artrósico: eficacia, seguridad de los opioides débiles

Se ha identificado más evidencia que apoye el uso de tramadol en pacientes con DCNO de origen artrósico que el de codeína. No se han encontrado ECA donde se comparará la eficacia y seguridad de tramadol versus codeína en el DCNO de origen artrósico.

En la RS de Gehling 2011¹⁸ (1++), los opioides débiles demostraron menor riesgo de abandono global del tratamiento y por efectos adversos que los opioides fuertes en pacientes con artrosis. Sin embargo, el riesgo de abandono por ineficacia fue mayor. El riesgo de abandono global en pacientes en tratamiento con tramadol fue significativamente menor que con otros fármacos. En la RS de Cepeda 2009²⁸ (1++), tramadol demostró mejorar la intensidad del dolor frente a placebo y también frente a otros fármacos, pero en este caso con una magnitud del efecto menor. Los pacientes tratados con tramadol tenían mayor riesgo de presentar una reacción adversa respecto a los del grupo placebo o al control activo.

En los análisis estratificados de la RS Nüesch 2010¹⁹, que evaluaba la eficacia y seguridad de los opioides fuertes y débiles (excepto tramadol), no se observaron diferencias estadísticamente significativas según la potencia analgésica; ni en la reducción del dolor ni tampoco en la mejora de la funcionalidad. Hay que mencionar, que como opioides débiles solo se incluyeron tres ECA donde el fármaco de intervención era en los tres, codeína. Se hizo un MA de estos tres ECA y se observó un beneficio clínicamente moderado respecto a placebo.

Respecto a la dosis óptima, se dispone de ECA donde se compara la eficacia y seguridad de diferentes dosis de tramadol de liberación controlada en pacientes con DCNO de origen artrósico (Gana 2006²⁹ [1++], Fishman 2007³⁰ [1+] y DeLemos 2011³¹ [1+]). El rango de dosis ensayadas es de 100 a 400 mg/día. En general, todas las dosis de tramadol fueron superiores a placebo en todos los estudios para las variables principales estudiadas, excepto en el ECA de DeLemos 2011. Sin embargo, en dicho estudio el grupo placebo presentó tasas de respuesta muy altas lo que podría justificar los resultados.

Los resultados de los diferentes ECA indican una relación dosis-respuesta dependiente pero también una mayor incidencia de efectos adversos con dosis mayores de tramadol. Las dosis de tramadol de 400 mg/día se asociaron con mayores efectos adversos sin diferencias importantes en la eficacia (Gana 2006³⁰).

A pesar de todo, hay que tener en cuenta que estos estudios no representan la práctica clínica habitual puesto que, en lugar de emplear dosis fijas, tal y como se comenta en el apartado 6.2. para todos los opioides se recomienda una titulación paulatina de la dosis e individualizarla hasta la menor dosis eficaz tolerada.

5.2.4. DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de los opioides débiles

La evidencia disponible que respalda el uso de tramadol en DCNO causado por lumbalgia es menor que para el de origen artrósico. En la RS de Chaparro 2013^{20,20}, tramadol demostró superioridad frente a placebo en el alivio del dolor y la mejora de la funcionalidad en pacientes con lumbalgia. Sin embargo, la mejora obtenida se considera clínicamente moderada en lo que se refiere al alivio del dolor y pequeña respecto a la mejora de la funcionalidad^{7,32}.

En el ECA de Müller, 1998²⁷ se comparó la combinación de codeína/paracetamol versus tramadol y los resultados obtenidos demostraron no inferioridad de uno frente a otro en pacientes con DCNO causado por lumbalgia. Sin embargo, se trata de un ECA de muy corta duración, con un tamaño de muestra muy pequeño, con diseño cruzado sin periodo de lavado y donde no se especifican los resultados de todas las variables mencionadas en la metodología. Además, no se aporta información de tratamientos previos ni duración del dolor, entre otros.

Respecto a la dosis óptima de tramadol en pacientes con DCNO causado por lumbalgia solo se dispone de un ECA (Vorsanger, 2008³³) (1++) que comparó las dosis de 200 mg y 300 mg de tramadol de liberación controlada. No se vieron diferencias en las variables de eficacia entre ambas dosis. Hay que mencionar que en una fase previa abierta los pacientes se clasificaban como respondedores a tramadol. Al final de este periodo preliminar todos recibían 300 mg al día de tramadol. Entre esta fase previa y la aleatorización no hubo periodo de lavado, lo que podría suponer un sesgo. Respecto a la seguridad no se comparan las diferencias observadas entre ambas dosis. De todas maneras, la estrategia más adecuada es la titulación gradual e individualizada de la dosis.

5.2.5. Eficacia y seguridad de los opioides débiles a largo plazo en el tratamiento del DCNO

No se identificaron ECA ni RS con MA de ECA donde se evaluará la eficacia y seguridad de los opioides débiles en el tratamiento del DCNO con un periodo de seguimiento superior a 3 meses.

La evidencia disponible hasta la actualidad, no permite establecer la eficacia y seguridad de los opioides débiles en el tratamiento a largo plazo del DCNO.

Se deben tener en cuenta las consideraciones comentadas para la eficacia y seguridad a largo plazo de los opioides en general (apartado 5.1.4.).

5.2.6. Costes del tratamiento crónico con opioides débiles

Teniendo en cuenta que la evidencia que sustenta el uso de tramadol en el DCNO en términos de eficacia y seguridad es claramente mayor a la de codeína y que tampoco se han identificado estudios de coste-efectividad, solo se describen los costes (2015) asociados al tratamiento crónico con tramadol.

El coste del tratamiento por paciente y año con tramadol de liberación retardada sería de 227 €. Respecto a las combinaciones con paracetamol el coste anual sería de 270 €/paciente/año (presentación tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg) y de 243 € (presentación tramadol 75 mg/paracetamol 650 mg)¹.

PUNTOS CLAVE - Eficacia y seguridad de los opioides débiles en DCNO

- La evidencia que sustenta el uso de los opioides débiles en el DCNO es escasa y, en general, de baja calidad.
- Existe mayor evidencia del uso de tramadol que de codeína.
- Los ECA comparativos directos entre tramadol y codeína son muy escasos.
- Tramadol ha demostrado mejora en el alivio del dolor y la funcionalidad respecto a placebo. En la mejora de la funcionalidad la magnitud del efecto observado en los diferentes estudios, en general, es mucho menor. Los resultados frente a otros fármacos (AINE, antidepresivos tricíclicos [ADT]) no son concluyentes.
- Existe mayor evidencia que apoya el uso de tramadol en el DCNO de origen artrósico que en el causado por lumbalgia.
- La aparición de efectos adversos en pacientes tratados con opioides débiles es habitual. Los más frecuentes son: náuseas, vómitos, mareos o vértigo, confusión y estreñimiento.
- La eficacia y seguridad de los opioides débiles a largo plazo no han sido establecidas. Los estudios disponibles presentan una duración máxima de 3 meses.

1 PVP IVA según BOT Plus WEB 2.0® Todos los precios se expresan según la dosis diaria definida. Se escoge el precio de la presentación que más se ajusta a la dosis diaria definida (DDD) y con mayor nº de comprimidos o volumen.

5.3. Eficacia y seguridad de los opioides fuertes en el tratamiento del DCNO

5.3.1. Morfina

Morfina se considera el analgésico opioide de referencia^{5,6,14}. La evidencia que sustenta el uso de morfina en el tratamiento de pacientes con DCNO proviene de dos RS: una en la que se llevó a cabo un MA en red³⁴ (1++) y la RS de Furlan 2006³.

Además, se identificaron dos ECA que evaluaban la eficacia y seguridad de una formulación de morfina administrada una vez al día, no comercializada en España, respecto a oxycodona^{35,36}. En ambos estudios el perfil de eficacia y seguridad de morfina fue parecido al de oxycodona.

La primera de las RS³⁴ incluyó ECA en los que se evaluó la eficacia y seguridad de morfina comparada con placebo y otros opioides fuertes, tanto en pacientes con dolor crónico oncológico como en pacientes con DCNO. Los resultados de la RS no mostraron diferencias en relación con la eficacia y seguridad de morfina en el tratamiento de pacientes con DCNO, respecto a otros opioides fuertes en el MA en red que se llevó a cabo. La limitación más importante de esta RS y del MA en red es la heterogeneidad de los estudios incluidos.

En la RS de Furlan 2006³ se observó un alivio del dolor de magnitud moderada a grande y una mejora de la funcionalidad pequeña respecto a placebo en pacientes con DCNO.

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de morfina

Se dispone de una RS cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de morfina comparada con placebo u otros opioides fuertes tanto en pacientes adultos con dolor crónico oncológico como con DCNO³⁴. La RS incluyó 19 ECA en pacientes con DCNO y con los que se hizo el MA en red. La dosis de morfina en los estudios incluidos en pacientes con DCNO fue desde 30 mg hasta 140 mg diarios.

Para establecer comparaciones entre los distintos tratamientos se llevó a cabo un MA en red donde se evaluaron el cambio medio en la intensidad del dolor, los abandonos del tratamiento y los efectos adversos graves.

Con respecto al cambio medio en la intensidad del dolor, el MA en red no detectó diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento con morfina y fentanilo y entre morfina e hidromorfona.

En cuanto al perfil de seguridad, no se detectaron diferencias entre morfina y otros opioides fuertes o placebo, en relación con los abandonos del tratamiento debidos a

cualquier causa, como falta de eficacia o efectos adversos. En cuanto a la incidencia de efectos adversos, tampoco se detectaron diferencias entre los pacientes que estaban tratados con morfina respecto a aquellos tratados con otros opioides fuertes (oxicodona, fentanilo, buprenorfina e hidromorfona) y con placebo.

En la interpretación de los resultados de este MA hay que tener en cuenta las diferencias en las poblaciones incluidas, en los diseños de los estudios, así como tratamientos o intervenciones. Además, algunos estudios incorporaron pacientes con dolor moderado en los que el tratamiento con opioides fuertes no estaría indicado.

Adicionalmente, se dispone de la RS de Furlan 2006³ donde se evidencia la eficacia analgésica de morfina de liberación prolongada respecto a placebo en pacientes con DCNO. En relación con el alivio del dolor, se realizó un MA de cuatro ECA donde se observó una mejora del dolor de magnitud media³². Tres de los cuatro ECA incluidos en este MA evaluaban el dolor neuropático y solo uno el dolor musculoesquelético.

Respecto a la funcionalidad, se hizo un MA con 4 ECA dos de ellos en dolor musculoesquelético donde se observó una mejora de pequeña magnitud. El manejo del DCNO de tipo neuropático se aborda de forma independiente en el apartado 5.4. de la presente guía de atención.

Pacientes con DCNO de origen musculoesquelético: eficacia y seguridad de morfina

No se identificaron ECA ni RS de ECA que evaluaran la eficacia y seguridad de morfina en el DCNO de origen musculoesquelético.

- **Pacientes con DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de morfina**
No se han identificado ECA ni RS de ECA que estudien la eficacia y seguridad de morfina en pacientes con DCNO de origen artrósico.
- **Pacientes con DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de morfina**
No se han identificado ECA ni RS de ECA que estudien la eficacia y seguridad de morfina en pacientes con DCNO causado por lumbalgia.

Eficacia y seguridad a largo plazo de morfina

No se han identificado ECA ni RS de ECA donde se evalúe la eficacia y seguridad de morfina a largo plazo.

5.3.2. Buprenorfina

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de buprenorfina

La mayor parte de la evidencia identificada del uso de buprenorfina para el DCNO se basa en estudios con presentaciones de buprenorfina a dosis de entre 5 µg/h y 20

$\mu\text{g/h}$ formuladas en parches transdérmicos de aplicación durante 7 días. Las formulaciones de buprenorfina transdérmica comercializadas en España liberan 35, 52,5 o 70 $\mu\text{g/h}$ y se aplican cada 4 días como máximo.

Ninguno de los ECA en los que se evalúan las dosis disponibles en España valora la eficacia y seguridad de buprenorfina transdérmica en pacientes con DCNO de forma específica, sino que incluyen también a pacientes con dolor oncológico. Además, entre los pacientes con DCNO se encuentran etiologías no contempladas en esta guía de atención. Son ensayos frente a placebo y de duración muy corta. Los resultados obtenidos en algunos casos ni tan solo alcanzan la significancia estadística.

Se identificó un ECA (Sorge, 2004 (1-)) en el que se evaluaba la eficacia y seguridad de buprenorfina a las dosis de 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g/h}$ ³⁷. En este ensayo de 15 días de duración y comparado con placebo, solo un 67 % de la población incluida padecía DCNO que además estaba originado por diversas causas, muchas no contempladas en esta guía de atención.

Las variaciones en la intensidad del dolor solo se evaluaron como variable secundaria y, además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo. Un 54,4 % de los pacientes tratados con buprenorfina experimentó al menos un efecto adverso. Los más frecuentes fueron prurito y eritema locales, en el lugar de administración y a nivel sistémico; náuseas, mareos y vómitos.

El ECA de Böhme 2003³⁸ (1-), evaluó la eficacia y seguridad de buprenorfina en pacientes con dolor crónico de origen oncológico y no oncológico con las dosis de 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g/h}$ frente a placebo y durante 6 días. Entre los pacientes con DCNO no se especifica qué tipo de dolor padecían. En este caso, la variable principal medía el cambio en la intensidad del dolor y en los resultados tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre buprenorfina y placebo. Un 23 % de los pacientes reportó algún efecto adverso sin diferencias significativas entre grupos. Náuseas y vómitos fueron las reacciones adversas más comunes a nivel sistémico.

El ECA de Sittl 2002³⁹ (1+) estudió la eficacia y seguridad de buprenorfina transdérmica a las dosis de 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g/h}$. Incluyeron 157 pacientes, un 77,10 % con dolor crónico oncológico y un 22,90 % con DCNO. Las dosis de 35 y 52,5 $\mu\text{g/h}$ mostraron superioridad estadísticamente significativa a placebo en las tasas de respuesta (necesidad de medicación de rescate y alivio del dolor satisfactorio como mínimo). La dosis de 70 $\mu\text{g/h}$ no mostró diferencias significativas con el grupo placebo. Un 80,67 % de los pacientes tratados con buprenorfina tuvieron algún efecto adverso. Los más frecuentes fueron a nivel gastrointestinal (estreñimiento y vómitos) y a nivel del sistema nervioso central (náuseas, mareos y astenia).



El estudio de Likar 2006⁴⁰ evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de buprenorfina 35 µg/h en pacientes procedentes de los tres ECA comentados anteriormente³⁷⁻³⁹. La duración media del tratamiento fue 7,5 meses, se incluyeron 239 pacientes, de los cuales un 43,39 % tenía DCNO. La mayoría de pacientes reportaron un alivio satisfactorio del dolor, pero hay que tener en cuenta que la valoración de la intensidad del dolor de forma retrospectiva, lo que puede suponer un sesgo muy importante. Además, en dos de los ECA de donde procedían los pacientes de este estudio no se observaron diferencias con placebo. El 31,43 % de los pacientes con DCNO abandonó el tratamiento por efectos adversos. Los acontecimientos adversos más frecuentes a nivel sistémico fueron náuseas, mareos, vómitos, estreñimiento y astenia. Un 26,67 % de los pacientes con DCNO abandonó el tratamiento por ineficacia y un 27,62 % completó 12 meses de tratamiento.

El 31,43 % de los pacientes con DCNO abandonó el tratamiento por efectos adversos. Los acontecimientos adversos más frecuentes a nivel sistémico fueron náuseas, mareos, vómitos, estreñimiento y astenia.

5.3.3. Hidromorfona

La evidencia que sustenta el uso de hidromorfona en DCNO es muy escasa. No se han identificado ECA en los que se evalúe su eficacia frente al comparador de referencia morfina.

La eficacia y el perfil de seguridad de hidromorfona son similares al de morfina y el resto de los opioides⁴¹.

En cuanto a la comparación frente otros opioides, se dispone de dos ECA de no inferioridad frente a oxicodona, uno en pacientes con DCNO y otro en pacientes con artrosis. A pesar de que hidromorfona demostró la no inferioridad a oxicodona, los resultados conseguidos en estos estudios no alcanzan la relevancia clínica. Además, estos ECA presentan limitaciones importantes que condicionan la interpretación de los resultados.

Respecto a la seguridad, los efectos adversos fueron frecuentes y la principal causa de abandono del tratamiento. Las reacciones adversas asociadas a hidromorfona fueron las comúnmente relacionadas con los opioides.

No se han identificado ECA donde se evalúe de forma específica la eficacia y seguridad de hidromorfona frente a morfina u otros opioides en pacientes con dolor musculoesquelético ni con lumbalgia.

Las RS de ECA con MA donde se evalúa la eficacia y seguridad de los opioides en pacientes con DCNO, artrosis o lumbalgia no incluyen ensayos con hidromorfona^{3,17-20}.

La eficacia y seguridad de hidromorfona a largo plazo en pacientes con DCNO no han sido establecidas.

Para el uso de hidromorfona en poblaciones especiales tan solo se dispone de la información descrita en la ficha técnica del producto. No se han identificado estudios de pacientes con insuficiencia renal, pacientes de edad avanzada, con comorbilidades, con riesgo de abuso, etc.

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de hidromorfona

Únicamente se identificó un ECA de no-inferioridad, abierto, comparativo frente a oxicodona que incluyó 512 pacientes con DCNO de 24 semanas de duración⁴². La mediana de exposición a ambos tratamientos fue de alrededor 110 días.

Hidromorfona demostró la no-inferioridad frente a oxicodona en términos de alivio del dolor, sin embargo, múltiples factores impiden la correcta interpretación de la magnitud del efecto observado. Así, la toma de medicación concomitante, las diferencias en las características basales de los pacientes incluidos respecto a los tratamientos analgésicos previos, las elevadas tasas de abandono junto con el diseño abierto del ensayo son algunas de las limitaciones que pueden suponer sesgos en los resultados observados.

El ensayo incluía una fase de extensión de 28 semanas más. Un 22 % de los pacientes entró en la fase de extensión con una mediana de exposición al tratamiento de aproximadamente 1 año. Parece que la eficacia en términos de alivio del dolor se mantenía en ambos brazos, pero hay que tener en cuenta que solo los pacientes que decidieron participar eran los que habían conseguido mayor eficacia en la primera fase del estudio.

Más de la mitad de los pacientes incluidos en ambos grupos abandonó el tratamiento. Los efectos adversos fueron la principal causa de abandono seguida del alivio insuficiente del dolor. Alrededor del 80 % de los pacientes en ambos grupos experimentó al menos un efecto adverso. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las comúnmente asociadas a los opioides, principalmente trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso central.

Pacientes con DCNO de origen musculoesquelético: eficacia y seguridad de hidromorfona

No se han identificado ECA donde se evalúe la eficacia y seguridad de hidromorfona frente a morfina u otros opioides en pacientes con DCNO de origen musculoesquelético.



- Pacientes con DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de hidromorfona
En cuanto a la comparación con opioides distintos de morfina se dispone del estudio de Hale 2007 de no-inferioridad, abierto, comparativo frente a oxicodona de liberación controlada que incluyó 138 pacientes con una duración de 6 semanas⁴³. Hidromorfona demostró la no inferioridad a oxicodona en términos de alivio del dolor, pero las reducciones en la intensidad del dolor desde el basal no alcanzaron el 30 %, considerado el límite de la relevancia clínica (12 % con hidromorfona y 8 % con oxicodona)^{7,9}.

A pesar de la corta duración del estudio, las tasas de abandono fueron de alrededor del 40 % en ambos grupos. Más del 80 % de los abandonos fue por reacciones adversas. Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento fueron náuseas, estreñimiento, somnolencia y mareos.

En la interpretación de los resultados también hay que tener en cuenta algunas limitaciones importantes del estudio como que en el brazo de oxicodona no se alcanzó el tamaño de muestra requerido, la elevada tasa de abandono en ambos brazos de tratamiento, la corta duración del estudio y su diseño abierto.

En un estudio post hoc del ensayo de Hale 2007 se evaluaron las diferencias obtenidas en la calidad del sueño y la funcionalidad entre hidromorfona y oxicodona. Ambos tratamientos consiguieron mejoras pequeñas o moderadas en la calidad del sueño medida con la escala MOS comparado con los valores para la población con artrosis sin tratamiento. Respecto a la medida de la funcionalidad según la escala WOMAC, las mejoras obtenidas en comparación a los valores basales para la población sin tratamiento se consideraron mayores. Sin embargo, hay que tener en cuenta las diferencias entre las poblaciones que se comparan. Además, se trata de un estudio post hoc que proviene de un ECA con numerosas limitaciones comentadas anteriormente.

Por último, cabe destacar que los resultados de la evaluación de la eficacia de hidromorfona frente a placebo en pacientes con artrosis tampoco son concluyentes. En estudios posteriores al de Hale 2007⁴³, hidromorfona no demostró ser superior a placebo en términos de alivio del dolor o mejora de la funcionalidad^{44,45}.

- Pacientes con DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de hidromorfona

Únicamente se identificó un ECA frente a placebo para evaluar la eficacia y seguridad de hidromorfona en pacientes con tolerancia al efecto analgésico de

los opioides⁴⁶. Aunque en este ECA de 12 semanas de duración hidromorfona fue superior a placebo hay que tener en cuenta que solo se consideraban candidatos a la inclusión en el ECA aquellos pacientes que habían alcanzado una intensidad del dolor media inferior a 4 puntos en una Escala Visual Analógica de 0 a 10 puntos en una fase previa de conversión y titulación de la dosis⁴⁷.

Eficacia y seguridad a largo plazo de hidromorfona

La evidencia que sustenta el uso a largo plazo de hidromorfona en pacientes con DCNO se limita al estudio de Binsfield 2010⁴² en pacientes con DCNO cuyos resultados se han comentado anteriormente (véase apartado 5.3.3.) con una mediana de tratamiento de 1 año para los pacientes que completaron el estudio y su fase de extensión.

5.3.4. Oxycodona

No se identificaron ECA de oxycodona que emplearan morfina como comparador ni tampoco otros opioides fuertes. Por lo que la evidencia que sustenta el uso de oxycodona para el tratamiento del DCNO proviene de estudios frente a placebo.

Además, hay que tener en cuenta que los ECA disponibles son escasos y presentan limitaciones importantes que pueden suponer sesgos en los resultados y, asimismo, dificultan la extrapolación de sus resultados a la práctica clínica habitual.

En concreto, se dispone de un ECA en pacientes con lumbalgia⁴⁸ y de otro en pacientes con artrosis⁴⁹. Este último incluía una fase de extensión hasta 18 meses. Adicionalmente, en pacientes con DCNO se dispone de un MA de cuatro ECA³ pero solo en uno de los cuatro ECA se evaluaba oxycodona en DCNO de origen artrósico. Los tres ECA restantes estudiaban la eficacia de oxycodona en pacientes con dolor neuropático. El uso de opioides para el manejo del dolor neuropático se aborda en otro apartado de la presente guía de atención.

Así pues, hay disponibles pocos estudios, de corta duración, con muy pocos pacientes y cuyos resultados se encuentran al límite de la relevancia clínica.

Otro factor a tener en cuenta es que, a pesar de la corta duración de los estudios la causa principal de abandono son los efectos adversos. El perfil de seguridad observado es similar al de otros opioides siendo el estreñimiento, las náuseas, los vómitos, la somnolencia, los mareos y los picores las reacciones adversas observadas de forma más frecuente.

Los datos de eficacia a largo plazo provienen de un único estudio en pacientes con artrosis y con limitaciones metodológicas importantes de manera que no existen da-



tos suficientes para poder establecer la eficacia y seguridad de oxicodona a largo plazo en el tratamiento del DCNO.

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de oxicodona

En la RS de Furlan 2006³ en un MA de oxicodona se observó un alivio del dolor moderado y una mejora de la funcionalidad pequeña respecto a placebo. Tres de los cuatro ECA incluidos en el MA para el alivio del dolor evaluaban el dolor neuropático y solo uno de dolor musculoesquelético, en concreto artrosis (Roth 2000⁴⁹). Respecto a la funcionalidad, el MA se hizo con los tres ECA en pacientes con dolor neuropático. El uso de opioides en el manejo DCNO de tipo neuropático se aborda de forma independiente en la presente guía de atención (apartado 5.3.3.).

Pacientes con DCNO de origen musculoesquelético: eficacia y seguridad de oxicodona

No se identificaron ECA comparativos directos ni RS de ECA que evaluaran la eficacia y seguridad de oxicodona en el DCNO de origen musculoesquelético.

– Pacientes con DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de oxicodona

La evidencia que sustenta el uso de oxicodona en pacientes con DCNO de origen artrósico se basa en un único estudio frente a placebo.

En el ensayo de Roth 2000⁴⁹ (1++), con 133 pacientes y de 14 días de duración, se evaluó la eficacia y seguridad de oxicodona de liberación prolongada (10 mg y 20 mg 2 veces al día) respecto a placebo en pacientes con osteoartritis. En los pacientes tratados con oxicodona 10 mg no se observaron diferencias con placebo y en los de oxicodona 20 mg se obtuvo una reducción del dolor alrededor del 25 % desde el basal, es decir, al límite de la relevancia clínica^{7,9}.

Un 47 % de los pacientes incluidos en el estudio abandonó el tratamiento, siendo los efectos adversos la principal causa entre los pacientes tratados con oxicodona. Las reacciones adversas fueron frecuentes y las más comunes fueron las habitualmente relacionadas con los fármacos opioides: náuseas, estreñimiento, somnolencia, vómitos, mareo, prurito y cefalea. Respecto a la somnolencia, se vio que su aparición era, de forma significativa, más prevalente en los pacientes de 65 años o más en comparación con los menores de 65 años.

Hay que tener en cuenta que se trata de un ensayo con pocos pacientes y con una elevada tasa de abandono a pesar de su corta duración. Además, durante el ensayo se permitía a los pacientes la toma de AINE, pero no se tenía en cuenta su efecto en los distintos grupos en el análisis de los resultados.

– Pacientes con DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de oxycodona

La evidencia del uso de oxycodona en pacientes con lumbalgia es escasa. La eficacia y seguridad de oxycodona se basa en un estudio (Hale, 1999⁴⁸) que tenía como objetivo principal comparar oxycodona de liberación prolongada con oxycodona de liberación inmediata.

En ECA de Hale, 1999 (1+)⁴⁸, tras un periodo de selección de los pacientes respondedores, fueron aleatorizados a una de los dos formulaciones y mediante un diseño cruzado se les administró entre 4 y 7 días oxycodona de liberación prolongada o de liberación inmediata. Se incluyeron 47 pacientes.

Respecto al dolor basal, ambas formulaciones consiguieron una reducción de la intensidad del dolor de alrededor del 30 %, justo en el límite de la relevancia clínica^{7,9}, aunque no se especifica la población incluida para el análisis. Hubo un 23 % de abandonos, siendo las reacciones adversas la principal causa (19,3 %). Un 93 % de los pacientes experimentó al menos un efecto adverso, la mayoría de ellos reportados como leves o moderados. Estreñimiento, náuseas, prurito, somnolencia y mareos fueron los más habituales.

Hay que tener en cuenta que el ensayo de Hale presenta limitaciones importantes que condicionan la interpretación de los resultados. Se trata de un estudio con pocos pacientes, que además presentaban dolor moderado o intenso en lugar de incluir pacientes con dolor intenso, exclusivamente. Otro factor que podría haber interferido en los resultados es la ausencia de periodo de lavado antes de iniciar el estudio, y más teniendo en cuenta que un 87,7 % de los pacientes estaba en tratamiento previo con opioides. Por último, otra limitación a considerar es que no especifica qué población se incluye para el análisis de los resultados.

Eficacia y seguridad a largo plazo de oxycodona

El ensayo de Roth, 2000⁴⁹, incluía un periodo de extensión de 6 meses (extensible a 18 meses mediante enmiendas del protocolo) para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de oxycodona. Se incluyeron 106 pacientes con DCNO de origen artrósico. Más de la mitad de los pacientes abandonaron el tratamiento con oxycodona, principalmente por intolerancia. Los principales efectos adversos fueron estreñimiento, náuseas, prurito, somnolencia, nerviosismo, cefalea e insomnio.

Alrededor de un 30,2 % de los abandonos fue por efectos adversos y un 7,5 % por ineficacia. Un 54,7 %, un 38,7 % y un 14,2 % de los pacientes completaron 6, 12 y 18 meses de tratamiento, respectivamente.



La tasa de abandono fue alta, principalmente por efectos adversos, Alrededor de un 45 % de los pacientes no completó 6 meses de tratamiento. A lo largo del estudio, casi un 70 % de los pacientes tomaba AINE de forma concomitante, pero se desconoce el posible efecto en los resultados del estudio. No se evaluó la posible aparición de dependencia.

Con los datos disponibles no se puede establecer la eficacia y seguridad de oxicodona a largo plazo en el tratamiento del DCNO.

5.3.5. Tapentadol

No se han identificado ECA que comparen directamente tapentadol frente a morfina ni otros opioides fuertes. Tampoco se identificaron RS de ECA donde se analizase la eficacia y seguridad de tapentadol y las RS disponibles donde se evalúan los opioides en DCNO no incluyen ensayos con este principio activo.

Los principales datos de eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con DCNO provienen de dos ECA frente a placebo: uno en pacientes con artrosis de rodilla⁵⁰ y otro en pacientes con lumbalgia⁵¹. Además, se dispone de un análisis predefinido de los datos agrupados de tres estudios⁵²: los dos ECA mencionados junto con otro en pacientes con artrosis que no se publicó por no demostrarse la superioridad frente a placebo⁵³.

En estos ECA se empleó oxicodona como control activo, pero no estaban diseñados para una comparación directa entre tapentadol y oxicodona.

La eficacia analgésica de tapentadol en estos estudios se sitúa al límite de la relevancia clínica. Además, los resultados no son consistentes entre ellos, ni en el alivio del dolor ni en otros aspectos como la mejora de la calidad de vida o de la funcionalidad.

La duración de los estudios fue muy corta, los criterios de exclusión muy restrictivos y las tasas de abandono muy elevadas en los distintos ECA. Todo ello limita tanto la validez interna como externa de estos estudios.

Las reacciones adversas fueron la principal causa de abandono. Los efectos adversos observados en los estudios fueron parecidos a los descritos para otros fármacos opioides. Los más comunes se relacionaban con el sistema gastrointestinal y el sistema nervioso central. Aunque, en el análisis de datos agrupados se observó que tapentadol presentaba menos efectos adversos gastrointestinales que oxicodona, las limitaciones comentadas no permiten extraer conclusiones al respecto.

En lo que se refiere a la eficacia y seguridad de tapentadol a largo plazo se dispone de un único estudio de seguridad hasta 1 año de tratamiento. La incidencia y el perfil de efectos adversos observados fueron parecidos a los de los estudios a corto plazo.

La ausencia de estudios comparativos directos entre tapentadol y morfina u otros opioides, las limitaciones de los estudios, así como la incertidumbre del beneficio clínico observado y la falta de estudios a largo plazo no permiten establecer la eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con DCNO.

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de tapentadol

No se han identificado estudios que evalúen la eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con DCNO.

Pacientes con DCNO de origen musculoesquelético: eficacia y seguridad de tapentadol

Para la evaluación de la eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con DCNO de origen musculoesquelético se dispone de un análisis post hoc predefinido con los datos de dos ECA en pacientes con artrosis⁵⁰ (uno de ellos no publicado)⁵³ y un ECA en pacientes con lumbalgia⁵⁴.

Los objetivos de este análisis fueron demostrar la no inferioridad de tapentadol frente a oxicodona (definida como el mantenimiento del 50 % del efecto de oxicodona) y evaluar la tolerabilidad gastrointestinal de tapentadol en comparación con oxicodona.

Tapentadol demostró la no inferioridad frente a oxicodona en el cambio respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante todo el periodo de mantenimiento, pero con una magnitud media del efecto. Los resultados de este análisis mostraron una incidencia de estreñimiento significativamente menor con tapentadol que con oxicodona, pero sin evaluar la posible toma de medicación concomitante como los laxantes.

Sin embargo, hay que interpretar los resultados de este análisis con cautela, en primer lugar, por tratarse de un estudio post hoc. Además, se emplean datos de estudios con limitaciones que podrían haber introducido sesgos importantes en los resultados obtenidos, principalmente las elevadas tasas de abandono.

Además de este análisis se dispone de otro análisis post hoc no predefinido de estos mismos ECA⁵⁵ donde se evaluó la variable compuesta: alivio del dolor de como mínimo el 30 % sin náuseas, vómitos ni estreñimiento y sin abandono del tratamiento. Aunque los resultados fueron favorables al tratamiento con tapentadol respecto a oxicodona, las limitaciones del estudio no permiten extraer conclusiones de estos resultados.

Por último, se dispone de un análisis de subgrupos no predefinido⁵⁶ cuyos resultados indicarían que la eficacia y tolerabilidad de tapentadol serían parecidas independien-



temente de la intensidad del dolor (moderado o severo), el género, el índice de masa corporal o el tratamiento previo con opioides. Sin embargo, y como en el caso anterior la limitada validez interna de los estudios originales, condiciona la interpretación de estos resultados.

– **Pacientes con DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de tapentadol**

La eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con artrosis se ha evaluado en un ECA comparado con placebo y empleando oxicodona como control activo⁵⁰. Se trata de un estudio de 12 semanas de duración (con 3 semanas previas de titulación de dosis) que incluyó 1.030 pacientes con DCNO de origen artrósico de moderado a severo.

Se evaluó la diferencia en la intensidad del dolor entre el basal y la intensidad media a lo largo del periodo de mantenimiento. Tanto tapentadol como oxicodona demostraron superioridad a placebo, pero con una magnitud del efecto pequeña en ambos casos. Las mejoras en la funcionalidad medida según la escala WOMAC también se consideran muy pequeñas y, por tanto, con un beneficio clínico escaso³².

Respecto a la proporción de pacientes que alcanzó un alivio del dolor de como mínimo el 30 % desde el basal hasta la semana 12 no se observaron diferencias significativas entre tapentadol y placebo. En cambio, las diferencias con la proporción de pacientes que conseguían un alivio de como mínimo el 50 % sí que resultaron significativas. En los pacientes tratados con oxicodona, los resultados favorecían al grupo placebo en ambas variables, pero no se pueden tener en cuenta debido a la elevada tasa de abandono en este grupo.

La incidencia de efectos adversos fue muy elevada (75,9 % con tapentadol y 87,4 % con oxicodona). En ambos grupos de tratamiento las reacciones adversas fueron la principal causa de abandono. Náuseas, vómitos, mareos, cefalea, somnolencia, astenia y prurito fueron los efectos adversos más comunes.

Las reacciones adversas gastrointestinales se asociaron con mayor frecuencia al tratamiento con oxicodona que con tapentadol. Sin embargo, no se especifica si hubo diferencias en la toma de laxantes u otros tratamientos para aliviar los síntomas gastrointestinales.

A pesar de la corta duración del estudio, las tasas de abandono fueron muy elevadas. En concreto, un 42,7 % de los pacientes tratados con tapentadol, un 64,6 % del grupo de oxicodona y un 38,6 % de los del brazo de placebo no completaron el estudio. Esta proporción de abandonos supone una limitación

importante que condiciona la validez interna del estudio. Además, el hecho que en el brazo de oxicodona la proporción de abandonos fuese superior podría resultar en un desequilibrio entre los grupos.

– **Pacientes con DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de tapentadol**

La eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con DCNO causado por lumbalgia se ha evaluado en un solo ECA⁵⁴. Se trata de un ECA de 12 semanas de duración (con 3 semanas previas de titulación de dosis) que incluyó un total de 981 pacientes tratados con tapentadol en comparación con placebo y empleando oxicodona como control activo.

La variable principal fue la reducción del dolor respecto al nivel basal en la intensidad media del dolor durante periodo de mantenimiento. Las diferencias con placebo fueron significativas tanto en los pacientes tratados con tapentadol, como en los del brazo de oxicodona. Aun así, con ambos fármacos los resultados fueron muy parecidos y al límite de la relevancia clínica (reducción de 2,8 puntos en una escala de 11 puntos con tapentadol y de 2,9 puntos con oxicodona).

En el grupo de pacientes tratados con tapentadol, la proporción que alcanzó un alivio del dolor de como mínimo el 30 % o el 50 % fue estadísticamente superior respecto a placebo. En el caso de oxicodona, aunque el porcentaje de pacientes que consiguió estas reducciones en la intensidad del dolor fue superior que en grupo placebo, las diferencias no fueron significativas.

La incidencia de efectos adversos fue muy elevada. Un 75 % de los pacientes tratados con tapentadol y un 85 % de los del grupo de oxicodona experimentaron al menos una reacción adversa. Tanto en el grupo de pacientes tratados con tapentadol como en los de oxicodona, los efectos adversos fueron la principal causa de abandono.

Las reacciones adversas más comunes fueron náuseas, estreñimiento, cefalea, mareo y somnolencia. La incidencia de estreñimiento fue superior en los pacientes del grupo de oxicodona. Sin embargo, en el estudio no se especifica si los pacientes de los diferentes grupos tomaban de forma concomitante laxantes u otras medidas profilácticas para el control del estreñimiento.

En la interpretación de los resultados de este estudio hay que tener en cuenta que las tasas de abandono fueron muy elevadas (52,4 % con placebo; 47,8 % con tapentadol y 59,5 % con oxicodona) lo que condiciona su validez interna.



Además, otra limitación que hay que tener presente es que en el ensayo se permitía la toma de paracetamol como medicación de rescate y terapias no farmacológicas como la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea o la fisioterapia, entre otras. Sin embargo, los análisis de eficacia se hicieron de forma conjunta y no se tuvieron en cuenta estos aspectos que podrían afectar a los resultados.

Eficacia y seguridad a largo plazo de tapentadol

Se identificó un ECA abierto que tenía como objetivo principal la evaluación de la seguridad de tapentadol a largo plazo en comparación con oxicodona⁵⁷. El estudio, de 1 año de duración, incluyó 1.121 pacientes con DCNO de origen artrósico o causado por lumbalgia y que recibieron tapentadol u oxicodona (aleatorización 4:1).

Las tasas de abandono del tratamiento fueron elevadas en ambos grupos (53,8 % con tapentadol y 65,0 % con oxicodona) siendo los efectos adversos la principal causa. En concreto, un 42,2 % de los abandonos en los pacientes tratados con tapentadol y un 56,6 % de los del grupo de oxicodona fueron por intolerancia al tratamiento. La estimación del tiempo hasta el abandono fue mayor con tapentadol, pero no se indica en cuanto tiempo se retrasaría la discontinuación del tratamiento.

En los dos grupos, la incidencia de efectos adversos fue muy alta, alrededor del 90 %. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las mismas observadas en los estudios a corto plazo, es decir, afectando principalmente a nivel gastrointestinal y a nivel del sistema nervioso central.

En general, la frecuencia de reacciones adversas fue mayor en los pacientes tratados con oxicodona, aunque no se especifica si estas fueron significativas. En lo que se refiere a las diferencias en la incidencia de estreñimiento no se tuvo en cuenta que entre la medicación concomitante descrita había numerosos laxantes. Tampoco se tuvieron en consideración las diferencias en la toma de medicamentos como omeprazol, esomeprazol o metformina entre otros, que también podrían afectar la tolerabilidad gastrointestinal.

La incidencia de síndrome de abstinencia tras la retirada de tapentadol fue de alrededor del 1,2 % y de intensidad leve o moderada según la escala *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS).

5.3.6. Fentanilo

La mayor parte de la evidencia identificada sobre el uso de fentanilo en el tratamiento del DCNO, se basa en estudios con presentaciones a dosis de entre 25 µg/h y 100 µg/h formuladas en parches transdérmicos. Las formulaciones de fentanilo transdér-

mico comercializadas en España se aplican cada 3 días como máximo y las presentaciones disponibles liberan 12, 25, 50, 75 y 100 µg/h.

Los principales datos de eficacia y seguridad de fentanilo transdérmico en pacientes con DCNO proceden de dos ECA en los que se comparó con morfina de liberación controlada (Allan 2005 y Allan 2001): el primero en pacientes con DCNO causado por lumbalgia que no habían sido tratados con opioides previamente⁵⁸ y el segundo en pacientes que sí habían recibido tratamiento previo con opioides⁵⁹. Las dosis utilizadas de fentanilo transdérmico en los estudios anteriores fueron 25, 50, 75 y 100 µg/hora.

En lo que se refiere al alivio del dolor, fentanilo transdérmico proporcionó niveles similares respecto a morfina de liberación controlada en estos estudios, ambos abiertos. Respecto a la seguridad, las tasas de abandono por efectos adversos fueron superiores con fentanilo transdérmico en ambos estudios, aunque en el de Allan 2001, una mayor proporción de pacientes manifestó su preferencia por el tratamiento con fentanilo respecto a morfina.

Las reacciones adversas fueron la principal causa de abandono del tratamiento. Los efectos adversos observados en los estudios fueron parecidos a los descritos para otros fármacos opioides. Los más comunes se relacionaron con el sistema gastrointestinal (náuseas, vómitos y estreñimiento) y también se registraron efectos adversos locales en el lugar de aplicación del parche.

El fentanilo es un opioide muy potente cuyo uso se ha asociado a un importante beneficio analgésico, pero también puede originar riesgos considerables. Existen estudios descriptivos que resaltan aspectos relacionados con el perfil de seguridad de los parches transdérmicos de fentanilo^{60,61}. Es importante que cualquier profesional relacionado con la prescripción, dispensación o administración de fentanilo esté informado sobre los posibles riesgos asociados a estos procesos.

En lo que se refiere a la eficacia y seguridad de fentanilo a largo plazo se dispone de un análisis secundario del estudio de Allan 2005⁶² en el que se intentaron identificar variables que pudieran predecir la respuesta al tratamiento con opioides. No se pudo establecer un patrón sobre las características basales del dolor (tipo o severidad) o las características de pacientes que podrían utilizarse para predecir los posibles respondedores antes de comenzar el tratamiento con opioides.

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de fentanilo

Se identificó el estudio de Allan 2001⁵⁹ que tuvo como objetivo principal comparar la preferencia de 212 pacientes con DCNO, previamente tratados con opioides, entre el tratamiento con fentanilo transdérmico y morfina de liberación controlada. Adicional-



mente se evaluó el nivel de control del dolor, así como la calidad de vida tras el tratamiento. Se utilizaron dosis de 25, 50, 75 y 100 mcg/hora de fentanilo transdérmico y 10, 30, 60, 100 o 200 mg de morfina oral de liberación controlada. Los pacientes también registraron la medicación de rescate utilizada que habían requerido.

Una mayor proporción de pacientes prefirió mayoritariamente fentanilo transdérmico frente a morfina oral de liberación controlada. La razón principal por la que los pacientes incluidos en el estudio expresaron su preferencia por fentanilo fue un mayor alivio del dolor, seguido de una mayor conveniencia y menos efectos adversos. En relación con el nivel de control del dolor, un mayor porcentaje de pacientes consideraron tener un mayor control del dolor que los pacientes tratados con morfina (no hubo diferencias entre los pacientes con dolor nociceptivo, neuropático o una mezcla de ambos). La calidad de vida medida a través de la escala SF-36, fue mejor (mayores puntuaciones) entre los pacientes tratados con fentanilo transdérmico.

Sin embargo, la medida del alivio del dolor se hacía a partir de valoraciones globales de los pacientes y no de EVN por lo que es difícil estimar de forma objetiva la magnitud clínica del efecto observado. Además, se trata de un estudio abierto lo que podría introducir sesgos en los resultados observados.

La incidencia global de efectos adversos fue similar con ambos fármacos y, aunque los pacientes manifestaron una mayor preferencia por fentanilo transdérmico, la tasa de abandono por efectos adversos en este grupo de pacientes fue superior (11 % versus 4 %).

En los pacientes tratados con fentanilo transdérmico se observaron efectos adversos locales en la zona de aplicación del parche (eritema y picores). Fentanilo transdérmico se asoció a una mayor incidencia de náuseas comparado con morfina, mientras que el estreñimiento fue menos común con fentanilo, aunque no se tuvieron en cuenta los posibles efectos de la medicación de rescate (morfina de liberación inmediata) ni la posible toma de laxantes.

Pacientes con DCNO de origen musculoesquelético: eficacia y seguridad de fentanilo

No se han identificado ECA en los que se compare fentanilo frente a morfina u otros opioides en pacientes con DCNO.

- **Pacientes con DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de fentanilo**

No se han identificado ECA en los que se compare fentanilo frente a morfina u otros opioides en pacientes con artrosis.

– Pacientes con DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de fentanilo

La evidencia del uso de fentanilo en pacientes con lumbalgia procede del estudio de Allan 2005⁵⁸. Se trata de un ECA abierto de 13 meses de duración en el que se comparó la eficacia y seguridad de fentanilo transdérmico con morfina de liberación controlada. Se incluyeron pacientes que no habían sido tratados previamente con ningún opioide fuerte.

Se dispone también de un análisis secundario del ECA anterior, en el que se intentaron identificar factores predictivos de respuesta y la relación entre el efecto analgésico y otros efectos del tratamiento⁶².

El objetivo principal del estudio fue comparar el alivio del dolor conseguido por cada tratamiento (medido a través de una escala numérica [EN]) y registrar la incidencia de estreñimiento. Ambos tratamientos alcanzaron resultados similares en cuanto al alivio del dolor y el fentanilo transdérmico se asoció a un menor nivel de estreñimiento, pero no se tuvieron en cuenta otros factores que puedan afectar al estreñimiento como la toma de laxantes, la dieta o la toma de otros medicamentos.

Las tasas de abandono por efectos adversos fueron un poco superiores entre los pacientes tratados con fentanilo (37 % versus 31 %). Un 9 % de los pacientes experimentaron reacciones locales en el lugar de aplicación del parche.

La población incluida en este estudio fueron pacientes no tratados previamente con opioides. Sin embargo, tal y como se ha comentado anteriormente, no se recomienda el tratamiento con fentanilo en pacientes naïve debido al riesgo de sobredosis y la propia ficha técnica del producto desaconseja su uso en estas circunstancias.

Además, se hizo un análisis secundario⁶² que tuvo como objetivo identificar posibles factores predictivos de eficacia a largo plazo o bien factores predictivos de respuesta. Tras este análisis, los autores concluyeron que parece no existir un método para predecir qué pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con opioides, antes de empezar el propio tratamiento. El análisis sugiere que la respuesta en el primer mes de un estudio puede orientar sobre quién podrá obtener un beneficio sostenido en el tiempo. Hay que tener en cuenta que solo se incluyeron pacientes con historia de lumbalgia crónica, por lo que los resultados del estudio deben ser verificados en un grupo de población más amplio.

Eficacia y seguridad a largo plazo de fentanilo

Para la evaluación de la eficacia y seguridad de fentanilo a largo plazo únicamente se dispone del ECA de Allan 2005⁵⁸ en pacientes con lumbalgia, cuyos resultados se han comentado en el apartado anterior.



5.3.7. Oxycodona/naloxona

No se han identificado ECA en los que se evalúe la eficacia de oxycodona/naloxona frente a morfina ni otros opioides fuertes. Teniendo en cuenta que la adición de naloxona reduce la incidencia de estreñimiento respecto a oxycodona sola, tampoco se dispone de estudios en los que la combinación se haya comparado con otro opioide y un laxante profiláctico.

Los principales datos de eficacia y seguridad de oxycodona/naloxona en pacientes con DCNO provienen de tres ECA en los que la combinación se ha comparado con placebo y oxycodona de liberación controlada: uno en pacientes con lumbalgia⁶³ y otros dos en pacientes en los que no se especificó el origen del DCNO^{64,65}. Además, se dispone de un análisis conjunto de estos dos estudios anteriores⁶⁶ y de un estudio sobre la fase de extensión abierta de dos de los ECA disponibles⁶⁷.

La asociación de oxycodona/naloxona en estos estudios no ha demostrado tener una eficacia analgésica diferente que la de la oxycodona administrada sola. Lo que sí se ha observado es que la combinación con naloxona produjo una reducción en la incidencia de estreñimiento con respecto a oxycodona sola en pacientes que no estaban en tratamiento con laxantes profilácticos, aunque no existen comparaciones directas respecto a un opioide combinado con un laxante profiláctico, que es la práctica habitual en muchos pacientes tal y como se ha comentado anteriormente.

La duración de los estudios fue de 12 semanas y la evaluación de la eficacia para contrarrestar el estreñimiento producido por oxycodona se limitó a 4 semanas. Si se tiene en cuenta que el estreñimiento es un efecto adverso que no mejora a largo plazo la duración del estudio condiciona la validez externa de los resultados.

Los efectos adversos observados en los estudios fueron parecidos a los descritos para otros fármacos opioides. El perfil de seguridad de oxycodona fue similar tanto sola como combinada con naloxona, aunque se ha observado una menor incidencia de estreñimiento con la combinación respecto a oxycodona sola en pacientes que no utilizaban laxantes profilácticos.

La ausencia de estudios comparativos entre oxycodona/naloxona y la terapia habitual de un opioide junto con un laxante profiláctico no permite extraer conclusiones respecto a la reducción del estreñimiento asociado al tratamiento opioide.

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de oxycodona/naloxona

Se han identificado dos ECA aleatorizados, doble ciego y doble enmascarados, comparativos frente a oxycodona de liberación controlada que han evaluado la eficacia y

seguridad de la combinación para contrarrestar el estreñimiento producido por oxiconona en pacientes con DCNO de moderado a severo^{64,65}.

Los pacientes tratados con oxiconona/naloxona experimentaron una mejora estadística y clínicamente significativa en la puntuación del *Bowel Function Index* (BFI) que valora la facilidad de defecación, la sensación de evacuación incompleta y una valoración personal del estreñimiento y, además, requirieron menos laxantes con respecto a oxiconona de liberación controlada. Aunque el diseño de los estudios planteó la medida de los resultados a 12 semanas, únicamente se dispone de resultados a 4 semanas para ambos. Además, hay que tener en cuenta que en ninguno de los estudios los pacientes consiguieron prescindir del tratamiento con laxantes.

Se ha identificado también un análisis conjunto⁶⁶ de los dos estudios anteriores^{64,65}, cuyo objetivo principal fue demostrar la no inferioridad en cuanto a la eficacia analgésica (a través de la escala de intensidad del dolor) de la combinación oxiconona/naloxona respecto a oxiconona de liberación controlada en pacientes con DCNO. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos, demostrándose de este modo la no inferioridad de la combinación frente a oxiconona de liberación controlada.

Adicionalmente se valoraron los síntomas de estreñimiento mediante el BFI y el porcentaje de pacientes que requirieron laxantes. El tratamiento combinado mejoró significativamente los primeros y supuso menos pacientes que requirieron laxantes en comparación con oxiconona sola (36,5 % versus 59 %).

La incidencia de reacciones adversas fue similar en ambos grupos de tratamiento. Un número similar de pacientes abandonó el tratamiento en el grupo de oxiconona/naloxona y oxiconona sola (6,4 % y 4,8 %, respectivamente). Las reacciones adversas más frecuentes fueron principalmente trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso central e infecciones.

Pacientes con DCNO de origen musculoesquelético: eficacia y seguridad de oxiconona/naloxona

No se han identificado ECA donde se evalúe la eficacia y seguridad de oxiconona/naloxona frente a morfina u otros opioides en pacientes con DCNO de origen musculoesquelético.

– Pacientes con DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de oxiconona/naloxona

No se han identificado ECA donde se evalúe la eficacia y seguridad de oxiconona/naloxona frente a morfina u otros opioides en pacientes con DCNO de origen artrósico.

– Pacientes con DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de oxicodona/naloxona

No se han identificado estudios que evalúen la eficacia y seguridad de oxicodona/naloxona frente a morfina en pacientes con DCNO causado por lumbalgia.

Únicamente se dispone de un único ECA (Vondrackova, 2008⁶³) comparativo frente a placebo y oxicodona de liberación controlada de 12 semanas de duración, que incluyó un total de 463 pacientes. Este estudio tuvo como objetivo principal evaluar la eficacia analgésica de la combinación en pacientes con DCNO de moderado a intenso causado por lumbalgia que habían respondido al tratamiento con oxicodona.

Las diferencias respecto a placebo en la variable principal (tiempo hasta el primer episodio de dolor recurrente, descrito como dolor no controlado durante 2 días consecutivos) fueron significativas tanto en los pacientes tratados con oxicodona/naloxona como en los del brazo de oxicodona de liberación controlada. No se observaron diferencias entre los dos grupos activos en el resultado de la variable principal, ni en el riesgo de dolor recurrente.

Adicionalmente, este estudio evaluó de forma exploratoria en un subgrupo de pacientes el efecto del tratamiento sobre la función intestinal a través de medidas específicas (frecuencia y consistencia de las deposiciones, consumo de laxantes) y de la escala validada BFI. Aunque los autores sugieren una mejora clínicamente relevante en el grupo tratado con oxicodona/naloxona, no existe un análisis estadístico que lo sustente debido al reducido número de pacientes estudiados en este subgrupo y a la ausencia de datos sobre el consumo de laxantes.

De manera global, la incidencia de efectos adversos fue similar y comparable entre los diferentes grupos de tratamiento, así como el perfil de seguridad. Los efectos adversos que mayoritariamente generaron el abandono del tratamiento fueron las náuseas y los mareos.

Eficacia y seguridad a largo plazo de oxicodona/naloxona

Se identificó un estudio no controlado que analizó las fases de extensión de los estudios de Vondrackova⁶³ y Simpson⁶⁴ y que tuvo como objetivo la evaluación de la seguridad a largo plazo de oxicodona/naloxona en el tratamiento del DCNO. También se estudió la eficacia de la combinación en términos de analgesia y mejora de la disfunción intestinal inducida por el uso de opioides en adultos con DCNO⁶⁷. Las fases de extensión, de 1 año de duración, incluyeron 379 y 258 pacientes que habían completado el estudio de Vondrackova y Simpson respectivamente.

La incidencia de reacciones adversas fue similar en las fases de extensión y en los estudios a corto plazo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron estreñimiento, náuseas, dolor de espalda y depresión.

Los resultados observados sugieren una eficacia analgésica y una mejora de la función intestinal de la combinación similar a la de los estudios fase III a corto plazo, pero hay que interpretar con precaución estos resultados, debido a que proceden de estudios en los que la combinación no se ha comparado con oxycodona + laxantes profilácticos.

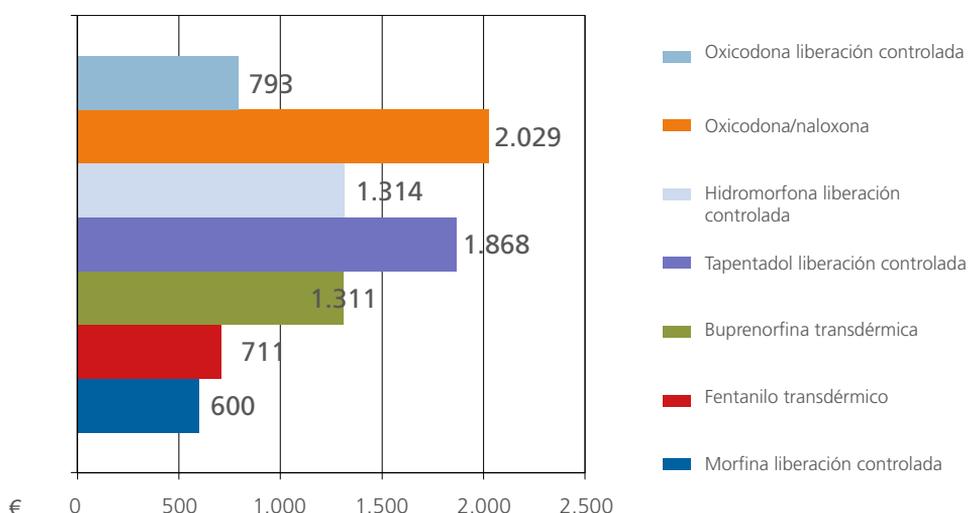
5.3.8. Costes del tratamiento crónico con opioides fuertes

Las comparaciones directas entre los distintos opioides y en concreto frente al comparador de referencia morfina son muy escasas. Con los estudios disponibles, no se puede establecer la superioridad de ninguno de los opioides fuertes en términos de eficacia y seguridad.

No se dispone de ningún estudio que compare los distintos opioides fuertes contemplados en esta guía de atención en términos de coste-efectividad, lo que dificulta la comparación entre los diferentes principios activos en este aspecto.

El gráfico 1 muestra una comparación de los costes directos del tratamiento de los diferentes opioides fuertes (2015).

Gráfico 1. Comparativa del coste del tratamiento por paciente/año de los distintos opioides según la dosis diaria definida por principio activo y vía de administración. PVP IVA según BOT Plus Web®. Se escoge la presentación que más se ajusta a la DDD y de mayor volumen (2015).



El gráfico 1 se ha calculado con los precios a fecha de cierre de la guía (2016). La información no ha sido actualizada.

PUNTOS CLAVE - Eficacia y seguridad de los opioides fuertes en DCNO

- La evidencia que sustenta el uso de los distintos opioides fuertes en pacientes con DCNO es limitada y de mala calidad.
- Morfina y oxicodona son los principios activos más estudiados en los ECA incluidos en las RS con MA.
- Fentanilo transdérmico ha demostrado en estudios abiertos una eficacia comparable a la de morfina en pacientes con DCNO y con lumbalgia. Sin embargo, en lo que refiere a la seguridad existen riesgos asociados a su uso debido a su elevada potencia analgésica.
- No existen estudios comparativos directos entre morfina y buprenorfina, hidromorfona, oxicodona, oxicodona/naloxona ni tapentadol.
- Los resultados obtenidos en los estudios frente a placebo de los diferentes principios activos son parecidos. Se observa un efecto de magnitud media en términos de alivio del dolor y de magnitud pequeña en lo que se refiere a mejora de la funcionalidad.
- Las limitaciones de los estudios disponibles condicionan su validez interna y externa.
- Existe variabilidad entre las poblaciones incluidas tanto dentro de los estudios como entre los realizados con los distintos opioides.
- Las tasas de abandono fueron elevadas siendo los efectos adversos la principal causa de abandono en los pacientes tratados con opioides.
- El perfil de efectos adversos observado es parecido entre los distintos opioides.
- Las características de los estudios disponibles, no permiten establecer la eficacia y seguridad de ninguno de los opioides fuertes en el tratamiento del DCNO.

5.4. Pacientes con DCNO de tipo neuropático

5.4.1. Eficacia y seguridad de los opioides en monoterapia

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor neuropático como aquel dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. Según donde suceda esta lesión (sistema nervioso somatosensorial central o periférico) se habla de dolor neuropático central o periférico, respectivamente⁶⁸.

Algunas de las causas de dolor neuropático central son el ictus, el daño en la médula espinal o la esclerosis múltiple. En cambio, la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino o el dolor neuropático oncológico, son algunos de los ejemplos de dolor neuropático periférico. Por sus múltiples etiologías y

síntomas, así como mecanismos subyacentes, el manejo del dolor neuropático es muy complejo⁶⁹.

La eficacia diferencial de los diferentes fármacos según el dolor neuropático sea central o periférico, sigue siendo una cuestión pendiente de resolver⁷⁰. Así, la evidencia sobre si el dolor neuropático responde diferente a los distintos fármacos según su etiología es escasa y son necesarios más estudios para esclarecerlo⁶⁹. Hasta la fecha esto solo ha sido establecido en el caso de la neuralgia del trigémino⁷¹.

Los resultados obtenidos en los distintos ECA en los que se evalúan tratamientos farmacológicos para el dolor neuropático demuestran que menos de la mitad de los pacientes consiguen un alivio del dolor clínicamente significativo y, además, muchos de los fármacos ocasionan efectos adversos que limitan el tratamiento⁷². La revisión sistemática y metaanálisis de Finnerup 2015⁷³ sobre la farmacoterapia para el dolor neuropático en adultos, concluye que la respuesta inadecuada a los diferentes tratamientos farmacológicos constituye una necesidad no cubierta sustancial en aquellos pacientes con este tipo de dolor y que los modestos resultados de eficacia en los estudios pueden ser debidos a las elevadas respuestas a placebo, los heterogéneos criterios de diagnóstico y un pobre perfil fenotípico.

Las GPC de manejo del DCNO de tipo neuropático sitúan a los opioides como una opción de tratamiento de segunda o tercera línea^{70,72,74,75}. La revisión de Finnerup 2015 citada anteriormente, sitúa a los opioides fuertes en tercera línea de tratamiento fundamentalmente debido al riesgo potencial de abuso, mal uso y la morbilidad relacionada con su uso. Así, los fármacos considerados de primera línea y con indicación aprobada en España para el tratamiento del dolor neuropático incluyen: amitriptilina, gabapentina, duloxetina, pregabalina y carbamazepina (neuralgia del trigémino)^{69,75}. Cuando el tratamiento con alguno de estos fármacos de primera línea no se tolera o no es efectivo se recomienda probar con otro de los considerados de primera línea⁶⁹.

La evidencia del uso de los opioides en el dolor neuropático crónico es muy escasa y proviene de estudios con limitaciones importantes, por lo que su empleo está sujeto a numerosas incertidumbres^{69,70}.

En general se trata de estudios con tamaños de muestra muy pequeños y de muy corta duración. Además, los estudios comparativos directos tanto entre los opioides y otros grupos farmacológicos (ADT, gabapentina, etc.) como de los distintos opioides entre si son muy escasos. En muchos de los ensayos se emplea el uso del número necesario de pacientes a tratar para obtener beneficio en uno de ellos (NNTB). Sin embargo, el uso del NNTB para evaluar comparativamente diferentes tratamientos está sujeto a numerosas limitaciones como la variabilidad en el diseño de los diferentes ensayos o la dicotomización de los resultados, entre otras^{70,75,76}.



Otra alternativa ante la ausencia de estudios comparativos directos es la realización de comparaciones indirectas. Sin embargo, como en el caso del uso del NNTB, estas no están exentas de limitaciones importantes. Por ejemplo, las diferencias en el diseño de los estudios o en las herramientas de medida de los resultados pueden condicionar la validez de una comparación indirecta⁷².

El dolor es un fenómeno multidimensional por lo que el uso de variables unidimensionales para la evaluación de la eficacia de los opioides también supone una limitación a tener en cuenta para muchos de los estudios disponibles⁷⁰.

Dentro de los objetivos secundarios de la RS de Furlan 2011³ estaba el ver si existían diferencias en la eficacia de los opioides según el tipo de DCNO. Se observó que los opioides eran superiores a placebo en términos de alivio del dolor y mejora de la funcionalidad en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, la magnitud del efecto se consideró media para el alivio del dolor y pequeña para la mejora de la funcionalidad. En cambio, no se demostró superioridad de los opioides frente a los ADT, ni los anticonvulsivos.

Recientemente ha sido publicada una RS de ECA con MA donde se evalúa la eficacia y seguridad de los opioides en el DCNO de tipo neuropático (McNicol 2013)⁷⁰ (1++). Paralelamente, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) también publicó en el año 2013 sus recomendaciones para el manejo farmacológico del dolor neuropático donde también posiciona a los opioides para el tratamiento de este tipo de dolor⁶⁹ (1++).

En la RS de ECA con MA de McNicol 2013⁷⁰ se excluyeron ensayos con agonistas parciales, agonistas-antagonistas o con tramadol y tapentadol. Sin embargo, se incluyeron fármacos (metadona, levorfanol, dihidrocodeína) y vías de administración no contempladas en esta guía de atención (por ejemplo endovenosa).

Se incluyeron estudios a corto plazo (una sola dosis) cuyos resultados no se tienen en cuenta y a plazo intermedio (entre 8 días y 12 semanas).

Según los resultados del MA de los estudios a plazo intermedio se observaron diferencias significativas en favor de los opioides en el porcentaje de pacientes que alcanzaba un alivio del dolor de al menos el 33 % (NNTB=4) y también en la proporción de pacientes que conseguía un alivio del dolor de como mínimo el 50 % (NNTB=5,9). No se demostraron mejoras en los aspectos emocionales y de funcionalidad.

Solo en tres de los 14 ECA incluidos se analizaba un opioide frente a un comparador activo y solo se evidenciaron diferencias significativas en un estudio que se compara-

ba morfina con mexiletina (fármaco no comercializado en España e indicado para el tratamiento de las arritmias ventriculares por la *Food and Drug Administration*).

Los efectos adversos en los pacientes tratados con opioides fueron frecuentes y en general leves o moderados. Los más comunes fueron los habitualmente relacionados con los opioides (estreñimiento, confusión, náuseas, mareos y vómitos).

El porcentaje de abandonos por efectos adversos no fue excesivamente alto (13 % en el grupo tratado con opioides). Sin embargo, la mayoría de los estudios tenían una duración inferior a 8 semanas y ninguno de ellos de más de 12 semanas, por consiguiente, habría que tener en cuenta que en tratamientos crónicos las tasas de abandono por efectos adversos podrían ser superiores. No se evaluaron posibles conductas de abuso.

Así, se trata de estudios con tamaños de muestra pequeños, de corta duración, con distintos diseños y con un manejo metodológico de los abandonos potencialmente inadecuado. Todo esto conlleva un riesgo de sobreestimación del efecto que hay que tener en cuenta. Los autores concluyen que son necesarios más ECA de mayor calidad para estimar, sin riesgo de sesgo, la eficacia y seguridad de los opioides en el dolor neuropático crónico, así como sus efectos en la calidad de vida, más allá del alivio del dolor.

La GPC del NICE⁶⁹ está dirigida al manejo del dolor neuropático en la atención sanitaria no especializada. Para su elaboración realizaron una RS con MA y con MA en red. Los MA en red permitieron hacer estimaciones indirectas del efecto de cada tratamiento en relación con los demás. Para evaluar la calidad de los ECA incluidos para cada variable evaluada, los autores aplicaron la metodología GRADE modificada para metaanálisis en red.

Consideran que, de manera global, es decir, para el conjunto de tratamientos evaluados (algunos de ellos sin indicación aprobada para el tratamiento del dolor neuropático) la calidad de la evidencia fue baja o muy baja.

Se consideraron como variables principales la mejora global a diferentes tiempos (28, 56 y 84 días) y la mejora diaria en las funciones físicas y emocionales reportadas por el paciente. También se consideró el abandono del tratamiento por efectos adversos como otra de las variables principales.

La variable principal de mejora global a 28 días solo se pudo analizar con tramadol. En el MA en red se demostró superioridad respecto a placebo, pero con un intervalo de confianza muy amplio, es decir con una variabilidad muy elevada. No se vieron



diferencias significativas con el resto de comparadores (extracto cannabis sativa, levotiracetam y pregabalina).

No se incluyeron estudios con opioides en los MA y MA en red para la variable principal mejora global medida a los 56 días y a los 84 días porque los ECA tenían una duración inferior o bien no se recogía la variable principal. Además, se hizo un MA con la variable alteraciones del sueño, pero no se incluyó ningún ECA con opioides.

Respecto al riesgo de abandono por efectos adversos, se hizo un MA en red a partir de 91 ECA, de los cuales siete evaluaban opioides (tramadol, morfina, oxicodona). Tramadol y la combinación de oxicodona con gabapentina presentaron un riesgo de abandono superior a placebo, pero no mostraron diferencias con los comparadores activos.

Dentro de las variables secundarias analizadas se encontraba la proporción de pacientes que alcanza un alivio del dolor de como mínimo el 30 % o el 50 % en diferentes tiempos (28, 56 y 84 días).

En el MA en red para evaluar el alivio de al menos el 30 % del dolor a los 28 días, se incluyó un ECA con tramadol que no evidenció diferencias significativas ni frente a placebo ni a comparadores activos (gabapentina, cannabis sativa, levotiracetam, pregabalina, capsaicina). Respecto a la proporción de pacientes que consigue un alivio del dolor de como mínimo el 50 % a los 28 días, también se realizó un MA en red que incluyó dos ECA con opioides (morfina y tramadol). No se vieron diferencias estadísticamente significativas de ninguno de ellos con ninguno de los comparadores, ni siquiera placebo. Los MA en red para la proporción de pacientes con alivio mínimo del 30 % o del 50 % a los 56 y 84 días no incluyeron ECA con opioides.

A partir del análisis de los resultados, los autores concluyen que morfina y tramadol han demostrado superioridad a placebo en el tratamiento del dolor neuropático, pero, a pesar de ello, consideran que la evidencia del empleo de estos fármacos en este tipo de dolor es escasa y de mala calidad y por consiguiente que su eficacia y seguridad no han sido establecidas. Además, consideran que la evidencia para otros opioides inicialmente contemplados (codeína con paracetamol, buprenorfina, oxicodona, oxicodona con naloxona, fentanilo y tapentadol) es tan inconsistente e incierta que no permite ningún posicionamiento.

Así, el NICE recomienda que tramadol solo debiera usarse para el tratamiento del dolor neuropático como analgésico de rescate en situaciones agudas o tras el fallo de los fármacos de primera línea mientras se espera la derivación a servicios especializa-

dos en el manejo del dolor. Mientras que, con respecto a morfina, consideran que solo debería contemplarse su uso en el tratamiento del dolor neuropático por especialistas en el tratamiento del dolor.

Además, de las RS de McNicol 2013⁷⁰ y la RS del NICE⁶⁹ se identificó una RS donde se evaluaba la eficacia y seguridad de tramadol en el dolor neuropático (Duehmke 2009⁷¹)(1++). Se incluyeron siete ECA, en cinco de ellos se comparaba tramadol frente a placebo y, en los otros dos, se evaluaba su eficacia y seguridad respecto a clomipramina en uno y a morfina en el otro.

En el ECA con clomipramina (Gobel 1995) no se observaron diferencias entre ambos fármacos. Sin embargo, se trata de un ensayo con limitaciones importantes, por lo que sus resultados no son extrapolables. Era un estudio abierto, con un tamaño de muestra muy pequeño y además con una tasa de abandono muy elevada. El ECA de tramadol comparado con morfina (Leppert 2001) era en pacientes con dolor crónico oncológico y solo algunos de los pacientes tenían dolor tipo neuropático, además tampoco se especifica cuántos ni se analiza este subgrupo por separado.

De los cinco ECA en los que se comparaba tramadol frente a placebo, solo se incluyeron tres en el MA debido a las diferencias metodológicas entre los estudios. El MA demostró superioridad de tramadol para la variable principal que era la proporción de pacientes que alcanzaba un alivio del dolor de como mínimo el 50 % y un NNTB de 3,8. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de un MA con pocos pacientes, donde se incluyen ensayos con diferentes diseños y con diferentes instrumentos para la medida de la eficacia. Además, en dos de ellos hubo que transformar los resultados a la variable principal dicotómica utilizada en la RS.

El NNTB obtenido para tramadol en esta RS es similar al NNTB obtenido para otros fármacos en otros estudios⁷¹. Sin embargo, hay que tener en cuenta las limitaciones metodológicas de muchos de los ensayos y las propias limitaciones del uso del NNTB como herramienta comparativa, por la falta de estudios *head to head*, comentadas anteriormente.

Los efectos adversos en los pacientes tratados con tramadol fueron frecuentes (náuseas, vómitos, confusión) y además se hizo un MA con dos ECA para evaluar el riesgo de abandono por efectos adversos y se obtuvo un número necesario para dañar (NNTH) de 7,7.

No se identificaron ECA comparativos directos donde se analizara la eficacia y seguridad de distintos opioides entre sí en el DCNO de tipo neuropático.



PUNTOS CLAVE - Eficacia y seguridad de los opioides en monoterapia en el tratamiento del dolor neuropático

- Las GPC de manejo del dolor neuropático sitúan a los opioides como una opción de segunda o tercera línea.
- Antes de instaurar un fármaco opioide para el manejo del dolor neuropático, las GPC recomiendan plantear el tratamiento con las distintas alternativas terapéuticas consideradas de primera elección (antidepresivos tricíclicos, especialmente amitriptilina, gabapentina y pregabalina).
- La evidencia del uso de opioides en el dolor neuropático es muy escasa y proviene de estudios con limitaciones importantes.
- No existen estudios comparativos directos entre los opioides y los fármacos considerados de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático ni entre los distintos opioides.
- Los estudios disponibles han demostrado superioridad frente a placebo principalmente en términos de alivio del dolor, aunque con una magnitud del efecto pequeña o mediana.
- A pesar de que la mayoría de los estudios son de corta duración (menos de 3 meses) los efectos adversos son frecuentes.
- Son necesarios más ECA y de mayor calidad para estimar sin riesgo de sesgos, la eficacia y seguridad de los opioides en el dolor neuropático.

5.4.2. Pacientes con DCNO de tipo neuropático: eficacia y seguridad de los opioides añadidos a los fármacos de primera línea

Tal como se ha comentado anteriormente, en general, la eficacia de los fármacos utilizados para el tratamiento del DCNO de tipo neuropático es limitada y a menudo presenta efectos adversos (dosis dependientes). Por este motivo la combinación de diferentes tratamientos se ha planteado como una posible estrategia en el manejo de esta patología, tanto para mejorar la eficacia como para reducir los efectos adversos.

En realidad, la prescripción de tratamiento combinado para el manejo del dolor neuropático es relativamente común en la práctica clínica habitual^{69,76,77}. Sin embargo, no existe evidencia suficiente y de calidad que demuestre la eficacia, tolerabilidad y coste-eficacia de las diferentes combinaciones de fármacos respecto a la monoterapia⁷⁰.

Algunos autores, en cambio, consideran que el uso de la terapia combinada, incluso con tres fármacos distintos, se podría considerar como una opción de tratamiento en aquellos pacientes con dolor neuropático refractario⁷⁵.

En la RS de Chaparro 2012⁷⁷ (1++) se evaluó la eficacia y seguridad de las terapias combinadas en el manejo del dolor neuropático. La RS incluía ocho ECA en los que se

evaluaba la eficacia y seguridad de una combinación que incluía un fármaco opioide (Caraceni 2004, Mercadante 2002, McLane 2003, Freeman 2007, Gilron 2005, Hanna 2008, Zin 2010 y Khoromi 2007).

La población incluida en los ECA de Caraceni 2004 y Mercadante 2002 eran pacientes con dolor neuropático oncológico y no evaluaban la variable principal del MA de la RS. El ensayo de Freeman 2007 era frente a placebo y el de McLane evaluaba la combinación de morfina con una molécula no comercializada. Por lo que de aquí en adelante solo se mencionarán los resultados de los ECA de Gilron 2005⁷⁸, Hanna 2008⁷⁹, Zin 2010⁸⁰ y Khoromi 2007⁸¹.

En el ensayo de Gilron 2005⁷⁸ (1+) se evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de gabapentina con morfina respecto morfina y gabapentina en monoterapia en pacientes con dolor neuropático durante 5 semanas en 57 pacientes. La variable principal fue la medida de la intensidad del dolor diaria durante los 7 días en que los pacientes tomaban la máxima dosis tolerada.

A pesar de que las diferencias en la variable principal fueron estadísticamente significativas a favor de la combinación de morfina y gabapentina, la diferencia observada fue inferior a dos puntos, por lo que estas diferencias no se podrían considerar relevantes clínicamente^{7,9}. Además, las diferencias respecto al nivel basal de dolor tampoco fueron significativas con ninguno de los tratamientos, sin embargo y según los autores, esto podría ser debido a un poder estadístico insuficiente. Los cambios observados en algunos aspectos relacionados con la calidad de vida no fueron concluyentes.

La tasa de abandono fue del 28 % pero no se especifican las causas. La incidencia de estreñimiento y de sequedad de boca fue superior con el tratamiento combinado. Las dosis máximas toleradas de gabapentina y morfina fueron significativamente inferiores en la combinación respecto a la monoterapia.

No se evaluó el posible efecto de la medicación concomitante durante el estudio (ADT, AINE, paracetamol, etc.).

El ensayo de Hanna 2008⁷⁹ (1++) evaluó el efecto de la adición de oxicodona de liberación controlada a pacientes con neuropatía diabética con dolor moderado o severo a pesar del tratamiento con gabapentina a dosis máximas toleradas.

El análisis de los resultados de alivio del dolor a lo largo de todo el tratamiento de acuerdo con la escala *Box Scale* -11 (BS-11) demostraron superioridad significativa de la combinación gabapentina/oxicodona con respecto a gabapentina/placebo. En el grupo tratado con oxicodona se produjo una reducción media de 2,1 en la escala BS-11; respecto a la reducción media de 1,5 puntos en el grupo placebo.



Los pacientes del brazo tratado con oxicodona requirieron un número de dosis de medicación de rescate estadísticamente inferior, pero esta diferencia solo supone aproximadamente medio comprimido de paracetamol al día, es decir, 500 mg. Las diferencias en el número de noches en las que se producían alteraciones del sueño fueron estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con oxicodona/gabapentina, pero no hubo diferencias en la calidad global del sueño.

Uno de los principales factores a tener en cuenta para la interpretación de los resultados de este estudio, es el hecho de que para el análisis de los resultados se reemplazaron las pérdidas con los datos de la escala BS-11, medicación de rescate y alteraciones del sueño de la última observación registrada, lo que supone un riesgo importante de sobrestimación del efecto. Además, también hay que tener en cuenta que en ambos brazos había pacientes que estaban en tratamiento concomitante con amitriptilina.

La aparición de efectos adversos fue más frecuente en el grupo de oxicodona, así como la tasa de abandono por reacciones adversas. Estreñimiento, náuseas, astenia, vértigo y somnolencia fueron algunos de los efectos adversos que aparecieron con mayor frecuencia.

A partir de los resultados del ensayo de Gilron 2005⁷⁸ y del de Hanna 2008⁷⁹ se realizó un MA en la RS de Chaparro 2012⁷⁷. La combinación de un opioide con gabapentina demostró superioridad significativa, aunque de magnitud moderada respecto a gabapentina sola.

Sin embargo, existían diferencias importantes entre estos dos ensayos que podrían suponer sesgos en la estimación de los resultados como la evaluación de distintos opioides y diseños de los estudios diferentes.

A pesar de que con la combinación de gabapentina y un opioide se observó un efecto ligeramente superior, también se evidenció que la frecuencia de abandono por efectos adversos era estadísticamente superior con la combinación que con gabapentina sola.

El ensayo de Zin 2010⁸⁰ evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de pregabalina junto con oxicodona a dosis bajas (10 mg/día) o placebo durante 5 semanas, respecto a pregabalina sola en pacientes con neuralgia postherpética o neuropatía diabética.

La variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes que alcanzaba una disminución del dolor de como mínimo 2 puntos en una EVN de 10 puntos y una intensidad inferior a 4 puntos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con oxicodona y el tratado con placebo. De hecho, la

respuesta fue superior en los pacientes tratados con pregabalina/placebo que en los del brazo pregabalina/oxicodona. Tampoco se observaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos. De acuerdo con los resultados de este ensayo, la adición de oxicodona a dosis bajas no supone un mayor beneficio al tratamiento con pregabalina en monoterapia.

El ensayo de Khoromi 2007⁸¹ (1+) evaluó la eficacia y seguridad de la combinación de nortriptilina con morfina de liberación controlada respecto a morfina sola, a nortriptilina sola y controlada con placebo activo (benzotropina) en pacientes con ciática crónica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en ninguno de los brazos en la variable principal (alivio del dolor en la pierna durante las 2 semanas de tratamiento de mantenimiento). Tampoco se observaron diferencias significativas entre tratamientos en la variable secundaria de alivio global del dolor (pierna y espalda) como mínimo moderado. Tampoco fueron significativas las diferencias en calidad de vida según el cuestionario SF-36 excepto para la subsescala de aspecto emocional. Más de la mitad de los pacientes reportó algún efecto adverso en todos los grupos de tratamiento, siendo el estreñimiento, la sequedad de boca, la confusión y la astenia los más frecuentes.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de un estudio con limitaciones importantes como el pequeño tamaño de la muestra o una elevada tasa de abandono. Se permitía la toma de paracetamol o antiinflamatorios como medicación de rescate, pero no se reportan las diferencias en la toma de estos medicamentos según los distintos brazos. Además, también hay que tener presente que nortriptilina es un ADT sin indicación aprobada para el tratamiento del dolor neuropático.

En conclusión, los estudios que evalúan el efecto de añadir un opioide al tratamiento de primera línea en el DCNO de tipo neuropático son estudios con pocos pacientes, de corta duración (máximo 12 semanas) y con elevadas tasas de abandono, pudiendo contribuir todos estos factores a un sesgo por sobreestimación del efecto. Además, la escasez de estudios para cada clase de combinación de fármacos estudiados, impide el establecimiento de conclusiones en relación con cualquier combinación⁷⁷.



PUNTOS CLAVE - Eficacia y seguridad de los opioides añadidos a los fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático

- El manejo del dolor neuropático es muy complejo y la eficacia de los tratamientos disponibles es limitada. La combinación de fármacos se ha planteado como una posible alternativa.
- Existen muy pocos ECA en los que se haya evaluado la eficacia y seguridad de un opioide añadido a los fármacos de primera línea, respecto a estos en monoterapia.
- Los ECA disponibles incluyen pocos pacientes, son de corta duración y con limitaciones que conllevan un riesgo importante de sobreestimación del efecto.
- Además de ser escasos, los estudios de los que se dispone presentan diferencias metodológicas importantes entre ellos que dificultan la comparación de sus resultados.
- Aunque la combinación de un opioide con un fármaco de primera línea (antidepresivos tricíclicos, especialmente la amitriptilina como tratamiento de primera elección, gabapentina y pregabalina) se ha asociado a un mayor alivio del dolor, las mejoras están al límite de la relevancia clínica.
- En los estudios disponibles, en la adición de un opioide a los fármacos de primera línea se ha visto que aumenta la incidencia de reacciones adversas y las tasas de abandono por efectos indeseables.

6. Manejo de los opioides en el dolor crónico no oncológico

6.1. ¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con un fármaco opioide en pacientes con DCNO?

Las GPC que abordan el manejo de la artrosis y la lumbalgia recomiendan, junto con medidas no farmacológicas, el tratamiento analgésico con paracetamol como fármaco de primera línea cuando el dolor es leve^{82,83}.

Cuando la analgesia con paracetamol es insuficiente se puede plantear añadir un AINE, manteniendo o no en función de las necesidades del paciente el paracetamol^{82,83}.

Si el dolor persiste, antes de plantear el cambio de escalón analgésico hay que asegurar que el tratamiento con paracetamol y/o AINE esté optimizado en función de las necesidades del paciente. Es decir, que se empleen las dosis adecuadas y durante el tiempo necesario, evaluar la adherencia al tratamiento, etc. No existe consenso sobre el tiempo que debe tratarse a un paciente con un AINE antes de pasar al siguiente escalón analgésico.

Sin embargo, si a pesar de estas medidas el dolor se mantiene con una intensidad moderada se puede plantear la evolución al segundo nivel de la escalera analgésica de la OMS e iniciar el tratamiento con un opioide débil^{82,83}.

En aquellos pacientes con DCNO leve o moderado ya tratados con paracetamol y en los que los AINE estén contraindicados o que tengan un mayor riesgo de efectos adversos, se deberá plantear iniciar un opioide débil como opción de tratamiento. Así, en los pacientes con insuficiencia renal, con elevado riesgo cardiovascular o de edad avanzada, se recomienda tramadol como terapia opioide de elección^{7,82-86}.

6.2. ¿Qué se debe hacer antes de iniciar tratamiento con un opioide? ¿Cómo se realiza la titulación de la dosis con un opioide y cuál es la formulación de elección?

Antes de iniciar el tratamiento con un fármaco opioide se debe hacer una evaluación integral del paciente. De esta forma, en primer lugar hay que determinar la causa y el tipo de dolor así como la intensidad y las limitaciones funcionales que provocan en el paciente^{6,7}. Además, hay que informar al paciente sobre el tratamiento y evaluar los procesos previos frente al dolor y la respuesta a ellos (véase apartado 6.2.1.).

Una vez se determine la causa y el tipo de dolor y se establezca la necesidad de iniciar el tratamiento con un fármaco opioide, se debería evaluar el riesgo potencial de abuso o dependencia a opioides fuertes del paciente. Para dicha evaluación se recomienda revisar si el paciente tiene antecedentes de abuso de alcohol, drogas o sustancias estimulantes, así como problemas de salud mental^{4,7,9,15}. Además, existen algunas herramientas que permiten cuantificar el riesgo de abuso, aunque la mayoría de ellas no han sido validadas ni tampoco se han comparado.

Una de las herramientas utilizadas para valorar el riesgo de adicción es la *Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain* (SOAPP). Es un cuestionario rápido que incluye diferentes ítems y que permite clasificar a los pacientes como de alto o bajo riesgo potencial de abuso en función de la puntuación obtenida⁶.

6.2.1. Titulación inicial de la dosis y formulación de elección

A la hora de determinar la dosis óptima de los fármacos opioides, se considera que la mejor estrategia es la individualización de la dosificación, siendo la dosis óptima la dosis mínima efectiva^{7,9,15}.

Para alcanzar la dosis óptima se debe iniciar un periodo de titulación paulatina de la dosis durante el cual se requiere una evaluación frecuente del paciente (cada 2 o 3 semanas). Se ha visto que esta titulación gradual permite evitar dosis más altas de las necesarias y mejora la tolerabilidad^{6,7,9,15}. Los incrementos de dosis no deben superar los 5-10 mg equivalentes de morfina a la semana (véase tabla 9). Se considera importante recordar que el contenido de la tabla 9 es orientativo, que no existe una dosis equivalente asegurada y que se debe individualizar cada caso.

Tabla 9. Equivalencias entre morfina y otros analgésicos opioides

Principio activo, vía de administración	Dosis/24 h	Equivalente a morfina oral/24 h	Ratio de conversión principio activo: morfina
Codeína, oral	240 mg	24 mg	10:1
Tramadol, oral	400 mg	40 mg	10:1
Oxicodona, oral	100 mg	150-200 mg	1:1,5-2,0
Tapentadol*, oral	100 mg	40 mg	2,5:1
Hidromorfona, oral	1 mg	5-10 mg	1:5-10
Buprenorfina, transdérmica	10 µg/h	15 mg	1:60
Fentanilo, transdérmico	25 µg/h	90 mg	1:150

Adaptado de Gupta *et al.*⁹². *Según Torres⁹⁵.

Aunque la titulación puede realizarse tanto con las formulaciones de liberación controlada como con las de liberación inmediata, habitualmente se realiza con estas últimas^{6,7,9,15}.

No se han demostrado diferencias en términos de eficacia ni seguridad entre las formulaciones orales de liberación inmediata y las de liberación controlada².

Una vez alcanzada la dosis óptima habrá que escoger la formulación que más se adecue a las necesidades del paciente^{6,7,15,84}.

En el caso de fentanilo, las formulaciones transdérmicas se presentan como una alternativa al tratamiento oral para el DCNO estable y, de manera especial, en aquellos pacientes con dificultades para deglutir. Debido a la potencia de fentanilo, se recomienda precaución si se emplea esta forma farmacéutica (el uso de los parches de fentanilo se ha asociado con numerosos casos de muerte por sobredosificación en todo el mundo^{6,7,9,87}).

A continuación, en la tabla 10, se describen las dosis iniciales recomendadas para los distintos opioides y las de titulación. En algunos casos, como en pacientes con edad avanzada, pueden ser necesarias dosis iniciales más bajas y/o incrementar el tiempo entre los aumentos de dosis.



Tabla 10. Criterios de titulación de dosis

Opioide	Dosis inicial	Tiempo mínimo para incremento de dosis	Incremento de dosis recomendado
Formulaciones de liberación inmediata			
Codeína (sola o asociada a paracetamol)	15-30 mg/6 h sp	7 días	15-30 mg/día hasta un máximo de 240 mg/día
Tramadol	50-100 mg/6-8 h sp	7 días	50-100 mg cada 6-8 h hasta una dosis máxima de 400 mg/día
Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg	1 comp./ 4-6 h hasta 4 comp./día	7 días	1-2 comp. cada 4-6 h hasta una dosis máxima de 8 comp./día
Morfina	5-10 mg/4 h sp Máximo 40 mg/día	7 días	5-10 mg/día
Oxicodona	5-10 mg/6 h sp Máximo 30 mg/día	7 días	5 mg/día
Tapentadol	50 mg/4-6 h Máximo 700 mg	ND	ND
Fentanilo	Según forma farmacéutica. Consultar la ficha técnica del producto.		
Formulaciones de liberación controlada			
Tramadol	Formulaciones cada 12 h: 50-100 mg/12 h Formulaciones cada 24 h: 150 mg/24 h	ND 7 días	Hasta una dosis máxima de 400 mg/día
Morfina	10-30 mg/12 h	Mínimo 2 días, recomendado 14 días	5-10 mg/día
Oxicodona	10 mg/12 h Máximo 30 mg/día	Mínimo 2 días, recomendado 14 días	10 mg/día
Oxicodona/naloxona*	10 mg (oxicodona)/12 h	ND	ND
Hidromorfona*	Formulaciones diarias: 4-8 mg/24 h Formulaciones c/12 h: 2-4 mg/12 h	ND	Jurnista® 4-8 mg/día Palladone® ND
Buprenorfina*	Dosis inicial según analgesia previa (véase tabla 4)	ND	ND
Tapentadol*	50 mg/12 h	3 días	50 mg/12 h
Fentanilo	12,5 mcg/h	6 días	12,5-25 mcg hasta un máximo de 300 mcg/h

sp: según precise, comp.: comprimido, ND: no disponible.

*Fuente: ficha técnica del producto.

Adaptado de *Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for CNCP*.

6.3. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos de los opioides en los pacientes con DCNO? ¿Cuál es la pauta de monitorización clínica más razonable?

No se han identificado recomendaciones específicas de monitorización del tratamiento en función de la potencia opioide (débiles o fuertes).

Antes de iniciar el tratamiento opioide es esencial establecer los objetivos de la terapia en relación con el alivio del dolor y la mejora de la funcionalidad. Además, hay que asegurarse de que se consiguen con una buena tolerabilidad.

Así, para la evaluación de la eficacia del tratamiento deben emplearse herramientas para la medida de la intensidad del dolor, la funcionalidad y la calidad de vida. Respecto a la intensidad del dolor se suelen emplear escalas numéricas visuales, normalmente de 0 a 10 puntos. Para medir los cambios en la funcionalidad se puede preguntar al paciente sobre el trabajo, las actividades domésticas, el humor, la capacidad de caminar, la calidad del sueño o las actividades de ocio. También existen herramientas validadas como el *Brief Pain Inventory* o el índice de discapacidad de *Owestry*^{7,9}. Para la evaluación de la calidad de vida se dispone de herramientas como el cuestionario *Short-Form McGill Pain Questionnaire* con diferentes versiones en función de las preguntas que incluya (SF-8, 12, 18 y 36) o el EuroQol.

Se define una reducción de al menos un 30 % en la intensidad del dolor como clínicamente significativa. Así, de manera general, se puede considerar que el tratamiento es efectivo con una reducción de alrededor del 30 % desde el basal o una reducción de al menos 2 o 3 puntos en una escala de 0 a 10 puntos. Este objetivo se debe plantear conseguir en un periodo de tiempo de 3 meses (habiéndose realizado los ajustes requeridos)^{2,7}. Respecto a la funcionalidad, una mejora del 30 % también es el punto de corte para establecer que se ha alcanzado un beneficio clínicamente significativo^{88,89}.

Al inicio del tratamiento opioide se recomienda hacer visitas de seguimiento frecuentes (por ejemplo quincenales o mensuales)^{7,15}. Sin embargo, la frecuencia no está claramente definida y vendrá condicionada por diversos factores como las características del paciente o el tipo de opioide, entre otros.

El periodo de titulación finaliza cuando se alcanza la dosis óptima o bien cuando se considera que el tratamiento ha fallado. Cuando el grado de analgesia alcanzado es insuficiente tras dos o tres aumentos de dosis, si aparecen efectos adversos inaceptables o cuando existen indicios de abuso, se debería considerar que la terapia opioide ha fallado⁷.

Si tras el inicio de la terapia se decide mantener el tratamiento opioide de forma crónica, porque se considera que está siendo eficaz y bien tolerado, habrá que plantear una monitorización del tratamiento a largo plazo. Sobre la periodicidad de las visitas se recomienda establecer las mismas como mínimo cada 3 meses (tiempo máximo para renovación de la prescripción de opioides).

En el seguimiento crónico de la terapia opioide habrá que comprobar que se mantiene la eficacia (medida de la intensidad del dolor, mejora de la funcionalidad, alcance de los objetivos) considerándose, del mismo modo que al inicio del tratamiento, que es necesario alcanzar como mínimo una mejora de alrededor del 30 %⁷.

Además de procurar la eficacia del tratamiento, la evaluación de los posibles efectos adversos tanto a corto como a largo plazo es una condición imprescindible en la monitorización de la terapia opioide en el DCNO. Algunos de los efectos adversos más frecuentes asociados a los opioides son estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, confusión, sequedad de boca, prurito, etc. También habrá que detectar la posible aparición de efectos adversos más graves como la depresión respiratoria.

Algunos de los efectos adversos asociados al tratamiento opioide a largo plazo son tolerancia, hiperalgesia, apnea central del sueño o disfunciones neuroendocrinas. Estas últimas normalmente se manifiestan en forma de déficits androgénicos en los hombres (reducción de los niveles de testosterona, disfunción eréctil, disminución de libido, etc.) y con reducciones en los niveles de LH y FSH en mujeres lo que disminuye los niveles de estrógenos e incrementa la prolactina produciendo mayor osteoporosis, oligomenorrea y galactorrea. Además, también es recomendable observar la aparición y el posible desarrollo de conductas de mal uso o abuso^{2,15,90}.

La evaluación de la adherencia al tratamiento es otra herramienta necesaria para la monitorización del tratamiento con opioides. Además de ser útil para evaluar la eficacia puede resultar esencial para detectar posibles conductas de mal uso o abuso de los opioides. La colaboración entre médico, farmacéutico y enfermería es otra estrategia que puede ser de utilidad para la detección de estas conductas y para la monitorización del tratamiento con opioides en general. El farmacéutico, por su contacto directo y frecuente con el paciente, puede detectar fácilmente posibles problemas relacionados con el tratamiento opioide^{2,9}.

6.4. ¿Cómo se manejan las complicaciones y los efectos adversos generados por los fármacos opioides?

Las reacciones adversas a los fármacos opioides son frecuentes y en numerosas ocasiones suponen el abandono del tratamiento. Sin embargo, existen varias medidas que permiten mejorar la tolerabilidad al tratamiento^{2,7,12,15,85,91}.

Además de la titulación inicial de la dosis (apartado 6.2.1.), cabe valorar la necesidad de un ajuste de dosis de los opioides a lo largo de todo el tratamiento. Esta es una de las principales estrategias para conseguir un equilibrio en la relación beneficio-riesgo. Así, la disminución de la dosis prescrita es una de las medidas a tener en cuenta para el manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento con opioides^{2,4,6,7,12,15}.

Los efectos adversos más frecuentes asociados al tratamiento con opioides son estreñimiento, náuseas, vómitos, somnolencia, confusión, mareos, vértigo, sequedad de piel o prurito, entre otros^{7,9,15}. La mayoría de estos efectos adversos mejoran tras los primeros días de tratamiento o con ajustes de dosis^{2,9,15}.

En caso de aparición de náuseas o vómitos se deben usar antieméticos. Además, en aquellos pacientes con mayor susceptibilidad de padecer estos efectos adversos se puede considerar la administración profiláctica de antieméticos al inicio del tratamiento^{15,85,91,92}.

A diferencia de otros efectos adversos, el estreñimiento no suele desaparecer a lo largo del tratamiento, pudiendo convertirse en un factor limitante para su uso. Aun así, se trata de un efecto adverso manejable en la mayoría de casos. Al inicio del tratamiento se debe recomendar el aumento de la ingesta hídrica y de fibra y, además, cuando sea necesario habrá que prescribir un laxante. En aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer estreñimiento, debería contemplarse la introducción del laxante de manera profiláctica. Algunos ejemplos serían pacientes de edad avanzada, aquellos con antecedentes de estreñimiento, pacientes tratados con otros fármacos que lo puedan ocasionar así como aquellos que padezcan otras patologías que cursen con estreñimiento^{2,9,15,85,92,93}.

Respecto al tipo de laxante, en general se recomienda un laxante osmótico o en caso que no sea eficaz añadir un laxante estimulante o ambos conjuntamente, aunque se pueden emplear otros regímenes según las características del paciente^{2,85}. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de antagonistas de los opioides para la prevención o el tratamiento del estreñimiento asociado a su uso².

No existen recomendaciones específicas para el manejo de efectos adversos relacionados con el SNC como la confusión, las alteraciones visuales, los mareos o la sedación. Si estos efectos no ceden tras los primeros días, algunas de las medidas más efectivas son la reducción de dosis, espaciar los incrementos de esta o incluso plantear la rotación de opioide¹⁵.

No utilizar dosis iniciales muy altas, no realizar titulaciones de dosis demasiado rápidas o evitar en la medida de lo posible el uso concomitante con otros fármacos de presio-

res del SNC, como las benzodiazepinas, son algunas de las estrategias para prevenir la aparición de algunos de los efectos adversos más graves asociados con los opioides como la depresión respiratoria o que pueden incluso causar la muerte. En este sentido, hay que tener especial precaución en aquellos pacientes más susceptibles como los pacientes con apnea del sueño u otras patologías respiratorias^{2,9}.

Las endocrinopatías, que normalmente se manifiestan en forma de déficits androgénicos, suelen desaparecer tras la suspensión del opioide. En ocasiones puede ser necesario iniciar suplementación hormonal^{2,9,92}. De esta manera se recomienda llevar a cabo una vigilancia específica de este tipo de reacciones adversas, así como de otras que aparecen con el tratamiento de opioides a largo plazo.

El uso de opioides a largo plazo (más de 3 meses) se ha asociado con la aparición de síntomas relacionados con síndrome de abstinencia, tras la suspensión brusca del tratamiento. Algunos de los síntomas asociados al síndrome de abstinencia a opioides son náuseas, diarrea, dolor muscular, mioclonias, ansiedad o insomnio, entre otros. La suspensión paulatina de la dosis es una estrategia útil para evitar la aparición del síndrome de abstinencia^{2,9}.

6.5. ¿Qué hacer en caso de intolerancia?

Cuando el tratamiento con opioides esté siendo eficaz pero los efectos adversos condicionen la continuidad de la terapia, se deberá valorar de forma individualizada cuál es la estrategia más adecuada a seguir.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, la reducción de dosis es una de las medidas recomendadas en los casos en los que aparezca intolerancia al tratamiento y así intentar mantener una correcta relación beneficio-riesgo.

En pacientes en tratamiento con tramadol en los que la terapia está siendo eficaz, pero existen problemas de intolerancia, no se recomienda el cambio a codeína ni a un opioide fuerte. Tal y como se ha comentado, en estos casos las medidas a tomar deberían individualizarse (reducción de dosis, añadir o aumentar la dosis de otros analgésicos como AINE o paracetamol).

En aquellos pacientes en los que el tratamiento con un opioide fuerte es eficaz pero los efectos adversos a pesar de las medidas recomendadas no son tolerables, se puede plantear el cambio o rotación a otro opioide fuerte^{7,15}.

La rotación de opioides se ha asociado con numerosos casos de sobredosis^{2,94}. Una de las causas asociadas con estos eventos es la falta de uniformidad en las tablas de

conversión de opioides². En la tabla 9 se muestran las equivalencias entre morfina y analgésicos opioides.

Una de las estrategias para minimizar los riesgos asociados con la rotación de opioides es que la dosis inicial del nuevo fármaco no exceda el 50 % de la dosis del fármaco previo si esta era alta (superior a 75 mg equivalentes de morfina) o que no exceda el 60-75 % de la dosis previa si esta era moderada o baja (inferior a 75 mg equivalentes de morfina).

6.6. ¿Qué hacer si existe control inadecuado del dolor a pesar del empleo de opioides?

Si tras la instauración del tratamiento con un opioide débil el dolor persiste a pesar de los incrementos de dosis, se puede plantear el cambio de escalón analgésico a un opioide fuerte^{2,7,9,15}.

Una de las estrategias existentes que se pueden considerar en caso de que persista el dolor en pacientes en tratamiento con un opioide fuerte a la dosis máxima tolerada es la rotación o el cambio a otro opioide fuerte⁷. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la evidencia en este contexto proviene principalmente de un pequeño número de estudios observacionales, la extrapolación de la práctica en el caso del dolor oncológico y de la experiencia clínica^{2,96,97}.

A pesar de que la combinación de opioides fuertes se podría plantear como otra de las posibles estrategias de manejo en aquellos casos en los que existe un control inadecuado del dolor, dicha práctica no se recomienda ya que se ha visto que aumentan los efectos adversos sin aumentos significativos de la eficacia^{6,7,12,15}.

Así, en pacientes en tratamiento con un opioide fuerte en los que el dolor persiste se considera que en estos casos se debería plantear la derivación a la Unidad del dolor.

6.7. ¿Cómo se manejan las exacerbaciones del dolor?

El dolor irruptivo se define como una exacerbación transitoria del dolor en pacientes con dolor oncológico y un buen control del dolor basal^{98,99}. En pacientes con DCNO la definición de dolor irruptivo, así como su prevalencia, relevancia, características y tratamiento no han sido establecidos^{98,100,101}. De esta manera, tanto la existencia del mismo como su manejo en pacientes con DCNO siguen siendo cuestionados por los expertos^{2,98}.

A menudo se considera que las exacerbaciones del dolor podrían deberse a un mal control del dolor a nivel basal y, en algunos casos, a problemas de pseudoadicción².



Además, hay que tener en cuenta que el diagnóstico de dolor irruptivo en pacientes con DCNO conlleva el riesgo de una sobreutilización de los fármacos opioides⁹⁸.

Para el control de dichas exacerbaciones del dolor en pacientes con DCNO se pueden emplear analgésicos no opioides o formulaciones de opioides de liberación inmediata^{12,15}.

Para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con dolor oncológico existen distintas formulaciones de fentanilo citrato (Actiq®, Effentora®, Abstral®, Pefcent®, Instanyl®, Breakyl® y Avaric®) en forma de comprimidos bucales, sublinguales o espray nasal que se caracterizan por su acción rápida y corta. Estas formulaciones solo están indicadas para su uso en pacientes con cáncer en tratamiento de mantenimiento con opioides fuertes y no deben emplearse en otros tipos de dolor.²

La dosis total diaria de opioides fuertes de liberación inmediata empleada para el control de las exacerbaciones del dolor no debería exceder el 10-20 % de la dosis de mantenimiento¹².

6.8. ¿Con qué criterios se deben derivar los pacientes con DCNO a la Unidad especializada en el tratamiento del dolor?

Se recomienda derivar a la Unidad de tratamiento del dolor a aquellos pacientes en los que existe un escalado rápido de la dosis y un control del dolor no adecuado o bien aquellos casos en los que se requieren dosis diarias superiores a 80-100 mg equivalentes de morfina o cuando el paciente sea tributario de algún tratamiento específico de la Unidad del Dolor¹⁵.

6.9. ¿Cuáles son los criterios de retirada del tratamiento con opioides y qué pauta se debe seguir?

Aunque se han descrito algunas de las posibles estrategias en caso de intolerancia al tratamiento o de persistencia del dolor (véase apartados 6.5. y 6.6.), en ocasiones estas causas podrían ser motivo de suspensión del tratamiento.

Así, cuando el grado de analgesia alcanzado es insuficiente tras una titulación adecuada, si aparecen efectos adversos inaceptables o cuando existen indicios de abuso, se debería considerar que la terapia opioide ha fallado y se debería plantear la opción

2 [vhttps://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_05-Fentanilo.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/NI-MUH_FV_05-Fentanilo.htm)

de suspender el fármaco opioide⁷. También se debería contemplar como posible causa de retirada del tratamiento con opioides el hecho de haber alcanzado un determinado control del dolor.

Cuando se decida suspender el tratamiento, habrá que tener en cuenta que no se puede hacer de forma brusca ya que podría aparecer síndrome de abstinencia; por ello, se recomienda una disminución gradual de la dosis. El ritmo de retirada de la dosis puede variar entre un 10 % de la dosis total cada día hasta un 10 % cada 2 semanas⁷, sin embargo, en general, se recomienda una disminución semanal del 10 % de la dosis total⁹.

De todas maneras, el ritmo de disminución se deberá definir de forma individualizada y habrá casos en los que se deba plantear un proceso de retirada más lento. Por ejemplo, en aquellos pacientes que muestren ansiedad respecto a la suspensión del fármaco, en los que se sospeche que hayan desarrollado dependencia psicológica al tratamiento, o en los que presenten comorbilidades cardiorespiratorias así como en aquellos que expresen su voluntad de una suspensión más lenta⁷.

Si durante del proceso de retirada aparecen síntomas de abstinencia, aumento del dolor, empeoramiento de la funcionalidad o el humor puede ser necesario mantener la dosis o incluso aumentarla de nuevo⁷.

6.10. Uso de los opioides en poblaciones especiales

En la práctica clínica habitual se puede plantear la necesidad de utilizar opioides en pacientes con DCNO y comorbilidades o condiciones especiales que, por sus características, podrían ser más susceptibles de padecer efectos adversos y en los que, sin embargo, el perfil de eficacia y seguridad de los opioides no se ha evaluado. Es el caso de pacientes con insuficiencia renal o hepática, con insuficiencia respiratoria, con insuficiencia cardíaca, pacientes de edad avanzada, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y pacientes con trastornos psiquiátricos concomitantes o con riesgo potencial de abuso.

No se han identificado ECA donde se evalúe de forma específica la eficacia y seguridad de los opioides en estas poblaciones. Además, en la mayoría de los ECA disponibles dichos pacientes fueron excluidos.

En algunos casos se han localizado estudios post hoc que analizan la eficacia y seguridad en pacientes con edad avanzada. Sin embargo, la evidencia que proporciona este tipo de análisis es insuficiente. Los resultados de estos análisis se detallan en los apartados correspondientes a estos principios activos.



Para la utilización de los opioides en estas poblaciones especiales se dispone casi exclusivamente de las recomendaciones de uso descritas en las fichas técnicas de los distintos principios activos. En las tablas de manejo de cada uno de los principios activos disponibles en el apartado de descripción de la tecnología se resumen las recomendaciones descritas (dosis, intervalos posológicos, etc.) para el uso de los distintos opioides en estas poblaciones especiales.

6.10.1. Pacientes con insuficiencia renal

La mayoría de opioides se metabolizan en el hígado y se excretan a través de la orina. En pacientes con insuficiencia renal se puede producir una acumulación tanto de los principios activos como de sus metabolitos, lo que puede conllevar una potenciación de los efectos adversos como de la depresión respiratoria y del SNC o la hipotensión^{84,102,103}.

La enfermedad renal se clasifica en los siguientes estadios en función de la tasa de filtración glomerular (ml/min/1,73 m²):

- Estadio G1: ≥ 90 : función renal normal.
- Estadio G2: 60-89: insuficiencia renal leve.
- Estadio G3a: 59-45: insuficiencia renal de leve a moderada.
- Estadio G3b: 30-44: insuficiencia renal de moderada a grave.
- Estadio G4: 15-29: insuficiencia renal grave.
- Estadio G5: < 15 : fallo renal (diálisis).

Cuando se decida iniciar tratamiento con un opioide en pacientes con insuficiencia renal habrá que hacerlo a dosis más bajas, con una titulación más lenta y con una monitorización estrecha⁸⁴.

Para la mayoría de los opioides, las recomendaciones de reducción de dosis no están claramente definidas y se basan en estudios farmacocinéticos y en la experiencia clínica¹⁰⁴. En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CICr entre 59-45 ml/min) se recomienda valorar de manera individualizada la reducción de la dosis del fármaco opioide.

OPIOIDES DÉBILES

A pesar de la falta de ECA, tramadol se considera el opioide débil de elección en pacientes con insuficiencia renal^{84,102,103,105}.

Aunque tanto codeína como tramadol se excretan principalmente por vía renal, el metabolismo hepático de codeína da lugar a numerosos metabolitos activos, entre

ellos, morfina. En caso de pacientes con insuficiencia renal se puede producir una acumulación de estos metabolitos lo que aumenta sustancialmente el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión y otros efectos adversos importantes. Se han descrito casos de hipotensión severa, depresión respiratoria y narcolepsia severa en pacientes con insuficiencia renal avanzada tratados con codeína [aclaramiento de creatinina (CLCR) <10ml/min]¹⁰⁵.

Aunque el metabolismo hepático de tramadol también da lugar a algún metabolito activo, su perfil de efectos adversos difiere ligeramente del de los otros opioides –incluida la codeína– por su mecanismo de acción. Así, tramadol se ha asociado con un menor riesgo de depresión respiratoria⁸⁵; sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, también puede producirse una acumulación del fármaco y sus metabolitos lo que conlleva un mayor riesgo de efectos adversos. Por lo tanto, hay que usarlo con precaución y ajustar las dosis o el intervalo posológico cuando sea necesario (véase apartado de descripción de la tecnología).

OPIOIDES FUERTES

Aunque no existen ECA que evalúen la eficacia y seguridad de los opioides fuertes en pacientes con insuficiencia renal, la evidencia disponible sugiere que fentanilo y buprenorfina serían los opioides fuertes más seguros en esta población^{84,85,103,104}. En el caso de pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (ClCr entre 30-44 ml/min) se recomienda buprenorfina como opioide fuerte de elección dado que no se excreta a través de la orina¹⁷.

Respecto a fentanilo, menos del 10 % se excreta de forma inalterada por los riñones y no posee metabolitos activos de manera que su eliminación se vería menos alterada que la de otros opioides en pacientes con insuficiencia renal^{84,102,103}. A pesar de ello, si se utiliza fentanilo en pacientes con insuficiencia renal habrá que usarlo con precaución y con una estrecha monitorización para detectar la posible aparición de efectos adversos.

Respecto a buprenorfina hay que tener en cuenta que, aunque no se excreta por orina, no existen estudios donde se evalúen la eficacia y seguridad de las presentaciones comercializadas en nuestro país que avalen su utilización en estos tipos de pacientes.

En general, se recomienda utilizar con precaución morfina en pacientes con insuficiencia renal grave puesto que se pueden acumular los metabolitos de morfina, hasta alcanzar niveles tóxicos^{17,6,38}.

Respecto al resto de opioides fuertes se considera que la información sobre el uso en pacientes con insuficiencia renal es limitada.



6.10.2. Pacientes con insuficiencia hepática

En general, la información disponible en relación con el uso de opioides en pacientes con insuficiencia hepática es aún más escasa que en aquellos con insuficiencia renal.

Los opioides sufren metabolismo enzimático en el hígado mediante citocromos y/o glucuronidación, por lo que en caso de insuficiencia hepática se puede producir una acumulación tanto del principio activo como de sus metabolitos. Aunque en general el metabolismo mediado por citocromos se ve más afectado en caso de disfunción hepática, la eliminación de aquellos fármacos que solo se metabolizan por glucuronidación también se ve enlentecida (por ejemplo morfina, hidromorfona)⁸⁴.

En general, debería evitarse el uso de opioides en pacientes con insuficiencia hepática grave (índice Child Pugh C).

OPIOIDES DÉBILES

Tanto codeína como tramadol deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de acumulación y por lo tanto un aumento del riesgo de aparición de efectos adversos. No se recomienda el uso de fórmulas de liberación retardada.

OPIOIDES FUERTES

Tal y como se ha comentado anteriormente la eliminación de cualquier opioide puede estar alterada en caso de insuficiencia hepática atendiendo a que todos ellos sufren procesos de metabolización hepática. Sin embargo, la farmacocinética de fentanilo parece estar menos alterada ante la presencia de insuficiencia hepática^{84,103}.

6.10.3. Pacientes de edad avanzada

No se han identificado ECA dirigidos a establecer la eficacia y seguridad de los distintos opioides en pacientes de edad avanzada.

Las GPC y los consensos de expertos coinciden en que los opioides parecen ser una opción terapéutica eficaz para el manejo del DCNO en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, también coinciden en la falta de evidencia de calidad que avale esta afirmación^{2,85,86,106}.

Los pacientes de edad avanzada, por sus características fisiológicas (disminución de la función renal y hepática, reducción de las proteínas plasmáticas, etc.) son especialmente susceptibles a los efectos adversos de los opioides. Concretamente, su uso en estos pacientes se ha relacionado con un mayor riesgo de caídas, sedación, sobredosis y una mayor sensibilidad a la depresión respiratoria o a los efectos psicoactivos^{85,86,107}.

A pesar de esto, en algunos pacientes de edad avanzada los opioides pueden ser una alternativa terapéutica más segura que los AINE para el manejo del DCNO. Así, en

aquellos pacientes que estén en tratamiento con paracetamol y que presenten un mayor riesgo de padecer efectos adversos asociados a los AINE (riesgo cardiovascular elevado, insuficiencia renal, riesgo de sangrado gastrointestinal, insuficiencia cardíaca, etc.), se puede plantear el uso de los opioides como alternativa^{7,85,86}.

Cuando se decida iniciar tratamiento con un fármaco opioide en un paciente de edad avanzada habrá que tener en cuenta ciertas consideraciones para minimizar el riesgo de efectos adversos. Se puede plantear un periodo de titulación más lento con dosis iniciales que sean la mitad de las recomendadas para la población general e intentar retirar otros fármacos depresores del SNC como las benzodiazepinas^{7,107}. Se debe valorar la utilización de la presentación de tramadol en gotas cuando se inicia un tratamiento ya que permite iniciar el fármaco a dosis bajas y realizar progresivamente la titulación.

Además será necesaria una monitorización estrecha de los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento^{7,86,107}. Respecto a la formulación más adecuada, existe controversia en las recomendaciones. En general, las formulaciones de liberación controlada se consideran de elección para favorecer la adherencia al tratamiento^{7,85,86}, sin embargo habría que emplear la formulación que mejor se adapte a las necesidades del paciente. Por ejemplo, en pacientes con dificultades de deglución podrían ser más adecuadas las soluciones orales o los parches transdérmicos.

Respecto a la selección del principio activo, la evidencia es insuficiente para determinar cuál de ellos es el más eficaz en pacientes de edad avanzada, de manera que la elección debe hacerse de forma individualizada y en función de la seguridad y tolerabilidad⁸⁶.

De todas formas y a pesar de la falta de evidencia de calidad, en relación con los opioides débiles se debería considerar de manera general tramadol como el opioide de elección y en el caso de los opioides fuertes se recomienda individualizar la selección del fármaco según las necesidades del paciente.

6.10.4. Embarazo y lactancia

En general, se desaconseja la utilización de cualquier tipo de fármaco en mujeres embarazadas^{7,108}. La evidencia de los resultados de la exposición a los opioides en el embarazo es escasa y proviene, como ocurre con la mayoría de fármacos, de estudios de casos y controles y de cohortes. Los resultados de estos estudios no parecen indicar efectos teratogénicos substanciales en tratamientos a corto plazo. Sin embargo, y atendiendo a las numerosas limitaciones tampoco permiten descartarlos¹⁰⁸. Se desconocen los posibles efectos del tratamiento a largo plazo en mujeres embarazadas.



La *Food and Drug Administration* (FDA) dispone de una clasificación del riesgo de teratogénesis de los fármacos. Codeína, tramadol, morfina, hidromorfona, fentanilo, buprenorfina y tapentadol pertenecen a la categoría C de la FDA. Es decir, estudios en animales han detectado efectos adversos en el feto (o bien no se han llevado a cabo estudios en animales) pero no existen estudios bien diseñados en humanos. Sin embargo, el fármaco podría ser útil a pesar de los riesgos potenciales.

Oxicodona se clasifica en la categoría B, es decir que los estudios en animales no han demostrado efectos en el feto, pero no se dispone de estudios bien diseñados en humanos. Sin embargo, la información sobre el uso de oxicodona durante el embarazo también es muy limitada¹⁰⁸.

Hay que tener en cuenta que esta clasificación solo evalúa el riesgo de teratogenicidad, pero el uso de opioides durante el embarazo puede conllevar otros riesgos. Por ejemplo, la utilización de estos analgésicos en mujeres embarazadas se ha asociado con la aparición de síndrome de abstinencia en los neonatos^{7,108}. Además, los opioides pueden exacerbar el estreñimiento y las náuseas, problemas que se asocian normalmente con el embarazo¹⁰⁸.

Con la evidencia disponible, en general se recomienda evitar el uso de analgésicos opioides en mujeres embarazadas para el tratamiento del DCNO. En aquellos casos en los que se considere que los beneficios podrían superar los riesgos, se debería derivar o consultar a la Unidad de tratamiento del dolor⁷.

Se ha visto que los opioides contemplados en esta guía de atención, excepto tapentadol, se excretan por la leche materna. En el caso de tapentadol se desconoce si se excreta a través de la leche de mujeres en periodo de lactancia. El uso de opioides durante la lactancia puede causar somnolencia, depresión respiratoria y otras reacciones adversas en los lactantes. Por tanto, se debería evitar su uso en mujeres en periodo de lactancia.

6.10.5. Pacientes con riesgo de conductas adictivas

En pacientes con antecedentes de abuso de sustancias (alcohol, cannabis, drogas, fármacos psicoactivos, etc.) y con trastorno mental grave se ha descrito un mayor riesgo de abuso a opioides. Además, se ha visto que el consumo regular de opioides es más frecuente en pacientes que sufren depresión o ansiedad que en la población general^{2,7,84,107}.

El uso de opioides para el manejo del DCNO en este tipo de pacientes no está contraindicado, pero estos deben utilizarse con especial precaución y solo tras una adecuada valoración del balance beneficio-riesgo de iniciar el tratamiento con opioides. En

general, se debe considerar una titulación más lenta de la dosis, evaluar la medicación concomitante y tener en cuenta los riesgos asociados con el uso conjunto de opioides (por ejemplo, benzodiazepinas y mayor riesgo de depresión del SNC, interacción con inhibidores de la monoaminooxidasa, etc.). Además, hay que llevar a cabo una monitorización estrecha del estado de ánimo del paciente y de las posibles conductas de abuso. También se considera recomendable derivar o consultar con la Unidad especializada en el tratamiento del dolor^{7,84}.

La *Drug Enforcement Administration* (DEA) de EE. UU. establece una clasificación en cinco categorías de las sustancias según su potencial de abuso. En la categoría I se encuentran las sustancias ilegales y con un elevado potencial de abuso. Dentro de la categoría II están los fármacos con un potencial de abuso un poco menor que la categoría I, pero igualmente se considera que pueden causar dependencia física y psíquica severas. La categoría III incluye aquellos fármacos con un potencial de abuso y dependencia moderados menores que los de la II, pero mayor que los de la categoría IV. La categoría IV engloba aquellos fármacos cuyo potencial de abuso y riesgo de dependencia se consideran bajos. Por último, en la categoría V se encuentran aquellos fármacos con muy bajo potencial de abuso y que contienen pequeñas cantidades de narcóticos (antidiarreicos, antitusivos, etc.)¹⁰⁹.

Codeína, morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanilo y tapentadol pertenecen a la categoría II de la DEA. Buprenorfina en cambio, se clasifica dentro de la categoría III mientras que tramadol se encuentra dentro de la categoría IV de la DEA¹⁰⁹.

Algunas GPC sugieren que oxicodona, al igual que hidromorfona, tendría un potencial de abuso mayor que otros opioides fuertes como morfina. Sin embargo, la evidencia es escasa y se sustenta en estudios fase II, encuestas y estudios de programas de tratamiento. También indican que una de las causas por las que se ha observado mayor tendencia de abuso con oxicodona podría ser su popularidad y extensión de uso en algunos países⁷.

6.10.6. Pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca

Todos los opioides pueden causar depresión respiratoria, hipotensión y bradicardia lo que debe tenerse en cuenta especialmente en los pacientes con insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca⁸⁴. Respecto a los pacientes con riesgo cardiovascular elevado hay que tener en cuenta que en algunos casos los opioides pueden suponer una alternativa más segura a los AINE^{7,84-86}.

Aunque de forma potencial, todos los opioides pueden afectar la función cardiovascular u ocasionar depresión respiratoria, el grado en que lo hacen puede variar entre



ellos y puede estar influenciado por el tipo de opioide, la dosis, el intervalo posológico, la vía de administración así como las comorbilidades del paciente y la medicación concomitante⁸⁴.

Uno de los motivos que podrían justificar estas diferencias en la afectación cardiovascular o el nivel de depresión respiratoria entre los diferentes opioides sería su afinidad por el receptor μ . Sin embargo, a la práctica en las comparaciones directas entre opioides esto no se ha corroborado⁸⁴.

Teniendo en cuenta la dificultad de predecir el riesgo de los efectos a nivel respiratorio y cardiovascular de los distintos opioides hay que extremar las precauciones cuando se usen en este grupo de pacientes (iniciar con dosis más bajas a las habituales, aumentar la frecuencia de seguimiento de estos pacientes, informar sobre los efectos adversos de los fármacos)⁸⁴.

7. ¿Qué información se debe proporcionar al paciente y a su familia sobre el empleo de analgésicos opioides en el DCNO?

La instauración del tratamiento con un fármaco opioide en pacientes con DCNO debe ser una decisión compartida entre el médico y el paciente, después que el paciente haya entendido claramente cuáles son los beneficios que se pretenden conseguir, así como los posibles riesgos asociados^{2,7,9}. Debe utilizarse un lenguaje adaptado a las necesidades del paciente y asegurarse que este ha comprendido la información que se le transmite.

Antes de iniciar el tratamiento, es importante que el paciente comprenda cuáles son sus objetivos. En la mayoría de los casos, lo que se pretende conseguir con el inicio de un opioide para el tratamiento del DCNO es reducir su intensidad y mejorar la funcionalidad y la calidad de vida, pero no la eliminación total del dolor. El hecho de que el paciente sea consciente de esto es esencial para que no se genere falsas expectativas en relación con el tratamiento. También hay que transmitir al paciente que el tratamiento con opioides no es necesariamente un tratamiento de por vida y puede requerir suspenderse en determinados casos como: aquellos en los que, después del inicio de la terapia, no se consiga un beneficio clínicamente relevante mínimo (reducción de como mínimo 2 o 3 puntos en una EN y/o mejora de un 30 % de la funcionalidad^{2,7,9}) tras dos o tres aumentos de dosis, cuando los efectos adversos son importantes o cuando existe una mejoría global del paciente. En estos casos se debe plantear una nueva estrategia de tratamiento que se valorará individualmente^{2,7,9,12}.

Es importante remarcar al paciente la importancia de tomar la medicación tal y como su médico se lo ha indicado, de tal forma que así podrá evitar la aparición de algunas de las complicaciones asociadas con el tratamiento con opioides^{7,12}.

El paciente debe saber que algunos de los efectos adversos más frecuentemente relacionados con el tratamiento con opioides son estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, vértigo, somnolencia o picores^{2,7,9,12}. Es preciso aclarar que algunos de estos suelen aparecer al principio del tratamiento o tras aumentos de dosis, pero que se pueden minimizar con aumentos de dosis más lentos y que, generalmente, suelen desaparecer al cabo de pocos días. También hay que informar al paciente que algunas reacciones adversas, como por ejemplo el estreñimiento, se pueden manejar con el uso de laxantes^{2,9,15,85}.

Además, debe saber que, aunque son poco frecuentes, existen otros efectos adversos más graves como la depresión respiratoria o incluso la muerte. En relación con los efectos adversos asociados al tratamiento crónico, el paciente tiene que saber que pueden aparecer déficits hormonales, impotencia, disminución de la libido, entre otros^{2,9}.

El paciente también debe ser conocedor de otras complicaciones relacionadas con el tratamiento con opioides como la sobredosis, el desarrollo de adicción o la aparición de síndrome de abstinencia.

Respecto a la sobredosis debe saber que el riesgo es mayor al inicio del tratamiento o con los aumentos de dosis, que se incrementa si se combinan los opioides con alcohol u otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Tanto el paciente como su familia tienen que saber que la lentitud psíquica, mental o del pensamiento o de la respiración, la dificultad para hablar o las desconexiones del medio son algunos de los síntomas tempranos de sobredosis, para poderlos identificar rápidamente en caso de aparición⁷.

Uno de los temores de los pacientes cuando se les plantea el inicio del tratamiento con un opioide es el desarrollo de adicción, aunque es poco frecuente que aparezca^{7,15}. En aquellos pacientes con antecedentes de abuso de alcohol u otras sustancias este riesgo es más elevado, lo que no significa que vayan a desarrollar adicción pero sí que habrá que tener especial cuidado¹⁵.

Hay que informar al paciente de que no interrumpa de forma brusca el tratamiento con opioides puesto que esto puede ocasionarle síndrome de abstinencia. Generalmente, los síntomas relacionados con el síndrome de abstinencia son leves o moderados (agitación, insomnio, náuseas, vómitos, etc.)^{2,9}.

También es importante que el paciente conozca que los fármacos opioides pueden ocasionar problemas de salud importantes a otras personas por lo que no debe ofrecer o sugerir el uso de su medicación a los demás y debe cerciorarse de guardarla en un lugar seguro fuera del alcance de otros, especialmente los niños^{1,6,8}.



Parte III
Recomendaciones
y líneas de
investigación futura

El grupo redactor de la guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides ha formulado recomendaciones en respuesta a las preguntas planteadas.

8. Recomendaciones sobre la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO?

Grado	Recomendación
B	Los opioides están recomendados como tratamiento a corto plazo (<3 meses) en el manejo del DCNO originado por artrosis en pacientes en los que otros analgésicos/antiinflamatorios son ineficaces o estén contraindicados.
B	Los opioides están recomendados como tratamiento a corto plazo (<3 meses) en el manejo del DCNO originado por lumbalgia crónica en pacientes en los que otros analgésicos/antiinflamatorios son ineficaces o estén contraindicados.
√	Ante la falta de evidencia sobre la eficacia y seguridad de los opioides a largo plazo, se recomienda reevaluar el tratamiento del DCNO originado por artrosis o lumbalgia crónica periódicamente y mantener solo si se observa beneficio clínico.

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides débiles?

B	En el tratamiento del DCNO de moderado a intenso, se recomienda tramadol como opioide débil de elección.
B	Se recomienda tramadol para el tratamiento del DCNO de origen artrósico.
B	Se recomienda tramadol para el tratamiento del DCNO causado por lumbalgia crónica.
√	Ante la falta de evidencia sobre el uso del tramadol en el tratamiento del DCNO a largo plazo (más allá de 3 meses), se recomienda reevaluar el tratamiento del DCNO originado por artrosis o lumbalgia crónica periódicamente y mantener solo si se observa beneficio clínico.

¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides fuertes?

B	Se recomienda morfina como opioide fuerte de elección en el tratamiento del DCNO intenso.
B	Se recomienda morfina para el tratamiento del DCNO de origen artrósico.
C	Se recomienda morfina para el tratamiento del DCNO causado por lumbalgia crónica.
C	No se dispone de evidencia sobre el uso de morfina en el tratamiento del DCNO a largo plazo (más allá de 3 meses).

Eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del dolor neuropático

✓	No se recomienda el uso en primera línea de opioides para el tratamiento crónico del dolor neuropático.
B	Se recomienda el uso de tramadol como analgésico de rescate en situaciones agudas o tras el fallo de los fármacos de primera línea mientras se espera la derivación a servicios especializados en el manejo del dolor.
✓	La indicación del uso de opioides fuertes para el tratamiento del dolor neuropático se debe contemplar por médicos expertos en el tratamiento del dolor.

9. Recomendaciones sobre el manejo de los opioides en el DCNO

¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con fármaco opioide en pacientes con DCNO?

Grado	Recomendación
✓	Se recomienda asegurar la optimización del tratamiento con paracetamol y/o AINE (dosis, duración del tratamiento, adherencia) antes de iniciar el tratamiento con un opioide.
✓	Si el dolor persiste con una intensidad moderada a pesar del tratamiento optimizado con paracetamol y/o AINE, se recomienda iniciar tratamiento con un opioide débil.
✓	En aquellos pacientes con DCNO en los que los AINE estén contraindicados (insuficiencia renal moderada-grave, elevado riesgo cardiovascular y cerebrovascular, pacientes alérgicos, asmáticos, con úlcus activo) se recomienda valorar el uso de tramadol como opioide de primera elección.
✓	No existe consenso sobre el tiempo necesario de tratamiento con un AINE antes de pasar al siguiente escalón analgésico con opioides.

¿Qué se debe hacer antes de iniciar tratamiento con un opioide? ¿Cómo se realiza la titulación de la dosis con un opioide y cuál es la formulación de elección?

✓	Se recomienda una evaluación integral del paciente antes de iniciar tratamiento con un fármaco opioide.
✓	Se requiere valorar el riesgo potencial de abuso o de dependencia a opioides fuertes antes de iniciar el tratamiento.
✓	Es recomendable llevar a cabo una titulación paulatina de la dosis hasta alcanzar la mínima dosis eficaz tolerada con una formulación de liberación inmediata.
✓	Durante el periodo de titulación de la dosis se recomiendan aumentos semanales hasta alcanzar la dosis mínima eficaz con buena tolerancia.
✓	En algunos pacientes, como los de edad avanzada, se recomiendan dosis iniciales más bajas o incrementos más lentos de dosis durante el periodo de titulación.
✓	Si se titula con opioides de liberación inmediata, una vez alcanzada la dosis óptima con la formulación de liberación inmediata, hay que escoger la formulación que más se adecúe a las necesidades del paciente.



¿Cuáles son los objetivos terapéuticos de los opioides en los pacientes con DCNO? ¿Cuál es la pauta de monitorización clínica más razonable?

✓	Para evaluar la eficacia del tratamiento se recomienda medir tanto los cambios en la intensidad del dolor como los cambios en la funcionalidad y calidad de vida.
✓	Se recomienda establecer como objetivos del tratamiento mejoras del dolor y/o la funcionalidad de al menos un 30 % respecto del estado basal. Se considera preciso un periodo de tiempo de 3 meses para alcanzar dichos objetivos (habiéndose realizado los ajustes requeridos).
✓	En tratamientos crónicos se recomienda monitorizar la posible aparición de efectos adversos a corto y largo plazo asociados a los opioides.
✓	Si se instaura el tratamiento de forma crónica se recomienda establecer visitas periódicas de como mínimo cada 3 meses (tiempo máximo para renovación de la prescripción de opioides).
✓	Se recomienda observar y monitorizar la aparición de conductas de mal uso o abuso de opioides.

¿Cómo se manejan las complicaciones y los efectos adversos generados por los fármacos opioides?

✓	Se recomienda valorar la necesidad de hacer ajustes de dosis a lo largo de todo el tratamiento para conseguir una correcta relación beneficio-riesgo y mejorar la tolerabilidad a los opioides.
✓	Es aconsejable que los pacientes en tratamiento con fármacos opioides aumenten la ingesta hídrica y de fibra para prevenir el estreñimiento.
✓	En aquellos pacientes con predisposición a padecer estreñimiento se recomienda administrar de forma profiláctica un laxante.
✓	Se recomienda prescribir laxantes cuando aparezca estreñimiento.
✓	En general, se recomienda administrar un laxante osmótico o en caso que no sea eficaz añadir un laxante estimulante (o ambos conjuntamente, si la monoterapia no funciona), aunque se pueden emplear otros regímenes según las características del paciente.
✓	El uso de antagonistas de los opioides para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides puede considerarse en aquellos pacientes donde otros métodos (como por ejemplo el uso de laxantes) han fallado.
✓	En pacientes con susceptibilidad de padecer náuseas y vómitos se recomienda administrar un antiemético de forma profiláctica y medidas higiénico dietéticas.
✓	Si aparecen náuseas o vómitos se recomienda administrar antieméticos.



✓	En caso de aparición de efectos adversos relacionados con el SNC (confusión, alteraciones visuales, mareos o sedación) es recomendable reducir la dosis o espaciar los incrementos de dosificación.
✓	Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de opioides con otros fármacos depresores del SNC como las benzodiazepinas y evitar el consumo de alcohol para disminuir el riesgo de depresión respiratoria.
✓	Se recomienda vigilar de manera específica las reacciones adversas asociadas al tratamiento a largo plazo.
✓	Se recomienda la suspensión paulatina de la dosis para evitar la aparición de síndrome de abstinencia.

¿Qué hacer en caso de intolerancia?

✓	En caso de intolerancia al opioide prescrito se recomienda valorar de forma individualizada la estrategia a seguir.
✓	Cuando exista intolerancia a los fármacos opioides, en general, se recomienda considerar la reducción de dosis.
✓	En pacientes en los que tramadol está siendo eficaz, pero aparece intolerancia no se aconseja, en principio, cambiar a otro opioide. En estos casos, las medidas a tomar deberían individualizarse (reducir la dosis, añadir o aumentar la dosis de otros analgésicos, entre otros).
✓	En pacientes con intolerancia a un opioide fuerte a pesar de una reducción de dosis se recomienda el cambio o la rotación a otro opioide fuerte.
✓	Cuando se realice el cambio a otro opioide se recomienda que la dosis inicial del nuevo fármaco no exceda el 50-75 % de la dosis equivalente.

¿Qué hacer si existe control inadecuado del dolor a pesar del empleo de opioides?

✓	En pacientes en tratamiento con un opioide débil en los que el dolor persiste se recomienda valorar el cambio de escalón analgésico a un opioide fuerte.
✓	En pacientes en tratamiento con un opioide fuerte a la dosis máxima tolerada se puede valorar como estrategia la rotación o el cambio de opioides cuando exista persistencia del dolor.
✓	Si existe un control inadecuado del dolor no se recomienda la combinación de diferentes opioides.
✓	Se debe valorar la derivación a la Unidad de tratamiento del dolor en pacientes con persistencia del dolor a pesar del tratamiento opioide.

¿Cómo se manejan las exacerbaciones del dolor?

✓	Para el abordaje de las exacerbaciones del dolor en pacientes con DCNO ya tratados con opioides se recomienda el uso de analgésicos no opioides u opioides de liberación inmediata.
✓	No hay que utilizar las formulaciones de fentanilo citrato (bucal, sublingual o espray nasal) para el abordaje de las exacerbaciones del dolor en pacientes con DCNO ya tratados con opioides. Estas formulaciones solo están indicadas en pacientes con cáncer y no deben emplearse en otros tipos de dolor.
✓	La dosis total diaria de opioides fuertes de liberación inmediata empleada para el control de las exacerbaciones del dolor no debería exceder el 10-20 % de la dosis de mantenimiento.

¿Con qué criterios se deben derivar los pacientes con DCNO a la Unidad especializada en el tratamiento del dolor?

✓	Se recomienda derivar a la Unidad de tratamiento del dolor aquellos pacientes en los que existe un escalado rápido de la dosis y un control del dolor no adecuado o bien aquellos casos en los que se requieren dosis diarias superiores a 80-100 mg equivalentes de morfina o cuando el paciente sea tributario de algún tratamiento específico de la Unidad del dolor.
---	--

¿Cuáles son los criterios de retirada del tratamiento con opioides y qué pauta se debe seguir?

✓	Cuando el tratamiento sea ineficaz, aparezcan efectos adversos intolerables o bien cuando el dolor esté controlado se recomienda valorar la necesidad de suspender el tratamiento.
✓	Cuando se decida suspender el tratamiento se recomienda llevarlo a cabo de manera gradual.
✓	El ritmo de retirada se deberá definir de forma individualizada. En general, se recomienda una disminución semanal del 10 % de la dosis total.
✓	Si durante el proceso de retirada aparecen síntomas de abstinencia o empeoran el dolor o la funcionalidad se recomienda mantener la dosis o aumentarla según las necesidades.

Uso de opioides en poblaciones especiales

Grado Recomendación

Insuficiencia renal

✓	En pacientes con insuficiencia renal en tratamiento con cualquier opioide se recomienda una monitorización estrecha de la aparición de efectos adversos y valorar la necesidad de un ajuste de la dosis prescrita.
✓	Se recomienda tramadol como opioide débil de elección en pacientes con insuficiencia renal.
✓	En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (CICr entre 59-45 ml/min) se recomienda valorar de manera individualizada la reducción de dosis del fármaco opioide.
✓	En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (CICr entre 30-44 ml/min) se recomienda buprenorfina como opioide fuerte de elección.
✓	En pacientes con insuficiencia renal severa (CICr<10ml/min) se recomienda evitar el uso de opioides.
✓	Se recomienda utilizar con precaución morfina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

✓	Cuando se instaure tratamiento con un opioide en pacientes con insuficiencia hepática se recomienda valorar individualmente la necesidad de ajustar la dosis o el intervalo posológico y hacer una monitorización estrecha del paciente para detectar posibles efectos adversos.
✓	No se recomienda el uso de opioides en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Pacientes de edad avanzada

✓	En pacientes tratados con paracetamol, se recomienda el uso de opioides como alternativa a los AINE cuando estos no sean adecuados (riesgo cardiovascular elevado, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, riesgo de sangrado gastrointestinal, etc.).
✓	Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes para controlar la posible aparición de efectos adversos.
✓	Se recomienda que las dosis iniciales sean la mitad de las recomendadas en la población en general.
✓	Es recomendable realizar un periodo de titulación de la dosis más lento en pacientes de edad avanzada.
✓	Se recomienda tramadol como opioide débil de elección en pacientes de edad avanzada.
✓	En el grupo de población de edad avanzada se recomienda individualizar la selección del opioide fuerte según las necesidades del paciente.

Embarazo y lactancia

✓	En general, no se recomienda el uso de opioides en mujeres embarazadas para el tratamiento del DCNO. En aquellos casos en los que se considere que los beneficios podrían superar los riesgos se recomienda consultar o derivar a la Unidad de tratamiento del dolor.
✓	No se recomienda iniciar el tratamiento con opioides en mujeres en periodo de lactancia.

Pacientes con riesgo de conductas adictivas

✓	Si tras una adecuada y minuciosa valoración del balance beneficio-riesgo se instaura tratamiento con opioides en pacientes que presentan potencial de abuso de sustancias (alcohol, cannabis, drogas o fármacos psicoactivos) o trastorno mental grave se recomienda derivar o consultar con la Unidad de tratamiento del dolor.
✓	Se ha de tener en consideración que la buprenorfina se clasifica dentro de la categoría III de la DEA (potencial de abuso moderado) y el tramadol de la IV (potencial de abuso bajo).

Pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca

✓	Si se inicia tratamiento con un opioide en pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardíaca se recomienda extremar las precauciones (iniciar con dosis más bajas, aumentar la frecuencia de seguimiento del paciente y proporcionar información al mismo sobre el tratamiento instaurado), dado que existe mayor riesgo de padecer depresión respiratoria, hipotensión, somnolencia y bradicardia.
---	---

10. Recomendaciones sobre información al paciente y a su familia sobre el empleo de analgésicos opioides en el DCNO

Grado	Recomendación
✓	Se recomienda que la instauración del tratamiento con un fármaco opioide para el manejo del DCNO sea una decisión compartida entre médico y paciente.
✓	Es importante informar al paciente sobre los objetivos del tratamiento con un fármaco opioide.
✓	Se recomienda transmitir al paciente que si no se consigue un efecto clínicamente relevante, si se producen efectos adversos importantes o se alcanza una mejoría global de su estado podría tenerse que suspender el tratamiento.
✓	Se ha de advertir al paciente que algunos de los efectos adversos que se asocian con mayor frecuencia al uso de opioides son estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos y somnolencia.
✓	Es recomendable informar al paciente y a su familia de que el tratamiento con opioides puede asociarse a riesgo de sobredosis, dependencia y síndrome de abstinencia.
✓	Puesto que el tratamiento crónico con fármacos opioides también se puede asociar con efectos adversos a largo plazo, como déficits hormonales o disminución de la libido entre otros, se debe advertir al paciente y a su familia de la posibilidad que estos aparezcan.
✓	Es importante explicar al paciente y a su familia que debe tomar la medicación tal y como se le ha indicado y que no interrumpa de forma brusca el tratamiento.





11. Líneas de investigación futura

- Se necesitan más estudios y de mayor calidad para establecer la eficacia y seguridad de los opioides en el DCNO, tanto nociceptivo como neuropático.
- Se necesitan ECA comparativos directos entre morfina y el resto de opioides fuertes para evaluar la eficacia y seguridad comparadas y establecer si existe superioridad de alguno de los opioides frente al resto.
- Se requieren ECA de mayor duración para establecer la eficacia y seguridad a largo plazo de los opioides en el manejo del DCNO.





12. Anexos

Anexo 1

Declaración de intereses del grupo redactor y revisores externos

GRUPO REDACTOR

Judith Aliberas Moragas, Arantxa Catalán Ramos, Laura Diego del Río, Mireia Espallargues Carreras, María-Dolors Estrada Sabadell, Ángels Hortelano García, Natalia López Pareja, Marta Monroy Ruíz han declarado ausencia de conflictos de interés.

Elena Català Puigbó ha recibido financiación de Pzifer y Grunenthal para la asistencia a Congresos y honorarios de Ferrer como ponente. Emili Gómez Casanovas ha recibido financiación de Grunenthal para la asistencia a Congresos. Amèlia Troncoso Mariño ha recibido financiación de Janssen para la asistencia a Congresos.

REVISORES EXTERNOS

Pablo Herrero Gallego, Manuela Monleón Just, Anna Manresa Font, José María Calvo Vecino, Pedro Doblás Cebrecos, Eva Montané Esteve, Francisco Luna Cabrera han declarado ausencia de conflicto de interés.

M^a Concepción Celaya Lecea ha recibido financiación de Esteve para la asistencia a AULA FAP. Ángel Oteo Álvaro ha recibido honorarios para una consultoría de Grüenthal GmbH y ayuda económica de Grüenthal Farma para la financiación de una investigación. Miguel Ángel Núñez Viejo ha recibido financiación de Grüenthal para la asistencia a reuniones y congresos. Maria Dolores Murillo Fernández ha recibido financiación de Bayer para el desarrollo de un grupo internacional de anti-coagulación IPACT. Enrique Soler Company ha recibido financiación de Janssen, MSD, Novartis y Gilead para la asistencia a congresos y honorarios de Janssen como ponente. M^a Carmen Pablos Hernández ha recibido honorarios de Sacyl como ponente y financiación de Laboratorios Nestlé para la contratación de un becario para llevar a cabo una investigación.

Montserrat Pérez Encinas ha recibido financiación de Pfizer, Janssen y Amgen para la asistencia a congresos y honorarios de Amgen como ponente. Xavier Mas Garriga ha recibido honorarios de Esteve como ponente. Juana Sánchez Jiménez ha recibido de Grüenthal Farma y Mundipharma financiación para la asistencia a congresos y honorarios como ponente. Antonio Torres Villamor ha recibido honorarios de



Grüenthal y MSD como ponente. **Juan Antonio Alberdi Viñas** ha recibido financiación de Medtronic, Prim, Stryker, Spinal Tech and Zimmer para asistencia a reuniones y congresos. También Ha recibido financiación a través de un programa específico de colaboración de Medtronic y el Servicio de Neurocirugía del Hospital Miguel Servet de Zaragoza para dotar de material al servicio, contratar personal en el servicio, financiar la investigación y programas educativos o cursos para el servicio. **Jordi Fiter Aresté** ha recibido financiación de MSD, Amgen, Lilly, Schering, Almirall/GSK, para la asistencia a reuniones y congresos; ha recibido honorarios de Amgen y GSK, como ponente. **Remei Tell Busquets** ha recibido financiación de Grüenthal para la asistencia a dos congresos. **Jesus Tornero Molina** ha recibido financiación de Mundipharma para asistencia a cursos y financiación de programas educativos. **Concepción Pérez Hernández** ha recibido honorarios de Takeda, Mundipharma, Teva y Prostakan y Grunenthal como ponente; y financiación de Mundipharma, Prostakan y Grunenthal como investigación clínica.

Anexo 2

Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos, o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4, o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Pautas de buena práctica

✓¹

Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

- (1) En ocasiones el grupo redactor se percató de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica. Estos aspectos son valorados como pautas de buena práctica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

13. Abreviaturas

- μ , K y δ Receptores mu (μ), kappa (K) y delta (δ)
- ADT** Antidepresivos tricíclicos
- AEF** Asociación Española de Fisioterapeutas
- AINE** Antiinflamatorio no esteroideo
- AP** Atención Primaria
- AQuAS** Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
- BS-11** *Box Scale* -11
- CAMAPC** Consell Assessor de Medicaments i d'Atenció Primària i Comunitària
- CAMFIC** Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària
- CedimCat** Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya
- CIBERESP** CIBER de Epidemiología y Salud Pública
- DCNO** Dolor Crónico No Oncológico
- DDD** Dosis diarias definidas
- DHD** Dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día
- EE. UU** Estados Unidos
- EN** Escala numérica
- FAECAP** Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria
- ICS** Institut Català de la Salut
- IMAO** Inhibidores de la monoamino oxidasa
- NICE** National Institute for Health and Care Excellence
- RAM** Reacción adversa al medicamento
- REDISSEC** Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas
- SECOT** Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
- SED** Sociedad Española del Dolor
- SEDAR** Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
- SEFAC** Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria
- SEFAP** Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria
- SEFC** Sociedad Española de Farmacología Clínica
- SEFH** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



- SEMEG** Sociedad Española de Medicina Geriátrica
- SemFYC** Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
 - SEMG** Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
 - SENEC** Sociedad Española de Neurocirugía
 - SER** Sociedad Española de Reumatología
- SERMEF** Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física
- SOAPP** Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain

14. Bibliografía

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2004 [consultada 18 de junio de 2015]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>. 2015.
2. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S1-65.
3. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ*. 2006;174(11):1589-94.
4. Furlan AD, Reardon R, Weppler C. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ*. 2010;182(9):923-30.
5. Utilización de opioides en España (1992-2006) [monografía en Internet]. Madrid: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2006 [consultado: octubre de 2013]. Disponible en: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf.
6. Diego L, Limón E. Tractament amb opioides per al maneig del dolor crònic no ncològic: consideracions i aspectes pràctics per millorar-ne l'ús. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2012;23(9):53-8.
7. National Opioid Use Guideline Group - Independent Expert Panel. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain (part B). Independent Expert Panel. 2010.
8. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain: implications for pain physicians. *Pain Res Manag*. 2011;16(3):157-8.
9. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S67-116.
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333.



11. Manchikanti L, Boswell MV, Hirsch JA. Lessons learned in the abuse of pain-relief medication: a focus on healthcare costs. *Expert Rev Neurother*. 2013;13(5):527-43.
12. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. 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):1257-18.
13. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS;2006. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I. 2015.
14. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Opinió dels professionals. Editorial. E-Farna RSB. CatSalut. 2012.
15. Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2013.
16. National Opioid Use Guideline Group - Independent Expert Panel. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain (part A). Independent Expert Panel. 2010.
17. Furlan AD, CLIEEM-GA. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Res Manag*. 2011;16(5):337-51.
18. Gehling M, Hermann B, Tryba M. Meta-analysis of dropout rates in randomized controlled clinical trials: opioid analgesia for osteoarthritis pain. *Schmerz*. 2011;25(3):296-305.
19. Nüesch E, Rujes A, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD003115.
20. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD004959.
21. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD006605.
22. Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res*. 2013;6:513-29.

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(2):91-121.
24. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(23):2591-600.
25. The effectiveness and risks of long-term opioid treatment of chronic pain. Rockville (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014.
26. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001;23(9):1429-45.
27. Muller FO, Odendaal CL, Muller FR, Raubenheimer J, Middle MV, Kummer M. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung*. 1998;48(6):675-9.
28. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD005522.
29. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1391-401.
30. Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT, Aparicio RT, Swami SS, Shirley ME, et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *J Opioid Manag*. 2007;3(5):273-80.
31. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011;18(3):216-26.
32. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Second ed. London: Lawrence Erlbaum Associates, publishers; 1988.
33. Vorsanger GJ, Xiang J, Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR. Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *J Opioid Manag*. 2008;4(2):87-97.
34. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, Kessels AG, Dahan A, Treede RD, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain?



- A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(7):1477-91.
35. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, Alftine CD, Ghalie R, Negro-Vilar A, et al. The ACTION study: a randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day extended-release morphine sulfate capsules (AVINZA) to twice-a-day controlled-release oxycodone hydrochloride tablets (OxyContin) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain. *J Opioid Manag.* 2006;2(3):155-66.
 36. Nicholson B, Ross E, Sasaki J, Weil A. Randomized trial comparing polymer-coated extended-release morphine sulfate to controlled-release oxycodone HCl in moderate to severe nonmalignant pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(8):1503-14.
 37. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2004;26(11):1808-20.
 38. Böhme K & Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Pain Clinic.* 2003;15(2):193-202.
 39. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther.* 2003;25(1):150-68.
 40. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther.* 2006;28(6):943-52.
 41. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Hidromorfona Oros®. Informe de Evaluación. 2008.
 42. Binsfeld H, Szczepanski L, Waechter S, Richarz U, Sabatowski R. A randomized study to demonstrate noninferiority of once-daily OROS((R)) hydromorphone with twice-daily sustained-release oxycodone for moderate to severe chronic noncancer pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):404-15.
 43. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thipphawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther.* 2007;29(5):874-88.

44. Rauck R, Rapoport R, Thippawong J. Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain Pract.* 2013;13(1):18-29.
45. Vojtassak J, Jacobs A, Rynn L, Waechter S, Richarz U. A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment.* 2011;2011:239501.
46. Hale M, Khan A, Kutch M, Li S. Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1505-18.
47. Hale ME, Nalamachu SR, Khan A, Kutch M. Effectiveness and gastrointestinal tolerability during conversion and titration with once-daily OROS hydromorphone extended release in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Journal of pain research.* 2013;6:319-29.
48. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain.* 1999;15(3):179-83.
49. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):853-60.
50. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van H, I, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(8):489-505.
51. Nakasuji M, Nakamura M, Imanaka N, Tanaka M, Nomura M, Suh SH. An intraoperative small dose of ketamine prevents remifentanyl-induced postanesthetic shivering. *Anesth Analg.* 2011;113(3):484-7.
52. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Haufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther.* 2010;27(6):381-99.
53. Palexia retard 50, 100, 150, 200, 250 mg prolonged-release tablets. Decentralised Procedure. Public Assessment Report. 2015.



54. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van H, I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(11):1787-804.
55. Merchant S, Provenzano D, Mody S, Ho KF, Etropolski M. Composite measure to assess efficacy/gastrointestinal tolerability of tapentadol ER versus oxycodone CR for chronic pain: pooled analysis of randomized studies. *J Opioid Manag*. 2013;9(1):51-61.
56. Etropolski M, Lange B, Goldberg J, Steup A, Rauschkolb C. A pooled analysis of patient-specific factors and efficacy and tolerability of tapentadol extended release treatment for moderate to severe chronic pain. *J Opioid Manag*. 2013;9(5):343-56.
57. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract*. 2010;10(5):416-27.
58. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(22):2484-90.
59. Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ*. 2001;322(7295):1154-8.
60. Grissinger M, Gaunt MJ. Reducing patient harm with the use of fentanyl transdermal system. *Consult Pharm*. 2009;24(12):864-72.
61. Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol*. 2009;5(4):230-41.
62. Kalso E, Simpson KH, Slappendel R, Dejonckheere J, Richarz U. Predicting long-term response to strong opioids in patients with low back pain: findings from a randomized, controlled trial of transdermal fentanyl and morphine. *BMC Med*. 2007;5:39.
63. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*. 2008;9(12):1144-54.
64. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De AJ, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone

- alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(12):3503-12.
65. Loewenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2009;10(4):531-43.
 66. Lowenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:12.
 67. Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, Tarau L, Lejcko J, Meissner W, et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract.* 2010;64(6):763-74.
 68. Ballantyne JC, Cousins MJ, Giamberardino M, Jamison RN, McGrath P, Rajafopa M, et al. Diagnosis and Classification of Neuropathic Pain. *Pain Clinical Updates.* 2010;18(7):2-6.
 69. Neuropathic pain - pharmacological management. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines. 2013.
 70. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006146.
 71. Duhmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD003726.
 72. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl):S3-14.
 73. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.
 74. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113-e88.
 75. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag.*



2007;12(1):13-21.

76. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain*. 2010;150(3):573-81.
77. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD008943.
78. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1324-34.
79. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008;12(6):804-13.
80. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain*. 2010;11(5):462-71.
81. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain*. 2007;130(1-2):66-75.
82. Alonso Ruiz A. [Opioid use in osteoarthritis: From guidelines to clinical care]. *Reumatol Clin*. 2009;5 Suppl 2:15-8.
83. Savigny P, Kuntze S, Watson P, Underwood M, Ritchie G, Cotterell M, et al. Low back pain: Early management of persistent non-specific low back pain. National Collaborating Centre for Primary Care. 2009.
84. Smith H, Bruckenthal P. Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging*. 2010;27(5):417-33.
85. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42 Suppl 1:i1-57.
86. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8(4):287-313.
87. Opioides en el manejo del dolor. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. Disponible en: www.osikidetza.euskaldi.net/cevime. EsKualdeko

Farmakoterapi Informazioa. 201;22(5):23-9.

88. Vignaroli E, Wenk R. The challenge of international consensus: defining an opioid essential prescription package. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2012;6(3):398-401.
89. Owen GT, Burton AW, Schade CM, Passik S. Urine drug testing: current recommendations and best practices. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):ES119-ES133.
90. Cantrill SV, Brown MD, Carlisle RJ, Delaney KA, Hays DP, Nelson LS, et al. Clinical policy: critical issues in the prescribing of opioids for adult patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;60(4):499-525.
91. Tornero Molina J, Vidal-Fuestos J, Alonso Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arboleya-Rodríguez L, Calvo-Alen J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. *Reumatol Clin*. 2006;2(Supl. 1):S50-S54.
92. Gupta S, Atcheson R. Opioid and chronic non-cancer pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013;29(1):6-12.
93. Freynhagen R, Geisslinger G, Schug SA. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ*. 2013;346:f2937.
94. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med*. 2012;13(4):562-70.
95. Torres LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2011;18(5):283-90.
96. Gervitz C. Opioid rotation: Methods and Cautions. *Topics in Pain Management*. 2012;27(10):1-6.
97. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004847.
98. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician*. 2011;14(2):E103-E117.
99. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain*. 2006;7(8):583-91.
100. Dworkin RH, Panarites CJ, Armstrong EP, Malone DC, Pham SV. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain*. 2012;153(4):869-75.
101. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, Arner S, Brevik H, Heiskanen T, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of



- prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain*. 2005;9(2):195-206.
102. Phuong-Chi T, Toscano E, Phuong-Mai T, Phuong-Anh T, Son V, Phuong-Thu T. Pain management in patients with chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;2:111-8.
 103. Carbonara G. Opioids in Patients with Renal or Hepatic Dysfunction. *Practical Pain Management*. 2008.
 104. Which opioids can be used in renal impairment? london (United Kingdom): UK Medicines Information. (IKMi); 2014. 2014.
 105. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(2):5-16.
 106. Papaleontiou M, Henderson CR, Jr., Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(7):1353-69.
 107. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. 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(11):1269-28.
 108. Can opioids be used for pain relief during pregnancy? London (United Kingdom): UK Medicines Information (UKMi);2014EsKualdeko Farmakoterapi Informazioa. 2014.
 109. Lists of: Scheduling Actions Controlled Substances Regulated Chemicals. US. Department of Justice. Drug enforcement administration; 2015.





**Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya**

Roc Boronat, 81-95 (segona planta)

08005 Barcelona

Tel.: 935 513 900

Fax: 935 517 510

<http://aquas.gencat.cat>



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya