

Sumario

- Riesgo de dependencia, abuso y sobredosis por fentanilo.
- Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
- II Jornada de Farmacovigilancia de Cataluña.

Riesgo de dependencia, abuso y sobredosis por fentanilo.

El fentanilo es un opioide sintético de alta potencia que ha sido aprobado para el tratamiento del dolor

intenso, tanto de origen oncológico como no oncológico y también como adyuvante en procedimientos anestésicos. En nuestro entorno, se pueden encontrar diferentes presentaciones de este fármaco, con varias formas de administración, que se tienen que utilizar según cuál sea la indicación del tratamiento.

Formas de administración e indicaciones del fentanilo, autorizadas en España¹

Comprimidos sublinguales, comprimidos para chupar, película bucal y pulverizador nasal (liberación rápida): Tratamiento de dolor irruptivo en pacientes adultos que ya reciban terapia de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico.

Parches transdérmicos (liberación controlada): Control del dolor crónico intenso, que requiera la administración de un opioide a largo plazo.

Intravenosa: Complemento en procedimientos anestésicos.

Aunque los analgésicos opioides son un recurso fundamental para el tratamiento del dolor agudo de intensidad elevada y del dolor crónico de origen oncológico, durante muchos años, el miedo de los clínicos a los efectos adversos de la morfina propició que se hiciera un uso más restringido que el actual, hasta el punto que se podía privar a ciertos pacientes de los beneficios del tratamiento con este fármaco. El año 1985 John P. Morgan describió este comportamiento con el término «opifobia».²

La comercialización de nuevos opioides y de nuevas formas de administrarlos, junto con la actualización de las recomendaciones de los expertos, han contribuido a modificar esta actitud. Este hecho se ha traducido en una prescripción creciente de opioides, algunos de ellos más potentes que la

morfina, como es el caso del fentanilo y la oxycodona.³ Además, cada vez es más frecuente que estos fármacos se utilicen fuera de las indicaciones autorizadas. Es el caso de los preparados de liberación controlada de fentanilo, en forma de parches transdérmicos, que se utilizan para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, durante periodos demasiado largos, aunque no hay consenso sobre su efectividad y seguridad a largo plazo.³ También, en el caso de las formas de liberación rápida (sublinguales, bucales y nasales), ha habido una tendencia a aumentar su uso en pacientes con dolor no oncológico y durante periodos prolongados. Varias agencias reguladoras de medicamentos han alertado sobre el incremento de estas prácticas porque aumentan el riesgo de

dependencia y de conductas de abuso que pueden conducir a una sobredosis.⁴ En este sentido, a partir del 1 de julio de 2021, el Ministerio de Sanidad limitó las nuevas prescripciones y dispensaciones del fármaco a la indicación autorizada en la ficha técnica de las formas rápidas de fentanilo por medio de un visado de inspección.⁵

Se han identificado ciertos factores que aumentan el riesgo de sufrir adicción y conductas de abuso a los opioides. Tener antecedentes de abuso con opioides y otras sustancias, como el alcohol, la cocaína, el cannabis y los psicofármacos o estar polimedicado, entre otras cosas, puede favorecer esta conducta.^{6,7,8}

En un estudio realizado con la base de datos europea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (EudraVigilance) se revisaron las características de las notificaciones de fentanilo, relacionadas con la dependencia o síndrome de abstinencia, con respecto a la forma de administración del fármaco. Desde el 2018 se han notificado 985 casos de sospechas de conducta de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia atribuibles al fentanilo. El 43% de los casos estaban relacionados con la vía de administración transdérmica y el 32%, con la forma de liberación rápida. La mayoría eran para indicaciones no oncológicas. Un 22% de los pacientes tenían trastornos musculoesqueléticos. Hay que destacar que el 11% de estos pacientes tenían depresión, el 26% tomaban antidepresivos, el 25% usaban benzodiacepinas y un 38% tomaba algún otro opioide, principalmente de liberación rápida. La tasa de uso de alcohol, cannabis o cocaína de este grupo de pacientes fue aproximadamente del 1%. Una tercera parte de los casos tuvieron un desenlace mortal.⁹

El año 2023 se publicó un metanálisis de estudios observacionales que involucraba más de 23 millones de pacientes, con el objetivo de cuantificar el riesgo de diferentes factores, descritos en la literatura, que propician la sobredosis de opioides. Los autores estimaron que, en pacientes tratados para el dolor crónico, la prevalencia de sobredosis con desenlace mortal era de 1,3 casos por mil pacientes expuestos (IC 95%, 0,6-2,3), mientras que para los de desenlace

no mortal fue de 3,2 casos por mil pacientes expuestos (IC 95%, 2,0-4,7). De entre los más de 100 predictores que se describen en el estudio, destacamos los que hacen referencia a la prescripción concomitante de algunos fármacos, como las benzodiacepinas y otros sedantes (OR: 1,37; IC 95% 1,2-1,56), los antiepilépticos (OR: 1,37; IC 95%: 1,2-1,56), los relajantes musculares (OR: 1,28; IC 95% 1,10-1,50) y los antipsicóticos (OR: 1,59; IC 95%: 1,16-2,19). En todos los casos el riesgo absoluto de sufrir una sobredosis aumenta cuanto más alta es la dosis administrada del opioide y de manera más moderada, con las formulaciones de liberación sostenida. El riesgo también aumenta en pacientes con depresión y alteraciones psicóticas.¹⁰

• Datos de consumo de fentanilo

El Observatorio del Uso de Medicamentos, promovido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha publicado, este 2024, la evolución del consumo de los fármacos opioides en España, en el periodo comprendido entre los años 2010 y 2022. Los datos muestran que el consumo de fentanilo ha aumentado de 1,66 dosis diarias definidas por mil habitantes y día (DHD) en el 2010, a 2,68 DHD el año 2022. Eso supone un incremento relativo del 61% en el consumo de este medicamento. La forma de administración más prescrita fue la transdérmica, que supone en torno al 85% de las prescripciones y que es la principal responsable de este incremento relativo en las DHD de fentanilo. De todos modos, hay que destacar que entre los años 2016 y 2017 se llegó a un máximo de prescripción de las formas de administración rápida (sublingual y nasal), que supuso un 16% del total de prescripciones de este fármaco. Desde entonces, la prescripción de estas dos formas de administración ha ido disminuyendo hasta el 10% de la prescripción en el 2022, con una DHD de 0,24.¹¹

En Cataluña, los datos de dispensaciones de fentanilo muestran que el número de dosis por 1.000 habitantes y día (DHD) el año 2018 era de 2,62, con un incremento progresivo hasta un máximo de 2,79 DHD el año 2022. Durante este

periodo, el 89% de las dispensaciones correspondían a la forma transdérmica de administración y el resto eran formas de liberación rápida (comprimidos, pulverizadores y películas bucales). El año 2023, hubo un ligero decremento en las dispensaciones de fentanilo del 7% y el 1% en las formas rápidas y en los parches, respectivamente, en comparación con el año 2022 (datos aportados por el Área del Medicamento del CatSalut).

Entre las acciones emprendidas por el CatSalut para la mejora del uso de los opioides fuertes, destacan objetivos dirigidos a disminuir la prescripción de fentanilo de liberación rápida en indicaciones o situaciones con una relación dudosa entre el beneficio y el riesgo.³⁻⁵ Desde junio de 2022 hasta diciembre de 2023, el porcentaje de pacientes sin diagnóstico oncológico con prescripciones de estas formas de fentanilo disminuyó de un 32,9% a un 30,3%. En cambio, el porcentaje de pacientes que recibía una forma de administración rápida de fentanilo, sin tener otro opioide de base, aumentó en un 12,2% a un 13,5%. En conjunto, en este periodo, el porcentaje de pacientes que recibió prescripciones de fentanilo rápido y reunía ambas condiciones anteriormente descritas disminuyó de un 6,5% a un 6%.

• **Notificaciones recibidas al Sistema Español de Farmacovigilancia y al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña**

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 30 de junio de 2024 se recibieron, en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV), 995 casos en que el fentanilo había sido sospechoso de producir alguna reacción adversa (RA). El Centro de Farmacovigilancia de Cataluña (CFV CAT) recibió 141 notificaciones (14,2%) de las 995 de la serie de casos. La media anual de notificaciones fue de 66 notificaciones, con un máximo de 109 el año 2017. A pesar del ritmo creciente del consumo de fentanilo, no se observa la misma tendencia en la notificación anual para este fármaco. Recordamos, sin embargo, que existe una marcada infranotificación de reacciones adversas a medicamentos a los sistemas de farmacovigilancia que, en el caso del mal uso, el

abuso o la sobredosificación, es todavía más marcada.

La gran mayoría de las notificaciones fueron espontáneas (81,8%) y el resto (18,2%) provenían de estudios. Este dato fue ligeramente diferente de las notificaciones de Cataluña, con una proporción superior de casos procedentes de estudios observacionales postautorización (29,1%).

La media de edad de los pacientes involucrados en estas reacciones fue de 68 años, con una mediana de 72 años. Sólo el 1,8% de todos los casos fue en menores de 18 años. El 59,8% de los pacientes eran mujeres. Con respecto a los pacientes, los datos recibidos en el CFV CAT fueron similares. En más de la mitad de las notificaciones se consideró que la reacción había sido grave. Esta proporción fue considerablemente superior en los casos notificados en Cataluña (tabla 1).

Tabla 1. Datos de los casos recibidos en todo el SEFV y en el CFV CAT

	SEFV	CFV CAT
Número de casos (N)	995	141
Casos graves (%)	55,4	80,9
Media de edad (años)	68	68,6
Mediana de edad (años)	72	74
Menores de 18 años (%)	1,8	1,4
Mujeres (%)	59,8	56

Una parte importante de las sospechas fueron notificadas por médicos, seguido de las realizadas por farmacéuticos. Con respecto al origen de la notificación, más de la mitad de las notificaciones se realizaron desde el ámbito hospitalario. En las notificaciones recibidas en el CFV CAT predominan las provenientes del hospital (tabla 2).

Tabla 2. Datos de los notificadores de los casos recibidos en todo el SEFV y en el CFV CAT

		SEFV	CFV CAT
Número de casos		995	141
Profesión (%)	Médico	62,9	76,6
	Farmacéutico	32,0	13,5
	Otros	5,1	9,9
Ámbito asistencial (%)	Intrahospitalario	50,6	83,0
	Extrahospitalario	46,1	17,0

En las notificaciones se recogieron 3.614 fármacos, con una media de más de 3 por paciente. Casi la mitad (1.720) de estos fármacos notificados se consideraron sospechosos de producir la RA. Casi el 60% de los fármacos sospechosos eran fentanilo. Un 59,5% de los fármacos sospechosos que no eran fentanilo (693) tenían efectos sobre el sistema nervioso central (SNC). Los grupos farmacológicos más implicados en las interacciones con fentanilo fueron, por orden de frecuencia, otros opioides, ansiolíticos, antidepresivos, gabapentinoides, antiepilépticos e hipnóticos y sedantes. Estos grupos farmacológicos suponen el 75% de todas las interacciones notificadas en la serie de casos. En las notificaciones de Cataluña se recogieron 550 fármacos, de los cuales 331 eran sospechosos. El 61,7% de los 188 fármacos sospechosos que no eran fentanilo tenían efectos sobre el SNC. Los grupos farmacológicos mayoritariamente implicados en las interacciones con fentanilo son, por orden de frecuencia, otros opioides, anestésicos generales, ansiolíticos, antidepresivos, gabapentinoides, antiepilépticos, antipsicóticos e hipnóticos y sedantes. Estos grupos farmacológicos suponen el 80% de todas las interacciones notificadas en Cataluña.

Con respecto a las formas de administración del fentanilo, en más de la mitad de los casos se administró por la vía transdérmica, seguida de las formas de liberación rápida y de la vía intravenosa. Hay que destacar que en el 14,8% de los 128 casos en que el fentanilo fue administrado por una vía de liberación rápida, la indicación se correspondía con procesos crónicos, principalmente, musculoesqueléticos. En las notificaciones de

Cataluña, la vía transdérmica fue bastante más utilizada, seguida de la intravenosa y de las de liberación rápida. Sólo en un caso de los 12 en los cuales el fentanilo fue administrado por una vía de liberación rápida, la indicación era por un dolor de tipo crónico (tabla 3).

Tabla 3. Datos de los fármacos en todo el SEFV y en el CFV CAT

		SEFV	CFV CAT
Número de fármacos		3.614	550
Media de fármacos por paciente		3,6	3,9
Fármacos sospechosos n (%)		1.720 (47,6)	331 (60,2)
Fármacos sospechosos que eran fentanilo n (%)		1.027 (59,7)	143 (43,2)
% de interacciones farmacológicas		11,5	37,0
Formas de administración del fentanilo (%)	Transdérmica	59,5	72,7
	Liberación rápida	12,5	8,4
	Intravenosa	9,0	15,4
	Otras vías	4,0	1,4

En los 995 casos notificados, se registraron 2.008 reacciones adversas. En 75 pacientes se describieron 77 reacciones relacionadas con la dependencia (59), el abuso (1) y la sobredosis (11 accidentales, 2 intencionadas y 4 indeterminadas). En la mayoría de los casos (71) la RA se calificó de grave. Entre las reacciones notificadas destacan los trastornos neurológicos y gastrointestinales, el delirio y los estados confusionales, los errores de medicación, los trastornos generales, los trastornos psiquiátricos, los problemas dermatológicos y los respiratorios que, en conjunto, suponen casi el 60% del total de RA. En los 141 casos notificados en Cataluña se describen 233 RA. En 10 pacientes (7,1%) se han notificado reacciones adversas graves relacionadas con sobredosis (5 accidentales y 1 intencionada) y dependencia (4).

En 21 de los casos notificados, el desenlace de la RA fue mortal. La forma de administración del fentanilo fue de liberación rápida en 8 casos (38,1%), transdérmica en 7 (33,3%), intravenosa en 4 (19%) y desconocida en 2 casos. En 5 casos la RA se produjo por interacción farmacológica con opioides, gabapentinoides, antipsicóticos y antidepresivos. En uno de los casos había un problema de adicción y en

el otro, de sobredosis accidental. De los 4 casos mortales, recibidos en el CFVCAT, un paciente recibió fentanilo por una vía de liberación rápida, 2 por la vía transdérmica y otro recibió ambas formas de administración. Un paciente sufrió la RA por interacción con otra forma de administración de fentanilo y otro, por interacción con antipsicóticos y antidepresivos. En estos pacientes no se notificó ningún problema de adicción ni de sobredosis (tabla 4).

Tabla 4. Datos de las reacciones adversas en todo el SEFV y en el CFVCAT

		SEFV	CFVCAT
Número de reacciones		2.008	233
Pacientes con reacciones relacionadas con dependencia, abuso y sobredosis n (%)		75 (7,5)	10 (7,1)
Pacientes con desenlace mortal n (%)		21 (2,1)	4 (2,8)
Reacciones adversas más frecuentes (%)	Trastornos neurológicos	16,2	18,9
	Trastornos gastrointestinales	11,5	7,3
	Delirio y estados confusionales	6,2	11,2
	Errores de medicación	5,4	8,2
	Trastornos psiquiátricos	4,7	2,5
	Trastornos dermatológicos	4,5	2,5
	Trastornos respiratorios	4,3	8,2

• Conclusiones

En los últimos 20 años la prescripción de fentanilo y otros nuevos fármacos opioides, más potentes que la morfina, no ha parado de crecer. La forma de administración predominante es la transdérmica, seguida de las de liberación rápida.

Aunque las indicaciones de estos fármacos y de sus formas de administración están bien establecidas, hay datos que muestran que el fentanilo se utiliza en indicaciones y en duraciones de tratamiento que no tienen una relación beneficio/riesgo aceptable.

La administración concomitante de más de un opioide o con otros fármacos, como las benzodiacepinas, los antidepresivos y los antipsicóticos, aumenta el riesgo de efectos adversos graves.

El uso de fentanilo en indicaciones no autorizadas y la prescripción concomitante de fármacos activos

sobre el SNC aumentan el riesgo de dependencia y de conductas de abuso y, en consecuencia, el de sobredosis.

A pesar del notable incremento del consumo, en los últimos 15 años, el SEFV sólo ha recibido 75 notificaciones de sospechas de reacciones adversas con fentanilo relacionadas con la dependencia, las conductas de abuso y la sobredosis. Eso supone un 7,5% de todas las notificaciones recibidas por este fármaco.

Hay que destacar que casi el 60% de los otros fármacos sospechosos administrados con el fentanilo tenían efectos sobre el SNC (ansiolíticos, antidepresivos, gabapentinoides, antiepilépticos e hipnóticos y sedantes), hecho que supone un riesgo de sufrir RA que pueden llegar a ser graves.

Un 5% de las RA notificadas se produjeron por error de medicación.

El 15% del fentanilo de acción rápida que se notificó se utilizaba para el tratamiento de procesos crónicos, principalmente de tipo musculoesquelético.

A pesar de las limitaciones de las series de casos, como los recogidos por el Programa de Tarjeta Amarilla, los datos analizados son congruentes con lo que se conoce en relación con los problemas de seguridad derivados del uso del fentanilo en indicaciones poco recomendadas y en la asociación con fármacos que pueden favorecer la dependencia, el abuso y la sobredosis de este opioide. No obstante, es necesario notificar a través de la Tarjeta Amarilla las sospechas de reacciones adversas como la dependencia, el abuso y la sobredosificación con fentanilo y/u otros opioides con el fin de caracterizar mejor estos trastornos.

Bibliografía

1. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS - [CIMA](#).
2. Morgan JP. American opiophobia: customary underutilization of opioid analgesics. [Adv Alcohol Subst Abuse. 1985 Escarpa-1986 Winter;5\(1-2\):163-73.](#)
3. Durada d’opioides i dolor crònic no oncològic. Recomanació Essencial. Octubre de 2023 (actualizado en junio de 2024). [Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya.](#)

4. Fentanilo de liberación inmediata: Importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. [Boletín de Seguridad. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. 21 de Febrero de 2018.](#)
5. Document informatiu sobre les formes de fentanil d'acció ultraràpida. Canvis en les condicions de prescripció i dispensació: requeriment de validació sanitària. [Gerencia del Medicamento. Área Asistencial – Servicio Catalán de la Salud. 8/7/2021.](#)
6. Riesgos asociados al abuso de opioides. [Butll Preval Errors Medicació Catalunya. 2016;14\(04\).](#)
7. Opioides i benzodiazepines en el dolor crònic no oncològic. Recomanació Essencial. [Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria de Cataluña \(Oct 2022\).](#)
8. Ducharme J, Moore S. Opioid Use Disorder Assessment Tools and Drug Screening. [Mo Med. 2019 Jul-Aug;116\(4\):318-324.](#)
9. Jobski K, Bantel C, Hoffmann F. Abuse, dependence and withdrawal associated with fentanyl and the role of its (designated) route of administration: an analysis of spontaneous reports from Europe. [Eur J Clin Pharmacol 79. 257–267 \(2023\).](#)
10. Wang L, Hong PJ, Jiang W, Rehman Y, Hong BY, Couban RJ, Wang C, Hayes CJ, Juurlink DN, Busse JW. Predictors of fatal and nonfatal overdose after prescription of opioids for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of observational studies. [CMAJ. 2023 Oct 23;195\(41\):E1399-E1411. \(Erratum\)](#)
11. Observatorio de uso de medicamentos. [Utilización de medicamentos analgésicos opioides en España.](#) AEMPS.
Fecha de publicación: 18/03/2024.

Comunicaciones sobre riesgos en medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

[Textos completos de estas comunicaciones](#)

- **La AEMPS informa del riesgo de neoplasias malignas secundarias de células T asociado a terapias CAR-T**

El Comité para la Evaluación de los Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), desde finales del 2023 ha evaluado 38 casos de neoplasias malignas secundarias de células T después de la administración de terapias CAR-T. Por este motivo, la AEMPS informa sobre la importancia de mantener una vigilancia de por vida de los pacientes que han recibido terapias CAR-T para detectar segundas neoplasias. [Alerta de seguridad con referencia 2024049](#)

• **Metamizol y riesgo de agranulocitosis: conclusiones de la evaluación europea**

El mes de junio pasado, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) llevó a cabo una revisión de los medicamentos que contienen metamizol. Esta evaluación se hizo a requerimiento de la Agencia Finlandesa de Medicamentos, a raíz de la solicitud del titular de autorización de comercialización de la retirada del único producto autorizado que contiene metamizol en Finlandia, vista la notificación de casos de agranulocitosis.

El Comité para la Evaluación de los Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA ha concluido que el beneficio del metamizol supera los riesgos en las indicaciones autorizadas. Refuerza la importancia de detectar precozmente los síntomas de agranulocitosis con el fin de disminuir las complicaciones y hace unas recomendaciones a profesionales sanitarios y a pacientes. La información actualizada se incorporará en la ficha técnica y en el prospecto de los medicamentos que contienen metamizol. [Alerta de seguridad con referencia 2024068](#)

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

II Jornada de Farmacovigilància de Catalunya.

¡Recuerda! El próximo **7 de noviembre** celebraremos la II Jornada de Farmacovigilància de Catalunya, organizada por el Centre de Farmacovigilància de Catalunya del Departament de Salut. La Jornada está dirigida a todos los profesionales sanitarios interesados en el conocimiento de las reacciones adversas, la farmacovigilancia y el uso seguro de los medicamentos.

De nuevo, en el contexto de la MedSafetyWeek, y con el lema “Integrando la farmacovigilancia a la práctica” continuaremos impulsando esta actividad clave en la identificación y gestión de los riesgos de los medicamentos.

Ya se puede acceder al [programa](#) y al [formulario de inscripción](#). Os animamos a participar!

Créditos

© 2024. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Clara Pareja Rossell

Comité editorial: Carmen Asensio, Enric Blanco, Anna Maria Bonet, Monserrat Bosch, Josep Maria Castel, Glòria Cereza, Núria García, Anna Jambrina, y Neus Rams.

Conflicto de intereses: los miembros del comité editorial declaran que no hay ningún conflicto de interés relacionado con los contenidos de esta publicación.

Subscripciones y bajas: si queréis recibir este boletín hará falta que nos hagáis llegar una petición por correo electrónico a la dirección electrónica farmacovigilancia@gencat.cat indicando vuestro nombre y la dirección de correo electrónico donde queréis recibir el boletín.

ISSN 2462-5442.

<http://medicaments.gencat.cat>

SNiSP Cat

Sistema de Notificació d'Incidents
de Seguretat dels Pacients
de Catalunya

Butlletí de
**Prevenió d'Errors
de Medicació**
de Catalunya

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya