

## TRACTAMENT AMB OPIOIDES PER AL MANEIG DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC: CONSIDERACIONS I ASPECTES PRÀCTICS PER MILLORAR-NE L'ÚS

**Laura Diego<sup>1</sup> i Esther Limón<sup>2</sup>**

1. Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)
2. EAP Ronda Prim, EAP Mataró 6 i Mataró 7, Institut Català de la Salut

**Paraules clau: opioides, morfina, fentanil transdèrmic, dolor crònic no oncològic (DCNO), dolor osteomuscular, dolor neuropàtic, efectes adversos, abús**

### Introducció

El dolor crònic és un problema multidimensional, amb una morbiditat significativa associada que interfereix en les habilitats dels pacients per desenvolupar activitats de la vida diària, familiar i laboral, i que s'associa a un significatiu estrès psicològic.<sup>1</sup> La prevalença del dolor crònic varia àmpliament –en part per les diferents definicions disponibles–; no obstant això, els estudis epidemiològics estimen que aproximadament 1 de 5 persones pateixen dolor crònic no provocat pel càncer (dolor no oncològic).<sup>2,3</sup>

Tot i que és clar el paper dels opioides en el maneig del dolor oncològic, el dolor quirúrgic i el que es presenta al final de la vida, les dades sobre la seva efectivitat en el dolor crònic no oncològic (DCNO) són limitades i el seu paper en aquesta indicació és controvertit.<sup>4,5</sup> Malgrat això, el consum d'opioïdes ha experimentat un notable augment durant l'última dècada, en part per l'increment d'ús en el context del DCNO, la qual cosa ha generat que alguns autors comencin a utilitzar el terme *epidèmia d'opioïdes*.<sup>6</sup>

Les dades disponibles al nostre entorn posen de manifest, per exemple, que en els últims cinc anys a la Regió Sanitària Barcelona s'ha duplicat el consum d'opioïdes: especialment destacable és el cas del fentanil transdèrmic, que ha experimentat un increment superior al 90%.<sup>7</sup> Alguns estudis anglosaxons evidencien que aquest increment en el consum d'opioïdes no ha estat gratuït, ja que s'ha acompanyat d'un increment en el nombre de casos de sobredosi, mort, accidents de trànsit, dependència i mal ús, fet que

ha generat un considerable debat sobre els beneficis reals dels opioïdes quan s'utilitzen en el DCNO.<sup>6,8,9</sup> Per aquest motiu, algunes institucions com la FDA han posat en marxa un programa de minimització de riscos (*risk evaluation and mitigation strategies*, REMS) a fi de garantir que el balanç risc-benefici derivat d'usar-los continua sent positiu.<sup>10</sup>

Aquest Butlletí revisa, des de la perspectiva de l'atenció primària, consideracions i aspectes pràctics del tractament del DCNO, i fa especial èmfasi en aquelles qüestions relatives al maneig i la seguretat; no obstant això, altres mesures com ara tractaments psíquics, psicoterapèutics o amb medicaments no opioïdes queden fora de l'abast d'aquest document.

### Paper dels opioïdes en el dolor crònic no oncològic

El dolor crònic és un símptoma d'una etiologia multifactorial incapacitant que afecta considerablement la qualitat de vida dels pacients. Tot i que s'han proposat diverses definicions de DCNO, encara no hi ha consens; no obstant això, una de les definicions més acceptades el defineix com aquell dolor que dura almenys 3-6 mesos o que persisteix més enllà del temps esperat per la cicatrització dels teixits o la resolució de la malaltia subjacent.<sup>11</sup>

Si considerem el dolor com una experiència subjectiva i mixta –sempre desagradable–, podem assumir que té dos components bàsics: el somàtic i el psicològic. Per tant, des d'un punt de vista multidimensional, suposa una complexa suma d'interacció de factors sensorials discriminatius, afectivomotivacionals i cognitivoavaluatius i, consegüentment, la manera d'abordar-lo també ha de ser multifactorial. El tractament del DCNO suposa un repte per a la majoria dels professionals sanitaris i en els estudis s'observa una alta variabilitat en abordar-lo ja que encara hi ha considerables incerteses i manca de consens en determinats aspectes del tractament.<sup>12</sup>

El paper dels opioïdes en el maneig del DCNO encara està per definir: alguns han demostrat produir

beneficis a curt termini, encara que l'efectivitat del tractament més enllà dels 3-6 mesos és variable i alguns casos contradictòria.<sup>12,13,14</sup> En general, es considera que l'ús s'ha de reservar a pacients amb dolor somàtic o neuropàtic moderat-intens en què ja han fracassat altres intervencions, inclòs el tractament amb analgèsics no opioides. L'evidència en la utilització d'opioides forts en alguns trastorns, com ara la lumbàlgia o la fibromiàlgia, és molt limitada i, per tant, en general no se'n recomana l'ús. Les revisions sistemàtiques mostren que els opioides forts no s'han de fer servir de forma rutinària per al maneig dels processos dolorosos més prevalents com ara la lumbàlgia o altres trastorns osteomusculars a causa de la incertesa sobre l'efectivitat a llarg termini, el risc d'un mal ús i els efectes adversos.<sup>15</sup>

Tot i que el tractament opioide no és efectiu en tots els pacients, de moment els assaigs clínics disponibles no ens permeten seleccionar quins tipus de pacients se'n poden beneficiar més; sembla, però, que l'èxit del tractament depèn en bona part de les característiques del pacient: com més crònic i complex sigui el dolor i més jove el pacient més complicat serà el paper dels opioides en la recuperació.<sup>16</sup>

## Objectiu del tractament i implicació del pacient

És important remarcar que a diferència del dolor oncològic –en què l'objectiu del tractament és el control de la simptomatologia–, en el DCNO l'objectiu és mantenir la funcionalitat del pacient, tant física com a mental, i millorar-li la qualitat de vida;<sup>14,16</sup> per tant, l'abordatge en aquests pacients ha de ser necessàriament diferent ja que les perspectives també ho són.

El pacient té un paper clau en el pla terapèutic i, abans d'iniciar el tractament, és important que ens assegurem que les seves expectatives són realistes, ja que en el DCNO l'eradicació completa d'aquest dolor és altament improbable, bo i que és possible aconseguir millores funcionals i reduccions del dolor que oscil·len entorn del 30%.<sup>15,16</sup> Per tant, abans d'iniciar el tractament es recomana pactar uns objectius específics que combinin reduccions del dolor i millores en l'activitat funcional, és a dir, un contracte terapèutic formal que serveixi de base per discutir sobre la teràpia, ja que aquesta comporta massa riscos com per justificar-ne l'ús sense que s'evidenciïn millores sobre la salut.<sup>15,17,18</sup>

A banda dels potencials beneficis de la teràpia, també cal informar els pacients sobre els riscos i les complicacions, i sobre quines estratègies es poden fer servir per minimitzar-ne els efectes adversos. En aquest sentit, resulta especialment útil donar als pacients informació escrita sobre el tractament.

## Selecció del tractament

No hi ha assajos clínics que comparin l'eficàcia i la seguretat dels opioides en el DCNO i que ens permetin establir la superioritat d'un enfront dels altres;

tampoc no hi ha evidència d'una major eficàcia en una determinada situació clínica.<sup>18</sup> Tot i això, la morfina d'alliberació retardada i el fentanil transdèrmic han demostrat una eficàcia modesta sobre la millora funcional i la reducció del dolor més enllà dels sis mesos: la morfina en el tractament de la lumbàlgia crònica, l'artrosi i el dolor neuropàtic i el fentanil transdèrmic, només en la lumbàlgia;<sup>4,14</sup> el tramadol ha demostrat una eficàcia moderada en l'artrosi. A l'altra banda, l'evidència d'hidromorfona i tapentadol es considera insuficient per la manca d'estudis de qualitat.<sup>6</sup>

Tot i això, en els casos de DCNO lleu o moderat i quan es consideri apropiada la prescripció d'un opioide, la codeïna o el tramadol serien els d'elecció ja que presenten un millor perfil de seguretat (una menor incidència de sobredosi, addició i abús) que els opioides forts. En els casos en què aquests fracassen per aconseguir un control substancial del dolor, els opioides forts es presenten com l'alternativa<sup>15</sup>, i aleshores és la morfina la considerada tradicionalment d'elecció al nostre entorn. La figura 1 us presenta algunes consideracions relacionades amb la seguretat dels analgèsics opioides, que es poden tenir en compte a l'hora de seleccionar el tractament.

En tot cas, la selecció de l'opioide, la dosi i l'esquema de titulació s'ha de fer de manera individualitzada tenint en compte l'estat de salut del pacient, l'edat, la història i la resposta prèvia als opioides; també és important tenir en consideració la familiaritat del prescriptor amb el medicament, les dosis, les presentacions disponibles i el cost.<sup>15,16</sup>

La via d'administració d'elecció en el DCNO és l'oral; la parenteral no es considera apropiada. Preferiblement, es recomana administrar un opioide oral de llarga durada o d'alliberació retardada ja que sembla que les presentacions d'alliberació immediata presenten un major potencial de tolerància i abús;<sup>18</sup> d'altra banda, les preparacions transdèrmiques –com ara els pegats de fentanil, freqüentment prescrits– es presenten com una alternativa a la teràpia oral per al DCNO estable, especialment en pacients amb dificultats per deglutir, però poden donar una falsa sensació de seguretat ja que el fentanil és un analgèsic entre 80 i 100 vegades més potent que la morfina i pot causar depressió respiratòria significativa, fet que ha contribuït a un nombre important de morts per sobredosi.<sup>13</sup> En aquest sentit, es recomana evitar l'ús de fentanil transdèrmic en pacients no tractats prèviament amb opioides pel risc de toxicitat.

## Inici del tractament, titulació i seguiment

Un cop s'ha determinat la causa i el tipus de dolor, i s'ha establert la necessitat de tractar-lo amb un opioide, es considera una bona pràctica iniciar un període de prova sota una estreta vigilància abans d'instaurar la teràpia de forma crònica.<sup>18</sup> La prescripció d'opioides comporta massa riscos, la qual cosa exigeix valorar l'efectivitat del tractament en cada visita i, per tant, es recomana mesurar els resultats mitjançant instruments com l'escala numèrica (0-10)

per al dolor o l'índex de discapacitat d'Oswestry (0-50) per mesurar la funcionalitat.<sup>17</sup>

El tractament s'ha d'iniciar amb una dosi baixa, no superior a 5-10 mg en dosis equivalents de morfina (DEM) 6 cops/dia, que s'ha de titular segons l'analgèsia aconseguida i els efectes adversos, i cal advertir al pacient que és possible que el medicament trigui uns dies a ser efectiu.<sup>15,18</sup>

La titulació es realitza habitualment amb formulació d'alliberació immediata i posteriorment es converteix en una d'alliberació retardada, però ha de ser lenta a fi de minimitzar el risc de toxicitat aguda i els increments de dosi no han de ser superiors a 5-10 mg DEM/setmana. La dosi òptima s'aconsegueix quan la funcionalitat del pacient millora, quan s'objectiva una reducció del 30% del dolor (o 2/11 punts en l'escala del dolor) o quan el fet d'afegir 1 o 2 dosis addicionals només proporciona un benefici marginal. Es poden requerir fins a 2-3 increments de dosi abans que es pugui avaluar l'efectivitat del tractament.<sup>13,15</sup>

La prescripció crònica d'opioides comporta considerables riscos, requereix d'un estret seguiment del pacient i d'una reavaluació contínua del tractament. Tot i que la durada òptima del tractament no està establerta, les dades d'efectivitat són limitades més enllà de tres a sis mesos.<sup>14,17</sup> Tenint en compte això, algunes guies consideren que si el tractament és efectiu, es pot valorar de continuar-lo fins que la patologia de base es resolgui, el tractament ja no aportï beneficis, es presentin intoleràncies, efectes secundaris o altres problemes.<sup>18</sup>

Ens els assajos clínics en DCNO, les dosis emprades han estat inferiors a 180 mg/24 h i no es disposa de dades de seguretat amb dosis superiors.<sup>18</sup> La resposta clínica als diferents analgèsics opioides varia: en la majoria de pacients amb DCNO la dosi de manteniment està per sota de 200 mg DEM, però en pacients en què no s'aconsegueix un alleugeriment del dolor amb dosis de 120-180 mg DEM es necessari valorar el fet de derivar-los a un centre de dolor especialitzat.<sup>18</sup> Cal destacar que alguns estudis han trobat que administrar dosis de morfina o DEM >200 mg triplica el risc de mort relacionada amb el tractament opioide respecte als pacients que prenen una dosi de només 20 mg.<sup>19</sup>

L'aparició del dolor irruptiu en el DCNO és una qüestió controvertida. Tot i que en les guies es freqüent trobar que les dosis recomanades en aquesta situació no han de superar el 10-20% de la dosi total diària,<sup>15</sup> una revisió recent apunta que aquesta dada s'ha extrapolat del dolor oncològic i que, sobre la base de la literatura, la metodologia emprada i la resposta als opioides, no hi ha evidència de dolor irruptiu en el context del DCNO;<sup>20</sup> en aquest sentit, el dolor irruptiu tendeix a ser considerat més aviat una forma de pseudoaddicció o d'infradosificació. Per tant, en casos en què els pacients demandin un increment de dosi per dolor irruptiu, es recomana reavaluar novament el pacient i reforçar les intervencions educatives.<sup>17</sup>

## Canvi de tractament i retirada

Alguns estudis suggereixen que els pacients que no responen al tractament o que no toleren els efectes adversos es poden beneficiar del canvi a un altre opioide sobre la base de les diferències interindividuais;<sup>15</sup> així, si es considera necessari iniciar el tractament amb un nou opioide, es recomana reduir la dosi equivalent entre 10-20%, ja que l'efecte és impredecible i la tolerància encreuada és incompleta (vegeu figura 2). En qualsevol cas, no es recomana associar dos opioides diferents.<sup>15, 21</sup> En el cas en què el tractament no es consideri efectiu, si es decideix abandonar-lo cal fer la retirada de la medicació de forma gradual. Paradoxalment, es coneix que alguns pacients amb dolor greu, tot i estar en tractament amb opioides, es poden beneficiar de la retirada de l'opioide; així ho mostren alguns estudis observacionals: aquests pacients poden experimentar una reducció del dolor i una millora de l'humor quan es retira el tractament.<sup>15</sup>

## Utilització d'opioides en poblacions especials

Entre un 50-80% de la gent gran presenta dolor. L'abordatge del DCNO en pacients d'edat avançada suposa un desafiament addicional per les característiques pròpies d'aquesta població en què generalment ja hi ha una pèrdua progressiva de la memòria, de la capacitat funcional i cognitiva així com confusió. Aquests condicionants poden afectar el compliment del tractament fins al 50% dels pacients.<sup>22</sup> A més, en aquesta població són freqüents les comorbiditats associades i la polimediació, la qual cosa incrementa el risc d'efectes adversos per acumulació del fàrmac i interaccions amb altres medicaments. Addicionalment, alguns factors farmacocinètics predisposen l'aparició de sedació i sobredosi en la gent gran.<sup>23</sup>

Si en general les dades d'eficàcia en la utilització d'opioides en el DCNO són limitades, encara ho són més en la gent gran; en aquest sentit, s'estima que només el 3% dels pacients d'edat superior a 65 anys està representat en els assajos clínics.<sup>22, 24</sup> Tot i això, el tractament amb opioides en aquesta població pot tenir un balanç risc-benefici favorable, si es compleixen estrictament algunes precaucions, com ara iniciar el tractament amb una dosi més baixa de l'habitual, titular més lentament, incrementar l'interval entre les preses i la freqüència del monitoratge així com reduir les dosis de benzodiazepines prescrites.<sup>17, 21</sup>

Tenint en compte que no és clar quin medicament ni quina pauta és superior, sembla raonable seleccionar el tractament òptim sobre la base de les característiques de seguretat, tolerabilitat i experiència d'ús (vegeu la figura 1); en aquest sentit, algunes guies recomanen iniciar-lo amb codeïna o tramadol.<sup>23</sup> En general, els medicaments d'alliberació retardada són d'elecció ja que simplifiquen la pauta en els pacients que puguin presentar problemes de compliment del tractament i, en general, la via d'administració recomanada és la menys invasiva, per això l'oral i la trans-

dèrmica són les d'elecció (aquesta última és especialment útil en pacients amb dificultats per deglutir o amb problemes gastrointestinals).<sup>24</sup>

També s'ha de tenir especial precaució i s'ha d'intensificar el monitoratge –pel riscs que comportan quan es prescriuen opioïdes a adolescents, dones embarassades i pacients amb trastorns psiquiàtrics.<sup>13,23</sup> Tot i que les dades en aquestes poblacions són molt limitades, sembla que particularment en adolescents el risc d'abús i de dependència és elevat. Pel que fa a les embarassades, alguns estudis han trobat anomalies cardíaques en nadons la mare dels quals havia estat exposada durant l'embaràs a opioïdes per DCNO durant el primer trimestre;<sup>25</sup> per tant, en cas d'embaràs, i si és possible, es recomana retirar el tractament.

Finalment, sembla que en pacients amb trastorns psiquiàtrics el benefici del tractament opioïde pot ser menor a causa d'una possible resposta al fàrmac més baixa i una més alta percepció del dolor en aquesta població. A més, cal identificar els pacients amb ideacions suïcides per l'increment de risc de sobredosi; en aquesta línia, algunes dades apunten que, per exemple, al Canadà un de cada cinc morts per sobredosi es poden considerar suïcidis.<sup>26</sup>

## Efectes adversos

L'aparició d'efectes adversos per l'administració d'opioïdes –que sembla que pot estar condicionada per algunes característiques del pacient com ara la raça, el sexe i l'edat–<sup>27</sup> és freqüent i pot limitar-ne considerablement l'aplicació en la pràctica clínica (vegeu els efectes adversos més freqüents a la figura 3). De moment no hi ha dades que permetin quantificar els riscos de l'exposició a opioïdes a llarg termini, però sí que hi ha certes reserves quant als efectes a llarg termini sobre el sistema endocrí (hipogonadisme i insuficiència adrenal), el sistema immunitari i el risc d'induir hiperalgèsia quan els analgèsics opioïdes es fan servir de forma crònica.<sup>18</sup> Aconseguir els objectius terapèutics i alhora controlar els efectes adversos dels opioïdes continua sent un repte en la pràctica clínica.

Per al maneig dels efectes adversos –i davant la manca d'informació en el context del DCNO–, es fan servir les quatre estratègies que es mostren tot seguit i que són les que han estat tradicionalment emprades en el maneig del dolor oncològic:<sup>28</sup>

### 1. Reducció de la dosi

Si el dolor està controlat, una reducció gradual de la dosi es pot traduir en la resolució dels efectes adversos mentre es preserva l'alleujament del dolor. En el cas que no sigui possible disminuir la dosi sense una pèrdua del control del dolor, la reducció en la dosi s'ha d'acompanyar d'un altre analgèsic que actuï de forma sinèrgica.

### 2. Maneig dels símptomes

És habitual introduir medicaments per tractar o evitar els efectes adversos dels opioïdes. Els estudis que han avaluat l'eficàcia i la toxicitat d'aquests tracta-

ments és anecdòtica; no obstant això, cal tenir en compte que afegir medicaments contribueix a incrementar la carga farmacològica, l'aparició d'efectes adversos i interaccions medicamentoses, i a disminuir el compliment del tractament.

### 3. Rotació d'opioïdes

Amb el canvi d'opioïde s'han descrit millores cognitives i també disminucions en altres efectes adversos com ara sedació, al·lucinacions, nàusees, vòmits i mioclònies.

### 4. Canvi de ruta d'administració sistèmica

Tot i que les dades són limitades, en alguns estudis s'ha observat, per exemple, que el canvi de morfina oral a subcutània ha implicat millores pel que fa a nàusees, vòmits, restrenyiment i somnolència.

## Dependència i risc d'abús

Mentre que la dependència, l'abús i l'ús inapropiat dels opioïdes és un problema considerable als països anglosaxons, al nostre entorn –de moment– no sembla una qüestió important<sup>29</sup> i la seva aparició sembla estar relacionada amb factors socials, psicològics i relacionats amb la salut. Antecedents d'alcoholisme, de consum de cocaïna o d'abús previ d'algun fàrmac són alguns dels predictors de mal ús d'opioïdes i, en aquest sentit, abans d'iniciar el tractament és recomanable investigar la història personal d'ansietat, d'abús de fàrmacs i consum d'alcohol així com la història familiar d'abús de substàncies.<sup>18</sup>

## Conclusió

El dolor crònic presenta una etiologia multifactorial i, com a tal, requereix un abordatge multimodal. El paper dels opioïdes en el tractament del DCNO no està del tot establert i el seu ús continua sent controvertit; malgrat això, en les dues últimes dècades el consum d'opioïdes en el context del DCNO ha experimentat un notable increment i en països anglosaxons ha anat acompanyat d'un increment de casos de sobredosi i morts, fet que ha generat la posada en marxa d'iniciatives dirigides a millorar la seguretat en l'ús dels opioïdes.

Les dades de l'efectivitat dels opioïdes en el DCNO és limitada, especialment a llarg termini, i la seva prescripció no es considera apropiada en tots els pacients; no obstant això, **poden tenir un paper important com a agents de segona línia en els pacients amb dolor somàtic o neuropàtic moderat-greu quan les altres alternatives han fracassat. L'objectiu del tractament no és l'eradicació completa del dolor sinó millorar la capacitat funcional i aconseguir reduccions del dolor a l'entorn del 30%**. En aquest sentit, és considerat fonamental traslladar als pacients unes expectatives realistes dels beneficis i els riscos que pot comportar el tractament, així com pactar un contracte terapèutic amb objectius específics que s'han d'avaluar de forma contínua. En la gent gran, el maneig del DCNO amb opioïdes es pot considerar apropiat si se segueixen algunes precaucions.

No hi ha dades que ens permetin establir la superioritat d'un agent respecte als altres o de conèixer quin és més efectiu en cada situació clínica. Tot i això, en els casos de DCNO lleu-moderat, i si es considera apropiada la prescripció d'un opioide, la codeïna o el tramadol són els d'elecció. Alternativament, en cas que aquests fracassessin es podria valorar la prescripció d'un opioide fort; al nostre entorn seria la morfina per la via oral la que tradicionalment es consideraria d'elecció. El fentanil transdèrmic es presenta com a alternativa, tot i que prescrit habitualment és un analgèsic considerablement més potent que la morfina i ha comportat problemes de seguretat.

La durada òptima del tractament no està ben establerta; amb tot, els riscos inherents al tractament mateix exigeixen un monitoratge estret i una reavaluació contínua de l'efectivitat amb instruments que ens permetin valorar de forma objectiva els resultats, a fi de garantir que el balanç risc-benefici dels opioides continua sent favorable també en el context del DCNO.

*Les autores declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.*

**Figura 1. Consideracions sobre la seguretat del analgèsics opioides.<sup>15</sup>**

Medicament	Consideracions
CODÈINA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prescripció màxima durant 4 dies en dones durant la lactància materna: algunes poden convertir la codeïna en morfina i causar toxicitat neonatal.</li> <li>• Risc general de sobredosi i addicció baixos en comparació amb altres opioides més potents.</li> </ul>
TRAMADOL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Associat a convulsions en pacients amb alt risc o quan es combina amb fàrmacs que incrementen les concentracions de serotonina (ex.: ISRS).</li> <li>• Risc general de sobredosi i addicció baixos en comparació amb altres opioides més potents.</li> </ul>
MORFINA	En pacients amb insuficiència renal, es pot acumular un metabòlit de la morfina i causar toxicitat.
OXICODONA, HIDROMORFONA	Precaució en pacients amb alt risc d'abús i addicció als opioides.
FENTANIL	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abans de la prescripció de fentanil, cal preguntar sobre l'ús d'opioïdes durant les 2 setmanes anteriors. Per assegurar una bona tolerància, el pacient ha de prendre diàriament una pauta mínima de 60-90 mg DEM durant 2 setmanes, com a mínim 2 cops/dia per als opioïdes d'alliberació retardada i 4 cops/dia per als opioïdes alliberació immediata.</li> <li>• No s'ha de canviar de codeïna a fentanil sense tenir en compte la dosi de codeïna; alguns pacients no ho toleren o ho toleren mínimament, tot i un ús regular de codeïna.</li> <li>• Cal mantenir la dosi inicial com a mínim 6 dies. S'ha de tenir precaució especial en pacients amb alt risc de sobredosi (ex.: pacients d'edat avançada i pacients en tractament amb benzodiazepines).</li> <li>• Cal informar els pacients: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Que apliquin els pegats tal com s'han prescrit i que no apliquin més d'un pegat alhora.</li> <li>• Que evitin les fonts de calor, com ara compreses de calor.</li> <li>• Que treguin i llencin els pegats de forma segura.</li> </ul> </li> </ul>
COMBINACIÓ PARACETAMOL-OPIOIDES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cal utilitzar aquestes combinacions amb precaució per evitar toxicitat pel paracetamol: no es recomana l'administració de més de 4 g/24h de paracetamol en adults.</li> <li>• Cal advertir els pacients que consumeixen grans quantitats d'alcohol que no barregin alcohol i paracetamol.</li> </ul>
FORMULACIONS D'ALLIBERACIÓ RETARDADA	Precaució en l'escalat de dosi: les formulacions alliberació retardada contenen dosis més altes d'opioïdes que les formulacions d'alliberació immediata i, a més, poden ser fàcilment convertibles en alliberació immediata si es mosseguen o s'aixafen els comprimits.
OPIOIDES PARENTERALS	No es recomanen en DCNO per l'alt risc de sobredosi, l'addicció i les infeccions.

DCNO: dolor crònic no oncològic DEM: dosi equivalent de morfina, ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. Adaptat de Kahan et al. <sup>15</sup>

**Figura 2. Equivalències aproximades entre analgèsics opioides habitualment emprats <sup>29,30</sup>**

Medicament	Dosi/24h	Equivalent a morfina oral /24h	Ratio de conversió medicament: morfina
Codeïna, oral	240 mg	24 mg	10:1
Hidromorfona, oral	1 mg	5-10 mg	1:5-10
Oxicodona, oral	100 mg	150-200 mg	1:1,5-2,0
Tapentadol*, oral	100 mg	40 mg	2,5:1
Tramadol, oral	400 mg	40 mg	10:1
Buprenorfina, transdèrmica	10 µg/h	15 mg	1:60
Fentanil, transdèrmic	25 µg/h	90 mg	1:150

Nota: El factors de conversió i les dosis equivalents són orientatives. Aquesta taula ha estat adaptada de Gupta et al.<sup>29</sup> i cal tenir en compte que hi ha diferències importants segons la font consultada. (\*) Segons Torres <sup>30</sup>

**Figura 3. Efectes adversos més freqüents associats al tractament amb analgèsics opioides<sup>28</sup>**

Sistemes	Síntomes
Sistema gastrointestinal	nàusees, vòmits, restrenyiment
Sistema nerviós autònom	xerostomia, retenció urinària, hipotensió postural
Sistema nerviós central	somnolència, trastorns cognitius, al·lucinacions, deliri, depressió respiratòria, mioclònies, convulsions, hiperalgèsia
Pell i teixits	picors, suors

## Bibliografia

1. Leverence RR, Williams RL, Potter M, Fernald D, Unverzagt M, Pace W, Parnes B, Daniels E, Skipper B, Volk RJ, Brown AE, Rhyne RL; PRIME Net Clinicians. Chronic non-cancer pain: a siren for primary care—a report from the Primary Care MultiEthnic Network (PRIME Net). *J Am Board Fam Med.* 2011;24(5):551-61.
2. Eriksen J, Jensen MK, Sjøgren P, Ekholm O, Rasmussen NK. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain.* 2003;106:221-8.
3. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM, Cousins MJ. Chronic pain and frequent use of healthcare. *Pain.* 2004;111:51-8.
4. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2008;11(2 Suppl):S5-S62.
5. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* 2009;10(2):113-30.
6. Manchikanti L, Helm S, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, et al. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician.* 2012;15(3 Suppl):ES9-38.
7. e-farma. Observatori del consum de medicaments. Butlletí e-farma. 2012;15.
8. Dassanayake T, Michie P, Carter G, Jones A. Effects of benzodiazepines, antidepressants and opioids on driving: a systematic review and meta-analysis of epidemiological and experimental evidence. *Drug Saf.* 2011;34(2):125-56.
9. Gomes T, Redelmeier DA, Juurlink DN, Dhalla IA, Camacho X, Mamdani MM. Opioid Dose and Risk of Road Trauma in Canada: A Population-Based Study. *JAMA Intern Med.* 2013;14:1-6.
10. Nelson LS, Perrone J. Curbing the opioid epidemic in the United States: the risk evaluation and mitigation strategy (REMS). *JAMA.* 2012;308(5):457-8.
11. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En: Bonica JJ. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990.
12. The Royal Australasian College of Physicians. Prescription Opioid Policy: Improving management of chronic non-malignant pain and prevention of problems associated with prescription opioid use. The Royal Australasian College of Physicians: Sydney. 2008.
13. 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.
14. INFAC. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. INFAC. 2008;16(10).
15. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician.* 2011;57(11):1257-66, e407-18.
16. Kalso E. Opioids for persistent non-cancer pain. *BMJ.* 2005;330(7484):156-7.
17. 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.
18. British Pain Society. Opioids for persistent pain: Goodpractice. London: British Pain Society; 2010.
19. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Intern Med.* 2011;171(7):686-91.
20. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician.* 2011;14(2):E103-17.
21. Gardner-Nix J. Principles of opioid use in chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2003; 169(1): 38-43.
22. Mencías AC, Rodríguez JL. Consideraciones sobre el empleo de opioides en el dolor crónico del paciente geriátrico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2008;7:463-74.
23. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician.* 2011;57(11):1269-76, e419-28.
24. Pergolizzi J, Böger 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.
25. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risks for birth defects. *Am J Obs Gyn.* 2011;204(4):314.e1-11.
26. Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, Kopp A, Qureshi O, Juurlink DN. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ.* 2009;181(12):891-6.
27. Swegle JM, Logemann C. Management of Common Opioid-Induced Adverse Effects. *Am Fam Physician.* 2006;15;74(8):1347-54.
28. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol.* 2001;19(9):2542-54.
29. Gupta S, Atcheson R. Opioid and chronic non-cancer pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2013;29:6-12
30. Torres Morera LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor.* 2011;18(5):283-90.

Data de redacció: **Desembre 2012**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2012 (II)**

### Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

**Director:** Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begona Eguileor, Anna Feliu, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

