



Utilització d'opioides en el dolor crònic

Daniel Samper Bernal

Servei d'Anestesiologia. Clínica del Dolor
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

Resum

La prevalença de dolor crònic en la població espanyola és de l'11%; un 22% dels enquestats defineixen el seu dolor com a intens, un 13% prenen opioides menors i un 1%, opioides majors. Els opioides dèbils poden ser utilitzats en el dolor lleu-moderat, tant oncològic com no oncològic, però els potents encara estan sotmesos a discussió pel que fa a la seva indicació en el dolor crònic no oncològic, a causa de la possibilitat de tolerància i addicció a llarg termini. No obstant això, la majoria d'autors advoquen per una acurada selecció de malalts i patologies, juntament amb un control mèdic estret com a mesura per evitar aquests problemes. El tramadol és sens dubte l'opioides dèbil més utilitzat, per les seves múltiples presentacions i el seu segon mecanisme d'acció que el fa idoni per al dolor neuropàtic. Entre els opioides potents, la morfina continua sent el més versàtil, amb possibilitat de rotació: amb opioides transdèrmics (buprenorfina, fentanil), molt fàcils d'utilitzar i ben acceptats pels pacients; amb metadona, pel seu efecte beneficiós en el dolor neuropàtic, i, recentment, amb oxicodona, que ha mostrat una resposta analgèsica més ràpida amb menys trastorns cognitius i que és útil en el dolor visceral per la seva afinitat amb els receptors κ . Els múltiples efectes secundaris dels opioides potents es poden evitar mitjançant la titulació adequada i la rotació posterior, si fos necessari. La tolerància i l'addicció física, però no psíquica, poden ser contrarestades amb la manca de dosi "sostre" (dosi màxima eficaç) i l'ús racional del fàrmac.

Paraules clau: opioides, indicacions, maneig, efectes secundaris

Introducció

Els analgèsics opioides actuen unint-se als receptors opioides i proporcionen analgèsia en el dolor moderat-intens. Aquest efecte fa que estiguin indicats en el tractament del dolor tant agut com crònic. L'elevada prevalença de dolor crònic determina la necessitat de conèixer l'ús adequat d'aquests fàrmacs.

L'estudi epidemiològic més extens sobre dolor crònic efectuat recentment és el dut a terme entre 2002 i 2003 a 16 països d'Europa, entre els quals Espanya, sota el títol de Pain in Europe. Aquest estudi està basat en una enquesta telefònica a 46.000 individus més grans de 18 anys; a 4.839. D'aquests enquestats, a 4.839 se'ls va fer un estudi sobre les característiques del seu dolor. A Espanya es van efectuar 3.801 enquestes inicials i es van seleccionar 300 malalts amb dolor crònic (més de 6 mesos de durada). Els resultats foren els següents:

La prevalença de dolor crònic en la població espanyola va ser de l'11%, però un 26% dels domicilis espanyols referien que convivia, com a mínim, amb un malalt de dolor crònic. Com que la franja d'edat més prevalent era entre els 41 i els 50 anys (22%), el 61% estaven en plena edat laboral (31-60 anys). La mitjana d'edat era de 51 anys. La localització més freqüent del dolor era el genoll (27%) i la causa principal, l'artrosi (47%). El 22% definia el seu dolor com a intens i el 18%, com a insuportable. La durada mitjana del dolor era de 9,1 anys. Respecte al tipus d'analgèsic que prenia, en un 51% eren AINE (bàsicament diclofenac, piroxicam i metamizole). **Només un 13% prenia opioides menors (tramadol i codeïna eren els més utilitzats) i s'havien prescrit opioides majors tan sols a un 1% dels enquestats.**¹

Els opioides utilitzats clínicament procedeixen dels alcaloides de l'opi o dels seus derivats sintètics i

Taula 1. Classificació dels opioides segons la seva afinitat a receptors opioides

- 1) Agonistes purs: codeïna, dextropropoxifè, fentanil, meperidina, metadona, morfina, oxycodona i tramadol.
- 2) Agonistes-antagonistes: pentazocina.
- 3) Agonistes parcials: buprenorfina.
- 4) Antagonistes purs: naloxona, naltrexona.

semisintètics. La seva classificació és complexa i s'ha dut a terme d'acord amb criteris com l'*origen*: en alcaloides naturals de l'opi (codeïna i morfina), en derivats semisintètics (buprenorfina, oxycodona i tramadol) i en opioides sintètics (dextropropoxifè, fentanil, meperidina, metadona i pentazocina); l'*estructura química*; la *potència analgèsica*: dèbils o menors (codeïna, dextropropoxifè i tramadol) i potents (buprenorfina, fentanil, meperidina, metadona, morfina, oxycodona i pentazocina); la *durada d'acció* i la seva *interacció amb els receptors opioides* (μ , δ , κ) que és el que en defineix els efectes farmacològics i l'ús clínic (taula 1).²

Agonistes purs són els que es comporten com a agonistes preferentment sobre receptors μ , no tenen "sostre" en la seva eficàcia analgèsica i no reverteixen o antagonitzen els efectes d'altres opioides si s'administren junts; els agonistes-antagonistes tenen efecte "sostre" analgèsic i poden bloquejar l'analgèsia opioide en un tipus de receptor (μ), mentre que al mateix temps activen un receptor opioide diferent (κ). **D'això es desprèn que els pacients que estiguin rebent agonistes purs no han de rebre un opioide agonista-antagonista per evitar el risc d'una síndrome d'abstinència i d'augment del dolor;** els agonistes parcials tenen una afinitat relativament baixa en el receptor opioide, per comparació als agonistes purs, i tenen efecte "sostre" analgèsic; finalment, els antagonistes purs tenen afinitat pels receptors μ , però manquen d'activitat intrínseca.³

Indicació d'opioïdes

La indicació fonamental és el dolor moderat-intens, tant agut com crònic, així com els procediments anestèsics o diagnòstics dolorosos. Amb relació al dolor crònic, s'utilitzen en l'oncològic d'acord amb l'escala analgèsica de l'OMS, tot i que cada vegada és més qüestionada en alguns aspectes (lentitud per

arribar a les dosis adequades, no consideració del tipus de dolor, dificultats per trobar l'esglaó adequat per a alguns fàrmacs);⁴ i en el no oncològic sobre la base de múltiples estudis i documents de societats científiques acreditades que n'avalen el bon ús (Grup treball opioides de la Societat Espanyola del Dolor (SED), American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, Federation of State Medical Boards of the United States).⁵ En aquest sentit, hi ha diversos estudis a doble cec, aleatoritzats i controlats, que mostren els beneficis analgèsics i els efectes secundaris tolerables dels opioides en el dolor crònic no oncològic.^{6,7} Tot i això, no hi ha estudis a llarg termini per la dificultat de mantenir el cec, i per la presència de múltiples variables i factors que confonen. La facilitació de la prescripció d'opioïdes a Dinamarca fa més de 17 anys permet valorar-ne els resultats a llarg termini. En un estudi presentat el 2003 es descriu un increment del nombre de pacients amb abús d'opioïdes. Fins al 75% de pacients derivats a la Unitat de Dolor rebien opioïdes amb 70 mg de morfina (o equivalent) diaris, com a mitjana, i fins al 40% d'aquests pacients havien presentat problemes per mantenir l'ús correcte dels opioïdes.⁸ En una revisió recent es va emfatitzar que també als EUA aquesta "liberalització" de la política d'ús d'opioïdes ha conduït a un increment de problemes en assolir dosis diàries de 200 mg de morfina o equivalents. Per prevenir l'aparició d'abús d'opioïdes en pacients amb dolor crònic, s'han de detectar precoçment signes inicials o bé comportaments ja addictius.^{9,10,11,12} Per tal d'evitar l'aparició d'aquests problemes, la SED va establir uns criteris d'inclusió rigorosos: **el tractament amb opioïdes majors està indicat en els pacients amb dolor d'intensitat mitjana-greu, en els quals han fracassat altres tractaments, i que compleixin els requisits següents:**

1. **Haver estat avaluats de forma detinguda i correcta, i establir imprescindiblement l'etiologia del dolor i valorar-ne la intensitat i repercussió funcional;**

Taula 2: Característiques farmacocinètiques dels opioides orals i transdèrmics

| Fàrmac | F (%) | T _{màx.} (h) | T _{1/2} (h) | ER (%) |
|---------------------------|-------|-----------------------|----------------------|--------|
| Dextropropoxifè | 60 | 2 | 2,7 | |
| Codeïna | 55 | 1 | 2,8-4 | 10 |
| Tramadol | 68 | 1,5-2 | 5-6 | 20 |
| Buprenorfina oral | 30-60 | 3 | 2,5 | 25 |
| Buprenorfina transdèrmica | 90 | 18 | | |
| Pentazocina | 40 | 1,2 | 2-3 | 10-23 |
| Metadona | 92 | 1-5 | 29 | 16-30 |
| Oxycodona | 60-87 | 1 | 5 | |
| Fentanil oral | | | 3 | 8 |
| Fentanil transdèrmic | | | | |
| Morfina | 15-64 | 1,5-2 | 2,5-3 | 16 |

F (biodisponibilitat oral), T_{màx.} (temps a arribar a la concentració plasmàtica màxima), T_{1/2} (semivida d'eliminació), ER (eliminació renal)

Taula 3: Dosis habituals i potència equianalgèsica dels opioides*

| Fàrmac | Dosi (mg) | Inici acció (min) | Efecte màxim (min) | Durada (h) | Potència |
|-----------------------------|----------------|-------------------|--------------------|------------|----------|
| Dextropropoxifè | 300-600 | 15-60 | | 4-6 | |
| Codeïna | 200 | | | 4-6 | 0,2 |
| Tramadol | 50-100 | | | 4-6 | 0,1-0,2 |
| Buprenorfina (s/l) | 0,4-0,8 | 15-45 | 180 | 6-8 | 30-50 |
| Pentazocina | 120-180 | 40-60 | 60-120 | 3-4 | 0,2 |
| Meperidina | 300-400 | 40-60 | 60-120 | 2,4 | 0,1 |
| Metadona | 10-15 | 30-60 | 30-120 | 5-8 | 1-1,5 |
| Oxicodona | 20-80 | | | 4-12 | 0,5 |
| Fentanil | | | | 0,5 | 50-100 |
| Morfina | 40-60 | 60 | 90-120 | 4-5 | 1 |
| Buprenorfina (transdèrmica) | 17,5-35 (µg/h) | 4-6 (h) | 12-24 (h) | 48-84 | |
| Fentanil (transdèrmic) | 25-100 (µg/h) | 4-6 (h) | 12-24 (h) | 48-84 | |

* Orals si no s'indica el contrari

2. **Haver descartat suficientment tota possibilitat de tractament etiològic;**

3. **No estar inclosos en litigis o demandes econòmiques que tinguin relació directa amb el dolor o que puguin condicionar-ne l'existència;**

4. **No presentar psicopatologia; en el cas de pacients amb antecedents d'addicció, cal comptar amb autorització psiquiàtrica expressa;**

5. **Haver estat descartada la utilitat d'altres teràpies no farmacològiques per una unitat de dolor;**

6. **Haver respost positivament a un tractament de prova.**¹³

Farmacocinètica dels opioides

La via d'administració oral és la més emprada per a processos dolorosos crònics.

La morfina és l'opioide més representatiu, i la seva farmacocinètica, la més coneguda, inclosa la gran variabilitat interindividual.¹⁴

La morfina s'absorbeix relativament bé administrada per via oral però, a causa de l'efecte de primer pas hepàtic i dels diversos mecanismes metabòlics gastrointestinals, presenta una gran variabilitat interindividual. La seva biodisponibilitat no supera el 25-30%¹⁵ i el temps per arribar a la concentració plasmàtica màxima (T_{max}) oscil·la entre 20 i 120 minuts. En el cas d'agents molt liposolubles, com la metadona, la biodisponibilitat per via oral arriba al 80-90%. La biodisponibilitat dels altres opioides oscil·la entre les indicades per als dos anteriors (taules 2 i 3).

Característiques diferencials

Com a característiques diferencials dels opioides comercialitzats al nostre país, hem de ressenyar les següents:

Morfina: sens dubte la més utilitzada encara, ofereix com a avantatge les múltiples presentacions ràpides i retardades que faciliten tant la titulació com l'ajustament de dosis de cada malalt.

Buprenorfina i fentanil: ofereixen l'avantatge de l'administració transdèrmica, molt ben acceptada pel pacient per la seva comoditat i durada (2-3,5 dies), la qual cosa facilita el compliment del tractament. El

fentanil es presenta també en forma d'alliberació ultraràpida amb absorció transmucosa oral d'indicació en el dolor irruptiu. Cal destacar, però, la menor potència de la buprenorfina pel fet de ser un opioide agonista parcial que la situaria en un esglaó intermedi entre el segon i el tercer de l'escala analgèsica de l'OMS. Això no ha de fer oblidar que cal considerar-la com un opioide potent malgrat que no sigui necessària la prescripció amb recepta oficial d'estupefaents.

Metadona: el segon efecte analgèsic d'aquest fàrmac mitjançant la inhibició sobre els receptors N-metil D-aspartat (NMDA), molt importants en la transmissió del dolor, es postula per indicar-la en el dolor neuropàtic; tot i així, també d'altres opioides sembla que tenen algun efecte sobre aquests receptors.

Oxicodona: els comprimits retardats tenen una alliberació bifàsica, inicialment ràpida, la qual cosa afavoreix el començament de l'analgèsia.¹⁶ Recentment disposem també de presentacions ràpides, càpsules i solució líquida, que facilitaran la titulació inicial del malalt. El seu efecte sobre els receptors κ la fa especialment útil en el dolor visceral.

Tramadol: com la morfina, ofereix múltiples presentacions a diferència de la codeïna, cosa que el converteix en l'opioide dèbil d'elecció més idoni per titular i ajustar dosis. A més a més, el seu efecte inhibidor de la recaptació de noradrenalina i serotonina el fan efectiu en el dolor neuropàtic.¹⁷ Pot administrar-se també associat amb paracetamol.

Codeïna: molt poc utilitzada com a analgèsic a causa de les poques presentacions i de les dosis subanalgèsiques d'aquestes. Quan es prescriu es fa associada amb paracetamol.

Iniciació, manteniment i retirada d'opioïdes

El maneig dels opioides **ha d'iniciar-se amb l'ús d'un opioide dèbil davant de dolor moderat-intens que no respongui adequadament a AINE o no opioides**. Habitualment s'utilitza el tramadol en dosis baixes (25-50 mg/6-8 h) i es va apujant la dosi fins als 400 mg. També es pot iniciar el tractament amb l'associació tramadol-paracetamol o codeïna-paracetamol. **Si no hi ha bona resposta a la dosi màxima, s'indicarà un opioide potent i**

d'alliberació ràpida (morfina, oxicodona) titulant acuradament fins a assolir una dosi justa i eficaç. Una vegada s'ha determinat la dosi diària s'aconsella utilitzar, en una dosi equivalent, un opioide de llarga durada per facilitar el compliment del tractament (buprenorfina o fentanil transdèrmics, morfina retardada, oxicodona retardada). Les dosis s'aniran augmentant en resposta a les demandes analgèsiques posteriors del pacient, tenint en compte que l'increment ha de ser ràpid en cas de dolor oncològic, fins i tot passant, si la intensitat del dolor ho demana, directament d'analgèsics no opioides a opioides potents. En canvi, els increments han de ser lents en malalts amb dolor crònic no oncològic. **L'edat avançada, les insuficiències hepàtica, renal i/o respiratòria i la associació amb altres depressors del sistema nerviós central (SNC) han de fer reduir les dosis necessàries.**

En cas de retirada de l'opioide, no es farà mai bruscament sinó reduint d'un 25 a un 50% la dosi total diària cada 3-5 dies fins a arribar a 30 mg/dia de morfina o una dosi equivalent d'un altre opioide.

Rotació d'opioides

El seu objectiu és reduir l'aparició d'efectes secundaris o bé la recerca d'una eficàcia¹⁸ més gran mitjançant el canvi del fàrmac periòdicament.^{19,20}

Tot i haver-se dissenyat guies de conversió d'opioides no s'ha de caure en la temptació d'aplicar-les estrictament, atesa la variabilitat entre

pacients, que pot portar a infradosificació o sobredosificació d'opioides (taules 4 i 5).²¹

Entre els mecanismes que s'atribueixen a la millora després del canvi d'opioide hi ha la tolerància encreuada menor a l'efecte analgèsic que als efectes indesitjables, variacions metabòliques interindividuais²² o la presència de mecanismes d'acció addicionals i diferents a la unió a receptors opioides (tramadol, metadona).²³

Alguns estudis sobre rotació d'opioides mostren que més de dos terços dels pacients poden millorar tant en eficàcia com en efectes secundaris.²⁴

Efectes adversos

Els efectes indesitjables més freqüents són les nàusees i els vòmits fins en un 50% de pacients. La somnolència i la confusió poden presentar-se en l'administració aguda de l'opioide. D'altres efectes són la miosi i la retenció urinària. **El restrenyiment és l'efecte més freqüent quan s'utilitzen crònicament, per la qual cosa és imprescindible efectuar profilaxi amb dieta, hidratació i laxants.**¹³ S'han descrit amenorrees a causa de la inhibició de l'FSH i l'LH, i de vegades poden aparèixer mioclònies i hipertonia muscular i al·lucinacions. L'alliberació d'histamina pot provocar reaccions al·lèrgiques, especialment amb meperidina i morfina. La depressió respiratòria no supera l'1%, i és més freqüent amb relació a la dosi, la via endovenosa, les edats avançades, els subjectes debilitats, l'associació amb altres depressors de l'SNC, les hepatopaties i, sobretot, la insuficiència respiratòria. La sobredosificació i

Taula 4: Dosis equivalents d'opioides

| Fàrmac | Dosi (mg/dia) | | |
|---------------------------|---------------|-------------|-----------|
| Buprenorfina transdèrmica | 35 (µg/h) | 52,5 (µg/h) | 70 (µg/h) |
| Fentanil TTS | 25 (ig/h) | 37,5 (ig/h) | 50 (ig/h) |
| Morfina retardada | 30-60 | 90 | 120 |
| Metadona | 15-30 | 45 | 60 |
| Oxicodona | 15-30 | 45 | 60 |
| Tramadol | 150-300 | 450 | 600 |
| Codeïna | 400 | 600 | 800 |

Taula 5: Guia de conversió/rotació d'opioides²⁵

- 1) Utilitzar una taula d'equivalència de dosis entre opioides.
- 2) Determinar la dosi inicial.
 - a. Si es canvia a qualsevol opioide que no sigui metadona ni fentanil, cal disminuir la dosi equianalgèsica entre un 25% i un 50%.
 - b. Si es canvia a metadona, cal reduir la dosi equianalgèsica entre un 75% i un 90%.
 - c. Si es canvia a fentanil transdèrmic, no s'ha de reduir la dosi equianalgèsica.
- 3) Considerar ajustaments addicionals d'acord amb la condició física i el dolor.
 - a. Si el pacient és d'edat avançada o pateix insuficiència orgànica rellevant, s'ha de considerar la possibilitat de reduir més la dosi.
 - b. Si el pacient té dolor intens, s'ha de disminuir menys la dosi.
- 4) Calcular dosis de "rescat" en un 5% a 15% de la dosi total diària.
- 5) Revaluar i dosificar el nou opioide d'acord amb la resposta terapèutica i els efectes secundaris.

la intoxicació aguda es desenvolupa inicialment amb estupor, seguit de somnolència i coma, prèviament a la depressió respiratòria. La naloxona és l'antagonista farmacològic principal d'aquests efectes secundaris; tot i que encara no s'ha comercialitzat al nostre país, hi ha un altre μ -antagonista, l'almivopan, molt eficaç sobre els efectes gastrointestinals dels opioides.^{26,27} Cal recordar també que el dolor és un antagonista molt potent de la depressió respiratòria. La tolerància és una adaptació del pacient a l'administració repetida de l'opioide i requereix dosis incrementals. És un efecte negatiu quant a l'efectivitat, però positiu quant als efectes secundaris. Finalment, la dependència i l'addicció s'han de referir en termes físics, però no psíquics, excepte en casos excepcionals, motiu pel qual hem de parlar de pseudoaddicció.⁵

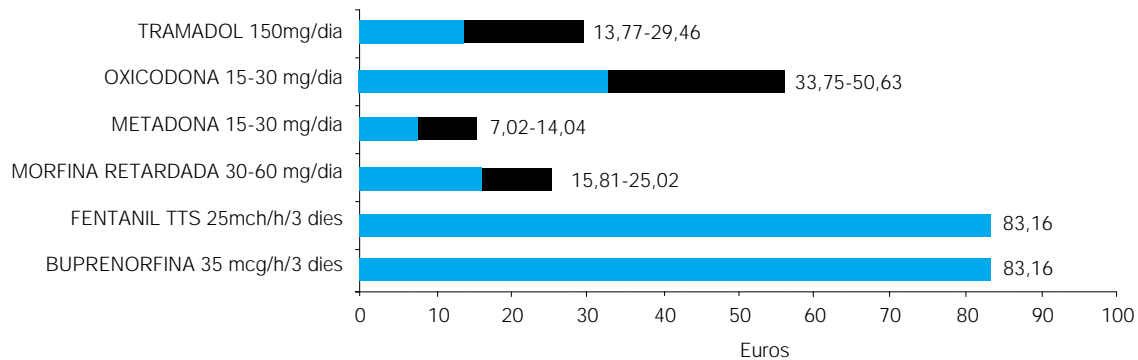
Interaccions

Les interaccions més importants dels opioides es circumscriuen a altres depressors de l'SNC, anticolinèrgics i anestèsics generals. La cimetidina potencia també l'efecte depressor. No s'han d'associar agonistes purs amb agonistes-antagonistes.²⁸

BIBLIOGRAFIA

- González-Escalada JR. "El dolor en España. Según la encuesta "Pain in Europe". A: SED editorial "Manual práctico sobre epidemiología del dolor en España". 2005.
- Puig MM, Barrera E, Pol O. "Mecanismos de acción de los opioides". A: Aliaga L, Català E (ed.). Opioides: utilización clínica. 2001.
- Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML. "Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses". *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 569-80.
- Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. "Time to modify the WHO Analgesic Ladder?". *Pain Clinical Updates I.A.S.P. Vol XIII, No. 5, Dec 2005*.
- Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. "Analgésicos opioides". A: Guía farmacológica de analgésicos (ed.) Álamo C. 2005.
- Ballantyne JC, Mao J: "Opioid therapy for chronic pain". *N Engl J Med* 2003; 349: 1943-53.
- Kalso E, Andrew R, McQuay HJ: "Opioids in chronic non-cancer pain: systemic review of efficacy and safety" *Pain* 2004 Dec; 112(3): 372-80.
- Eriksen J: Opioids for chronic non-malignant pain: working in a minefield. Abstract # 91, Pain in Europe IV, Prague, September 2-6, 2003.
- Savage SR. "Opioid therapy of chronic pain: assessment of consequences". *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 909-17.
- Breivik H. "Treatment protocols for opioids in chronic non-malignant pain". A: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (ed.). *Clinical pain management Practical applications and procedures*. London: Arnold; 2002. p. 77-83.
- Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS. "Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain" *Eur J Pain* 2003; 7: 381-6.
- Kress HG, Kraft B. "Opioid medication and driving ability". *Eur J Pain* 2005 Apr; 9(2): 141-4.
- Aliaga L, Camba A, Carceller J, González-Escalada JR, Marin M, Muriel C, Rodríguez MJ. "Recomendaciones del grupo de trabajo de la SED para el uso de opioides mayores en el dolor crónico no oncológico". *Rev. Soc. Esp. Dolor* 7: 253-4, 2000.
- Gutstein HB, Akil H. "Opioid analgesic" A: Hardman JG, Limbird LE (ed.) Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10a ed. Nova York: Mc Graw-Hill, 2001 p. 569-619.
- Bovill JG. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid agonist" *Anaesthetic Pharmacol Rev*, 1993; 1:1-22.
- Kaiko RF. "Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone" *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 52-61.
- Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR "Tramadol for neuropathic pain" *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 2:CD003726.
- Indelicato RA, Portenoy RK. "Opioid rotation in the management of refractory cancer pain" *J Clin Oncol* 2002; 20: 348-52.
- De Stouf ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. "Opioid rotation for toxicity in terminal cancer patients" *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-84.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J. "Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: and evidence-based report". *J Clin Oncol* 2001; 19: 2452-4.
- Twycross RG. "Opioids". A: Wall PD, Melzack R (ed) *Textbook of pain* 4a ed. Edimburg: Churchill-Livingstone, 1999).
- Asby MA, Martin P, Jacksin KA. "Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management". *Med J Aus* 1999; 170: 68-71.
- Hanks GW, de Conno F, Hanna M. "Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations". *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
- Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CCD. "A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids" *Cancer* 2002; 94: 3049-56.
- Fine PG, Portenoy RK A: "A clinical guide to opioid analgesia" McGraw-Hill 2004 p. 48.
- Neary P, Delaney CP. "Alvimopan" *Expert Opin Investig Drug* 2005 Apr; 14(4): 479-88.
- Paulson DM, Kennedy DT, Donovan RA, Carpenter RL, Cherubini M, Techner L, Du W, Ma Y, Schmidt WK, Walling B, Jackson D. "Alvimopan: an oral, peripherally acting, μ -opioid receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction- a 21-day treatment-randomized clinical trial" *J Pain* 2005 Mar; 6(3): 184-92.
- Nebreda CL, Urban BJ A: "Manual de fármacos utilizados en el tratamiento del dolor crónico" IASP Press. 2001.

Cost dels opioïdes per tractaments de 30 dies



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP mínim (IVA inclòs) dels opioïdes a les dosis mínimes i màximes, segons criteri de l'autor, i per una durada de tractament de 30 dies

Data de redacció: **febrer 2006**

En el proper número: **Nous antipsicòtics atípics**

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

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antonia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emilia Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

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

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

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://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>