

Versió completa



Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del grup Reference site "quatre estrelles" de l'European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing de la Comissió Europea, del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
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>

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

Data d'elaboració i revisió externa: juny 2016

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

1a edició, desembre 2018, Barcelona

Disseny: Joana López-Corduente



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>



Autoria i col·laboradors

Grup redactor

Judit Aliberas Moragas, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, membre de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) fins febrer de 2015 (Barcelona).

Elena Català Puigbó, metge especialista en anestesiologia i reanimació, en representació 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, farmacèutica, especialista en farmàcia hospitalària. Responsable de Farmàcia de l'AQuAS fins juny de 2016 (Barcelona).

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

Mireia Espallargues Carreras, metge especialista en epidemiologia i salut pública, AQuAS (Barcelona). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Maria-Dolors Estrada Sabadell, metge especialista en epidemiologia i salut pública, AQuAS (Barcelona). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Emili Gómez Casanovas, metge especialista en reumatologia, servei de reumatologia de l'Hospital Clínic (Barcelona).

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

Natalia López Pareja, metge especialista en medicina familiar i comunitària. EAP Congrés 9C, SAP Dreta (ICS) (Barcelona).

Marta Monroy Ruíz, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, membre d'AQuAS fins juny de 2015 (Barcelona).

Amèlia Troncoso Mariño, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, en representació 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).

Col·laboració

Dolors Benítez Solís, tècnica de suport a la investigació, AQuAS (Barcelona).

Jose Ángel Expósito Losada, llicenciat en farmàcia. Àrea de Farmàcia, AQuAS (Barcelona).

Montserrat Gasol Boncomppte, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària. Àrea de Farmàcia, AQuAS

2014 (Barcelona).

Revisió externa

Juan Antonio Alberdi Viñas, metge, especialista en neurocirurgia en representació de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC). Hospital Universitario Miguel Servet (Saragossa).

José María Calvo Vecino, metge especialista en anestesiologia i reanimació, en representació de la SEDAR. Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid).

M^a Concepción Celaya Lecea, farmacèutica d'atenció primària, representació de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP). Subdirección de Farmacia. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea (Navarra).

Pedro Doblas Cebrecos, farmacèutic comunitari, en representació de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC). Mulligans Chemists (República d'Irlanda).

Jordi Fiter Aresté, metge reumatòleg, en representació de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Hospital Universitario Son Espases

(Barcelona).

Diego Mena Carmona, farmacèutic especialista en farmàcia hospitalària. Àrea de Farmàcia, AQuAS (Barcelona).

Marta Millaret Sempau, tècnica de suport a la documentació, AQuAS (Barcelona).

Anabel Romero Morales, biòloga, membre d'AQuAS fins desembre de

(Palma de Mallorca).

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

Francisco Luna Cabrera, metge, especialista en medicina física i rehabilitació, en representació de la Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF). UGC de Rehabilitació. Hospital Regional Universitario de Málaga (Màlaga).

Anna Manresa Font, metge de família i comunitària, en representació de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC). Centre d'Atenció Primària Tarraco (Tarragona).

Xavier Mas Garriga, metge especialista en medicina de família i comunitària en representació de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC). Equip d'Atenció Primària Santa Eulàlia Sud (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona).

Eva Montané Esteva, metge especialista en farmacologia clínica, en representació de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

(Barcelona).

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

M^a Dolores Murillo Fernández, farmacèutica comunitària a Sevilla, en representació de la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (SEFAC).

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

Ángel Oteo Alvaro, especialista en cirurgia ortopèdica i traumatologia, en representació de la Sociedad Española de Cirugía y Traumatología (SECOT). Hospital Gregorio Marañón (Madrid).

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

Montserrat Pérez Encinas, farmacèutica, especialista en farmàcia hospitalària, en representació de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Hospital Universitario Fundación Alcorcón

(Madrid).

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

Andrea Molina Nadal, farmacèutica especialista en farmàcia hospitalària, en representació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut.

Juana Sánchez Jiménez, metge especialista en medicina familiar i comunitària, en representació 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, farmacèutic, especialista en farmàcia hospitalària i en control de medicaments i drogues, en representació de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Hospital Arnau de Vilanova (València).

Remei Tell Busquets, metge de família i comunitària, en representació de la CAMFIC. Institut Oncològic Catalunya Sud. Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Jesús Tornero Molina, metge reumatòleg, en representació de la SER. Hospital Universitario de Guadalajara (Madrid).

Antonio Torres Villamor, metge especialista en medicina familiar i comunitària, en representació de la Sociedad Española de Medicina General y de Familia (SEMG). Centro de Salud Arroyo de la Media Legua (Madrid).

Societats col·laboradores

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 (SEMIG).

Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC).

Sociedad Española de Rehabilitación y Medicina Física (SERMEF).

Sociedad Española de Reumatología (SER).

Sociedad Española del Dolor (SED).

Agraïments

El grup redactor agraeix el suport administratiu a **Júlia López Valero** i **M. Noel Marsal Morga**, AQuAS (Barcelona)

Declaració D'interessos

Tots els membres del grup redactor, així com els revisors externs, han realitzat la declaració d'interessos que es presenta a l'Annex 1.

Part I. La Guia	11
1. Presentació	13
2. Abast i objectius	15
3. Metodologia	19
Part II. Analgèsics opioides i anàlisi de l'evidència sobre la utilització en el dolor crònic no oncològic (DCNO)	21
4. Tractament amb analgèsics opioides	23
5. Eficàcia i seguretat dels opioides en el tractament del DCNO	39
6. Maneig dels opioides en el dolor crònic no oncològic	81
7. Quina informació s'ha de proporcionar al pacient i a la seva família sobre l'ús d'analgèsics opioides en el DCNO?	99
Part III. Recomanacions i línies d'investigació futura	101
8. Recomanacions sobre l'eficàcia i la seguretat dels opioides en el tractament del DCNO	103
9. Recomanacions sobre la utilització dels opioides en el DCNO	105
10. Recomanacions sobre informació al pacient i a la seva família sobre l'ús d'analgèsics opioides en el DCNO	111
11. Línies d'investigació futura	113
12. Annexos	115
13. Abreviacions	119
14. Bibliografia	121

Part I

La Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides

1. Presentació

La *Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic (DCNO) utilitzant analgèsics opioides* es fonamenta en l'evidència científica. Tant la gradació de l'evidència com la formulació de recomanacions han seguit els criteris de l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹. En cas d'evidència científica insuficient, la guia d'atenció presenta "pràctiques recomanades" a partir de l'experiència clínica i el consens de l'equip redactor.

Encara que no hi ha uniformitat quant a la definició, en general s'entén per dolor crònic aquell que persisteix més enllà de 3 o 6 mesos des de la seva aparició o del període de curació esperat per una determinada lesió². El DCNO pot ser causat per nombroses entitats patològiques i, de manera general, es classifica segons el seu mecanisme de producció en nociceptiu, neuropàtic o mixt³.

El DCNO és un problema multidimensional que requereix un abordatge multifactorial i les repercussions van més enllà del dolor. Suposa un problema de salut pública important que interfereix en les responsabilitats laborals i familiars dels qui el pateixen^{2,4-9}.

S'estima que un 12 % de la població adulta espanyola pateix DCNO¹⁰. L'artrosi d'extremitats i l'espondiloartrosi lumbar són dues de les principals causes de DCNO. En concret, segons dades de la Sociedad Española de Reumatología, un 17 % de la població major de 20 anys pateix artrosi de mà, genoll o columna i al voltant del 15 % pateix lumbàlgia.

Malgrat que l'ús dels opioides està ben definit en el maneig del dolor oncològic, el dolor agut intens i el dolor postquirúrgic, el seu paper en el tractament del DCNO no ha estat establert. Les dades sobre l'eficàcia dels opioides en el DCNO són limitades i el seu paper en aquesta indicació és controvertit^{2,7}. Els analgèsics opioides, però, s'han convertit en un dels pilars del tractament del DCNO en els últims anys⁸.

El consum global d'opioïdes ha sofert un augment important en les dues últimes dècades i es concentra principalment en els països desenvolupats^{2,11-13}. Als Estats Units (EUA), entre 1997 i 2007, les vendes d'opioïdes van augmentar un 149 %¹¹.

A Espanya, l'ús d'opioïdes també s'ha incrementat en els últims anys, sobretot en indicacions no oncològiques, amb nous medicaments i noves formes farmacèutiques, no exemptes de problemes de seguretat lligats al seu ús¹⁴. En concret, segons un estudi publicat pel Ministerio de Sanidad y Política Social, l'ús d'opioïdes va passar de 0,32 dosis diàries definides per 1.000 habitants i dia (DHD) el 1992 a 4,43 DHD el 2006⁵.



L'augment en l'ús d'opioides s'ha associat amb un increment dels problemes relacionats amb la seva utilització, incloent-hi les morts per sobredosi i les conductes de mal ús o addicció^{2,8,11}. Tanmateix, s'ha vist que la major part de morts relacionades amb opioides ocorren en pacients que els prenen adequadament segons les indicacions² a causa dels seus efectes adversos com sobredosificació, increment de l'interval QT, caigudes, etc.

Les guies d'atenció són útils per millorar la qualitat assistencial i els resultats en els pacients. Un dels reptes actuals és aconseguir que els diferents usuaris als quals va dirigida aquesta guia d'atenció adoptin les recomanacions i les apliquin en el context específic. Per assolir aquest objectiu és primordial planificar estratègies que vagin més enllà de la simple distribució de la informació i que donin suport als usuaris per millorar els seus coneixements i les seves habilitats en el tema (disseminació), així com en la identificació de dificultats i fortaleces en el moment del seu ús en un context específic (implementació). En aquest sentit, s'espera elaborar un pla de disseminació de la *Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides*. Mentrestant, la guia d'atenció i el seu material metodològic estaran disponibles a la web d'AQuAS.

2. Abast i objectius

El dolor és un dels motius de consulta més freqüents en l'Atenció Primària (AP), per la qual cosa l'àmbit d'aplicació d'aquesta guia d'atenció és, principalment, aquest nivell assistencial. Així, els potencials usuaris finals de la guia d'atenció són els professionals relacionats directament o indirectament amb l'ús del DCNO, així com els pacients, els seus familiars i la ciutadania en general.

Aquesta guia d'atenció té com a objectiu proporcionar una eina basada en l'evidència que permeti als metges d'AP encarregats de l'assistència a pacients adults amb DCNO prendre les millors decisions sobre l'ús dels analgèsics opioïdes, així com a d'altres professionals de la salut implicats en l'atenció d'aquests pacients.

Dins del DCNO, la guia d'atenció se centra en el dolor nociceptiu d'origen artròtic i el causat per lumbàlgia crònica. A més, en un capítol a part, s'aborda l'ús dels opioïdes en el DCNO de tipus neuropàtic.

Les recomanacions d'aquesta guia d'atenció seran d'aplicació a pacients adults (≥ 18 anys) amb DCNO que persisteix després de l'aplicació de les pautes del primer grau de l'escala analgèsica de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), o bé a pacients amb els quals cal passar directament al segon grau per intolerància o contraindicació als fàrmacs del primer grau. A més, en la formulació de les recomanacions es tenen en compte les poblacions especials següents:

- Pacients amb insuficiència renal.
- Pacients amb insuficiència hepàtica.
- Pacients majors de 65 anys.
- Dones embarassades o en període de lactància.
- Pacients amb risc de conductes addictives.
- Pacients amb insuficiència respiratòria i/o cardíaca.

També s'estableixen recomanacions sobre els criteris de derivació a les unitats especialitzades en el tractament del dolor ("Unitat de dolor") amb la finalitat de facilitar una correcta coordinació entre els diferents nivells assistencials i assegurar-ne la continuïtat. Per acabar, però no menys important, la guia d'atenció formula recomanacions sobre la informació que s'ha de proporcionar al pacient i a la seva família sobre l'ús d'analgèsics opioïdes en el maneig del DCNO.



S'inclouen a la guia d'atenció els fàrmacs autoritzats i comercialitzats per a la indicació estudiada en l'SNS espanyol a data de tancament (2016).

Les vies d'administració parenteral no es contempen per ser excepcionals en l'AP.

Preguntes a respondre

EFICÀCIA I SEGURETAT DELS OPIOIDES EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC (DCNO)

1. Quina és l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en el tractament del DCNO?
 - Quina és l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes dèbils?
 - Quina és l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes forts?
2. Quina és l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en el tractament del dolor neuropàtic?

MANEIG DELS OPIOIDES EN EL DCNO

3. Quan s'ha d'iniciar tractament amb fàrmac opioïde en pacients amb DCNO?
4. Què s'ha de fer abans d'iniciar tractament amb un opioïde? Com es realitza la titulació de la dosi amb un opioïde i quina és la formulació d'elecció?
5. Quins són els objectius terapèutics dels opioïdes en els pacients amb DCNO? Quina és la pauta de monitoratge clínic més raonable?
6. Com es tracten les complicacions i els efectes adversos generats pels fàrmacs opioïdes?
7. Què cal fer en cas d'intolerància?
8. Què s'ha de fer si hi ha control inadequat del dolor malgrat l'ús d'opioïdes?
9. Com es tracten les exacerbacions del dolor?
10. Amb quins criteris s'ha de derivar els pacients amb DCNO a una unitat especialitzada en el tractament del dolor?
11. Quins són els criteris de retirada del tractament amb opioïdes i quina pauta s'ha de seguir?
12. Ús d'opioïdes en poblacions especials:
 - Insuficiència renal.

- Insuficiència hepàtica.
- Pacients d'edat avançada.
- Embaràs i lactància.
- Pacients amb risc de conductes addictives.
- Pacients amb insuficiència respiratòria i/o cardíaca.

13. Quina informació s'ha de proporcionar al pacient i a la seva família sobre l'ús d'analgèsics opioides en el DCNO?



3. Metodologia

La metodologia utilitzada per elaborar la guia d'atenció és l'habitual per dur a terme guies de pràctica clínica (GPC) basades en l'evidència¹³.

Les passes que s'han seguit són:

- Constitució del grup redactor de la guia d'atenció, integrat per professionals sanitaris farmacèutics, farmacèutics especialistes en farmàcia hospitalària, metges especialistes en medicina familiar, anestesiologia i reumatologia, i especialistes en metodologia.
- Formulació de les preguntes clíniques tenint en compte els quatre elements bàsics: pacient, intervenció, comparador, *outcome* (resultat).
- Recerca bibliogràfica, selecció i valoració de la qualitat dels estudis. Es va buscar a Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Library, Fisterra, GuiaSalud, IBECS, IME, ISI Web of Knowledge, MEDES, National Guidelines Clearinghouse, NHSEED, NICE Evidence, Pubgle, Pubmed, SIETES i Tripdatabase. La recerca sistemàtica s'ha realitzat fins al juliol de 2013 i les recerques específiques han tingut lloc durant els mesos d'agost de 2014 i març de 2015. Les alertes bibliogràfiques s'han mantingut activades fins al febrer de 2015. S'han inclòs publicacions en els idiomes següents: castellà, català, anglès i francès. En una primera fase, ha tingut lloc una recerca de guies nacionals o internacionals de temàtica similar i revisions sistemàtiques (RS). En una segona fase, ha tingut lloc una recerca d'estudis primaris (assajos controlats aleatoritzats, ECA). La recerca s'ha ampliat a altres dissenys quan la pregunta clínica no ha estat resposta amb els documents identificats en les fases prèvies. Es va dur a terme una recerca inversa en les referències dels articles rellevants inclosos. No es va fer una recerca sistemàtica de literatura gris, tot i que en algun cas s'hagi considerat, per la seva rellevància i en vista de l'absència d'altres estudis, incloure butlletins i documents d'entitats reguladores. Els resultats de les recerques van passar inicialment un cribratge per títol i resum; els estudis seleccionats van ser sotmesos a un segon cribratge a partir del document complet. El grup redactor va participar en la revisió de tots els materials elaborats per l'equip tècnic d'AQuAS; els estudis van ser considerats útils per donar resposta a les preguntes que conté aquesta guia d'atenció i van ser avaluats i classificats d'acord amb els nivells d'evidència proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹ per als



estudis d'intervenció (vegeu taula III del material metodològic). Les guies van ser avaluades mitjançant l'instrument AGREE-II per dos avaluadors de forma independent. Es va acordar que es considerarien aptes per incorporar en aquesta guia d'atenció no només les que obtinguessin la valoració global de "recomanada", sinó també les que fossin valorades com a "recomanada amb canvis". La valoració de les guies està disponible a la taula II del material metodològic.

- Després de valorar la qualitat de l'evidència i la lectura crítica es va procedir a realitzar la síntesi de l'evidència derivada de les RS (vegeu taula IV del material metodològic) i ECA (vegeu taula V del material metodològic).
- La formulació i la graduació de recomanacions s'ha realitzat amb el sistema SIGN¹. A més a més del volum i la qualitat de l'evidència, el grup redactor ha considerat l'aplicabilitat i la consistència dels resultats obtinguts, així com la rellevància de la seva aplicació al nostre Sistema Nacional de Salut o al seu impacte clínic. En les preguntes clíniques on el volum d'evidència va ser escàs, de baixa qualitat metodològica (nivells d'evidència 1-) o inconsistent, es van establir recomanacions basades en el consens informal del grup. Les recomanacions es van elaborar en diverses reunions, que van tenir lloc entre 2013 i 2015, a les quals assistien tots els membres del grup redactor.
- Els revisors externs han participat en la revisió del primer esborrany de la guia d'atenció. S'ha contactat amb diverses societats científiques que intervenen en el tractament i la cura d'aquests pacients.
- A <http://aquas.gencat.cat/> trobareu disponible el material metodològic on es presenta de manera detallada la informació amb el procés metodològic de la guia d'atenció.
- Es considerarà la necessitat d'actualització de la guia d'atenció als 5 anys.

Part II
Analgèsics opioides
i anàlisi de l'evidència
sobre la utilització
en el dolor crònic
no oncològic (DCNO)

4. Tractament amb analgèsics opioides

Els analgèsics opioides exerceixen el seu efecte mitjançant l'activació dels receptors opioides endògens distribuïts àmpliament al cervell, la medul·la espinal i els teixits perifèrics. Hi ha tres tipus principals de receptors opioides: mu (μ), kappa (κ) i delta (δ), essent la unió i l'activació dels receptors μ la principal responsable dels seus efectes analgèsics. El perfil d'unió als diferents receptors varia entre els diversos opioides, tot i que es desconeixen les repercussions clíniques d'aquestes variacions en el maneig del dolor crònic.

Els opioides es poden classificar tenint en compte diversos criteris, per exemple, segons l'origen (natural, sintètic o semisintètic), en funció de la intensitat del dolor que poden suprimir (dèbil o fort) o segons el tipus d'interacció amb els receptors opioides (agonistes purs, agonistes parcials, agonistes-antagonistes).

A l'escala analgèsica de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), els analgèsics opioides ocupen el segon i el tercer grau. En concret, per al tractament del dolor moderat, en el segon grau trobem els opioides dèbils i en el tercer grau els opioides forts per al dolor intens. En els dos casos es contempla la possibilitat de l'ús concomitant d'altres analgèsics no opioides (paracetamol, AINE, etc.) i/o fàrmacs coadjuvants (corticoides, antidepressius, etc.).

Una de les principals limitacions en l'ús d'opioïdes són els efectes adversos, que acostumen a ser freqüents i a vegades poden ser greus. En general, els diversos opioides presenten un perfil d'efectes adversos similar. Entre les reaccions adverses més habituals destaquen els efectes gastrointestinals (restrenyiment, nàusees i vòmits) i sobre el sistema nerviós central (confusió, marejos, sedació). Entre els efectes adversos greus destaquen la depressió respiratòria i la bradicàrdia, així com el risc de dependència física i psíquica.

A continuació, es detallen les indicacions aprovades i el mecanisme d'acció dels diferents fàrmacs opioides contemplats en la present guia d'atenció i a les taules 1 a 8 se'n descriuen les principals característiques elaborades a partir de la informació recollida a les fitxes tècniques corresponents a data de tancament de la guia (2016). Aquesta informació no ha estat actualitzada.



4.1. Opioides dèbils

TRAMADOL

És un agonista pur i no selectiu dels receptors opioides μ , δ i κ , però amb més afinitat pels receptors μ . A més de l'efecte agonista opioide, tramadol posseeix altres mecanismes que contribueixen al seu efecte analgèsic, com la inhibició de la recaptació neuronal de noradrenalina, així com la potenciació de l'alliberament de serotonina.

Tramadol està indicat per al tractament del dolor moderat a intens.

CODEÏNA

Codeïna exerceix la seva acció analgèsica mitjançant la unió als receptors opioides μ , però té una baixa afinitat per aquests receptors i el seu efecte analgèsic és a causa de la seva conversió metabòlica a morfina.

Codeïna està indicada en el tractament del dolor moderat agut en pacients majors de 12 anys d'edat quan no es consideri alleujat per altres analgèsics com paracetamol o ibuprofèn. A més, és adequada per al tractament simptomàtic de la tos improductiva.

4.2. Opioides forts

MORFINA

Morfina actua com a agonista dels receptors μ i una mica menys dels κ . Entre les diverses formulacions disponibles de morfina, les d'alliberament controlat estan indicades específicament per al tractament del dolor crònic intens i, a més, per a l'alleujament dels dolors postoperatoris.

Morfina és l'opioide fort que disposa de major experiència d'ús en el tractament del dolor originat per múltiples causes. Per aquest motiu, així com per criteris de cost-efectivitat, tradicionalment ha estat considerada d'elecció en el nostre entorn^{5,6,14}. Així, en aquesta guia d'atenció es tria morfina com a comparador de referència.

BUPRENORFINA TRANSDÈRMICA

Buprenorfina és un agonista-antagonista opioide. D'una banda, posseeix una elevada afinitat pels receptors μ i exerceix sobre ells un efecte agonista parcial i, de l'altra, actua com a antagonista dels receptors κ , la qual cosa es relaciona amb un potencial d'abús inferior.

Buprenorfina transdèrmica està indicada per al tractament del dolor sever que no respongui a analgèsics no opioides. Per la seva formulació en forma de pegats transdèrmics no s'ha d'utilitzar per al tractament del dolor agut.

HIDROMORFONA

L'efecte analgèsic d'hidromorfona és a causa de la seva activitat agonista sobre els receptors μ . A més, té certa afinitat pels receptors κ . Hidromorfona d'alliberament controlat està indicada per al tractament del dolor intens.

OXICODONA

Actua com un agonista pur dels receptors opioides κ , μ i δ del cervell i la medul·la espinal. Oxycodona d'alliberament controlat està indicada per al tractament del dolor intens en adults.

TAPENTADOL

Els efectes analgèsics de tapentadol són a causa de la seva acció agonista sobre els receptors opioides μ i, a més, a la inhibició de la recaptació de noradrenalina.

Tapentadol d'alliberament controlat està indicat per al tractament del dolor crònic intens en adults.

FENTANIL TRANSDÈRMIC

L'acció analgèsica de fentanil és a causa principalment de la seva activitat agonista sobre els receptors opioides μ .

Fentanil transdèrmic està indicat per al tractament del dolor crònic intens. Per la seva formulació en forma de pegats transdèrmics no s'ha d'utilitzar per al tractament del dolor agut.

OXICODONA/NALOXONA

Oxycodona i naloxona tenen afinitat pels receptors opioides κ , μ i δ de l'encèfal, la medul·la espinal i els òrgans perifèrics. En aquests receptors, oxycodona actua com a agonista dels receptors opioides. Per contra, naloxona és un antagonista pur que actua sobre tots els tipus de receptors opioides, i quan s'administra per via oral pateix un important metabolisme de primer pas, per la qual cosa no arriba a la circulació sistèmica.

La combinació d'oxycodona/naloxona està indicada per al tractament del dolor intens. La naloxona s'afegeix per contrarestar el restrenyiment induït per opioides en bloquejar l'acció de l'oxycodona en els receptors opioides que hi ha a l'intestí.



Taula 1. Tramadol, tramadol/paracetamol

TRAMADOL						
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Comentaris
Formulacions d'alliberament immediat						
Càpsules (50 mg)	50-100 mg/ 6-8 h sp.	50-100 mg/ 6-8 h.	400 mg/24 h.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IR greu: no recomanada.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IH greu: no recomanada.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.
Gotes orals en solució (100 mg/ml)	50-100 mg/ 6-8 h sp.	50-100 mg/ 6-8 h.	400 mg/24 h.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IR greu: no recomanada.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IH greu: no recomanada.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.
Formulacions d'alliberament controlat						
Comprimits/ càpsules retard administració c/12 h (50, 100, 150, 200 mg)	50-100 mg/ 12 h.	150-200 mg/ 12 h.	200 mg/12 h.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IR greu: no recomanada.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IH greu: no recomanada.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.
Comprimits retard d'administració c/24 h (100, 150, 200, 300, 400 mg)	150 mg/24 h.	200 mg/24 h.	400 mg/24 h.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IR greu: no recomanada.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IH greu: no recomanada.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.
<p>Hipersensibilitat a tramadol o als seus excipients. Intoxicacions agudes per alcohol, hipnòtics, analgèsics, opioïdes o altres psicòtrops. Tractament concomitant o en les 2 últimes setmanes amb IMAO. Epilèpsia no controlada. Embaràs. No recomanat en lactància.</p> <p>Les càpsules d'alliberament immediat, els comprimits i les càpsules retard s'han d'ingerir sense mastegar, dividir ni matxucar.</p>						

TRAMADOL/PARACETAMOL								
Comprimits recoberts amb pel·lícula 37,5 mg/325 mg	Dos comprimits: 75 mg/650 mg.	Incrementar fins control del dolor i bona tolerabilitat sense superar la dosi màxima.	8 comprimits/ dia (equivalents a 300 mg de tramadol i 2.600 mg de paracetamol) a intervals posològics \geq 6 h.	IR moderada: ampliar l'interval posològic a \geq 12 h. IR greu: no recomanada.	IH moderada: valorar la prolongació de l'interval posològic. IH greu: contraindicat.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.	Hipersensibilitat a tramadol, paracetamol o als seus excipients. Intoxicacions agudes per alcohol, hipnòtics, analgèsics d'acció central, opioides o psicòtrops. Tractament concomitant o en les 2 últimes setmanes amb IMAO. Epilepsia no controlada. Embaràs i lactància. IH greu.	Els comprimits recoberts amb pel·lícula s'han d'ingerir sencers, sense mastegar, dividir ni matxucar. Els comprimits d'alliberament, però es poden dividir en dues meitats.
			4 comprimits/ dia (equivalents a 300 mg de tramadol i 2.600 mg de paracetamol) a intervals posològics \geq 6 h.	Un comprimit: 75 mg/650 mg.	Comprimits 75 mg/650 mg			

IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors de la monoamino-oxidasa; IR: insuficiència renal; mg: mil·ligrams; ml: mil·lilitres; sp: segons precisi. La informació de la taula 1 correspon a la recollida en les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

Taula 2. Codeïna, paracetamol/codeïna, ibuprofèn/codeïna

CODEÏNA									
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Anclans > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris	
Comprimits 28,7 mg	1 compr./6-8 h sp.	1 compr./6 h a 2 compr./8 h.	8 comprimits al dia (240 mg/dia).	Utilitzar amb precaució. Pot ser necessari reduir la dosi o incrementar l'interval posològic.	Administrar amb precaució. Poden ser necessàries dosis més baixes.	Disminuir la dosi o augmentar l'interval d'administració.	Hipersensibilitat a codeïna o als seus excipients. EPOC, asma, depressió respiratòria. lleus paralític. Lactància.	Poden dividir-se en dues meitats per facilitar la deglució.	
PARACETAMOL/CODEÏNA									
Càpsules 300 mg/15 mg	2-4 càp.	2 càp./≥4 h.	Es recomana ≤ 13 càp./dia.					Prendre amb líquids.	
Comprimits 325 mg/15 mg	1-2 compr.	---	Es recomana ≤ 12 comprimits/dia.						
Comprimits 500 mg/15 mg	1-2 compr./24 h.	1 compr./4-6 h.	Es recomana ≤ 8 comprimits/dia.	Reduir la dosi 50 % i allargar l'interval a c/8 h.	IH lleu i moderada: no excedir de 2 g/24 h de paracetamol. IH greu: contraindicat.	Disminuir la dosi o augmentar l'interval d'administració.	Hipersensibilitat a codeïna, paracetamol o als seus excipients. EPOC, asma, depressió respiratòria. lleus paralític. Lactància.	Excepte els comprimits efervescents, s'han de prendre sencers o fraccionats, amb aigua, llet o succs.	
Comprimits recoberts i comprimits efervescents 500 mg/30 mg	1 compr./6 h.	2 compr./6 h.	Es recomana ≤ 6 comprimits/dia.	En IR greu no superar la dosi de 650 mg de paracetamol per presa.					
Comprimits 650 mg/30 mg	1 compr./24 h.	1 compr./≥4 h.	Es recomana ≤ 6 comprimits/dia.						
Solució oral 24 mg/ml + 2,40 mg/ml	15-20 ml/6 h.	25 ml/6 h.	Es recomana ≤ 240 mg/dia de codeïna.					Ingerir sol o diluït en aigua, llet o succs.	

IBUPROFÈN/CODEÏNA

Comprimits/ recoberts/ granulats 400 mg/30 mg	1 compr./ sobre cada 6 h.	1 compr./ sobre cada 4-6 h.	Es recomana ≤ 6 compr. o sobres/dia.	Reduir la dosi en IR moderada. Contraindicat en IR greu.	IH lleu a moderada: dosi reduïda i monitorar. IH greu: contraïndicat.	Disminuir la dosi o augmentar l'interval d'administració.	Hipersensibilitat a codeïna, AINE o als seus excipients. EPOC, asma, depressió respiratòria lèus paralític. Lactància. Antecedents hemorràgia GI/ úlceres. IH/IR/IC greu. Trastorn coagulació.	Granulat: mesclar amb una petita quantitat d'aigua. Ingerir immediatament amb aliments. Comprimits recoberts: prendre amb aliments.
--	---------------------------------	-----------------------------------	--	--	--	---	--	---

càp.: càpsules; compr.: comprimits; IC: insuficiència cardíaca; IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; mcg: micrograms; sp: segons precisi.
La informació de la taula 2 correspon a la recollida en les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

Taula 3. Morfina

MORFINA								
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Ancians > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris
Formulacions d'alliberament immediat								
Comprimits efervescents 20 mg	20 mg/4-6 h.	Incrementar 30-50 %/dia, en intervals de 4-6 h, fins control del dolor i bona tolerabilitat.	--				Hipersensibilitat a morfina o als seus excipients. Insuficiència o depressió respiratòria. Malalties obstructives de les vies aèries. Pressió intracranial augmentada. Obstrucció intestinal. Malaltia hepàtica aguda.	Dissoldre en mig got d'aigua.
Comprimits recoberts amb pel·licula (10, 20 mg)	10-20 mg/4 h.	Incrementar fins control del dolor i bona tolerabilitat.	--	Precaució en IR crònica.	Precaució en IH crònica.	Reduir dosi inicial i realitzar la titulació de dosis amb precaució.	Trastorns convulsius. Tractaments concomitants amb buprenorfina o IMAO. Embaràs i lactància.	La solució de 2 mg/ml es pot ingerir sense diluir. La de 20 mg/ml s'ha de diluir prèviament.
Solucions orals en flascó (2, 20 mg/ml)	10-20 mg/4-6 h.	Incrementar 10-20 mg/4-6 h fins control del dolor i bona tolerabilitat.	--					

Formulacions d'alliberament controlat							
Comprimits d'alliberament prolongat d'administració cada 12 h (5, 10, 15, 30, 60, 100, 200 mg)	30-60 mg / 12 h.	Incrementes del 30-50 %/dia fins control del dolor i bona tolerabilitat.	---			Hipersensibilitat a morfina o als seus excipients. Depressió respiratòria. Malalties obstructives de les vies aèries. Cianosi. Buidatge gàstric tardà. lleus paralític. Abdomen agut. Malaltia hepàtica aguda. Asma bronquial agut. Traumatisme cranial i pressió intracranial augmentada. Tractament concomitant amb IMAO o 2 setmanes posteriors a la seva administració. Embaràs i lactància.	Els comprimits s'han d'ingerir sencers sense mastegar, dividir ni matxucar.
		Incrementar fins control del dolor i bona tolerabilitat.	---	Precaució en IR crònica.	Precaució en IH crònica.	Reduir dosi inicial i realitzar la titulació de dosis amb precaució.	Les càpsules s'han d'ingerir senceres però en cas de disfàgia, es poden obrir i mesclar-se amb menjar semisòlid o per sonda gàstrica.
Càpsules dures d'alliberament prolongat d'administració cada 12 h (10, 30 mg)	10-20 mg/12 h.						

IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors de la monoamino-oxidasa; IR: insuficiència renal; mg: mil·ligrams; ml: mil·lilitres.
La informació de la taula 3 correspon a la recollida en les fixes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

Taula 4. Buprenorfina

BUPRENORFINA								
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Anclans > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris
Pegats transdèrmics (35, 52,5, 70 mcg/h)	En no pretractats amb opioïdes es recomana començar amb el pegat transdèrmic de menor concentració (35 mcg/h). Si analgesia prèvia amb opioïde dèbil: inici 35 mcg/h. Previ opioïde fort amb dosis diàries <120 mg equivalents a morfina: inici 35 mcg/h. Previ opioïde fort amb dosis diàries >120 mg equivalents a morfina: inici 52,5 mcg/h.	Incrementar fins control del dolor i bona tolerabilitat.	---	No és necessari ajustar la dosi.	Atenció en IH moderada/ greu.	No és necessari ajustar la dosi.	Hipersensibilitat a buprenorfina o als seus excipients. Insuficiència respiratòria greu. Tractament concomitant amb IMAO o administrats en les 2 últimes setmanes. Miastenia gravis. Delirium trèmens. Embaràs i lactància.	Els pegats es poden portar de manera continuada fins a 72 h. En reemplaçar-se el pegat, el nou s'ha d'aplicar en un lloc diferent de la pell, sempre neta, seca i sense pèl. No aplicar més de dos pegats alhora, sigui quina sigui la seva concentració.
	Comprimits sublinguals (0,2 mg)	1 compr./8 h.	Augmentar fins a 1-2 compr./6-8 h.					Deixar dissoldre sota la llengua.

IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors de la monoamino-oxidasa; IR: insuficiència renal; mg: mil·ligrams; ml: mil·lilitres.

La informació de la taula 4 correspon a la recollida en les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

Taula 5. Hidromorfona

HIDROMORFONA									
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Ancians > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris	
<p>Comprimits d'alliberament prolongat d'administració c/24 h (4, 8, 16, 32 mg)</p>	<p>No pretractats amb opioides: 8 mg/24 h.</p> <p>Pretractats amb opioides: conversió de la dosi anterior a oral.</p>	<p>Anar incrementant un 25-100 % de la dosi inicial fins control del dolor i bona tolerabilitat.</p> <p>No augmentar la dosi en intervals inferiors a 2 dies.</p>	---	<p>Començar a dosis reduïdes, monitoritzant RA.</p>	<p>IH moderada: començar a dosis reduïdes, monitoritzant RA.</p> <p>IH greu: contraindicada.</p>	<p>Reducir dosi inicial i realitzar la titulació de dosis amb precaució.</p>	<p>Hipersensibilitat a hidromorfona o als seus excipients.</p> <p>Insuficiència hepàtica greu.</p> <p>Insuficiència respiratòria. Patologies obstructives gastrointestinals.</p> <p>Crisis asmàtiques.</p> <p>Hipòxia.</p> <p>Tractaments concomitants amb buprenorfina o IMAO.</p> <p>Coma.</p> <p>Embaràs i lactància.</p>	<p>S'han d'ingerir sencers, sense mastegar, dividir ni matxucar.</p> <p>En el cas de les càpsules, si hi ha dificultat per empassar-les, es poden obrir i buidar els grànuls damunt de menjar fred, prèviament triturat, per poder empassar conjuntament sense mastegar.</p>	
<p>Càpsules d'alliberament prolongat d'administració cada 12 h (4, 8, 16, 24 mg)</p>	<p>2- 4 mg/12 h.</p>	<p>Incrementar fins control del dolor i bona tolerabilitat.</p>	---						

IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors de la monoamino-oxidasa; IR: insuficiència renal; mg: mil·ligrams; ml: mil·lilitres; RAM: reaccions adverses al medicament. La informació de la taula 5 correspon a la recollida en les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

Taula 6. Oxycodona i Oxycodona/Naloxona

OXICODONA									
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Ancians > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris	
Formulacions d'alliberament immediat									
Càpsules (5, 10, 20 mg)	No pretractats amb opioides: 5 mg/4-6 h.	Incrementes del 25 %-50 % fins control del dolor i bona tolerabilitat.	---	Reduir dosi d'inici un 50 % i monitorar RA.	Reduir dosi d'inici un 50 % i monitorar RA.	No és necessari ajustar la dosi.	Hipersensibilitat a oxycodona o als seus excipients. Depressió respiratòria greu. CO ₂ elevat en sang. Lesions cerebrals. Obstrucció intestinal. EPOC greu. Asma bronquial greu. Cor pulmonale. Embaràs i lactància.	Les càpsules s'han d'ingerir senceres, sense mastegar, dividir ni matxucar.	
	Pretractats amb opioides: conversió de dosis a intervals de 4-6 h.								
Solució oral (10 mg/ml)									
Formulacions d'alliberament controlat									
Comprimits d'alliberament prolongat (5, 10, 20, 40, 80 mg)	No pretractats amb opioides: 5-10 mg/12 h. Pretractats amb opioides: conversió de dosis, administrant 50 %-75 % de la dosi calculada.	Incrementes de 1/3 de la dosi, fins control del dolor i bona tolerabilitat. S'ha d'administrar cada 12 h.	---	Reduir dosi d'inici un 50 % i monitorar RA.	Reduir dosi d'inici un 50 % i monitorar RA.	No és necessari ajustar la dosi.	Hipersensibilitat a oxycodona o als seus excipients. Depressió respiratòria greu. CO ₂ elevat en sang. Lesions cerebrals. Obstrucció intestinal. EPOC greu. Asma bronquial greu. Cor pulmonale. Embaràs i lactància.	Els comprimits s'han d'ingerir sencers, sense mastegar, dividir ni matxucar.	

OXICODONA / NALOXONA

<p>Comprimits d'alliberament prolongat (5/2,5, 10/5, 20/10, 40/20 mg)</p>	<p>No pretractats amb opioides: 10 mg/ 5 mg c/12 h. Pretractats amb opioides: conversió de dosis i individualitzar posologia.</p>	<p>Incrementes de 5 mg/2,5 mg c/12 h, fins control del dolor i bona tolerabilitat.</p>	<p>---</p>	<p>Administrar amb precaució.</p>	<p>IH lleu: administrar amb precaució. IH moderada i greu: contraindicat.</p>	<p>No és necessari ajustar la dosi.</p>	<p>Hipersensibilitat a oxycodona, naloxona o als seus excipients. Depressió respiratòria greu. CO₂ elevat en sang. Lesions cerebrals. Obstrucció intestinal. EPOC greu. Asma bronquial greu. Cor pulmonale. IH moderada i greu. Embaràs i lactància.</p>	<p>Els comprimits s'han d'ingerir sencers, sense mastegar, dividir ni matxucar ingerir-se sencers, sense mastegar, dividir ni matxucar.</p>
--	---	--	------------	-----------------------------------	---	---	---	---

IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; mg: mil·ligrams; RAM: reacció adversa al medicament.

La informació de la taula 6 correspon a la que recollien les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.



Taula 7. Tapentadol

TAPENTADOL									
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Ancians > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris	
Formulacions d'alliberament immediat									
Comprimits recoberts amb pel·lícula (50, 75, 100 mg)	50 mg/4-6 h.	Augmentar dosi fins control del dolor i bona tolerabilitat.	---	IR lleu o moderada: no és necessari ajustar la dosi. IR greu: no es recomana.	IH lleu: no és necessari ajustar la dosi. IH moderada: inici 50 mg/8 h i titulació de dosi fins control del dolor i bona tolerància. IH greu: no es recomana.	No és necessari ajustar la dosi.	Hipersensibilitat a tapentadol o als seus excipients. Depressió respiratòria. Asma bronquial aguda o greu. Hipercàpnia. Ileum paralític. Intoxicació aguda per alcohol, hipnòtics, analgèsics que actuen a nivell central o principis actius psicotròpics. Embaràs i lactància. Tractaments concomitants amb IMAO	Les formes d'alliberament prolongat s'han d'ingerir senceres sense mastegar, dividir ni matxucar.	
Formulacions d'alliberament controlat									
Comprimits d'alliberament prolongat d'administració cada 12 h (25, 50, 100, 150, 200, 250 mg)	No pretractats amb opioides: 50 mg/12 h. Pretractats amb opioides: conversió de dosis i individualitzar posologia.	Incrementos de 50 mg cada 3 dies fins control del dolor i bona tolerabilitat.	---	IR lleu o moderada: no és necessari ajustar la dosi. IR greu: no es recomana.	IH lleu: no és necessari ajustar la dosi. IH moderada: inici amb 25-50 mg/24 h i titulació de dosi fins control del dolor i bona tolerabilitat. IH greu: no es recomana.	No és necessari ajustar la dosi.			

IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; mg: mil·ligrams.

La informació de la taula 7 correspon a la que recullen les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

Taula 8. Fentanil

FENTANILO						
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteniment	Dosi màxima	IR	IH	Ancians > 75 anys
<p>Pegats transdèrmics (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</p>	<p>No pretractats amb opioides: 1 pegat de 12-25 mcg/h.</p> <p>Pretractats amb opioides: conversió de la dosi oral o parenteral a transdèrmica.</p>	<p>Augmentar o disminuir la dosi en increments de 12-25 mcg/h fins control del dolor i bona tolerabilitat.</p>	---	---	---	---
Comentaris	<p>Els pegats es poden portar de manera contínua fins a 72 h. Si hi ha disminució d'eficàcia en el període 48-72 h després de la seva aplicació, es pot substituir c/48 h.</p> <p>En reemplaçar-se el pegat, el nou s'ha d'aplicar en un lloc diferent de la pell, sempre neta, seca i sense pèl. Evitar posar el pegat en pell exposada al sol, especialment a l'estiu (pot augmentar l'absorció transdèrmica per vasodilatació).</p>					
Contraindicacions	<p>Hipersensibilitat a fentanil o als seus excipients.</p> <p>Greu deteriorament del SNC.</p> <p>Dolor agut o postoperatori.</p> <p>Depressió respiratòria greu.</p> <p>Embaràs i lactància.</p>					

IH: insuficiència hepàtica; IR: insuficiència renal; mcg: micrograms; SNC: sistema nerviós central.
La informació de la taula 8 correspon a la recollida en les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

5. Eficàcia i seguretat dels opioides en el tractament del DCNO

5.1. Eficàcia i seguretat dels opioides en el tractament del DCNO

5.1.1. Eficàcia i seguretat dels opioides

Les diferents GPC que aborden l'ús dels opioides en el maneig del DCNO coincideixen en què l'evidència que sustenta aquest ús en aquesta població és escassa, es limita a estudis a curt o mitjà termini i amb un benefici clínic incert, però consideren que el tractament amb fàrmacs opioides podria ser beneficiós en certs pacients i amb un monitoratge estricte tant de l'eficàcia com dels efectes adversos^{7,9,15,16}.

El DCNO engloba múltiples condicions patològiques. En moltes d'aquestes l'ús dels opioides no ha estat avaluat. Algunes d'aquestes entitats són la cefalea, la síndrome de l'intestí irritable, el dolor pelvià, el dolor facial atípic, entre d'altres. La fibromiàlgia és una de les causes de DCNO, en aquest cas només tramadol ha demostrat algun efecte en la millora de la funcionalitat i l'alleujament del dolor, tot i que amb un benefici clínic petit en ambdós casos⁷.

Les comparacions directes entre els diferents opioides enfront d'altres analgèsics són molt escasses. En els assajos clínics aleatoritzats (ECA) controlats amb placebo, els opioides han demostrat un efecte clínic petit o moderat. En general, els resultats en termes de millora de la funcionalitat són molt més limitats pel que fa a l'alleujament de la intensitat del dolor.

Més enllà dels diferents principis actius, l'eficàcia i la seguretat dels opioides en DCNO s'han avaluat de manera conjunta com a grup farmacològic en diverses revisions sistemàtiques (RS) amb metanàlisi (MA).

Per a l'avaluació de l'eficàcia i la seguretat dels opioides en pacients amb DCNO es van identificar dues RS amb MA, la de Furlan 2006³ (1++) i la de Furlan 2011¹⁷ (1+). Ambdues RS van incloure tipus de dolor i principis actius que no es contemplen en aquesta guia d'atenció. La durada en el 74 % dels estudis inclosos va ser inferior a 6 setmanes.

En l'RS de Furlan 2006³ (1++) amb MA, els opioides van demostrar millores de magnitud mitjana en l'alleujament del dolor i de magnitud petita pel que fa a la millora de la funcionalitat en comparació amb placebo. A més, la funcionalitat va ser avaluada en menys estudis.



En aquesta RS van ser inclosos uns 6.000 pacients, més del 80 % dels quals amb dolor nociu que comprenia artrosi, lumbàlgia crònica i artritis reumatoide. La majoria dels estudis avaluaven opioïdes dèbils i més concretament tramadol. Menys del 20 % dels pacients inclosos en el MA van ser tractats amb un opioïde fort (morfina o oxicodona).

En la comparació enfront dels AINE o els antidepressius tricíclics, els opioïdes no van demostrar ser superiors, tot i que fent l'anàlisi de manera separada segons el tipus d'opioïde, els forts sí que van ser superiors als altres fàrmacs en la millora de la intensitat del dolor, però amb una magnitud de l'efecte molt petita. No obstant això, aquests ECA no estaven dissenyats per determinar l'equivalència o la superioritat dels opioïdes enfront d'altres fàrmacs, motiu pel qual no se'n poden extreure conclusions.

Malgrat la curta durada dels estudis, un terç dels pacients va abandonar el tractament, principalment per efectes adversos. Restrenyiment, nàusees, marejos o vertigen, somnolència o confusió, vòmits i sequedat de pell o pruija van ser les reaccions adverses que van aparèixer amb major freqüència en els pacients tractats amb opioïdes.

No es va poder avaluar el risc d'abús o addicció, ja que es tracta d'estudis de curta durada que no estaven dissenyats per a això i, a més, només en tres hi havia inclòs algun tipus d'avaluació de signes o símptomes d'abús.

L'RS de Furlan 2011¹⁷ (1+) va avaluar l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en DCNO, malgrat que no era el seu objectiu principal. Va incloure 21 ECA nous pel que fa a la de Furlan 2006, amb un total d'uns 12.000 pacients. Els resultats en termes d'eficàcia van seguir la mateixa línia que els obtinguts en l'RS de Furlan 2006, és a dir, millores de magnitud moderada o petita enfront de placebo en l'alleujament del dolor i millora de la funcionalitat i els resultats no concloents enfront d'altres fàrmacs.

5.1.2. DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat dels opioïdes

L'eficàcia i la seguretat dels opioïdes com a grup farmacològic en pacients amb DCNO d'origen artròtic s'ha avaluat en dues RS amb MA: l'RS de Gehling 2011¹⁸ (1++) i la de Nüesch 2010¹⁹ (1++).

Tot i les limitacions dels estudis inclosos, com la seva curta durada, les diferències en les característiques de les poblacions incloses o en les variables mesurades, l'anàlisi dels resultats d'ambdues RS condueix a la mateixa conclusió. En la majoria dels pacients amb artrosi, el risc d'efectes adversos supera els beneficis clínics obtinguts amb el tractament opioïde (excloent tramadol).

En l'RS de Gehling 2011¹⁸ (1++), amb 6.107 pacients, es va avaluar la taxa d'abandonament com una mesura indirecta de la satisfacció dels pacients amb el tractament

opioide. Els opioides es van associar de manera significativa a un major risc d'abandonament global i per efectes adversos comparat amb placebo. Per contra, el risc d'abandonament per ineficàcia va ser significativament menor en els pacients que eren tractats amb opioides. Segons el tipus d'opioide, el risc d'abandonament per reaccions adverses amb els opioides forts va ser superior que amb els opioides dèbils. En canvi, el risc d'abandonament per ineficàcia va ser major en els pacients tractats amb opioides dèbils.

Ni la durada dels assajos, ni el tipus de formulació (alliberament immediat *versus* alliberament controlat) es van relacionar amb un major risc d'abandonament per reaccions adverses ni per ineficàcia. Tot i que en el cas de la formulació, quan s'analitza el risc global d'abandonament, les formulacions d'alliberament immediat es van associar amb un major risc. Pel que fa a la durada dels estudis, cal tenir en compte que tots eren de curta durada (màxim 13 setmanes), per la qual cosa és difícil establir conclusions.

Com a variable secundària es va avaluar l'efecte dels opioides en relació amb l'alleujament del dolor. Malgrat que la reducció del dolor era major en els pacients tractats amb opioides, la magnitud de l'efecte va ser petita.

Una de les limitacions importants que cal tenir en compte en la interpretació dels resultats és l'heterogeneïtat observada entre els diferents estudis. D'acord amb els autors de l'RS, el registre dels abandonaments no es va fer de manera estandarditzada en els diferents assajos. Un altre dels factors que podria afectar els resultats és que hi havia diferències entre els assajos en la presa d'analgèsics concomitants i la medicació de rescat.

En l'RS de Nüesch 2010¹⁹ (1++), els opioides van ser superiors al grup control en l'alleujament del dolor i en la millora de la funcionalitat. Tot i així, aquestes millores van ser petites i no es podrien considerar clínicament rellevants^{7,9}. No es van observar diferències segons la durada dels assajos, el tipus d'opioide o la potència analgèsica. Aquesta RS va excloure tramadol.

Els criteris d'inclusió quant al fracàs del tractament amb analgèsics previs (AINE o opioides) van ser diferents en els estudis del MA i, en algun d'ells, no s'especificava aquesta informació, la qual cosa podria suposar biaixos en els resultats.

Els efectes adversos van ser més freqüents en els pacients tractats amb opioides. Un 86 % dels pacients en tractament amb opioides va experimentar almenys un efecte advers. Els pacients que rebien tractament amb opioides tenien una probabilitat d'abandonament per efectes adversos quatre vegades més gran.



5.1.3. DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat dels opioïdes

L'evidència que sustenta l'ús d'opioïdes en els pacients amb DCNO causat per lumbàlgia és encara més escassa que en el cas de l'artrosi. Només es disposa d'una RS, la de Chaparro 2013²⁰ (1++), la qual va avaluar l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en el DCNO causat per lumbàlgia. Gairebé la meitat dels estudis inclosos avalua tramadol. Aquests estudis tenien una durada mitjana de 9 setmanes.

Els resultats del MA van evidenciar superioritat dels opioïdes pel que fa a placebo en termes d'alleujament del dolor i millora de la funcionalitat. Malgrat tot, la magnitud de l'efecte observat va ser mitjana i petita, respectivament.

Els pacients tractats amb opioïdes van presentar amb major freqüència nàusees, marejos, vòmits, somnolència i sequedat de boca. Caldria considerar que alguns dels estudis del MA presentaven un període de preinclusió, cosa que pot infraestimar la freqüència d'efectes adversos¹⁷.

A més, en la interpretació dels resultats cal tenir en compte que en molts dels estudis inclosos no s'aporta suficient informació sobre la població compresa en referència a aspectes que podrien introduir biaixos importants en els resultats (tractaments previs, durada del dolor, etc.).

5.1.4. Eficàcia i seguretat dels opioïdes a llarg termini en pacients amb DCNO

L'evidència que sustenta l'ús d'opioïdes a llarg termini en pacients amb DCNO és escassa i de baixa qualitat i no permet establir l'eficàcia i la seguretat del tractament crònic. La major part de l'evidència prové majoritàriament de sèries de casos i estudis no controlats^{21,22}. Únicament es va identificar una RS d'ECA que avalués l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes a llarg termini per al tractament del DCNO²³.

Les RS d'ECA que avaluen l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en DCNO en general, així com l'originat per artrosi o el causat per lumbàlgia en concret, coincideixen en què la durada dels estudis disponibles és massa curta (<3 mesos) per poder establir l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en aquestes patologies^{3,17,19,20}.

L'RS d'ECA²³ tenia com a objectiu avaluar l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en DCNO a llarg termini (mínim 12 setmanes). No van poder realitzar MA amb cap dels fàrmacs. Els resultats obtinguts indiquen l'escassetat d'estudis a llarg termini i de qualitat.

A més, es va identificar un ECA obert²⁴ que va avaluar l'ús al llarg d'1 any de naproxèn, oxicodona o morfina juntament amb oxicodona. Les limitacions en el disseny de l'estudi, la mida dels resultats i els pocs pacients inclosos no permeten extreure'n conclusions.

Les GPC sobre l'ús d'opioides en pacients amb DCNO^{2,4} consideren que hi ha nombroses incerteses en relació amb l'eficàcia i la seguretat a llarg termini dels opioides en pacients amb DCNO. Comenten que calen estudis de major qualitat per poder establir si l'eficàcia dels opioides en aquests pacients es manté en el temps, així com resoldre dubtes en relació amb l'aparició de tolerància o conductes d'abús, hiperalgèsia, disfunció sexual, apnea central del son o alteració de l'eix hipotalàmic-hipofisiari-adrenal, a més d'osteoporosi; efectes que s'han associat amb el tractament a llarg termini.

En la mateixa línia que aquestes GPC, l'*American for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) ha publicat recentment una revisió sobre l'ús d'opioides a llarg termini per al tractament de dolor crònic (oncològic i no oncològic)²⁵. Conclouen que l'evidència que sustenta l'ús dels opioides en dolor crònic és molt limitada, però que suggereix un augment del risc d'efectes adversos greus amb una relació dosidepenent. Afegeixen que són necessaris més estudis per poder establir quins són els beneficis a llarg termini.

PUNTS CLAU - Eficàcia i seguretat dels opioides en DCNO

- L'evidència que sustenta l'ús dels opioides en pacients amb DCNO és limitada i de mala qualitat.
- Les comparacions directes entre opioides són molt escasses. L'evidència disponible prové majoritàriament d'estudis enfront de placebo.
- El benefici clínic obtingut és incert. En general s'observa un efecte de magnitud mitjana en termes d'alleujament del dolor i petita en la millora de la funcionalitat.
- En general, es tracta d'estudis individuals de curta durada (<3 mesos), amb pocs pacients i amb variabilitat en les poblacions incloses.
- Les taxes d'abandonament van ser elevades essent els efectes adversos la principal causa en els pacients tractats amb opioides.
- La majoria dels pacients tractats amb opioides van experimentar algun efecte advers, principalment a escala gastrointestinal o de l'SNC.
- Existeix major evidència de l'ús dels opioides en el DCNO originat per artrosi que en el causat per lumbàlgia.
- L'eficàcia i la seguretat dels opioides a llarg termini per al tractament del DCNO no han estat establertes.



5.2. Eficàcia i seguretat dels opioïdes dèbils en el tractament del DCNO

5.2.1. Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat dels opioïdes dèbils

L'evidència disponible per respondre la pregunta sobre quin és l'opioïde dèbil de primera elecció (tramadol o codeïna) en el DCNO és escassa. Tot i així, cal destacar que existeix major evidència sobre l'ús de tramadol que sobre el de codeïna.

Únicament es van identificar dos ECA on es compara de manera directa l'eficàcia de tramadol enfront de codeïna. Ambdós van ser realitzats sobre poblacions amb dolor d'etiologia específica: un en DCNO d'origen musculoesquelètic (Mullican 2001²⁶) (1++) i un altre en lumbàlgia (Müller 1998²⁷) (1-). Per tant, la major part de l'evidència per a DCNO disponible prové d'RS amb MA.

Existeix variabilitat en les poblacions incloses en els diferents estudis i, a més, en la majoria dels casos amb criteris d'inclusió i exclusió que limiten l'aplicabilitat dels resultats a l'entorn clínic real.

Les variables i els instruments utilitzats per valorar l'eficàcia també són molt diferents en els diferents ECA, de manera que existeix una heterogeneïtat important en la mesura de l'eficàcia. En general, es va observar una elevada taxa d'abandonament en els diferents estudis, cosa que podria significar un biaix de sobreestimació de l'efecte. Els efectes adversos i la ineficàcia eren les causes principals d'abandonament.

Alguns assajos permeten la presa de medicació analgèsica de rescat, però en la majoria de casos això no és tingut en compte en l'anàlisi dels resultats. A més, tampoc hi ha uniformitat en l'ús de medicació concomitant en els diferents estudis. Els estudis disponibles són de curta durada, per la qual cosa no es pot establir l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes dèbils a llarg termini. En la majoria dels ECA inclosos en les RS el comparador utilitzat va ser placebo.

L'RS de Furlan 2006³ va incloure un MA de nou ECA on es va observar un alleujament del dolor de magnitud mitjana de tramadol pel que fa a placebo. A més, en un altre MA amb sis ECA es van veure millores de la funcionalitat en comparació amb placebo, però en aquest cas de magnitud petita.

Dins dels objectius secundaris de l'RS de Furlan 2011¹⁷ (1+) calia veure si existien diferències en eficàcia segons el tipus d'opioïde (forts *versus* dèbils). Malgrat que en termes absoluts les diferències enfront de placebo van ser una mica més grans amb els opioïdes forts, entre els dos tipus d'opioïdes les diferències no van ser significatives. Tot i així, cal tenir en compte que es van incloure ECA amb diferents tipus de dolor, diversos principis actius, amb diferències pel que fa a la medicació de rescat, etc.

En aquesta mateixa RS es va realitzar un MA per avaluar l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes dèbils (tramadol, codeïna, propoxifèn) enfront dels AINE. Els resultats no van mostrar diferències estadísticament significatives. A més, es va fer MA amb opioïdes dèbils per a la millora de la funcionalitat i es va veure que els AINE eren superiors, però amb una magnitud de l'efecte molt petita.

A partir d'aquests resultats no es pot afirmar que els opioïdes dèbils siguin més efectius que els AINE per al tractament del DCNO nociceptiu. Tot i això, en la interpretació d'aquests resultats cal tenir en compte alguns aspectes importants. En primer lloc, la majoria d'aquests estudis no estaven dissenyats de forma adequada com a estudis d'equivalència o no-inferioritat. A més, s'hi inclouen diferents principis actius, sols o en combinació amb paracetamol, es comparaven amb diferents AINE a diverses dosis i un d'ells era en pacients amb artritis reumatoide.

Per tot això, l'evidència disponible no permet establir una conclusió sobre l'eficàcia dels opioïdes dèbils enfront als AINE en el DCNO de tipus nociceptiu.

L'aparició d'efectes adversos en els pacients tractats amb tramadol va ser freqüent en els diferents estudis. Els efectes adversos que es van observar amb major freqüència van ser nàusees, marejos, restrenyiment i somnolència. La incidència d'efectes adversos greus va ser molt baixa.

No es van identificar estudis on s'avalués l'eficàcia i/o la seguretat de codeïna en el DCNO.

5.2.2. DCNO d'origen musculoesquelètic (artrosi i lumbàlgia): eficàcia i seguretat dels opioïdes dèbils

L'ECA de Mullican 2001²⁶ va comparar tramadol/paracetamol *versus* codeïna/paracetamol en pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic. No es van observar diferències ni en la intensitat, ni en l'alleujament del dolor entre grups. Tampoc es van veure diferències en la valoració de l'eficàcia global per part del pacient o de l'investigador. Els efectes adversos també van ser semblants entre grups.

Es tracta d'un ECA amb limitacions importants. Inclou pacients amb dolor lleu o moderat, no fa referència als tractaments previs que havien rebut els participants i l'eficàcia s'avaluava després de la presa d'una sola dosi. En l'avaluació dels resultats no es realitza anàlisi de subgrup segons la patologia.

Amb l'evidència disponible, en pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic (artrosi i lumbàlgia) no s'han observat diferències significatives entre tramadol i codeïna ni en termes d'eficàcia ni de seguretat.



5.2.3. DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat dels opioïdes dèbils

S'ha identificat més evidència que doni suport a l'ús de tramadol en pacients amb DCNO d'origen artròtic que el de codeïna. No s'han trobat ECA on es comparés l'eficàcia i la seguretat de tramadol *versus* codeïna en el DCNO d'origen artròtic.

En l'RS de Gehling 2011¹⁸ (1++), els opioïdes dèbils van demostrar menor risc d'abandonament global del tractament i per efectes adversos que els opioïdes forts en pacients amb artrosi. Tot i així, el risc d'abandonament per ineficàcia va ser major. El risc d'abandonament global en pacients en tractament amb tramadol va ser significativament menor que amb altres fàrmacs. En l'RS de Cepeda 2009²⁸ (1++), tramadol va demostrar millorar la intensitat del dolor enfront de placebo i també enfront d'altres fàrmacs, però en aquest cas amb una magnitud de l'efecte menor. Els pacients tractats amb tramadol tenien major risc de presentar una reacció adversa pel que fa als del grup placebo o al control actiu.

En les anàlisis estratificades de l'RS Nüesch 2010¹⁹, que avaluava l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes forts i dèbils (excepte tramadol), no es van observar diferències estadísticament significatives segons la potència analgèsica, ni en la reducció del dolor ni tampoc en la millora de la funcionalitat. Cal esmentar que com a opioïdes dèbils només es van incloure tres ECA on el fàrmac d'intervenció era en tots tres codeïna. Es va fer un MA d'aquests tres ECA i es va observar un benefici clínicament moderat pel que fa a placebo.

Quant a la dosi òptima, es disposa d'ECA on es compara l'eficàcia i la seguretat de diferents dosis de tramadol d'alliberament controlat en pacients amb DCNO d'origen artròtic (Gana 2006²⁹ [1++], Fishman 2007³⁰ [1+] i DeLemos 2011³¹ [1+]). El rang de dosis assajades és de 100 a 400 mg/dia. En general, totes les dosis de tramadol van ser superiors a placebo en tots els estudis per a les variables principals estudiades, excepte en l'ECA de DeLemos 2011. Tot i així, en l'esmentat estudi el grup placebo va presentar taxes de resposta molt altes, la qual cosa podria justificar els resultats.

Els resultats dels diferents ECA indiquen una relació dosi-resposta dependent, però també una major incidència d'efectes adversos amb dosis més altes de tramadol. Les dosis de tramadol de 400 mg/dia es van associar amb majors efectes adversos sense diferències importants en l'eficàcia (Gana 2006³⁰).

Malgrat tot, cal tenir en compte que aquests estudis no representen la pràctica clínica habitual ja que, en lloc d'utilitzar dosis fixes, tal com es comenta a l'apartat 6.2., per a tots els opioïdes es recomana una titulació progressiva de la dosi i individualitzar-la fins a la menor dosi eficaç tolerada.

5.2.4. DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat dels opioïdes dèbils

L'evidència disponible que empara l'ús de tramadol en DCNO causat per lumbàlgia és menor que per al d'origen artròtic. En l'RS de Chaparro 2013^{20,20}, tramadol va demostrar superioritat enfront de placebo en l'alleujament del dolor i la millora de la funcionalitat en pacients amb lumbàlgia. Tot i així, la millora obtinguda es considera clínicament moderada pel que fa a l'alleujament del dolor i petita respecte a la millora de la funcionalitat^{7,32}.

En l'ECA de Müller, 1998²⁷ es va comparar la combinació de codeïna/paracetamol *versus* tramadol i els resultats obtinguts van demostrar no-inferioritat d'un enfront de l'altre en pacients amb DCNO causat per lumbàlgia. Tot i així, es tracta d'un ECA de molt curta durada, amb una mida de mostra molt petita, amb disseny encreuat sense període de rentada i on no s'especificuen els resultats de totes les variables esmentades en la metodologia. A més, no s'aporta informació de tractaments previs ni durada del dolor, entre d'altres.

Pel que fa a la dosi òptima de tramadol en pacients amb DCNO causat per lumbàlgia només es disposa d'un ECA (Vorsanger, 2008³³) (1++) que va comparar les dosis de 200 mg i 300 mg de tramadol d'alliberament controlat. No es van veure diferències en les variables d'eficàcia entre ambdues dosis. Cal esmentar que en una fase prèvia oberta els pacients es classificaven com a responedors a tramadol. Al final d'aquest període preliminar tots rebien 300 mg al dia de tramadol. Entre aquesta fase prèvia i l'aleatorització no hi va haver període de rentada, la qual cosa podria suposar un biaix. Pel que fa a la seguretat, no es comparen les diferències observades entre ambdues dosis. Igualment, l'estratègia més adequada és la titulació gradual i individualitzada de la dosi.

5.2.5. Eficàcia i seguretat dels opioïdes dèbils a llarg termini en el tractament del DCNO

No es van identificar ECA ni RS amb MA d'ECA on s'avalués l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes dèbils en el tractament del DCNO amb un període de seguiment superior a 3 mesos.

L'evidència disponible actualment, no permet establir l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes dèbils en el tractament a llarg termini del DCNO.

S'han de tenir en compte les consideracions comentades per a l'eficàcia i la seguretat a llarg termini dels opioïdes en general (apartat 5.1.4.).

5.2.6. Costos del tractament crònic amb opioïdes dèbils

Tenint en compte que l'evidència que sustenta l'ús de tramadol en el DCNO en termes d'eficàcia i seguretat és clarament major a la de codeïna i que tampoc s'han identificat estudis de cost-efectivitat, només es descriuen els costos (2015) associats al tractament crònic amb tramadol.

El cost del tractament per pacient i any amb tramadol d'alliberament retardat seria de 227 €. Pel que fa a les combinacions amb paracetamol, el cost anual seria de 270 €/pacient/any (presentació tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg) i de 243 € (presentació tramadol 75 mg/paracetamol 650 mg)¹.

PUNTS CLAU - Eficàcia i seguretat dels opioïdes dèbils en DCNO

- L'evidència que sustenta l'ús dels opioïdes dèbils en el DCNO és escassa i, en general, de baixa qualitat.
- Existeix major evidència de l'ús de tramadol que de codeïna.
- Els ECA comparatius directes entre tramadol i codeïna són molt escassos.
- Tramadol ha demostrat millora en l'alleujament del dolor i la funcionalitat respecte a placebo. En la millora de la funcionalitat, la magnitud de l'efecte observat en els diferents estudis, en general, és molt menor. Els resultats enfront d'altres fàrmacs (AINE, antidepressius tricíclics [ADT]) no són conclouents.
- Existeix major evidència que dona suport a l'ús de tramadol en el DCNO d'origen artròtic que en el causat per lumbàlgia.
- L'aparició d'efectes adversos en pacients tractats amb opioïdes dèbils és habitual. Els més freqüents són: nàusees, vòmits, marejos o vertigen, confusió i restrenyiment.
- L'eficàcia i la seguretat dels opioïdes dèbils a llarg termini no han estat establertes. Els estudis disponibles presenten una durada màxima de 3 mesos.

1 PVP IVA segons BOT Plus WEB 2.0®. Tots els preus s'expressen segons la dosi diària definida. Es tria el preu de la presentació que més s'ajusta a la dosi diària definida (DDD) i amb major nombre de comprimits o volum.

5.3. Eficàcia i seguretat dels opioïdes forts en el tractament del DCNO

5.3.1. Morfina

Morfina es considera l'analgèsic opioïde de referència^{5,6,14}. L'evidència que sustenta l'ús de morfina en el tractament de pacients amb DCNO prové de dues RS: la que va dur a terme un MA en xarxa³⁴ (1++) i l'RS de Furlan 2006³.

A més, es van identificar dos ECA que avaluaven l'eficàcia i la seguretat d'una formulació de morfina administrada un cop al dia, no comercialitzada a Espanya, respecte a oxicodona^{35,36}. En tots dos estudis el perfil d'eficàcia i seguretat de morfina va ser semblant al d'oxicodona.

La primera de les RS³⁴ va incloure ECA en els quals es va avaluar l'eficàcia i la seguretat de morfina comparada amb placebo i altres opioïdes forts, tant en pacients amb dolor crònic oncològic com en pacients amb DCNO. Els resultats de l'RS no van mostrar diferències en relació amb l'eficàcia i la seguretat de morfina en el tractament de pacients amb DCNO, respecte altres opioïdes forts en el MA en xarxa que es va dur a terme. La limitació més important d'aquesta RS i del MA en xarxa és l'heterogeneïtat dels estudis inclosos.

En l'RS de Furlan 2006³, es va observar un alleujament del dolor de magnitud moderada a gran i una millora de la funcionalitat petita pel que fa al placebo en pacients amb DCNO.

Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat de morfina

Es disposa d'una RS l'objectiu de la qual va ser avaluar l'eficàcia i la seguretat de morfina comparada amb placebo o altres opioïdes forts tant en pacients adults amb dolor crònic oncològic com amb DCNO³⁴. L'RS va incloure 19 ECA en pacients amb DCNO i amb els quals es va fer el MA en xarxa. La dosi de morfina en els estudis inclosos en pacients amb DCNO va des de 30 mg fins a 140 mg diaris.

Per establir comparacions entre els diferents tractaments es va dur a terme un MA en xarxa on es van avaluar el canvi mitjà en la intensitat del dolor, els abandonaments del tractament i els efectes adversos greus.

Pel que fa al canvi mitjà en la intensitat del dolor, el MA en xarxa no va detectar diferències estadísticament significatives entre el tractament amb morfina i fentanil i entre morfina i hidromorfona.

Quant al perfil de seguretat, no es van detectar diferències entre morfina i altres opioïdes forts o placebo, en relació amb els abandonaments del tractament per qual-

sevol causa, com falta d'eficàcia o efectes adversos. Quant a la incidència d'efectes adversos, tampoc es van detectar diferències entre els pacients que eren tractats amb morfina respecte als tractats amb altres opioïdes forts (oxicodona, fentanil, buprenorfina i hidromorfona) i amb placebo.

En la interpretació dels resultats d'aquest MA cal tenir en compte les diferències en les poblacions incloses en els dissenys dels estudis, així com tractaments o intervencions. A més, alguns estudis van incorporar pacients amb dolor moderat en els quals el tractament amb opioïdes forts no estaria indicat.

Adicionalment, es disposa de l'RS de Furlan 2006³ on s'evidencia l'eficàcia analgèsica de morfina d'alliberament prolongat respecte a placebo en pacients amb DCNO. En relació amb l'alleujament del dolor, es va realitzar un MA de quatre ECA en el qual es va observar una millora del dolor de magnitud mitjana³². Tres dels quatre ECA inclosos en aquest MA avaluaven el dolor neuropàtic i només un el dolor musculoesquelètic.

Respecte a la funcionalitat, es va fer un MA amb quatre ECA, dos en dolor musculoesquelètic en els quals es va observar una millora de petita magnitud. L'ús del DCNO de tipus neuropàtic s'aborda de manera independent en l'apartat 5.4 d'aquesta guia d'atenció.

Pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic: eficàcia i seguretat de morfina

No es van identificar ECA ni RS d'ECA que avaluessin l'eficàcia i la seguretat de morfina en el DCNO d'origen musculoesquelètic.

- **Pacients amb DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat de morfina**
No s'han identificat ECA ni RS d'ECA que estudiïn l'eficàcia i la seguretat de morfina en pacients amb DCNO d'origen artròtic.
- **Pacients amb DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat de morfina**
No s'han identificat ECA ni RS d'ECA que estudiïn l'eficàcia i la seguretat de morfina en pacients amb DCNO causat per lumbàlgia.

Eficàcia i seguretat a llarg termini de morfina

No s'han identificat ECA ni RS d'ECA on s'avaluï l'eficàcia i la seguretat de morfina a llarg termini.

5.3.2. Buprenorfina

Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat de buprenorfina

La major part de l'evidència identificada de l'ús de buprenorfina per al DCNO es basa en estudis amb presentacions de buprenorfina a dosis d'entre 5 µg/h i 20 µg/h

formulades en pegats transdèrmics d'aplicació durant 7 dies. Les formulacions de buprenorfina transdèrmica comercialitzades a Espanya alliberen 35, 52,5 o 70 µg/h i s'apliquen cada 4 dies com a màxim.

Cap dels ECA en els quals s'avaluen les dosis disponibles a Espanya valora l'eficàcia i la seguretat de buprenorfina transdèrmica en pacients amb DCNO de forma específica, sinó que inclouen també pacients amb dolor oncològic. A més, entre els pacients amb DCNO hi ha etiologies no contemplades en aquesta guia d'atenció. Són assajos enfront de placebo de molt curta durada. Els resultats obtinguts en alguns casos ni tan sols assoleixen la significació estadística.

Es va identificar un ECA (Sorge, 2004 (1-)) en el qual s'avaluava l'eficàcia i la seguretat de buprenorfina a les dosis de 35, 52,5 i 70 µg/h³⁷. En aquest assaig de 15 dies de durada i comparat amb placebo, només un 67 % de la població inclosa patia DCNO que a més tenia l'origen en diverses causes, moltes no contemplades en aquesta guia d'atenció.

Les variacions en la intensitat del dolor només es van avaluar com a variable secundària i, a més, no es van observar diferències estadísticament significatives respecte a placebo. Un 54,4 % dels pacients tractats amb buprenorfina va experimentar com a mínim un efecte advers. Els més freqüents van ser pruija i eritema locals en el lloc d'administració, i, a escala sistèmica, nàusees, marejos i vòmits.

L'ECA de Böhme 2003³⁸ (1-) va avaluar l'eficàcia i la seguretat de buprenorfina en pacients amb dolor crònic d'origen oncològic i no oncològic amb les dosis de 35, 52,5 i 70 µg/h enfront de placebo i durant 6 dies. Entre els pacients amb DCNO no s'especifica quin tipus de dolor patien. En aquest cas, la variable principal mesurava el canvi en la intensitat del dolor i en els resultats tampoc es van observar diferències estadísticament significatives entre buprenorfina i placebo. Un 23 % dels pacients va reportar algun efecte advers sense diferències significatives entre grups. Nàusees i vòmits van ser les reaccions adverses més comunes a nivell sistèmic.

L'ECA de Sittl 2002³⁹ (1+) va estudiar l'eficàcia i la seguretat de buprenorfina transdèrmica a les dosis de 35, 52,5 i 70 µg/h. Van incloure 157 pacients, un 77,10 % amb dolor crònic oncològic i un 22,90 % amb DCNO. Les dosis de 35 i 52,5 µg/h van mostrar superioritat estadísticament significativa a placebo en les taxes de resposta (necessitat de medicació de rescat i alleujament del dolor satisfactori com a mínim). La dosi de 70 µg/h no va mostrar diferències significatives amb el grup placebo. Un 80,67 % dels pacients tractats amb buprenorfina van tenir algun efecte advers. Els més freqüents van ser en l'àmbit gastrointestinal (restrenyiment i vòmits) i en l'àmbit del sistema nerviós central (nàusees, marejos i astènia).



L'estudi de Likar 2006⁴⁰ va avaluar l'eficàcia i la seguretat a llarg termini de buprenorfina 35 µg/h en pacients procedents dels tres ECA comentats anteriorment³⁷⁻³⁹. La durada mitjana del tractament va ser 7,5 mesos, i s'hi van incloure 239 pacients, dels quals un 43,39 % tenia DCNO. La majoria de pacients van reportar un alleujament satisfactori del dolor, però cal tenir en compte la valoració de la intensitat del dolor de forma retrospectiva, cosa que pot suposar un biaix molt important. A més, en dos dels ECA d'on procedien els pacients d'aquest estudi no es van observar diferències amb placebo. El 31,43 % dels pacients amb DCNO va abandonar el tractament per efectes adversos. Els esdeveniments adversos més freqüents a nivell sistèmic van ser nàusees, marejos, vòmits, restrenyiment i astènia. Un 26,67 % dels pacients amb DCNO va abandonar el tractament per ineficàcia i un 27,62 % va completar 12 mesos de tractament.

El 31,43 % dels pacients amb DCNO va abandonar el tractament per efectes adversos. Els esdeveniments adversos més freqüents a nivell sistèmic van ser nàusees, marejos, vòmits, restrenyiment i astènia.

5.3.3. Hidromorfona

L'evidència que sustenta l'ús d'hidromorfona en DCNO és molt escassa. No s'han identificat ECA en els quals s'avalui l'eficàcia enfront del comparador de referència morfina.

L'eficàcia i el perfil de seguretat d'hidromorfona són similars als de morfina i la resta dels opioïdes⁴¹.

Quant a la comparació enfront d'altres opioïdes, es disposa de dos ECA de no-inferioritat enfront d'oxicodona, un en pacients amb DCNO i l'altre en pacients amb artrosi. Malgrat que hidromorfona va demostrar la no-inferioritat a oxycodona, els resultats aconseguits en aquests estudis no assoleixen la rellevància clínica. A més, aquests ECA presenten limitacions importants que condicionen la interpretació dels resultats.

Pel que fa a la seguretat, els efectes adversos van ser freqüents i la principal causa d'abandonament del tractament. Les reaccions adverses associades a hidromorfona van ser les comunament relacionades amb els opioïdes.

No s'han identificat ECA on s'avalui de manera específica l'eficàcia i la seguretat d'hidromorfona enfront de morfina o altres opioïdes en pacients amb dolor musculoesquelètic ni amb lumbàlgia.

Les RS d'ECA amb MA on s'avalua l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en pacients amb DCNO, artrosi o lumbàlgia no inclouen assajos amb hidromorfona^{3,17-20}.

L'eficàcia i la seguretat d'hidromorfona a llarg termini en pacients amb DCNO no han estat establertes.

Per a l'ús d'hidromorfona en poblacions especials només es disposa de la informació descrita en la fitxa tècnica del producte. No s'han identificat estudis de pacients amb insuficiència renal, pacients d'edat avançada, amb comorbiditat, amb risc d'abús, etc.

Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat d'hidromorfona

Únicament es va identificar un ECA de no-inferioritat, obert, comparatiu enfront d'oxicodona, que va incloure 512 pacients amb DCNO de 24 setmanes de durada⁴². La mitjana d'exposició a tots dos tractaments va ser d'uns 110 dies.

Hidromorfona va demostrar la no-inferioritat enfront d'oxicodona en termes d'alleujament del dolor, tot i així, múltiples factors impedeixen la correcta interpretació de la magnitud de l'efecte observat. Així, la presa de medicació concomitant, les diferències en les característiques basals dels pacients inclosos respecte als tractaments analgèsics previs, les elevades taxes d'abandonament juntament amb el disseny obert de l'assaig són algunes de les limitacions que poden suposar biaixos en els resultats observats.

L'assaig incloïa una fase d'extensió de 28 setmanes més. Un 22 % dels pacients va entrar en la fase d'extensió amb una mitjana d'exposició al tractament d'aproximadament 1 any. Sembla que l'eficàcia en termes d'alleujament del dolor es mantenia en ambdós braços, però cal tenir en compte que només els pacients que van decidir participar eren els que havien aconseguit major eficàcia en la primera fase de l'estudi.

Més de la meitat dels pacients inclosos en tots dos grups va abandonar el tractament. Els efectes adversos van ser la principal causa d'abandonament seguida de l'alleujament insuficient del dolor. Prop del 80 % dels pacients en ambdós grups va experimentar com a mínim un efecte advers. Les reaccions adverses més freqüents van ser les comunament associades als opioides, principalment trastorns gastrointestinals i del sistema nerviós central.

Pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic: eficàcia i seguretat d'hidromorfona

No s'han identificat ECA on s'avalui l'eficàcia i la seguretat d'hidromorfona enfront de morfina o altres opioides en pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic.

- Pacients amb DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat d'hidromorfona
Quant a la comparació amb opioides diferents de morfina es disposa de l'estudi de Hale 2007 de no-inferioritat, obert, comparatiu enfront d'oxicodona



d'alliberament controlat que va incloure 138 pacients amb una durada de 6 setmanes⁴³. Hidromorfona va demostrar la no-inferioritat a oxicodona en termes d'alleujament del dolor, però les reduccions en la intensitat del dolor des del basal no van arribar al 30 %, considerat el límit de la rellevància clínica (12 % amb hidromorfona i 8 % amb oxicodona)^{7,9}.

Malgrat la curta durada de l'estudi, les taxes d'abandonament van ser de prop del 40 % en tots dos grups. Més del 80 % dels abandonaments van ser per reaccions adverses. Els efectes adversos més freqüents associats al tractament van ser nàusees, restrenyiment, somnolència i marejos.

En la interpretació dels resultats també cal tenir en compte algunes limitacions importants de l'estudi com ara que en el braç d'oxicodona no es va assolir la mida de mostra requerida, l'elevada taxa d'abandonament en ambdós braços de tractament, la curta durada de l'estudi i el seu disseny obert.

En un estudi post hoc de l'assaig de Hale 2007 es van avaluar les diferències obtingudes en la qualitat del son i la funcionalitat entre hidromorfona i oxicodona. Ambdós tractaments van aconseguir millores petites o moderades en la qualitat del son mesurada amb l'escala MOS comparat amb els valors per a la població amb artrosi sense tractament. Pel que fa a la mesura de la funcionalitat segons l'escala WOMAC, les millores obtingudes en comparació amb els valors basals per a la població sense tractament es van considerar majors. Tot i així, cal tenir en compte les diferències entre les poblacions que es comparen. A més, es tracta d'un estudi post hoc que prové d'un ECA amb nombroses limitacions comentades anteriorment.

Finalment, s'ha de destacar que els resultats de l'avaluació de l'eficàcia d'hidromorfona enfront de placebo en pacients amb artrosi tampoc són concloents. En estudis posteriors al de Hale 2007⁴³, hidromorfona no va demostrar ser superior a placebo en termes d'alleujament del dolor o millora de la funcionalitat^{44,45}.

- Pacients amb DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat d'hidromorfona
Únicament es va identificar un ECA enfront de placebo per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'hidromorfona en pacients amb tolerància a l'efecte analgèsic dels opioïdes⁴⁶. Tot i que en aquest ECA de 12 setmanes de durada hidromorfona va ser superior a placebo, cal tenir en compte que només es consideraven candidats a la inclusió en l'ECA els pacients que havien assolit una intensitat del dolor mitjana inferior a 4 punts en una Escala Visual Analògica de 0 a 10 punts en una fase prèvia de conversió i titulació de la dosi⁴⁷.

Eficàcia i seguretat a llarg termini d'hidromorfona

L'evidència que sustenta l'ús a llarg termini d'hidromorfona en pacients amb DCNO es limita a l'estudi de Binsfield 2010⁴² en pacients amb DCNO, els resultats del qual s'han comentat anteriorment (vegeu apartat 5.3.3) amb una mitjana de tractament d'1 any per als pacients que van completar l'estudi i la seva fase d'extensió.

5.3.4. Oxidodona

No es van identificar ECA d'oxidodona que utilitzessin morfina com a comparador ni tampoc altres opioides forts. Per la qual cosa, l'evidència que sustenta l'ús d'oxidodona per al tractament del DCNO prové d'estudis enfront de placebo.

A més, cal tenir en compte que els ECA disponibles són escassos i presenten limitacions importants que poden suposar biaixos en els resultats i, de la mateixa manera, dificulten l'extrapolació dels resultats a la pràctica clínica habitual.

En concret, es disposa d'un ECA en pacients amb lumbàlgia⁴⁸ i d'un altre en pacients amb artrosi⁴⁹. Aquest últim inclou una fase d'extensió de fins a 18 mesos. Addicionalment, en pacients amb DCNO es disposa d'un MA de quatre ECA³ però només en un dels quatre s'avalua oxidodona en DCNO d'origen artròtic. Els tres ECA restants estudiaven l'eficàcia d'oxidodona en pacients amb dolor neuropàtic. L'ús d'opioïdes per al maneig del dolor neuropàtic es tracta en un altre apartat d'aquesta guia d'atenció.

Així doncs, hi ha pocs estudis disponibles, de curta durada, amb molt pocs pacients, els resultats dels quals es troben al límit de la rellevància clínica.

Un altre factor que cal tenir en compte és que, malgrat la curta durada dels estudis, la causa principal d'abandonament són els efectes adversos. El perfil de seguretat observat és similar al d'altres opioïdes, essent el restrenyiment, les nàusees, els vòmits, la somnolència, els marejos i les picors les reaccions adverses observades de manera més freqüent.

Les dades d'eficàcia a llarg termini provenen d'un únic estudi en pacients amb artrosi i amb limitacions metodològiques importants, de manera que no hi ha dades suficients per poder establir l'eficàcia i la seguretat d'oxidodona a llarg termini en el tractament del DCNO.

Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat d'oxidodona

En l'RS de Furlan 2006³ en un MA d'oxidodona, es va observar un alleujament del dolor moderat i una millora de la funcionalitat petita pel que fa a placebo. Tres dels quatre ECA inclosos en el MA per a l'alleujament del dolor avaluaven el dolor neuropàtic i només un de dolor musculoesquelètic, en concret artrosi (Roth 2000⁴⁹). Pel



que fa a la funcionalitat, el MA es va fer amb els tres ECA en pacients amb dolor neuropàtic. L'ús d'opioides en el maneig del DCNO de tipus neuropàtic s'aborda de manera independent en aquesta guia d'atenció (apartat 5.3.3.).

Pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic: eficàcia i seguretat d'oxicodona

No es van identificar ECA comparatius directes ni RS d'ECA que avaluessin l'eficàcia i la seguretat d'oxicodona en el DCNO d'origen musculoesquelètic.

- **Pacients amb DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat d'oxicodona**
L'evidència que sustenta l'ús d'oxicodona en pacients amb DCNO d'origen artròtic es basa en un únic estudi enfront de placebo.

A l'assaig de Roth 2000⁴⁹ (1++), amb 133 pacients i de 14 dies de durada, es va avaluar l'eficàcia i la seguretat d'oxicodona d'alliberament prolongat (10 mg i 20 mg 2 cops al dia) pel que fa a placebo en pacients amb osteoartritis. En els pacients tractats amb oxicodona 10 mg no es van observar diferències amb placebo i en els d'oxicodona 20 mg es va obtenir una reducció del dolor d'un 25 % des del basal, és a dir, al límit de la rellevància clínica^{7,9}.

Un 47 % dels pacients inclosos en l'estudi va abandonar el tractament, essent els efectes adversos la principal causa entre els pacients tractats amb oxicodona. Les reaccions adverses van ser freqüents i les més comunes van ser les relacionades habitualment amb els fàrmacs opioides: nàusees, restrenyiment, somnolència, vòmits, marejos, pruija i cefalea. Pel que fa a la somnolència, es va veure que la seva aparició era, de manera significativa, més prevalent en els pacients de 65 anys o més en comparació amb els menors de 65 anys.

Cal tenir en compte que es tracta d'un assaig amb pocs pacients i amb una elevada taxa d'abandonament malgrat la seva curta durada. A més, durant l'assaig es permetia als pacients la presa d'AINE, però no es tenia en compte el seu efecte en els diferents grups en l'anàlisi dels resultats.

- **Pacients amb DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat d'oxicodona**

L'evidència de l'ús d'oxicodona en pacients amb lumbàlgia és escassa. L'eficàcia i la seguretat d'oxicodona es basa en un estudi (Hale, 1999⁴⁸) que tenia com a objectiu principal comparar oxicodona d'alliberament prolongat amb oxicodona d'alliberament immediat.

En ECA de Hale, 1999 (1+)⁴⁸, després d'un període de selecció dels pacients reponedors, van ser aleatoritzats a una de les dues formulacions i mitjançant un

disseny encreuat se'ls va administrar entre 4 i 7 dies oxycodona d'alliberament prolongat o d'alliberament immediat. Es van incloure 47 pacients.

Pel que fa al dolor basal, ambdues formulacions van aconseguir una reducció de la intensitat del dolor al voltant del 30 %, tot just en el límit de la rellevància clínica^{7,9}, encara que no s'especifica la població inclosa per a l'anàlisi. Hi va haver un 23 % d'abandonaments, essent les reaccions adverses la principal causa (19,3 %). Un 93 % dels pacients va experimentar com a mínim un efecte advers, la major part reportats com a lleus o moderats. Restrenyiment, nàusees, pruija, somnolència i marejos van ser els més habituals.

Cal tenir en compte que l'assaig de Hale presenta limitacions importants que condicionen la interpretació dels resultats. Es tracta d'un estudi amb pocs pacients, que a més presentaven dolor moderat o intens en lloc d'incloure pacients amb dolor intens, exclusivament. Un altre factor que podria haver interferit en els resultats és l'absència de període de rentat abans d'iniciar l'estudi, i més tenint en compte que un 87,7 % dels pacients estava en tractament previ amb opioides. Finalment, una altra limitació que cal considerar és que no especifica quina població s'inclou per a l'anàlisi dels resultats.

Eficàcia i seguretat a llarg termini d'oxycodona

En l'assaig de Roth, 2000⁴⁹, hi havia inclòs un període d'extensió de 6 mesos (extensible a 18 mesos mitjançant esmenes del protocol) per avaluar l'eficàcia i la seguretat a llarg termini d'oxycodona. Es van incloure 106 pacients amb DCNO d'origen artrotròtic. Més de la meitat dels pacients van abandonar el tractament amb oxycodona, principalment per intolerància. Els principals efectes adversos van ser restrenyiment, nàusees, pruija, somnolència, nerviosisme, cefalea i insomni.

Al voltant d'un 30,2 % dels abandonaments va ser per efectes adversos i un 7,5 % per ineficàcia. Un 54,7 %, un 38,7 % i un 14,2 % dels pacients van completar 6, 12 i 18 mesos de tractament, respectivament.

La taxa d'abandonament va ser alta, principalment per efectes adversos. Al voltant d'un 45 % dels pacients no va completar 6 mesos de tractament. Durant l'estudi, gairebé un 70 % dels pacients prenia AINE de manera concomitant, però es desconeix el possible efecte en els resultats de l'estudi. No es va avaluar la possible aparició de dependència.

Amb les dades disponibles no es pot establir l'eficàcia i la seguretat d'oxycodona a llarg termini en el tractament del DCNO.



5.3.5. Tapentadol

No s'han identificat ECA que comparin directament tapentadol enfront de morfina ni altres opioïdes forts. Tampoc es van identificar RS d'ECA on s'analitzés l'eficàcia i la seguretat de tapentadol i les RS disponibles on s'avaluen els opioïdes en DCNO no inclouen assajos amb aquest principi actiu.

Les principals dades d'eficàcia i seguretat de tapentadol en pacients amb DCNO provenen de dos ECA enfront de placebo: un en pacients amb artrosi de genoll⁵⁰ i un altre en pacients amb lumbàlgia⁵¹. A més, es disposa d'una anàlisi predefinida de les dades agrupades de tres estudis⁵²: els dos ECA esmentats juntament amb un altre en pacients amb artrosi que no es va publicar per no demostrar-se la superioritat enfront de placebo⁵³.

En aquests ECA es va utilitzar oxicodona com a control actiu, però no estaven dissenyats per a una comparació directa entre tapentadol i oxicodona.

L'eficàcia analgèsica de tapentadol en aquests estudis se situa al límit de la rellevància clínica. A més, els resultats no són consistents entre ells, ni en l'alleujament del dolor ni en altres aspectes com la millora de la qualitat de vida o de la funcionalitat.

La durada dels estudis va ser molt curta, els criteris d'exclusió molt restrictius i les taxes d'abandonament molt elevades en els diferents ECA. Tot això en limita tant la validesa interna com l'externa.

Les reaccions adverses van ser la principal causa d'abandonament. Els efectes adversos observats en els estudis van ser semblants als descrits per a altres fàrmacs opioïdes. Els més comuns es relacionaven amb el sistema gastrointestinal i el sistema nerviós central. Encara que, en l'anàlisi de dades agrupades, es va observar que tapentadol presentava menys efectes adversos gastrointestinals que oxicodona, les limitacions comentades no permeten extreure'n conclusions.

Pel que fa a l'eficàcia i la seguretat de tapentadol a llarg termini es disposa d'un únic estudi de seguretat fins a 1 any de tractament. La incidència i el perfil d'efectes adversos observats van ser semblants als dels estudis a curt termini.

L'absència d'estudis comparatius directes entre tapentadol i morfina o altres opioïdes, les limitacions dels estudis, així com la incertesa del benefici clínic observat i la manca d'estudis a llarg termini no permeten establir l'eficàcia i la seguretat de tapentadol en pacients amb DCNO.

Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat de tapentadol

No s'han identificat estudis que avaluïn l'eficàcia i la seguretat de tapentadol en pacients amb DCNO.

Pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic: eficàcia i seguretat de tapentadol

Per a l'avaluació de l'eficàcia i la seguretat de tapentadol en pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic es disposa d'una anàlisi post hoc predefinida amb les dades de dos ECA en pacients amb artrosi⁵⁰ (un d'ells no publicat)⁵³ i un ECA en pacients amb lumbàlgia⁵⁴.

Els objectius d'aquesta anàlisi van ser demostrar la no-inferioritat de tapentadol enfront d'oxicodona (definida com el manteniment del 50 % de l'efecte d'oxicodona) i avaluar la tolerabilitat gastrointestinal de tapentadol en comparació amb oxicodona.

Tapentadol va demostrar la no-inferioritat enfront d'oxicodona en el canvi respecte al nivell basal en la intensitat mitjana del dolor durant tot el període de manteniment, però amb una magnitud mitjana de l'efecte. Els resultats d'aquesta anàlisi van mostrar una incidència de restrenyiment significativament menor amb tapentadol que amb oxicodona, però sense avaluar la possible presa de medicació concomitant com els laxants.

Sigui com sigui, cal interpretar els resultats d'aquesta anàlisi amb cautela, en primer lloc, en tractar-se d'un estudi post hoc. A més, s'utilitzen dades d'estudis amb limitacions que podrien haver introduït biaixos importants en els resultats obtinguts, principalment les elevades taxes d'abandonament.

A més d'aquesta anàlisi es disposa d'una altra post hoc no predefinida dels mateixos ECA⁵⁵ on es va avaluar la variable composta: alleujament del dolor de com a mínim el 30 % sense nàusees, vòmits ni restrenyiment i sense abandonament del tractament. Encara que els resultats van ser favorables al tractament amb tapentadol respecte a oxicodona, les limitacions de l'estudi no permeten extreure conclusions dels resultats.

Finalment, es disposa d'una anàlisi de subgrups no predefinida⁵⁶, els resultats de la qual indicarien que l'eficàcia i la tolerabilitat de tapentadol serien semblants independentment de la intensitat del dolor (moderat o sever), el gènere, l'índex de massa corporal o el tractament previ amb opioides. Però, i com en el cas anterior, la limitada validesa interna dels estudis originals condiona la interpretació dels resultats.

- **Pacients amb DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat de tapentadol**
L'eficàcia i la seguretat de tapentadol en pacients amb artrosi s'ha avaluat en un ECA comparat amb placebo i utilitzant oxicodona com a control actiu⁵⁰. Es tracta d'un estudi de 12 setmanes de durada (amb 3 setmanes prèvies de titulació de dosi) que va incloure 1.030 pacients amb DCNO d'origen artròtic de moderat a sever.



Es va avaluar la diferència en la intensitat del dolor entre el basal i la intensitat mitjana durant el període de manteniment. Tant tapentadol com oxicodona van demostrar superioritat a placebo, però amb una magnitud de l'efecte petita en ambdós casos. Les millores en la funcionalitat mesurada segons l'escala WOMAC també es consideren molt petites i, per tant, amb un benefici clínic escàs³².

Pel que fa a la proporció de pacients que va assolir un alleujament del dolor de com a mínim el 30 % des del basal fins a la setmana 12 no es van observar diferències significatives entre tapentadol i placebo. En canvi, les diferències amb la proporció de pacients que aconseguen un alleujament de com a mínim el 50 % sí que van resultar significatives. En els pacients tractats amb oxicodona, els resultats afavorien el grup placebo en ambdues variables, però no es poden tenir en compte a causa de l'elevada taxa d'abandonament en aquest grup.

La incidència d'efectes adversos va ser molt elevada (75,9 % amb tapentadol i 87,4 % amb oxicodona). En ambdós grups de tractament les reaccions adverses van ser la principal causa d'abandonament. Nàusees, vòmits, marejos, cefalea, somnolència, astènia i pruija van ser els efectes adversos més comuns.

Les reaccions adverses gastrointestinals es van associar amb més freqüència al tractament amb oxicodona que amb tapentadol. Sigui com sigui, no s'especifica si hi va haver diferències en la presa de laxants o altres tractaments per alleujar els símptomes gastrointestinals.

Tot i la curta durada de l'estudi, les taxes d'abandonament van ser molt elevades. En concret, un 42,7 % dels pacients tractats amb tapentadol, un 64,6 % del grup d'oxicodona i un 38,6 % dels del braç de placebo no van completar l'estudi. Aquesta proporció d'abandonaments suposa una limitació important que condiona la validesa interna de l'estudi. A més, el fet que en el braç d'oxicodona la proporció d'abandonaments fos superior podria resultar en un desequilibri entre els grups.

– Pacients amb DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat de tapentadol

L'eficàcia i la seguretat de tapentadol en pacients amb DCNO causat per lumbàlgia s'ha avaluat en un únic ECA⁵⁴. Es tracta d'un ECA de 12 setmanes de durada (amb 3 setmanes prèvies de titulació de dosi), que va incloure un total de 981 pacients tractats amb tapentadol en comparació amb placebo i utilitzant oxicodona com a control actiu.

La variable principal va ser la reducció del dolor respecte al nivell basal en la intensitat mitjana del dolor durant el període de manteniment. Les diferències amb placebo van ser significatives tant en els pacients tractats amb tapentadol com en els del braç d'oxicodona. Tot i així, en tots dos fàrmacs els resultats van ser molt semblants i al límit de la rellevància clínica (reducció de 2,8 punts en una escala d'11 punts amb tapentadol i de 2,9 punts amb oxicodona).

En el grup de pacients tractats amb tapentadol, la proporció que va assolir un alleujament del dolor de com a mínim el 30 % o el 50 % va ser estadísticament superior respecte a placebo. En el cas d'oxicodona, malgrat que el percentatge de pacients que va aconseguir aquestes reduccions en la intensitat del dolor va ser superior que en el grup placebo, les diferències no van ser significatives.

La incidència d'efectes adversos va ser molt elevada. Un 75 % dels pacients tractats amb tapentadol i un 85 % dels del grup d'oxicodona van experimentar com a mínim una reacció adversa. Tant en el grup de pacients tractats amb tapentadol com en els d'oxicodona, els efectes adversos van ser la principal causa d'abandonament.

Les reaccions adverses més comunes van ser nàusees, restrenyiment, cefalea, mareig i somnolència. La incidència de restrenyiment va ser superior en els pacients del grup d'oxicodona. Tot i així, en l'estudi no s'especifica si els pacients dels diferents grups prenen de forma concomitant laxants o altres mesures profilàctiques per al control del restrenyiment.

En la interpretació dels resultats d'aquest estudi cal tenir en compte que les taxes d'abandonament van ser molt elevades (52,4 % amb placebo, 47,8 % amb tapentadol i 59,5 % amb oxicodona), la qual cosa condiona la seva validesa interna.

A més, una altra limitació que cal tenir present és que en l'assaig es permetia la presa de paracetamol com a medicació de rescat i teràpies no farmacològiques com l'estimulació elèctrica nerviosa transcutània o la fisioteràpia, entre d'altres. Tanmateix, les anàlisis d'eficàcia es van fer de manera conjunta i no es van tenir en compte aquests aspectes que podrien afectar els resultats.

Eficàcia i seguretat a llarg termini de tapentadol

Es va identificar un ECA obert que tenia com a objectiu principal l'avaluació de la seguretat de tapentadol a llarg termini en comparació amb oxicodona⁵⁷. L'estudi, d'1 any de durada, va incloure 1.121 pacients amb DCNO d'origen artròtic o causat per lumbàlgia i que van rebre tapentadol o oxicodona (aleatorització 4:1).



Les taxes d'abandonament del tractament van ser elevades en tots dos grups (53,8 % amb tapentadol i 65,0 % amb oxycodona), essent els efectes adversos la principal causa. En concret, un 42,2 % dels abandonaments en els pacients tractats amb tapentadol i un 56,6 % dels del grup d'oxycodona van ser per intolerància al tractament. L'estimació del temps fins a l'abandonament va ser més gran amb tapentadol, però no s'indica quant de temps es retardaria la discontinuació del tractament.

En tots dos grups, la incidència d'efectes adversos va ser molt alta, al voltant del 90 %. Les reaccions adverses més freqüents van ser les mateixes observades en els estudis a curt termini, és a dir, afectant principalment en l'àmbit gastrointestinal i del sistema nerviós central.

En general, la freqüència de reaccions adverses va ser major en els pacients tractats amb oxycodona, tot i que no s'especifica si van ser significatives. Pel que fa a les diferències en la incidència de restrenyiment, no es va tenir en compte que entre la medicació concomitant descrita hi havia nombrosos laxants. Tampoc es van tenir en consideració les diferències en la presa de medicaments com omeprazol, esomeprazol o metformina, entre d'altres, que també podria afectar la tolerabilitat gastrointestinal.

La incidència de síndrome d'abstinència després de la retirada de tapentadol va ser al voltant de l'1,2 % i d'intensitat lleu o moderada segons l'escala *Clinical Opiate Withdrawal Scale* (COWS).

5.3.6. Fentanil

La major part de l'evidència identificada sobre l'ús de fentanil en el tractament del DCNO es basa en estudis amb presentacions a dosis d'entre 25 µg/h i 100 µg/h formulades en pegats transdèrmics. Les formulacions de fentanil transdèrmic comercialitzades a Espanya s'apliquen cada 3 dies com a màxim i les presentacions disponibles alliberen 12, 25, 50, 75 i 100 µg/h.

Les principals dades d'eficàcia i seguretat de fentanil transdèrmic en pacients amb DCNO procedeixen de dos ECA en els quals es va comparar amb morfina d'alliberament controlat (Allan 2005 i Allan 2001): el primer en pacients amb DCNO causat per lumbàlgia que no havien estat tractats amb opioides prèviament⁵⁸ i el segon en pacients que sí havien rebut tractament previ amb opioides⁵⁹. Les dosis utilitzades de fentanil transdèrmic en els estudis anteriors van ser 25, 50, 75 i 100 µg/hora.

Pel que fa a l'alleujament del dolor, fentanil transdèrmic va proporcionar nivells similars quant a morfina d'alliberament controlat en aquests estudis, ambdós oberts. Quant a la seguretat, les taxes d'abandonament per efectes adversos van ser supe-

riors amb fentanil transdèrmic en tots dos estudis, tot i que en el d'Allan 2001, una major proporció de pacients va manifestar la seva preferència pel tractament amb fentanil respecte a morfina.

Les reaccions adverses van ser la principal causa d'abandonament del tractament. Els efectes adversos observats en els estudis van ser semblants als descrits per a altres fàrmacs opioides. Els més comuns es van relacionar amb el sistema gastrointestinal (nàusees, vòmits i restrenyiment) i també es van registrar efectes adversos locals en el lloc d'aplicació del pegat.

El fentanil és un opioide molt potent l'ús del qual ha estat associat a un important benefici analgèsic, però també pot originar riscos considerables. Hi ha estudis descriptius que ressalten aspectes relacionats amb el perfil de seguretat dels pegats transdèrmics de fentanil^{60,61}. És important que qualsevol professional relacionat amb la prescripció, la dispensació o l'administració de fentanil estigui informat sobre els possibles riscos associats a aquests processos.

Pel que fa a l'eficàcia i la seguretat de fentanil a llarg termini es disposa d'una anàlisi secundària de l'estudi d'Allan 2005⁶², en el qual es va intentar identificar variables que poguessin predir la resposta al tractament amb opioides. No es va poder establir un patró sobre les característiques basals del dolor (tipus o severitat) o les característiques de pacients que es podrien utilitzar per predir els possibles responedors abans de començar el tractament amb opioides.

Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat de fentanil

Es va identificar l'estudi d'Allan 2001⁵⁹, que va tenir com a objectiu principal comparar la preferència de 212 pacients amb DCNO, prèviament tractats amb opioides, entre el tractament amb fentanil transdèrmic i morfina d'alliberament controlat. Adicionalment es va avaluar el nivell de control del dolor, així com la qualitat de vida després del tractament. Es van utilitzar dosis de 25, 50, 75 i 100 mcg/hora de fentanil transdèrmic i 10, 30, 60, 100 o 200 mg de morfina oral d'alliberament controlat. Els pacients també van registrar la medicació de rescat utilitzada que havien requerit.

Una major proporció de pacients va preferir majoritàriament fentanil transdèrmic enfront de morfina oral d'alliberament controlat. La raó principal per la qual els pacients inclosos en l'estudi van expressar la seva preferència per fentanil va ser un major alleujament del dolor, seguit d'una major conveniència i menys efectes adversos. En relació amb el nivell de control del dolor, un major percentatge de pacients van considerar tenir més control del dolor que els pacients tractats amb morfina (no hi va haver diferències entre els pacients amb dolor nociceptiu, neuropàtic o una mescla de

tots dos). La qualitat de vida mesurada a través de l'escala SF-36 va ser millor (majors puntuacions) entre els pacients tractats amb fentanil transdèrmic.

Tot i així, la mesura de l'alleujament del dolor es feia a partir de valoracions globals dels pacients i no d'EVN, per la qual cosa és difícil estimar de manera objectiva la magnitud clínica de l'efecte observat. A més, es tracta d'un estudi obert, la qual cosa podria introduir biaixos en els resultats observats.

La incidència global d'efectes adversos va ser similar amb els dos fàrmacs i, malgrat que els pacients van manifestar una major preferència per fentanil transdèrmic, la taxa d'abandonament per efectes adversos en aquest grup de pacients va ser superior (11 % *versus* 4 %).

En els pacients tractats amb fentanil transdèrmic es van observar efectes adversos locals en la zona d'aplicació del pegat (eritema i picors). Fentanil transdèrmic es va associar a una major incidència de nàusees comparat amb morfina, mentre que el restrenyiment va ser menys comú amb fentanil, malgrat que no es van tenir en compte els possibles efectes de la medicació de rescat (morfina d'alliberament immediat) ni la possible presa de laxants.

Pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic: eficàcia i seguretat de fentanil

No s'han identificat ECA on es compari fentanil enfront de morfina o altres opioides en pacients amb DCNO.

– Pacients amb DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat de fentanil

No s'han identificat ECA on es compari fentanil enfront de morfina o altres opioides en pacients amb artrosi.

– Pacients amb DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat de fentanil

L'evidència de l'ús de fentanil en pacients amb lumbàlgia procedeix de l'estudi d'Allan 2005⁵⁸. Es tracta d'un ECA obert de 13 mesos de durada en el qual es va comparar l'eficàcia i la seguretat de fentanil transdèrmic amb morfina d'alliberament controlat. Es van incloure pacients que no havien estat tractats prèviament amb cap opioide fort.

Es disposa també d'una anàlisi secundària de l'ECA anterior, en la qual es van intentar identificar factors predictius de resposta i la relació entre l'efecte analgèsic i altres efectes del tractament⁶².

L'objectiu principal de l'estudi va ser comparar l'alleujament del dolor aconseguit per cada tractament (mesurat a través d'una escala numèrica [EN]) i enregistrar la inci-

dència de restrenyiment. Ambdós tractaments van assolir resultats similars quant a l'alleujament del dolor i el fentanil transdèrmic es va associar a un menor nivell de restrenyiment, però no es van tenir en compte altres factors que puguin afectar el restrenyiment, com ara la presa de laxants, la dieta o la presa d'altres medicaments.

Les taxes d'abandonament per efectes adversos van ser una mica superiors entre els pacients tractats amb fentanil (37 % *versus* 31 %). Un 9 % dels pacients van experimentar reaccions locals en el lloc d'aplicació del pegat.

La població inclosa en aquest estudi van ser pacients no tractats prèviament amb opioïdes. Però, com s'ha comentat anteriorment, no es recomana el tractament amb fentanil en pacients *naïve* a causa del risc de sobredosi i la fitxa tècnica del producte desaconsella el seu ús en aquestes circumstàncies.

A més, es va fer una anàlisi secundària⁶² que va tenir com a objectiu identificar possibles factors predictius d'eficàcia a llarg termini o bé factors predictius de resposta. Després d'aquesta anàlisi, els autors van concloure que sembla no existir un mètode per predir quins pacients es poden beneficiar del tractament amb opioïdes, abans de començar-lo. L'anàlisi suggereix que la resposta en el primer mes d'un estudi pot orientar sobre qui podrà obtenir un benefici sostingut en el temps. Cal tenir en compte que només es van incloure pacients amb història de lumbàlgia crònica, per la qual cosa els resultats de l'estudi han de ser verificats en un grup de població més ampli.

Eficàcia i seguretat a llarg termini de fentanil

Per a l'avaluació de l'eficàcia i la seguretat de fentanil a llarg termini únicament es disposa de l'ECA d'Allan 2005⁵⁸ en pacients amb lumbàlgia, els resultats del qual s'han comentat en l'apartat anterior.

5.3.7. Oxidodona/naloxona

No s'han identificat ECA on s'avalui l'eficàcia d'oxidodona/naloxona enfront de morfina ni altres opioïdes forts. Tenint en compte que l'addició de naloxona redueix la incidència de restrenyiment respecte a oxidodona sola, tampoc es disposa d'estudis en els quals la combinació s'hagi comparat amb un altre opioïde i un laxant profilàctic.

Les principals dades d'eficàcia i seguretat d'oxidodona/naloxona en pacients amb DCNO provenen de tres ECA, en els quals la combinació s'ha comparat amb placebo i oxidodona d'alliberament controlat: un en pacients amb lumbàlgia⁶³ i els altres dos en pacients en els quals no es va especificar l'origen del DCNO^{64,65}. A més, es disposa d'una anàlisi conjunta d'aquests dos estudis anteriors⁶⁶ i d'un estudi sobre la fase d'extensió oberta de dos dels ECA disponibles⁶⁷.



L'associació d'oxicodona/naloxona en aquests estudis no ha demostrat tenir una eficàcia analgèsica diferent que la d'oxicodona administrada sola. El que sí s'ha observat és que la combinació amb naloxona va produir una reducció en la incidència de restrenyiment pel que fa a oxycodona sola en pacients que no estaven en tractament amb laxants profilàctics, encara que no existeixen comparacions directes respecte a un opioide combinat amb un laxant profilàctic, que és la pràctica habitual en molts pacients, com s'ha comentat anteriorment.

La durada dels estudis va ser de 12 setmanes i l'avaluació de l'eficàcia per contrarestar el restrenyiment produït per oxycodona es va limitar a 4 setmanes. Si es té en compte que el restrenyiment és un efecte advers que no millora a llarg termini, la durada de l'estudi condiona la validesa externa dels resultats.

Els efectes adversos observats en els estudis van ser semblants als descrits per a altres fàrmacs opioïdes. El perfil de seguretat d'oxicodona va ser similar tant sola com combinada amb naloxona, tot i que s'ha observat una menor incidència de restrenyiment amb la combinació respecte a oxycodona sola en pacients que no utilitzaven laxants profilàctics.

L'absència d'estudis comparatius entre oxycodona/naloxona i la teràpia habitual d'un opioide juntament amb un laxant profilàctic no permet extreure conclusions respecte a la reducció del restrenyiment associat al tractament opioide.

Pacients amb DCNO: eficàcia i seguretat d'oxicodona/naloxona

S'han identificat dos ECA aleatoritzats, doble cec i doble emmascarat, comparatius enfront d'oxicodona d'alliberament controlat que han avaluat l'eficàcia i la seguretat de la combinació per contrarestar el restrenyiment produït per oxycodona en pacients amb DCNO de moderat a sever^{64,65}.

Els pacients tractats amb oxycodona/naloxona van experimentar una millora estadística i clínicament significativa en la puntuació del *Bowel Function Index* (BFI) que valora la facilitat de defecació, la sensació d'evacuació incompleta i una valoració personal del restrenyiment i, a més, van requerir menys laxants respecte a oxycodona d'alliberament controlat. Tot i que el disseny dels estudis va plantejar la mesura dels resultats a 12 setmanes, únicament es disposa de resultats a 4 setmanes per a tots dos. A més, cal tenir en compte que en cap dels estudis els pacients van aconseguir prescindir del tractament amb laxants.

S'ha identificat també una anàlisi conjunta⁶⁶ dels dos estudis anteriors^{64,65}, l'objectiu principal dels quals va ser demostrar la no-inferioritat quant a l'eficàcia analgèsica (a través de l'escala d'intensitat del dolor) de la combinació oxycodona/naloxona respec-

te a oxicodona d'alliberament controlat en pacients amb DCNO. No es van observar diferències estadísticament significatives entre els dos tractaments, d'aquesta manera es va demostrar la no-inferioritat de la combinació enfront d'oxicodona d'alliberament controlat.

Adicionalment es van valorar els símptomes de restrenyiment mitjançant el BFI i el percentatge de pacients que van requerir laxants. El tractament combinat va millorar significativament els primers i va suposar que menys pacients requerissin laxants en comparació amb oxicodona sola (36,5 % versus 59 %).

La incidència de reaccions adverses va ser similar en tots dos grups de tractament. Una xifra similar de pacients va abandonar el tractament en el grup d'oxicodona/naloxona i oxicodona sola (6,4 % i 4,8 %, respectivament). Les reaccions adverses més freqüents van ser principalment trastorns gastrointestinals i del sistema nerviós central i infeccions.

Pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic: eficàcia i seguretat d'oxicodona/naloxona

No s'han identificat ECA on s'avaluï l'eficàcia i la seguretat d'oxicodona/naloxona enfront de morfina o altres opioïdes en pacients amb DCNO d'origen musculoesquelètic.

- **Pacients amb DCNO d'origen artròtic: eficàcia i seguretat d'oxicodona/naloxona**

No s'han identificat ECA on s'avaluï l'eficàcia i la seguretat d'oxicodona/naloxona enfront de morfina o altres opioïdes en pacients amb DCNO d'origen artròtic.

- **Pacients amb DCNO causat per lumbàlgia: eficàcia i seguretat d'oxicodona/naloxona**

No s'han identificat estudis que avaluin l'eficàcia i la seguretat d'oxicodona/naloxona enfront de morfina en pacients amb DCNO causat per lumbàlgia.

Únicament es disposa d'un únic ECA (Vondrackova 2008⁶³) comparatiu enfront de placebo i oxicodona d'alliberament controlat de 12 setmanes de durada, que va incloure un total de 463 pacients. Aquest estudi va tenir com a objectiu principal avaluar l'eficàcia analgèsica de la combinació en pacients amb DCNO de moderat a intens causat per lumbàlgia que havien respost al tractament amb oxicodona.

Les diferències respecte a placebo en la variable principal (temps fins al primer episodi de dolor recurrent, descrit com a dolor no controlat durant 2 dies consecutius) van ser significatives tant en els pacients tractats amb oxicodona/naloxona com en els del



braç d'oxicodona d'alliberament controlat. No es van observar diferències entre els dos grups actius en el resultat de la variable principal, ni en el risc de dolor recurrent.

Adicionalment, aquest estudi va avaluar de manera exploratòria en un subgrup de pacients l'efecte del tractament sobre la funció intestinal a través de mesures específiques (freqüència i consistència de les deposicions, consum de laxants) i de l'escala validada BFI. Tot i que els autors suggereixen una millora clínicament rellevant en el grup tractat amb oxicodona/naloxona, no existeix una anàlisi estadística que ho sustenti a causa del reduït nombre de pacients estudiats en aquest subgrup i a l'absència de dades sobre el consum de laxants.

De manera global, la incidència d'efectes adversos va ser similar i comparable entre els diferents grups de tractament, així com el perfil de seguretat. Els efectes adversos que majoritàriament van generar l'abandonament del tractament van ser les nàusees i els marejos.

Eficàcia i seguretat a llarg termini d'oxicodona/naloxona

Es va identificar un estudi no controlat que va analitzar les fases d'extensió dels estudis de Vondrackova⁶³ i Simpson⁶⁴ i que va tenir com a objectiu l'avaluació de la seguretat a llarg termini d'oxicodona/naloxona en el tractament del DCNO. També es va estudiar l'eficàcia de la combinació en termes d'analgèsia i millora de la disfunció intestinal induïda per l'ús d'opioides en adults amb DCNO⁶⁷. Les fases d'extensió, d'1 any de durada, van incloure 379 i 258 pacients que havien completat l'estudi de Vondrackova i Simpson, respectivament.

La incidència de reaccions adverses va ser similar en les fases d'extensió i en els estudis a curt termini. Les reaccions adverses més freqüents van ser restrenyiment, nàusees, dolor d'esquena i depressió.

Els resultats observats suggereixen una eficàcia analgèsica i una millora de la funció intestinal de la combinació similar a la dels estudis fase III a curt termini, però aquests resultats s'han d'interpretar amb precaució, ja que procedeixen d'estudis en els quals la combinació no s'ha comparat amb oxicodona + laxants profilàctics.

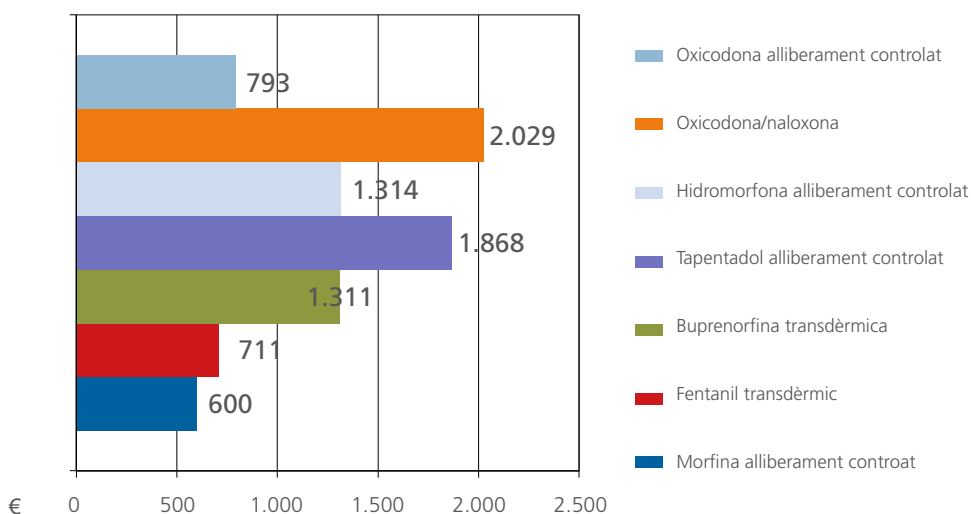
5.3.8. Costos del tractament crònic amb opioides forts

Les comparacions directes entre els diferents opioides i en concret enfront del comparador de referència morfina són molt escasses. Amb els estudis disponibles, no es pot establir la superioritat de cap dels opioides forts en termes d'eficàcia i seguretat.

No es disposa de cap estudi que compari els diferents opioides forts contemplats en aquesta guia d'atenció en termes de cost-efectivitat, la qual cosa dificulta la comparació entre els diferents principis actius en aquest aspecte.

El gràfic 1 mostra una comparació dels costos directes del tractament dels diferents opioides forts (2015).

Gràfic 1. Comparativa del cost del tractament per pacient/any dels diferents opioides segons la dosi diària definida per principi actiu i via d'administració. PVP IVA segons BOT Plus Web®. Es tria la presentació que més s'ajusta a la DDD i de major volum (2015).



El gràfic 1 s'ha calculat amb els preus a data de tancament de la guia (2016). La informació no ha estat actualitzada.

PUNTS CLAU - Eficàcia i seguretat dels opioides forts en DCNO

- L'evidència que sustenta l'ús dels diferents opioides forts en pacients amb DCNO és limitada i de mala qualitat.
- Morfina i oxicodona són els principis actius més estudiats en els ECA inclosos en les RS amb MA.
- Fentanil transdèrmic ha demostrat en estudis oberts una eficàcia comparable a la de morfina en pacients amb DCNO i amb lumbàlgia. Tot i així, pel que fa a la seguretat hi ha riscos associats al seu ús a causa de l'elevada potència analgèsica.
- No existeixen estudis comparatius directes entre morfina i buprenorfina, hidromorfona, oxicodona, oxicodona/naloxona ni tapentadol.
- Els resultats obtinguts en els estudis enfront de placebo dels diferents principis actius són semblants. S'observa un efecte de magnitud mitjana en termes d'alleujament del dolor i de magnitud petita pel que fa a millora de la funcionalitat.
- Les limitacions dels estudis disponibles condicionen la validesa interna i externa.
- Existeix variabilitat entre les poblacions incloses tant dins dels estudis com entre els realitzats amb els diferents opioides.
- Les taxes d'abandonament van ser elevades, essent els efectes adversos la principal causa d'abandonament en els pacients tractats amb opioides.
- El perfil d'efectes adversos observat és semblant entre els diferents opioides.
- Les característiques dels estudis disponibles no permeten establir l'eficàcia i la seguretat de cap dels opioides forts en el tractament del DCNO.

5.4. Pacients amb DCNO de tipus neuropàtic

5.4.1. Eficàcia i seguretat dels opioides en monoteràpia

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) defineix el dolor neuropàtic com aquell dolor causat per una lesió o una malaltia del sistema nerviós somatosensorial. Segons on tingui lloc aquesta lesió (sistema nerviós somatosensorial central o perifèric) es parla de dolor neuropàtic central o perifèric, respectivament⁶⁸.

Algunes de les causes de dolor neuropàtic central són l'íctus, el dany en la medulla espinal o l'esclerosi múltiple. En canvi, la neuropatia diabètica, la neuràlgia postherpètica, la neuràlgia del trigemin o el dolor neuropàtic oncològic, són alguns dels exemples de dolor neuropàtic perifèric. Per les seves múltiples etiologies i símptomes, així com mecanismes subjacents, el maneig del dolor neuropàtic és molt complex⁶⁹.

L'eficàcia diferencial dels diferents fàrmacs segons el dolor neuropàtic sigui central o perifèric continua essent una qüestió pendent⁷⁰. Així, l'evidència sobre si el dolor neuropàtic respon de manera diferent als fàrmacs segons la seva etiologia és escassa i calen més estudis per aclarir-ho⁶⁹. Actualment això només ha estat establert en el cas de la neuràlgia del trigemin⁷¹.

Els resultats obtinguts en els diferents ECA en els quals s'avaluen tractaments farmacològics per al dolor neuropàtic demostren que menys de la meitat dels pacients aconseguixen un alleujament del dolor clínicament significatiu i, a més, molts dels fàrmacs ocasionen efectes adversos que limiten el tractament⁷². La revisió sistemàtica i la metanàlisi de Finnerup 2015⁷³ sobre la farmacoteràpia per al dolor neuropàtic en adults conclouen que la resposta inadequada als diferents tractaments farmacològics constitueix una necessitat no coberta substancial en els pacients amb aquest tipus de dolor i que els modestos resultats d'eficàcia en els estudis poden ser per causa de les elevades respostes a placebo, els heterogenis criteris de diagnòstic i un pobre perfil fenotípic.

Les GPC de maneig del DCNO de tipus neuropàtic situen els opioïdes com una opció de tractament de segona o tercera línia^{70,72,74,75}. La revisió de Finnerup 2015, esmentada anteriorment, situa els opioïdes forts en tercera línia de tractament fonamentalment per causa del risc potencial d'abús, mal ús i la morbiditat relacionada amb el seu ús. Així, els fàrmacs considerats de primera línia i amb indicació aprovada a Espanya per al tractament del dolor neuropàtic inclouen: amitriptilina, gabapentina, duloxetina, pregabalina i carbamazepina (neuràlgia del trigemin)^{69,75}. Quan el tractament amb algun d'aquests fàrmacs de primera línia no es tolera o no és efectiu es recomana provar amb un altre dels considerats de primera línia⁶⁹.

L'evidència de l'ús dels opioïdes en el dolor neuropàtic crònic és molt escassa i prové d'estudis amb limitacions importants, per la qual cosa el seu ús es troba subjecte a nombroses incerteses^{69,70}.

En general, es tracta d'estudis amb mides de mostra molt petites i de molt curta durada. A més, els estudis comparatius directes tant entre els opioïdes i altres grups farmacològics (ADT, gabapentina, etc.) com dels diferents opioïdes entre si són molt escassos. En molts dels assajos s'utilitza el nombre necessari de pacients a tractar per obtenir benefici en un d'ells (NNTB). Tanmateix, l'ús del NNTB per avaluar comparativament diferents tractaments es troba subjecte a nombroses limitacions, com la variabilitat en el disseny dels diferents assajos o la dicotomització dels resultats, entre d'altres^{70,75,76}.

Una altra alternativa enfront de l'absència d'estudis comparatius directes és la realització de comparacions indirectes. Però, com en el cas de l'ús del NNTB, no estan



exemptes de limitacions importants. Per exemple, les diferències en el disseny dels estudis o en les eines de mesura dels resultats poden condicionar la validesa d'una comparació indirecta⁷².

El dolor és un fenomen multidimensional, per la qual cosa l'ús de variables unidimensionals per a l'avaluació de l'eficàcia dels opioïdes també suposa una limitació que cal tenir en compte en molts dels estudis disponibles⁷⁰.

Dins dels objectius secundaris de l'RS de Furlan 2011³ calia veure si existien diferències en l'eficàcia dels opioïdes segons el tipus de DCNO. Es va observar que els opioïdes eren superiors a placebo en termes d'alleujament del dolor i millora de la funcionalitat en el tractament del dolor neuropàtic. Tot i així, la magnitud de l'efecte es va considerar mitjana per a l'alleujament del dolor i petita per a la millora de la funcionalitat. En canvi, no es va demostrar superioritat dels opioïdes enfront dels ADT ni dels anti-convulsius.

Recentment ha estat publicada una RS d'ECA amb MA on s'avalua l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en el DCNO de tipus neuropàtic (McNicol 2013)⁷⁰ (1++). Paral·lelament, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) també va publicar l'any 2013 les seves recomanacions per al maneig farmacològic del dolor neuropàtic, on també posiciona els opioïdes per al tractament d'aquest tipus de dolor⁶⁹ (1++).

En l'RS d'ECA amb MA de McNicol 2013⁷⁰, es van excloure assajos amb agonistes parcials, agonistes-antagonistes o amb tramadol i tapentadol. Però també s'hi van incloure fàrmacs (metadona, levorfanol, dihidrocodeïna) i vies d'administració no contemplades en aquesta guia d'atenció (per exemple, endovenosa).

S'hi van incloure estudis a curt termini (una sola dosi), els resultats dels quals no es tenen en compte, i a mitjà termini (entre 8 dies i 12 setmanes).

Segons els resultats del MA dels estudis a mitjà termini es van observar diferències significatives en favor dels opioïdes en el percentatge de pacients que assolien un alleujament del dolor de com a mínim el 33 % (NNTB=4) i també en la proporció de pacients que aconseguien un alleujament del dolor de com a mínim el 50 % (NNTB=5,9). No es van demostrar millores en els aspectes emocionals i de funcionalitat.

Només en 3 dels 14 ECA inclosos s'anitzava un opioïde enfront d'un comparador actiu i només es van evidenciar diferències significatives en un estudi on es comparava morfina amb mexiletina (fàrmac no comercialitzat a Espanya i indicat per al tractament de les arítmies ventriculars per la *Food and Drug Administration*).

Els efectes adversos en els pacients tractats amb opioïdes van ser freqüents i en general lleus o moderats. Els més comuns van ser els habitualment relacionats amb els opioïdes (restrenyiment, confusió, nàusees, marejos i vòmits).

El percentatge d'abandonaments per efectes adversos no va ser excessivament alt (13 % en el grup tractat amb opioides). Tot i així, la majoria dels estudis eren d'una durada inferior a 8 setmanes i cap d'ells de més de 12 setmanes, per consegüent, caldria tenir en compte que en tractaments crònics les taxes d'abandonament per efectes adversos podrien ser superiors. No es van avaluar possibles conductes d'abús.

Així, es tracta d'estudis amb mesures de mostra petites, de curta durada, amb diferents dissenys i amb un maneig metodològic dels abandonaments potencialment inadequat. Tot això comporta un risc de sobreestimació de l'efecte que cal tenir en compte. Els autors conclouen que són necessaris més ECA de major qualitat per estimar, sense risc de biaix, l'eficàcia i la seguretat dels opioides en el dolor neuropàtic crònic, així com els seus efectes en la qualitat de vida, més enllà de l'alleujament del dolor.

La GPC del NICE⁶⁹ està dirigida al maneig del dolor neuropàtic en l'atenció sanitària no especialitzada. Per a la seva elaboració van realitzar una RS amb MA i amb MA en xarxa. Els MA en xarxa van permetre fer estimacions indirectes de l'efecte de cada tractament en relació amb els altres. Per avaluar la qualitat dels ECA inclosos per a cada variable avaluada, els autors van aplicar la metodologia GRADE modificada per a metanàlisi en xarxa.

Consideren que, de manera global, és a dir, per al conjunt de tractaments avaluats (alguns d'ells sense indicació aprovada per al tractament del dolor neuropàtic) la qualitat de l'evidència va ser baixa o molt baixa.

Es van considerar com a variables principals la millora global en diferents temps (28, 56 i 84 dies) i la millora diària en les funcions físiques i emocionals reportades pel pacient. També es va considerar l'abandonament del tractament per efectes adversos com una altra de les variables principals.

La variable principal de millora global a 28 dies només es va poder analitzar amb tramadol. En el MA en xarxa es va demostrar superioritat respecte a placebo, però amb un interval de confiança molt ampli, és a dir, amb una variabilitat molt elevada. No es van veure diferències significatives amb la resta de comparadors (extracte cànnabis sativa, levetiracetam i pregabalina).

No es van incloure estudis amb opioides en els MA i MA en xarxa per a la variable principal millora global mesurada als 56 dies i als 84 dies, perquè els ECA tenien una durada inferior o bé no es recollia la variable principal. A més, es va fer un MA amb la variable alteracions del son, però no s'hi va incloure cap ECA amb opioides.

Pel que fa al risc d'abandonament per efectes adversos, es va fer un MA en xarxa a partir de 91 ECA, dels quals set avaluaven opioides (tramadol, morfina, oxicodona).



Tramadol i la combinació d'oxicodona amb gabapentina van presentar un risc d'abandonament superior a placebo, però no van mostrar diferències amb els comparadors actius.

Dins de les variables secundàries analitzades es trobava la proporció de pacients que assolien un alleujament del dolor de com a mínim el 30 % o el 50 % en diferents temps (28, 56 i 84 dies).

En el MA en xarxa per avaluar l'alleujament de com a mínim el 30 % del dolor als 28 dies, es va incloure un ECA amb tramadol que no va evidenciar diferències significatives ni enfront de placebo ni de comparadors actius (gabapentina, cànnabis sativa, levetiracetam, pregabalina, capsaïcina). Respecte a la proporció de pacients que aconseguix un alleujament del dolor de com a mínim el 50 % als 28 dies, també es va realitzar un MA en xarxa que va incloure dos ECA amb opioides (morfina i tramadol). No es van veure diferències estadísticament significatives en cap d'ells en cap dels comparadors, ni tan sols placebo. Els MA en xarxa per a la proporció de pacients amb alleujament mínim del 30 % o del 50 % als 56 i 84 dies no van incloure ECA amb opioides.

A partir de l'anàlisi dels resultats, els autors conclouen que morfina i tramadol han demostrat superioritat a placebo en el tractament del dolor neuropàtic, però, malgrat tot, consideren que l'evidència de la utilització d'aquests fàrmacs en aquest tipus de dolor és escassa i de mala qualitat i, per tant, que la seva eficàcia i la seva seguretat no han estat establertes. A més, consideren que l'evidència per a altres opioides inicialment contemplats (codeïna amb paracetamol, buprenorfina, oxicodona, oxicodona amb naloxona, fentanil i tapentadol) és tan inconsistent i incerta que no permet cap posicionament.

D'aquesta manera, el NICE recomana que tramadol només s'hauria d'utilitzar per al tractament del dolor neuropàtic com a analgèsic de rescat en situacions agudes o després de la fallida dels fàrmacs de primera línia mentre s'espera la derivació a serveis especialitzats en el maneig del dolor. Pel que fa a morfina, consideren que només s'hauria de contemplar-ne l'ús en el tractament del dolor neuropàtic per especialistes en el tractament del dolor.

A més, de les RS de McNicol 2013⁷⁰ i l'RS del NICE⁶⁹ es va identificar una RS on s'avaluava l'eficàcia i la seguretat de tramadol en el dolor neuropàtic (Duehmke 2009⁷¹) (1++). Es van incloure set ECA, en cinc dels quals es comparava tramadol enfront de placebo i, en els altres dos, s'avaluava l'eficàcia i la seguretat respecte a clomipramina en un i a morfina en l'altre.

En l'ECA amb clomipramina (Gobel 1995) no es van observar diferències entre ambdós fàrmacs. Tot i així, es tracta d'un assaig amb limitacions importants, per la qual cosa els resultats no són extrapolables. Era un estudi obert, amb una mostra molt petita i, a més, amb una taxa d'abandonament molt elevada. L'ECA de tramadol comparat amb morfina (Leppert 2001) era en pacients amb dolor crònic oncològic i només alguns dels pacients tenien dolor de tipus neuropàtic, ni tampoc s'especifica quants ni s'analitza aquest subgrup per separat.

Dels cinc ECA en els quals es comparava tramadol enfront de placebo, només s'hi van incloure tres en el MA per causa de les diferències metodològiques entre els estudis. El MA va demostrar superioritat de tramadol per a la variable principal que era la proporció de pacients que assolien un alleujament del dolor de com a mínim el 50 % i un NNTB de 3,8. Tot i així, cal tenir en compte que es tracta d'un MA amb pocs pacients, en el qual s'inclouen assajos amb diferents dissenys i amb diferents instruments per a la mesura de l'eficàcia. A més, en dos d'ells es van haver de transformar els resultats a la variable principal dicotòmica utilitzada en l'RS.

El NNTB obtingut per a tramadol en aquesta RS és similar al NNTB obtingut per a altres fàrmacs en altres estudis⁷¹. Tot i així, cal tenir en compte les limitacions metodològiques de molts dels assajos i les limitacions de l'ús del NNTB com a eina comparativa, per la falta d'estudis *head to head*, comentades anteriorment.

Els efectes adversos en els pacients tractats amb tramadol van ser freqüents (nàusees, vòmits, confusió) i, a més, es va fer un MA amb dos ECA per avaluar el risc d'abandonament per efectes adversos i es va obtenir un nombre necessari per danyar (NNTH) de 7,7.

No es van identificar ECA comparatius directes on s'analitzés l'eficàcia i la seguretat de diferents opioides entre si en el DCNO de tipus neuropàtic.



PUNTS CLAU - Eficàcia i seguretat dels opioïdes en monoteràpia en el tractament del dolor neuropàtic

- Les GPC de maneig del dolor neuropàtic situen els opioïdes com una opció de segona o tercera línia.
- Abans d'instaurar un fàrmac opioïde per al maneig del dolor neuropàtic, les GPC recomanen plantejar el tractament amb les diferents alternatives terapèutiques considerades de primera elecció (antidepressius tricíclics, especialment amitriptilina, gabapentina i pregabalina).
- L'evidència de l'ús d'opioïdes en el dolor neuropàtic és molt escassa i prové d'estudis amb limitacions importants.
- No existeixen estudis comparatius directes entre els opioïdes i els fàrmacs considerats de primera línia per al tractament del dolor neuropàtic ni entre els diferents opioïdes.
- Els estudis disponibles han demostrat superioritat enfront de placebo principalment en termes d'alleujament del dolor, tot i que amb una magnitud de l'efecte petita o mitjana.
- Malgrat que la major part dels estudis són de curta durada (menys de 3 mesos) els efectes adversos són freqüents.
- Són necessaris més ECA i de major qualitat per estimar sense risc de biaixos l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en el dolor neuropàtic.

5.4.2. Pacients amb DCNO de tipus neuropàtic: eficàcia i seguretat dels opioïdes afegits als fàrmacs de primera línia

Com s'ha comentat anteriorment, en general, l'eficàcia dels fàrmacs utilitzats per al tractament del DCNO de tipus neuropàtic és limitada i sovint presenta efectes adversos (dosis dependents). Per aquest motiu, la combinació de diferents tractaments s'ha plantejat com una possible estratègia en el maneig d'aquesta patologia, tant per millorar-ne l'eficàcia com per reduir-ne els efectes adversos.

En realitat, la prescripció de tractament combinat per al maneig del dolor neuropàtic és relativament comuna en la pràctica clínica habitual^{69,76,77}. Tot i així, no existeix evidència suficient i de qualitat que demostrï l'eficàcia, la tolerabilitat i el cost-eficàcia de les diferents combinacions de fàrmacs respecte a la monoteràpia⁷⁰.

Alguns autors, en canvi, consideren que l'ús de la teràpia combinada, fins i tot amb tres fàrmacs diferents, es podria considerar com una opció de tractament en aquells pacients amb dolor neuropàtic refractari⁷⁵.

En l'RS de Chaparro 2012⁷⁷ (1++) es va avaluar l'eficàcia i la seguretat de les teràpies combinades en el maneig del dolor neuropàtic. L'RS incloïa vuit ECA en els quals

s'avaluava l'eficàcia i la seguretat d'una combinació que incloïa un fàrmac opioide (Caraceni 2004, Mercadante 2002, McLane 2003, Freeman 2007, Gilron 2005, Hanna 2008, Zin 2010 i Khoromi 2007).

La població inclosa en els ECA de Caraceni 2004 i Mercadante 2002 eren pacients amb dolor neuropàtic oncològic i no avaluaven la variable principal del MA de l'RS. L'assaig de Freeman 2007 era enfront de placebo i el de McLane avaluava la combinació de morfina amb una molècula no comercialitzada. És per això que d'ara endavant només s'esmentaran els resultats dels ECA de Gilron 2005⁷⁸, Hanna 2008⁷⁹, Zin 2010⁸⁰ i Khoromi 2007⁸¹.

A l'assaig de Gilron 2005⁷⁸ (1+) es va avaluar l'eficàcia i la seguretat de la combinació de gabapentina amb morfina respecte a morfina i gabapentina en monoteràpia en pacients amb dolor neuropàtic durant 5 setmanes en 57 pacients. La variable principal va ser la mesura de la intensitat del dolor diària durant els 7 dies en què els pacients prenién la màxima dosi tolerada.

Malgrat que les diferències en la variable principal van ser estadísticament significatives a favor de la combinació de morfina i gabapentina, la diferència observada va ser inferior a dos punts, per la qual cosa aquestes diferències no es podrien considerar rellevants clínicament^{7,9}. A més, les diferències respecte al nivell basal de dolor tampoc van ser significatives amb cap dels tractaments, però, i segons els autors, això podria ser per causa d'un poder estadístic insuficient. Els canvis observats en alguns aspectes relacionats amb la qualitat de vida no van ser concludents.

La taxa d'abandonament va ser del 28 % però no s'especificuen les causes. La incidència de restrenyiment i de sequedat de boca va ser superior amb el tractament combinat. Les dosis màximes tolerades de gabapentina i morfina van ser significativament inferiors en la combinació respecte a la monoteràpia.

No es va avaluar el possible efecte de la medicació concomitant durant l'estudi (ADT, AINE, paracetamol, etc.).

L'assaig de Hanna 2008⁷⁹ (1++) va avaluar l'efecte de l'addició d'oxicodona d'alliberament controlat a pacients amb neuropatia diabètica amb dolor moderat o sever malgrat el tractament amb gabapentina a dosis màximes tolerades.

L'anàlisi dels resultats d'alleujament del dolor durant tot el tractament d'acord amb l'escala *Box Scale-11* (BS-11) va demostrar superioritat significativa de la combinació gabapentina/oxicodona respecte a gabapentina/placebo. En el grup tractat amb oxicodona es va produir una reducció mitjana de 2,1 en l'escala BS-11, respecte a la reducció mitjana d'1,5 punts en el grup placebo.



Els pacients del braç tractat amb oxicodona van requerir un nombre de dosis de medicació de rescat estadísticament inferior, però aquesta diferència només suposa aproximadament mig comprimit de paracetamol al dia, és a dir, 500 mg. Les diferències en el nombre de nits en les quals es produïen alteracions del son van ser estadísticament significatives a favor del grup tractat amb oxicodona/gabapentina, però no hi va haver diferències en la qualitat global del son.

Un dels principals factors que cal tenir en compte en la interpretació dels resultats d'aquest estudi és el fet que per a l'anàlisi dels resultats es van reemplaçar les pèrdues amb les dades de l'escala BS-11, medicació de rescat i alteracions del son de l'última observació enregistrada, la qual cosa suposa un risc important de sobreestimació de l'efecte. A més, també cal tenir en compte que en tots dos braços hi havia pacients que estaven en tractament concomitant amb amitriptilina.

L'aparició d'efectes adversos va ser més freqüent en el grup d'oxicodona, així com la taxa d'abandonament per reaccions adverses. Restrenyiment, nàusees, astènia, vertigen i somnolència van ser alguns dels efectes adversos que van aparèixer amb més freqüència.

A partir dels resultats de l'assaig de Gilron 2005⁷⁸ i del de Hanna 2008⁷⁹ es va realitzar un MA en l'RS de Chaparro 2012⁷⁷. La combinació d'un opioide amb gabapentina va demostrar superioritat significativa, encara que de magnitud moderada respecte a gabapentina sola.

Tot i així, existien diferències importants entre aquests dos assajos que podrien suposar biaixos en l'estimació dels resultats, com l'avaluació de diferents opioides i els dissenys de diferents estudis.

Malgrat que amb la combinació de gabapentina i un opioide es va observar un efecte lleugerament superior, també es va evidenciar que la freqüència d'abandonament per efectes adversos era estadísticament superior amb la combinació que amb gabapentina sola.

L'assaig de Zin 2010⁸⁰ va avaluar l'eficàcia, la seguretat i la tolerabilitat de pregabalina juntament amb oxicodona a dosis baixes (10 mg/dia) o placebo durant 5 setmanes, respecte a pregabalina sola en pacients amb neuràlgia postherpètica o neuropatia diabètica.

La variable principal d'eficàcia va ser la proporció de pacients que assolí una disminució del dolor de com a mínim 2 punts en una EVN de 10 punts i una intensitat inferior a 4 punts. No es van observar diferències estadísticament significatives entre el grup

tractat amb oxycodona i el tractat amb placebo. De fet, la resposta va ser superior en els pacients tractats amb pregabalina/placebo que en els del braç pregabalina/oxycodona. Tampoc es van observar diferències significatives en la incidència d'efectes adversos. D'acord amb els resultats d'aquest assaig, l'addició d'oxycodona a dosis baixes no suposa un major benefici al tractament amb pregabalina en monoteràpia.

En l'assaig de Khoromi 2007⁸¹ (1+) es va avaluar l'eficàcia i la seguretat de la combinació de nortriptilina amb morfina d'alliberament controlat respecte a morfina sola, a nortriptilina sola i controlada amb placebo actiu (benzotropina) en pacients amb ciàtica crònica. No es van observar diferències estadísticament significatives respecte a placebo en cap dels braços en la variable principal (alleujament del dolor a la cama durant les 2 setmanes de tractament de manteniment). Tampoc es van observar diferències significatives entre tractaments en la variable secundària d'alleujament global del dolor (cama i esquena) com a mínim moderat. Tampoc van ser significatives les diferències en qualitat de vida segons el qüestionari SF-36, excepte per a la subescala d'aspecte emocional. Més de la meitat dels pacients va reportar algun efecte advers en tots els grups de tractament, essent el restrenyiment, la sequedat de boca, la confusió i l'astènia els més freqüents.

Tot i així, cal tenir en compte que es tracta d'un estudi amb limitacions importants com la mida petita de la mostra o una elevada taxa d'abandonament. Es permetia la presa de paracetamol o antiinflamatoris com a medicació de rescat, però no es reporten les diferències en la presa d'aquests medicaments segons els diferents braços. A més, també cal tenir en compte que nortriptilina és un ADT sense indicació aprovada per al tractament del dolor neuropàtic.

En conclusió, els estudis que avaluen l'efecte d'afegir un opioide al tractament de primera línia en el DCNO de tipus neuropàtic són estudis amb pocs pacients, de curta durada (màxim 12 setmanes) i amb elevades taxes d'abandonament, podent contribuir tots aquests factors a un biaix per sobreestimació de l'efecte. A més, l'escassetat d'estudis per a cada classe de combinació de fàrmacs impedeix l'establiment de conclusions en relació amb qualsevol combinació⁷⁷.



PUNTS CLAU - Eficàcia i seguretat dels opioïdes afegits als fàrmacs de primera línia per al tractament del dolor neuropàtic

- El maneig del dolor neuropàtic és molt complex i l'eficàcia dels tractaments disponibles és limitada. La combinació de fàrmacs s'ha plantejat com una possible alternativa.
- Hi ha molt pocs ECA en els quals s'hagi avaluat l'eficàcia i la seguretat d'un opioïde afegit als fàrmacs de primera línia, pel que fa a monoteràpia.
- Els ECA disponibles inclouen pocs pacients, són de curta durada i amb limitacions que comporten un risc important de sobreestimació de l'efecte.
- A més de ser escassos, els estudis dels quals es disposa presenten diferències metodològiques importants entre ells que dificulten la comparació dels resultats.
- Tot i que la combinació d'un opioïde amb un fàrmac de primera línia (antidepressius tricíclics, especialment l'amitriptilina com a tractament de primera elecció, gabapentina i pregabalina) s'ha associat a un major alleujament del dolor, les millores són al límit de la rellevància clínica.
- En els estudis disponibles, en l'addició d'un opioïde als fàrmacs de primera línia s'ha vist que augmenta la incidència de reaccions adverses i les taxes d'abandonament per efectes indesitjables.

6. Maneig dels opioides en el dolor crònic no oncològic

6.1. Quan s'ha d'iniciar tractament amb un fàrmac opioide en pacients amb DCNO?

Les GPC que aborden el maneig de l'artrosi i la lumbàlgia recomanen, juntament amb mesures no farmacològiques, el tractament analgèsic amb paracetamol com a fàrmac de primera línia quan el dolor és lleu^{82,83}.

Quan l'analgèsia amb paracetamol és insuficient es pot plantejar afegir un AINE i mantenir o no en funció de les necessitats del pacient el paracetamol^{82,83}.

Si el dolor persisteix, abans de plantejar el canvi d'esglaó analgèsic cal assegurar que el tractament amb paracetamol i/o AINE estigui optimitzat en funció de les necessitats del pacient. És a dir, que s'utilitzin les dosis adequades i durant el temps necessari, avaluar l'adherència al tractament, etc. No hi ha consens sobre el temps que s'ha de tractar un pacient amb un AINE abans de passar al següent esglaó analgèsic.

Tot i així, si malgrat aquestes mesures el dolor es manté amb una intensitat moderada, es pot plantejar l'evolució al segon nivell de l'escala analgèsica de l'OMS i iniciar el tractament amb un opioide dèbil^{82,83}.

En els pacients amb DCNO lleu o moderat ja tractats amb paracetamol i en els quals els AINE estiguin contraindicats o que tinguin un major risc d'efectes adversos, s'haurà de plantejar iniciar un opioide dèbil com a opció de tractament. D'aquesta manera, en els pacients amb insuficiència renal, amb elevat risc cardiovascular o d'edat avançada, es recomana tramadol com a teràpia opioide d'elecció^{7,82-86}.

6.2. Què s'ha de fer abans d'iniciar tractament amb un opioide? Com es realitza la titulació de la dosi amb un opioide i quina és la formulació d'elecció?

Abans d'iniciar el tractament amb un fàrmac opioide s'ha de fer una avaluació integral del pacient. D'aquesta manera, en primer lloc cal determinar la causa i el tipus de dolor, així com la intensitat i les limitacions funcionals que provoquen en el pacient^{6,7}. A més, s'ha d'informar el pacient sobre el tractament i avaluar els processos previs enfront del dolor i la resposta que donen (vegeu apartat 6.2.1).

Una vegada es determini la causa i el tipus de dolor i s'estableixi la necessitat d'iniciar el tractament amb un fàrmac opioide, s'hauria d'avaluar el risc potencial d'abús o dependència a opioïdes forts del pacient. Per a aquesta avaluació es recomana revisar si el pacient té antecedents d'abús d'alcohol, drogues o substàncies estimulants, així com problemes de salut mental^{4,7,9,15}. A més, hi ha algunes eines que permeten quantificar el risc d'abús, tot i que la majoria no han estat validades ni tampoc s'han comparat.

Una de les eines utilitzades per valorar el risc d'addicció és la *Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain* (SOAPP). És un qüestionari ràpid que inclou diferents ítems i que permet classificar els pacients com d'alt o baix risc potencial d'abús en funció de la puntuació obtinguda⁶.

6.2.1. Titulació inicial de la dosi i formulació d'elecció

A l'hora de determinar la dosi òptima dels fàrmacs opioïdes, es considera que la millor estratègia és la individualització de la dosificació, essent la dosi òptima la dosi mínima efectiva^{7,9,15}.

Per assolir la dosi òptima s'ha d'iniciar un període de titulació progressiva de la dosi durant el qual es requereix una valuació freqüent del pacient (cada 2 o 3 setmanes). S'ha vist que aquesta titulació gradual permet evitar dosis més altes de les necessàries i millora la tolerabilitat^{6,7,9,15}. Els increments de dosis no han de superar els 5-10 mg equivalents de morfina a la setmana (vegeu taula 9). Es considera important recordar que el contingut de la taula 9 és orientatiu, que no existeix una dosi equivalent assegurada i que s'ha d'individualitzar cada cas.

Taula 9. Equivalències entre morfina i altres analgèsics opioïdes

Principi actiu, via d'administració	Dosis/24 h	Equivalent a morfina oral/24 h	Ràtio de conversió principi actiu: morfina
Codeïna, 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, transdèrmica	10 µg/h	15 mg	1:60
Fentanil, transdèrmic	25 µg/h	90 mg	1:150

Adaptat de Gupta et al.⁹². *Segons Torres⁹⁵.

Tot i que la titulació es pot realitzar tant amb les formulacions d'alliberament controlat com en les d'alliberament immediat, habitualment es realitza amb les últimes^{7,9,15}.

No s'han demostrat diferències en termes d'eficàcia ni de seguretat entre les formulacions orals d'alliberament immediat i les d'alliberament controlat².

Una vegada assolida la dosi òptima s'haurà d'escollir la formulació que més s'adeqüi a les necessitats del pacient^{7,15,84}.

En el cas de fentanil, les formulacions transdèrmiques es presenten com una alternativa al tractament oral per al DCNO estable i, de manera especial, en els pacients amb dificultats per deglutir. A causa de la potència de fentanil, es recomana precaució si s'utilitza aquesta forma farmacèutica (l'ús dels pegats de fentanil s'ha associat amb nombrosos casos de mort per sobredosificació arreu del món^{6,7,9,87}).

A continuació, a la taula 10, es descriuen les dosis inicials recomanades per als diferents opioides i les de titulació. En alguns casos, com en pacients d'edat avançada, poden ser necessàries dosis inicials més baixes i/o incrementar el temps entre els augments de dosis.

Taula 10. Criteris de titulació de dosis

Opioide	Dosi inicial	Temps mínim per a increment de dosi	Increment de dosi recomanat
Formulacions d'alliberament immediat			
Codeïna (sola o associada a paracetamol)	15-30 mg/6 h sp.	7 dies.	33,824 mm
Tramadol	50-100 mg/6-8 h sp.	7 dies.	50-100 mg cada 6-8 h fins a una dosi màxima de 400 mg/dia.
Tramadol 37,5 mg + paracetamol 325 mg	1 compr./ 4-6 h fins 4 compr./dia.	7 dies.	1-2 compr. cada 4-6 h fins a una dosi màxima de 8 compr./dia.
Morfina	5-10 mg/4 h sp. Màxim 40 mg/dia.	7 dies.	5-10 mg/dia.
Oxicodona	5-10 mg/6 h sp. Màxim 30 mg/dia.	7 dies.	5 mg/dia.
Tapentadol	50 mg/4-6 h. Màxim 700 mg.	ND	ND
Fentanil	Segons forma farmacèutica. Consultar la fitxa tècnica del producte.		
Formulacions d'alliberament controlat			
Tramadol	Formulacions cada 12 h: 50-100 mg/12 h. Formulacions cada 24 h: 150 mg/24 h.	ND 7 dies.	Fins a una dosi màxima de 400 mg/dia.
Morfina	10-30 mg/12 h.	Mínim 2 dies, recomanat 14 dies.	5-10 mg/dia.
Oxicodona	10 mg/12 h. Màxim 30 mg/dia.	Mínim 2 dies, recomanat 14 dies.	10 mg/dia.
Oxicodona/naloxona*	10 mg (oxicodona)/12 h.	ND	ND
Hidromorfona*	Formulacions diàries: 4-8 mg/24 h. Formulacions c/12 h: 2-4 mg/12 h.	ND	Jurnista® 4-8 mg/dia. Palladone® ND
Buprenorfina*	Dosi inicial segons analgèsia prèvia (vegeu taula 4).	ND	ND
Tapentadol*	50 mg/12 h.	3 dies.	50 mg/12 h.
Fentanil	12,5 mcg/h.	6 dies.	12,5-25 mcg fins a un màxim de 300 mcg/h.

sp: segons precisi, compr.: comprimit, ND: no disponible.

*Font: fitxa tècnica del producte.

Adaptat de *Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for CNCP*¹.

6.3. Quins són els objectius terapèutics dels opioïdes en els pacients amb DCNO? Quina és la pauta de monitoratge clínic més raonable?

No s'han identificat recomanacions específiques de monitoratge del tractament en funció de la potència opioïde (dèbils o fortes).

Abans d'iniciar el tractament opioïde és essencial establir els objectius de la teràpia en relació amb l'alleujament del dolor i la millora de la funcionalitat. A més, cal assegurar-se que s'aconsegueixen amb una bona tolerabilitat.

Així, per a l'avaluació de l'eficàcia del tractament s'han d'utilitzar eines per a la mesura de la intensitat del dolor, la funcionalitat i la qualitat. Respecte a la intensitat del dolor s'acostumen a usar escales numèriques visuals, normalment de 0 a 10 punts. Per a mesurar els canvis en la funcionalitat es pot preguntar al pacient sobre la feina, les activitats domèstiques, l'humor, la capacitat de caminar, la qualitat del son o les activitats d'oci. També hi ha eines validades com el *Brief Pain Inventory* o l'índex de discapacitat de *Owestry*^{7,9}. Per a l'avaluació de la qualitat de vida es disposa d'eines com el qüestionari *Short-Form McGill Pain Questionnaire* amb diferents versions en funció de les preguntes que inclouï (SF-8, 12, 18 i 36) o l'EuroQol.

Es defineix una reducció de com a mínim un 30 % en la intensitat del dolor com a clínicament significativa. Així, de manera general, es pot considerar que el tractament és efectiu amb una reducció al voltant del 30 % des del basal o una reducció de com a mínim 2 o 3 punts en una escala de 0 a 10 punts. Aquest objectiu s'ha de plantejar aconseguir-lo en un període de temps de 3 mesos (havent realitzat els ajustaments requerits)^{2,7}. Pel que fa a la funcionalitat, una millora del 30 % també és el punt de tall per establir que s'ha assolit un benefici clínicament significatiu^{88,89}.

A l'inici del tractament opioïde es recomana fer visites de seguiment freqüents (per exemple, quinzennals o mensuals)^{7,15}. Tot i així, la freqüència no està clarament definida i vindrà condicionada per diversos factors, com les característiques del pacient o el tipus d'opioïde, entre d'altres.

El període de titulació finalitza quan s'assoleix la dosi òptima o bé quan es considera que el tractament ha fallat. Quan el grau d'analgèsia assolit és insuficient després de dos o tres augments de dosi, si apareixen efectes adversos inacceptables o quan hi hagi indicis d'abús, s'hauria de considerar que la teràpia opioïde ha fallat⁷.

Si després de l'inici de la teràpia es decideix mantenir el tractament opioïde de manera crònica, perquè es considera que està essent eficaç i ben tolerat, s'haurà de

plantejar un monitoratge del tractament a llarg termini. Sobre la periodicitat de les visites es recomana establir-les com a mínim cada 3 mesos (temps màxim per renovar la prescripció d'opioides).

En el seguiment crònic de la teràpia opioide s'haurà de comprovar que es manté l'eficàcia (mesura de la intensitat del dolor, millora de la funcionalitat, assoliment dels objectius) i, de la mateixa manera que a l'inici del tractament, es considera que és necessari assolir com a mínim una millora al voltant del 30 %⁷.

A més de procurar l'eficàcia del tractament, l'avaluació dels possibles efectes adversos tant a curt com a llarg termini és una condició imprescindible en el monitoratge de la teràpia opioide en el DCNO. Alguns dels efectes adversos més freqüents associats als opioides són restrenyiment, nàusees, vòmits, marejos, confusió, sequedat de boca, pruija, etc. També caldrà detectar la possible aparició d'efectes adversos més greus com la depressió respiratòria.

Alguns dels efectes adversos associats al tractament opioide a llarg termini són tolerància, hiperalgèsia, apnea central del son o disfuncions neuroendocrines. Aquestes últimes normalment es manifesten en forma de dèficits androgènics en els homes (reducció dels nivells de testosterona, disfunció erèctil, disminució de libido, etc.) i amb reduccions en els nivells de LH i FSH en dones, la qual cosa disminueix els nivells d'estrògens i incrementa la prolactina, que produeix major osteoporosis, oligomenorrea i galactorrea. A més, també és recomanable observar l'aparició i el possible desenvolupament de conductes de mal ús o abús^{2,15,90}.

L'avaluació de l'adherència al tractament és una altra eina necessària per al monitoratge del tractament amb opioides. A més de ser útil per avaluar l'eficàcia pot resultar essencial per detectar possibles conductes de mal ús o abús dels opioides. La col·laboració entre metge, farmacèutic i infermeria és una altra estratègia que pot ser d'utilitat per a la detecció d'aquestes conductes i per al monitoratge del tractament amb opioides en general. El farmacèutic, pel contacte directe i freqüent amb el pacient, pot detectar fàcilment possibles problemes relacionats amb el tractament opioide^{2,9}.

6.4. Com es tracten les complicacions i els efectes adversos generats pels fàrmacs opioides?

Les reaccions adverses als fàrmacs opioides són freqüents i en nombroses ocasions suposen l'abandonament del tractament. Tot i així, hi ha diverses mesures que permeten millorar la tolerabilitat al tractament^{2,7,12,15,85,91}.

A més de la titulació inicial de la dosi (apartat 6.2.1), cal valorar la necessitat d'un ajustament de dosi dels opioides durant tot el tractament. Aquesta és una de les

principals estratègies per aconseguir un equilibri en la relació benefici-risc. Així, la disminució de la dosi prescrita és una de les mesures que cal tenir en compte per tractar els efectes adversos associats al tractament amb opioides^{2,4,6,7,12,15}.

Els efectes adversos més freqüents associats al tractament amb opioides són restrenyiment, nàusees, vòmits, somnolència, confusió, marejos, vertigen, sequedat de pell o pruija, entre d'altres^{7,9,15}. La majoria d'aquests efectes adversos milloren després dels primers dies de tractament o amb ajustaments de dosi^{2,9,15}.

En cas d'aparició de nàusees o vòmits s'han d'utilitzar antiemètics. A més, en els pacients amb major susceptibilitat de patir aquests efectes adversos es pot considerar l'administració profilàctica d'antiemètics a l'inici del tractament^{15,85,91,92}.

A diferència d'altres efectes adversos, el restrenyiment no acostuma a desaparèixer durant el tractament i es pot convertir en un factor limitador per al seu ús. De totes maneres, es tracta d'un efecte advers manejable en la majoria de casos. En iniciar-se el tractament s'ha de recomanar l'augment d'ingesta hídrica i de fibra i, a més, quan sigui necessari caldrà prescriure un laxant. En els pacients amb major risc de patir restrenyiment, s'hauria de considerar la introducció del laxant de manera profilàctica. Alguns exemples serien pacients d'edat avançada, amb antecedents de restrenyiment, tractats amb altres fàrmacs que el puguin ocasionar o que pateixen altres patologies que cursen amb restrenyiment^{2,9,15,85,92,93}.

Pel que fa al tipus de laxant, en general es recomana un laxant osmòtic o en cas que no sigui eficaç afegir un laxant estimulant o ambdós conjuntament, tot i que es poden utilitzar altres règims segons les característiques del pacient^{2,85}. No existeix evidència suficient per recomanar l'ús rutinari d'antagonistes dels opioides per a la prevenció o el tractament del restrenyiment associat a l'ús².

No hi ha recomanacions específiques per a la utilització d'efectes adversos relacionats amb el SNC, com la confusió, les alteracions visuals, els marejos o la sedació. Si aquests efectes no cedeixen després dels primers dies, algunes de les mesures més efectives són la reducció de dosi, espaiar-ne els increments o fins i tot plantejar la rotació d'opioide¹⁵.

No utilitzar dosis inicials molt altes, no realitzar titulacions de dosis massa ràpides o evitar en la mesura del possible l'ús concomitant amb altres fàrmacs depressors de l'SNC, com les benzodiacepines, són algunes de les estratègies per prevenir l'aparició d'alguns dels efectes adversos més greus associats amb els opioides, com la depressió respiratòria, que poden fins i tot causar la mort. En aquest sentit, cal tenir una precaució especial en els pacients més susceptibles, com els que pateixen apnea del son o altres patologies respiratòries^{2,9}.



Les endocrinopaties, que normalment es manifesten en forma de dèficits androgènics, acostumen a desaparèixer després de la suspensió de l'opioide. A vegades pot ser necessari iniciar suplementació hormonal^{2,9,92}. D'aquesta manera es recomana dur a terme una vigilància específica d'aquesta mena de reaccions adverses, així com d'altres que apareixen amb tractament d'opioides a llarg termini.

L'ús d'opioides a llarg termini (més de 3 mesos) s'ha associat amb l'aparició de símptomes relacionats amb síndrome d'abstinència, després de la suspensió brusca del tractament. Alguns dels símptomes associats a la síndrome d'abstinència a opioides són nàusees, diarrea, dolor muscular, mioclònies, ansietat o insomni, entre d'altres. La suspensió gradual de la dosi és una estratègia útil per evitar l'aparició de la síndrome d'abstinència^{2,9}.

6.5. Què fer en cas d'intolerància?

Quan el tractament amb opioides estigui essent eficaç però els efectes adversos condicionen la continuïtat de la teràpia, s'haurà de valorar de manera individualitzada quin és l'estratègia més adequada que cal seguir.

Tal com s'ha mencionat anteriorment, la reducció de dosi és una de les mesures recomanades en els casos en què aparegui intolerància al tractament i d'aquesta manera intentar mantenir una correcta relació benefici-risc.

En pacients en tractament amb tramadol en els quals la teràpia està essent eficaç, però existeixen problemes d'intolerància, no es recomana el canvi a codeïna ni a un opioide fort. Tal com s'ha comentat, en aquests casos les mesures que s'han de prendre s'haurien d'individualitzar (reducció de dosi, afegir o augmentar la dosi d'altres analgèsics com AINE o paracetamol).

En els pacients en els quals el tractament amb un opioide fort és eficaç però els efectes adversos, malgrat les mesures recomanades, no són tolerables, es pot plantejar el canvi o la rotació a un altre opioide fort^{7,15}.

La rotació d'opioides s'ha associat amb nombrosos casos de sobredosi^{2,94}. Una de les causes associades amb aquests esdeveniments és la falta d'uniformitat en les taules de conversió d'opioides². En la taula 9 es mostren les equivalències entre morfina i analgèsics opioides.

Una de les estratègies per minimitzar els riscos associats amb la rotació d'opioides és que la dosi inicial del nou fàrmac no excedeixi el 50 % de la dosi del fàrmac previ si era alta (superior a 75 mg equivalents de morfina) o que no excedeixi el 60-75 % de la dosi prèvia si era moderada o baixa (inferior a 75 mg equivalents de morfina).

6.6. Què fer si hi ha un control inadequat del dolor malgrat l'ús d'opioides?

Si després de la instauració del tractament amb un opioide dèbil el dolor persisteix malgrat els increments de dosi, es pot plantejar el canvi de grau analgèsic a un opioide fort^{2,7,9,15}.

Una de les estratègies existents que es poden considerar en cas que persisteixi el dolor en pacients en tractament amb un opioide fort a la dosi màxima tolerada és la rotació o el canvi a un altre opioide fort⁷. Tanmateix, cal tenir en compte que l'evidència en aquest context prové principalment d'un petit nombre d'estudis observacionals, de l'extrapolació de la pràctica en el cas del dolor oncològic i de l'experiència clínica^{2,96,97}.

Malgrat que la combinació d'opioides forts es podria plantejar com una altra de les possibles estratègies de maneig en els casos en els quals hi hagi un control inadequat del dolor, aquesta pràctica no es recomana, ja que s'ha vist que s'incrementen els efectes adversos sense augments significatius de l'eficàcia^{6,7,12,15}.

Així, en casos de pacients en tractament amb un opioide fort, quan el dolor persisteix es considera que s'hauria de plantejar la derivació a la Unitat del dolor.

6.7. Com es tracten les exacerbacions del dolor?

El dolor irruptiu es defineix com una exacerbació transitòria del dolor en pacients amb dolor oncològic i un bon control del dolor basal^{98,99}. En pacients amb DCNO, la definició de dolor irruptiu, així com la prevalença, la rellevància, les característiques i el tractament no han estat establerts^{98,100,101}. D'aquesta manera, tant l'existència com l'ús en pacients amb DCNO continuen essent qüestionats pels experts^{2,98}.

Sovint es considera que les exacerbacions del dolor podrien ser causades per un mal control del dolor a nivell basal i, en alguns casos, a problemes de pseudoaddicció². A més, cal tenir en compte que el diagnòstic de dolor irruptiu en pacients amb DCNO comporta el risc d'una sobreutilització dels fàrmacs opioides⁹⁸.

Per al control de les exacerbacions del dolor en pacients amb DCNO es poden utilitzar analgèsics no opioides o formulacions d'opioides d'alliberament immediat^{12,15}.

Per al tractament del dolor irruptiu en pacients amb dolor oncològic existeixen diferents formulacions de fentanil citrat (Actiq®, Effentora®, Abstral®, Pecfent®, Instanyl®, Breakyl® i Avaric®) en forma de comprimits buccals, sublinguals o esprai nasal que es caracteritzen per una acció ràpida i curta. Aquestes formulacions només són indica-

des per a ús en pacients amb càncer en tractament de manteniment amb opioïdes forts i no s'han d'utilitzar per a altres tipus de dolor.²

La dosi total diària d'opioïdes forts d'alliberament immediat usada per al control de les exacerbacions del dolor no hauria d'excedir el 10-20 % de la dosi de manteniment¹².

6.8. Amb quins criteris s'han de derivar els pacients amb DCNO a la Unitat especialitzada en el tractament del dolor?

Es recomana derivar a la Unitat de tractament del dolor els pacients que presenten una escalada ràpida de la dosi i un control del dolor no adequat, o bé en els casos en què es requereixen dosis diàries superiors a 80-100 mg equivalents de morfina o quan el pacient sigui tributari d'algun tractament específic de la Unitat del dolor¹⁵.

6.9. Quins són els criteris de retirada del tractament amb opioïdes i quina pauta cal seguir?

Tot i que s'han descrit algunes de les possibles estratègies en cas d'intolerància al tractament o de persistència del dolor (vegeu apartats 6.5 i 6.6), a vegades aquestes causes podrien ser motiu de suspensió del tractament.

Així, quan el grau d'analgèsia assolit és insuficient després d'una titulació adequada, si apareixen efectes adversos inacceptables o quan existeixen indicis d'abús, s'hauria de considerar que la teràpia opioïde ha fallat i plantejar l'opció de suspendre el fàrmac opioïde⁷. També s'hauria de contemplar com a possible causa de retirada del tractament amb opioïdes el fet d'haver assolit un determinat control del dolor.

Quan es decideixi suspendre el tractament, s'haurà de tenir en compte que no es pot fer de manera brusca, ja que podria aparèixer síndrome d'abstinència; és per aquest motiu que es recomana una disminució gradual de la dosi. El ritme de retirada de la dosi pot variar entre un 10 % de la dosi total cada dia fins a un 10 % cada 2 setmanes⁷, però, en general, es recomana una disminució setmanal del 10 % de la dosi total⁹.

Sigui com sigui, el ritme de disminució s'haurà de definir de manera individualitzada i hi haurà casos en els quals s'hagi de plantejar un procés de retirada més lent. Per exemple, en pacients que mostren ansietat respecte a la suspensió del fàrmac, i en

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

què se sospiti que hagin desenvolupat dependència psicològica al tractament o que presentin comorbiditats cardiorespiratòries, així com en els que expressin voluntat d'una suspensió més lenta⁷.

Si durant el procés de retirada apareixen símptomes d'abstinència, augment del dolor, empitjorament de la funcionalitat o el humor pot ser necessari mantenir la dosi o fins i tot augmentar-la⁷.

6.10. Ús dels opioïdes en poblacions especials

En la pràctica clínica habitual es pot plantejar la necessitat d'utilitzar opioïdes en pacients amb DCNO i comorbiditats o condicions especials que, per les seves característiques, podrien ser més susceptibles de patir efectes adversos i en les quals, en canvi, el perfil d'eficàcia i seguretat dels opioïdes no ha estat avaluat. És el cas de pacients amb insuficiència renal o hepàtica, amb insuficiència respiratòria, amb insuficiència cardíaca, d'edat avançada, dones embarassades o en període de lactància i pacients amb trastorns psiquiàtrics concomitants o amb risc potencial d'abús.

No s'han identificat ECA on s'avaluï de manera específica l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en aquestes poblacions. A més, en la majoria dels ECA disponibles aquests pacients van ser exclosos.

En alguns casos s'han localitzat estudis post hoc que analitzen l'eficàcia i la seguretat en pacients d'edat avançada. Però l'evidència que proporciona aquest tipus d'anàlisis és insuficient. Els resultats es detallen en els apartats corresponents a aquests principis actius.

Per a la utilització dels opioïdes en aquestes poblacions especials es disposa quasi exclusivament de les recomanacions d'ús descrites en les fitxes tècniques dels diferents principis actius. En les taules de maneig de cada un dels principis actius disponibles en l'apartat de descripció de la tecnologia es resumeixen les recomanacions descrites (dosis, intervals posològics, etc.).

6.10.1. Pacients amb insuficiència renal

La majoria d'opioïdes es metabolitzen al fetge i s'excreten a través de l'orina. En pacients amb insuficiència renal es pot produir una acumulació tant dels principis actius com dels seus metabòlits, la qual cosa comporta una potenciació dels efectes adversos com de la depressió respiratòria i de l'SNC o la hipotensió^{84,102,103}.

La malaltia renal es classifica en els estadis següents en funció de la taxa de filtració glomerular (ml/min/1,73 m²):

- Estadi G1: ≥ 90 : funció renal normal.
- Estadi G2: 60-89: insuficiència renal lleu.
- Estadi G3a: 59-45: insuficiència renal de lleu a moderada.
- Estadi G3b: 30-44: insuficiència renal de moderada a greu.
- Estadi G4: 15-29: insuficiència renal greu.
- Estadi G5: <15 : fallada renal (diàlisi).

Quan es decideixi iniciar tractament amb un opioide en pacients amb insuficiència renal s'haurà de fer a dosis més baixes, amb una titulació més lenta i amb un monitoratge estricte⁸⁴.

Per a la majoria dels opioïdes, les recomanacions de reducció de dosis no estan clarament definides i es basen en estudis farmacocinètics i en l'experiència clínica¹⁰⁴. En pacients amb insuficiència renal de lleu a moderada (CICr entre 59-45 ml/min) es recomana valorar de manera individualitzada la reducció de la dosi del fàrmac opioïde.

OPIOIDES DÈBILS

Malgrat la falta d'ECA, tramadol es considera l'opioïde dèbil d'elecció en pacients amb insuficiència renal^{84,102,103,105}.

Tot i que tant codeïna com tramadol s'excreten principalment per via renal, el metabolisme hepàtic de codeïna dona lloc a nombrosos metabòlits actius, entre ells, morfina. En cas de pacients amb insuficiència renal es pot produir una acumulació dels metabòlits, cosa que augmenta substancialment el risc de depressió respiratòria, hipotensió i altres efectes adversos importants. S'han descrit casos d'hipotensió severa, depressió respiratòria i narcolèpsia severa en pacients amb insuficiència renal avançada tractats amb codeïna [aclariment de creatinina (CLCR) <10 ml/min]¹⁰⁵.

Encara que el metabolisme hepàtic de tramadol també dona lloc a algun metabòlit actiu, el seu perfil d'efectes adversos difereix lleugerament del dels altres opioïdes -inclosa la codeïna- pel seu mecanisme d'acció. Així, tramadol s'ha associat amb un menor risc de depressió respiratòria⁸⁵; però, en pacients amb insuficiència renal, també es pot produir una acumulació del fàrmac i dels seus metabòlits, la qual cosa comporta un major risc d'efectes adversos. Per tant, cal utilitzar-lo amb precaució i ajustar les dosis o l'interval posològic quan sigui necessari (vegeu apartat de descripció de la tecnologia).

OPIOIDES FORTS

Tot i que no existeixen ECA que avaluin l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes forts en pacients amb insuficiència renal, l'evidència disponible suggereix que fentanil i bupre-

norfina serien els opioides forts més segurs en aquesta població^{84,85,103,104}. En els pacients amb insuficiència renal de moderada a greu (CICr entre 30-44 ml/min) es recomana buprenorfina com a opioide fort d'elecció, ja que no s'excreta a través de l'orina¹⁷.

Respecte a fentanil, menys del 10 % s'excreta de forma inalterada pels ronyons i no posseeix metabòlits actius, de manera que la seva eliminació es veuria menys alterada que la d'altres opioides en pacients amb insuficiència renal^{84,102,103}. Malgrat tot, si s'utilitza fentanil en pacients amb insuficiència renal s'haurà de fer servir amb precaució i amb un monitoratge estricte per detectar la possible aparició d'efectes adversos.

Respecte a buprenorfina, s'ha de tenir en compte que, encara que no s'excreta per l'orina, no hi ha estudis on s'avaluï l'eficàcia i la seguretat de les presentacions comercialitzades al nostre país que n'avalin la utilització en aquest tipus de pacients.

En general, es recomana utilitzar amb precaució morfina en pacients amb insuficiència renal greu, ja que es poden acumular els metabòlits de morfina, fins a assolir nivells tòxics^{17,6,38}.

Respecte a la resta d'opioïdes forts, es considera que la informació sobre l'ús en pacients amb insuficiència renal és limitada.

6.10.2. Pacients amb insuficiència hepàtica

En general, la informació disponible en relació amb l'ús d'opioïdes en pacients amb insuficiència hepàtica és encara més escassa que en aquells amb insuficiència renal.

Els opioïdes pateixen metabolisme enzimàtic en el fetge mitjançant citocroms i/o glucuronidació, per la qual cosa en cas d'insuficiència hepàtica es pot produir una acumulació tant del principi actiu com dels metabòlits. Tot i que en general el metabolisme mediat per citocroms es veu més afectat en cas de disfunció hepàtica, l'eliminació dels fàrmacs que només es metabolitzen per glucuronidació també es veu alentida (per exemple, morfina, hidromorfona)⁸⁴.

En general, s'hauria d'evitar l'ús d'opioïdes en pacients amb insuficiència hepàtica greu (índex Child Pugh C).

OPIOIDES DÈBILS

Tant codeïna com tramadol s'han d'utilitzar amb precaució en pacients amb insuficiència hepàtica pel risc d'acumulació i, per tant, d'un augment del risc d'aparició d'efectes adversos. No es recomana l'ús de fórmules d'alliberament retardat.

OPIOIDES FORTS

Com s'ha comentat anteriorment, l'eliminació de qualsevol opioide pot estar alterada en cas d'insuficiència hepàtica, tenint en compte que tots pateixen processos de me-



tabolització hepàtica. Tot i així, la farmacocinètica de fentanil sembla estar menys alterada davant la presència d'insuficiència hepàtica^{84,103}.

6.10.3. Pacients d'edat avançada

No s'han identificat ECA dirigits a establir l'eficàcia i la seguretat dels diferents opioïdes en pacients d'edat avançada.

Les GPC i els consensos d'experts coincideixen en què els opioïdes semblen ser una opció terapèutica eficaç per al maneig del DCNO en pacients d'edat avançada. Això no obstant, també coincideixen en la falta d'evidència de qualitat que avaluï aquesta afirmació^{2,85,86,106}.

Els pacients d'edat avançada, per les seves característiques fisiològiques (disminució de la funció renal i hepàtica, reducció de les proteïnes plasmàtiques, etc.) són especialment susceptibles als efectes adversos dels opioïdes. Concretament, l'ús en aquests pacients s'ha relacionat amb un major risc de caigudes, sedació, sobredosi i una major sensibilitat a la depressió respiratòria o als efectes psicoactius^{85,86,107}.

Malgrat tot, en alguns pacients d'edat avançada els opioïdes poden ser una alternativa terapèutica més segura que els AINE per al maneig del DCNO. Així, en els pacients que estiguin en tractament amb paracetamol i que presentin un major risc de patir efectes adversos associats als AINE (risc cardiovascular elevat, insuficiència renal, risc de sagnat gastrointestinal, insuficiència cardíaca, etc.), es pot plantejar l'ús dels opioïdes com a alternativa^{7,85,86}.

Quan es decideixi iniciar tractament amb un fàrmac opioïde en un pacient d'edat avançada s'hauran de tenir en compte certes consideracions per minimitzar el risc d'efectes adversos. Es pot plantejar un període de titulació més lent amb dosis inicials que siguin la meitat de les recomanades per a la població general i intentar retirar altres fàrmacs depressors de l'SNC com les benzodiazepines^{7,107}. S'ha de valorar la utilització de la presentació de tramadol en gotes quan es comença un tractament, ja que permet iniciar el fàrmac a dosis baixes i realitzar progressivament la titulació.

A més, caldrà un monitoratge estricte dels pacients, especialment a l'inici del tractament^{7,86,107}. Respecte a la formulació més adequada, hi ha controvèrsia en les recomanacions. En general, les formulacions d'alliberament controlat es consideren d'elecció per afavorir l'adherència al tractament^{7,85,86}, però caldria utilitzar la formulació que millor s'adapti a les necessitats del pacient. Per exemple, en pacients amb dificultats de deglució podrien ser més adequades les solucions orals o els pegats transdèrmics.

Pel que fa a la selecció del principi actiu, l'evidència és insuficient per determinar quin és el més eficaç en pacients d'edat avançada, per tant, l'elecció s'ha de fer de forma individualitzada i en funció de la seguretat i la tolerabilitat⁸⁶.

Sigui com sigui, i malgrat l'evidència de qualitat, en relació amb els opioides dèbils s'hauria de considerar de manera general tramadol com l'opioide d'elecció, i en el cas dels opioides forts es recomana individualitzar la selecció del fàrmac segons les necessitats del pacient.

6.10.4. Embaràs i lactància

En general, es desaconsella la utilització de qualsevol tipus de fàrmac en dones embarassades^{7,108}. L'evidència dels resultats de l'exposició als opioides durant l'embaràs és escassa i prové, com succeeix amb la majoria de fàrmacs, d'estudis de casos i controls i de cohorts. Els resultats d'aquests estudis no semblen indicar efectes teratogènics substancials en tractaments a curt termini. Tot i així, i tenint en compte les nombroses limitacions, tampoc permeten descartar-los¹⁰⁸. Es desconeixen els possibles efectes del tractament a llarg termini en dones embarassades.

La *Food and Drug Administration* (FDA) disposa d'una classificació del risc de teratogènesi dels fàrmacs. Codeïna, tramadol, morfina, hidromorfona, fentanil, buprenorfina i tapentadol pertanyen a la categoria C de la FDA. És a dir, estudis en animals han detectat efectes adversos en el fetus (o bé no s'han dut a terme estudis en animals), però no existeixen estudis ben dissenyats en humans. Tot i així, el fàrmac podria ser útil malgrat els riscos potencials.

Oxicodona es classifica en la categoria B, és a dir, que els estudis en animals no han demostrat efectes en el fetus, però no es disposa d'estudis ben dissenyats en humans. Tanmateix, la informació sobre l'ús d'oxicodona durant l'embaràs també és molt limitada¹⁰⁸.

Cal tenir en compte que aquesta classificació només avalua el risc de teratogenicitat, però l'ús d'opioïdes durant l'embaràs pot comportar altres riscos. Per exemple, la utilització d'aquests analgèsics en dones embarassades s'ha associat amb l'aparició de síndrome d'abstinència en nounats^{7,108}. A més, els opioïdes poden exacerbar el restrenyiment i les nàusees, problemes que normalment s'associen amb l'embaràs¹⁰⁸.

Amb l'evidència disponible, en general es recomana evitar l'ús d'analgèsics opioïdes en dones embarassades per al tractament del DCNO. En els casos en què es consideri que els beneficis podrien superar els riscos, s'hauria de derivar o consultar a la Unitat de tractament del dolor⁷.

S'ha vist que els opioïdes contemplats en aquesta guia d'atenció, excepte tapentadol, s'excreten per la llet materna. En el cas de tapentadol es desconeix si s'excreta a través de la llet de dones en període de lactància. L'ús d'opioïdes durant la lactància pot causar somnolència, depressió respiratòria i altres reaccions adverses en els lactants. Per aquest motiu, s'hauria d'evitar-ne l'ús en dones en període de lactància.



6.10.5. Pacients amb risc de conductes addictives

En pacients amb antecedents d'abús de substàncies (alcohol, cànnabis, drogues, fàrmacs psicoactius, etc.) i amb trastorn mental greu s'ha descrit un major risc d'abús a opioides. A més, s'ha vist que el consum regular d'opioïdes és més freqüent en pacients que pateixen depressió o ansietat que en la població general^{2,7,84,107}.

L'ús d'opioïdes per al maneig del DCNO en aquest tipus de pacients no està contraindicat, però s'han d'utilitzar amb especial precaució i només després d'una adequada valoració del balanç benefici-risc d'iniciar el tractament amb opioïdes. En general, s'ha de considerar una titulació més lenta de la dosi, avaluar la medicació concomitant i tenir en compte els riscos associats amb l'ús conjunt d'opioïdes (per exemple, benzodiacepines i major risc de depressió de l'SNC, interacció amb inhibidors de la monoamina-oxidasa, etc.). A més, cal dur a terme un monitoratge estricte de l'estat d'ànim del pacient i de les possibles conductes d'abús. També es considera recomanable derivar o consultar amb la Unitat especialitzada en el tractament del dolor^{7,84}.

La *Drug Enforcement Administration* (DEA) dels EUA estableix una classificació en cinc categories de les substàncies segons el potencial d'abús. En la categoria I es troben les substàncies il·legals i amb un elevat potencial d'abús. Dins de la categoria II es troben els fàrmacs amb un potencial d'abús una mica inferior que a la categoria I, però igualment es considera que poden causar dependència física i psíquica severes. La categoria III inclou els fàrmacs amb un potencial d'abús i dependència moderats menors que els de la II, però majors que els de la IV. La categoria IV engloba els fàrmacs amb un potencial d'abús i risc de dependència que es consideren baixos. Finalment, en la categoria V es troben els fàrmacs amb un potencial d'abús molt baix i que contenen petites quantitats de narcòtics (antidiarreïcs, antitussígens, etc.)¹⁰⁹.

Codeïna, morfina, oxicodona, hidromorfona, fentanil i tapentadol pertanyen a la categoria II de la DEA. Buprenorfina, en canvi, es classifica dins la categoria III, mentre que tramadol es troba dins la categoria IV de la DEA¹⁰⁹.

Algunes GPC suggereixen que oxicodona, a l'igual que hidromorfona, tindria un potencial d'abús major que altres opioïdes forts com morfina. Però, l'evidència és escassa i se sustenta en estudis fase II, enquestes i estudis de programes de tractament. També indiquen que una de les causes per les quals s'ha observat major tendència d'abús amb oxicodona podria ser la seva popularitat i l'extensió d'ús en alguns països⁷.

6.10.6. Pacients amb insuficiència respiratòria i/o cardíaca

Tots els opioïdes poden causar depressió respiratòria, hipotensió i bradicàrdia, cosa que cal tenir en compte especialment en els pacients amb insuficiència respiratòria o

insuficiència cardíaca⁸⁴. Respecte als pacients amb risc cardiovascular elevat s'ha de tenir en compte que en alguns casos els opioides poden suposar una alternativa més segura als AINE^{7,84-86}.

Encara que de manera potencial, tots els opioides poden afectar la funció cardiovascular o ocasionar depressió respiratòria, el grau en què ho fan pot variar entre ells i pot estar influenciat pel tipus d'opioide, la dosi, l'interval posològic, la via d'administració, les comorbiditats del pacient i la medicació concomitant⁸⁴.

Un dels motius que podrien justificar aquestes diferències en l'afectació cardiovascular o el nivell de depressió respiratòria entre els diferents opioides seria l'afinitat pel receptor μ . Tot i així, a la pràctica, en les comparacions directes entre opioides això no s'ha corroborat⁸⁴.

Tenint en compte la dificultat de predir el risc dels efectes a nivell respiratori i cardiovascular dels diferents opioides s'han d'extremar les precaucions quan s'utilitzin en aquest grup de pacients (iniciar amb dosis més baixes a les habituals, augmentar la freqüència de seguiment i informar sobre els efectes adversos dels fàrmacs)⁸⁴.





7. Quina informació s'ha de proporcionar al pacient i a la seva família sobre l'ús d'analgèsics opioides en el DCNO?

La instauració del tractament amb un fàrmac opioide en pacients amb DCNO ha de ser una decisió compartida entre el metge i el pacient, després que el pacient hagi entès clarament quins són els beneficis que es pretenen aconseguir, així com els possibles riscos associats^{2,7,9}. S'ha d'utilitzar un llenguatge adaptat a les necessitats del pacient i assegurar-se'n que ha comprès la informació que se li transmet.

Abans d'iniciar el tractament, és important que el pacient compregui quins són els objectius. En la majoria dels casos, amb l'inici d'un opioide per al tractament del DCNO es pretén reduir-ne la intensitat i millorar la funcionalitat i la qualitat de vida, però no l'eliminació total del dolor. El fet que el pacient en sigui conscient és essencial perquè no es generi falses expectatives en relació amb el tractament. També s'ha de transmetre al pacient que el tractament amb opioides no és necessàriament un tractament de per vida i pot requerir suspendre's en determinats casos com quan, després de l'inici de la teràpia, no s'aconsegueixi un benefici clínicament rellevant mínim (reducció de com a mínim 2 o 3 punts en una EN i/o millora d'un 30 % de la funcionalitat^{2,7,9}) després de dos o tres augments de dosi, quan els efectes adversos són importants o quan hi ha una millora global del pacient. En aquests casos s'ha de plantejar una nova estratègia de tractament que es valorarà individualment^{2,7,9,12}.

És important remarcar al pacient la importància de prendre la medicació com el metge li hagi indicat, així podrà evitar l'aparició d'algunes de les complicacions associades amb el tractament amb opioides^{7,12}.

El pacient ha de saber que alguns dels efectes adversos més freqüentment relacionats amb el tractament amb opioides són restrenyiment, nàusees, vòmits, marejos, vertigen, somnolència o picors^{2,7,9,12}. Cal aclarir que alguns acostumen a aparèixer al principi del tractament o després d'augments de dosi, però que es poden minimitzar amb augments de dosi més lents i que, generalment, acostumen a desaparèixer en pocs dies. També s'ha d'informar el pacient que algunes reaccions adverses, com per exemple el restrenyiment, es poden manejar amb l'ús de laxants^{2,9,15,85}.

A més, ha de saber que, tot i que són poc freqüents, hi ha altres efectes adversos més greus com la depressió respiratòria o fins i tot la mort. En relació amb els efectes

adversos associats al tractament crònic, el pacient ha de saber que poden aparèixer dèficits hormonal, impotència i disminució de la libido, entre d'altres^{2,9}.

El pacient també ha de ser coneixedor d'altres complicacions relacionades amb el tractament amb opioides, com la sobredosi, el desenvolupament d'addicció o l'aparició de síndrome d'abstinència.

Respecte a la sobredosi ha de saber que el risc és major a l'inici del tractament o amb els augments de dosi, que s'incrementa si es combinen els opioides amb alcohol o altres substàncies depressores del sistema nerviós central. Tant el pacient com la seva família han de saber que la lentitud psíquica, mental o de pensament o de la respiració, la dificultat per parlar o les desconexions del medi són alguns dels primers símptomes de sobredosi, per poder-los identificar ràpidament en cas que apareguin⁷.

Un dels temors dels pacients quan se'ls planteja l'inici del tractament amb un opioide és el desenvolupament d'addicció, tot i que és poc freqüent que aparegui^{7,15}. En els pacients amb antecedents d'abús d'alcohol o altres substàncies aquest risc és més elevat, cosa que no significa que desenvolupin addicció però sí que s'haurà de tenir especial cura¹⁵.

S'ha d'informar el pacient que no es pot interrompre de manera brusca el tractament amb opioides, ja que pot ocasionar-li síndrome d'abstinència. Generalment, els símptomes relacionats amb la síndrome d'abstinència són lleus o moderats (agitació, insomni, nàusees, vòmits, etc.)^{2,9}.

També és important que el pacient conegui que els fàrmacs opioides poden ocasionar problemes de salut importants a altres persones, per la qual cosa no els ha d'oferir o suggerir l'ús de la seva medicació i assegurar-se de guardar-la en un lloc segur fora de l'abast d'altres, especialment dels nens^{1,6,8}.

Part III
Recomanacions
i línies d'investigació
futura



El grup redactor de la guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides ha formulat recomanacions en resposta a les preguntes plantejades.

8. Recomanacions sobre l'eficàcia i la seguretat dels opioides en el tractament del DCNO

Quina és l'eficàcia i la seguretat dels opioides en el tractament del DCNO?

Grau	Recomanació
B	Els opioides estan recomanats com a tractament a curt termini (<3 mesos) en el maneig del DCNO originat per artrosi en pacients en els quals altres analgèsics/antiinflamatoris són ineficaços o siguin contraindicats.
B	Els opioides estan recomanats com a tractament a curt termini (<3 mesos) en el maneig del DCNO originat per lumbàlgia crònica en pacients en els quals altres analgèsics/antiinflamatoris són ineficaços o siguin contraindicats.
√	Davant la falta d'evidència sobre l'eficàcia i la seguretat dels opioides a llarg termini, es recomana reavaluar el tractament del DCNO originat per artrosi o lumbàlgia crònica periòdicament i mantenir només si s'observa benefici clínic.

Quina és l'eficàcia i la seguretat dels opioides dèbils?

B	En el tractament del DCNO de moderat a intens, es recomana tramadol com a opioide dèbil d'elecció.
B	Es recomana tramadol per al tractament del DCNO d'origen artròtic.
B	Es recomana tramadol per al tractament del DCNO causat per lumbàlgia crònica.
√	Davant la falta d'evidència sobre l'ús de tramadol en el tractament del DCNO a llarg termini (més enllà de 3 mesos), es recomana reavaluar el tractament del DCNO originat per artrosi o lumbàlgia crònica periòdicament i mantenir només si s'observa benefici clínic.

Quina és l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes forts?

B	Es recomana morfina com a opioïde fort d'elecció en el tractament del DCNO intens.
B	Es recomana morfina per al tractament del DCNO d'origen artròtic.
C	Es recomana morfina per al tractament del DCNO causat per lumbàlgia crònica.
C	No es disposa d'evidència sobre l'ús de morfina en el tractament del DCNO a llarg termini (més enllà de 3 mesos).

Eficàcia i seguretat dels opioïdes en el tractament del dolor neuropàtic

√	No es recomana l'ús en primera línia d'opioïdes per al tractament crònic del dolor neuropàtic.
B	Es recomana l'ús de tramadol com a analgèsic de rescat en situacions agudes o després de la fallada dels fàrmacs de primera línia mentre s'espera la derivació a serveis especialitzats en el maneig del dolor.
√	La indicació de l'ús d'opioïdes forts per al tractament del dolor neuropàtic s'ha de contemplar per metges experts en el tractament del dolor.

9. Recomanacions sobre la utilització dels opioïdes en el DCNO

Quan s'ha d'iniciar tractament amb fàrmac opioïde en pacients amb DCNO?

Grau	Recomanació
✓	Es recomana assegurar l'optimització del tractament amb paracetamol i/o AINE (dosi, durada del tractament, adherència) abans d'iniciar el tractament amb un opioïde.
✓	Si el dolor persisteix amb una intensitat moderada malgrat el tractament optimitzat amb paracetamol i/o AINE, es recomana iniciar tractament amb un opioïde dèbil.
✓	En els pacients amb DCNO en els quals els AINE siguin contraindicats (insuficiència renal moderada-greu, elevat risc cardiovascular i cerebrovascular, pacients al·lèrgics, asmàtics o amb úlcera activa) es recomana valorar l'ús de tramadol com a opioïde de primera elecció.
✓	No hi ha consens sobre el temps necessari de tractament amb un AINE abans de passar al grau analgèsic següent amb opioïdes.

Què cal fer abans d'iniciar tractament amb un opioïde? Com es realitza la titulació de la dosi amb un opioïde i quina és la formulació d'elecció?

✓	Es recomana una avaluació integral del pacient abans d'iniciar tractament amb un fàrmac opioïde.
✓	Es requereix valorar el risc potencial d'abús o dependència a opioïdes forts abans d'iniciar el tractament.
✓	Es recomana dur a terme una titulació gradual de la dosi fins a assolir la mínima dosi eficaç tolerada amb una formulació d'alliberament immediat.
✓	Durant el període de titulació de la dosi es recomanen augments setmanals fins a assolir la dosi mínima eficaç amb bona tolerància.
✓	En alguns pacients, com els d'edat avançada, es recomanen dosis inicials més baixes o increments més lents de dosi durant el període de titulació.
✓	Si es titula amb opioïdes d'alliberament immediat, una vegada assolida la dosi òptima amb la formulació d'alliberament immediat, cal escollir la formulació que més s'adeqüi a les necessitats del pacient.



Quins són els objectius terapèutics dels opioïdes en els pacients amb DCNO? Quina és la pauta de monitoratge clínic més raonable?

✓	Per avaluar l'eficàcia del tractament es recomana mesurar tant els canvis en la intensitat del dolor com els canvis en la funcionalitat i la qualitat de vida.
✓	Es recomana establir com a objectius del tractament millores del dolor i/o la funcionalitat de com a mínim un 30 % respecte de l'estat basal. Es considera precís un període de temps de 3 mesos per assolir els objectius (havent realitzat els ajustaments requerits).
✓	En tractaments crònics es recomana monitorar la possible aparició d'efectes adversos a curt i llarg termini associats als opioïdes.
✓	Si s'instaura el tractament de manera crònica es recomana establir visites periòdiques de com a mínim cada 3 mesos (temps màxim per renovació de la prescripció d'opioïdes).
✓	Es recomana observar i monitorar l'aparició de conductes de mal ús o abús d'opioïdes.

Com es tracten les complicacions i els efectes adversos generats pels fàrmacs opioïdes?

✓	Es recomana valorar la necessitat de fer ajustaments de dosi durant tot el tractament per aconseguir una correcta relació benefici-risc i millorar la tolerabilitat als opioïdes.
✓	És aconsellable que els pacients en tractament amb fàrmacs opioïdes augmentin la ingesta hídrica i de fibra per prevenir el restrenyiment.
✓	En els pacients amb predisposició a patir restrenyiment es recomana administrar de forma profilàctica un laxant.
✓	Es recomana prescriure laxants quan aparegui restrenyiment.
✓	En general, es recomana administrar un laxant osmòtic o en cas que no sigui eficaç afegir un laxant estimulant (o ambdós conjuntament, si la monoteràpia no funciona), encara que també es poden utilitzar altres règims segons les característiques del pacient.
✓	L'ús d'antagonistes dels opioïdes per al tractament del restrenyiment induït per opioïdes es pot considerar en pacients en els quals altres mètodes (com per exemple l'ús de laxants) han fallat.
✓	En pacients amb susceptibilitat de patir nàusees i vòmits es recomana administrar un antiemètic de forma profilàctica i mesures higièniques i dietètiques.
✓	Si apareixen nàusees o vòmits es recomana administrar antiemètics.

✓	En cas d'aparició d'efectes adversos relacionats amb el SNC (confusió, alteracions visuals, marejos o sedació) és recomanable reduir la dosi o espaiar els increments de dosificació.
✓	S'ha d'evitar sempre que sigui possible l'ús concomitant d'opioides amb altres fàrmacs depressors de l'SNC com les benzodiacepines i evitar el consum d'alcohol per disminuir el risc de depressió respiratòria.
✓	Es recomana vigilar de manera específica les reaccions adverses associades al tractament a llarg termini.
✓	Es recomana la suspensió gradual de la dosi per evitar l'aparició de síndrome d'abstinència.

Què s'ha de fer en cas d'intolerància?

✓	En cas d'intolerància a l'opioide prescrit es recomana valorar de manera individualitzada l'estratègia que cal seguir.
✓	Quan existeix intolerància als fàrmacs opioides, en general, es recomana considerar la reducció de dosi.
✓	En pacients en els quals tramadol està essent eficaç, però apareix intolerància, no s'aconsella, en principi, canviar a un altre opioide. En aquests casos, les mesures que cal prendre s'haurien d'individualitzar (reduir la dosi, afegir o augmentar la dosi d'altres analgèsics, entre d'altres).
✓	En pacients amb intolerància a un opioide fort tot i una reducció de dosi es recomana el canvi o la rotació a un altre opioide fort.
✓	Quan es realitzi el canvi a un altre opioide es recomana que la dosi inicial del nou fàrmac no excedeixi el 50-75 % de la dosi equivalent.

Què s'ha de fer si hi ha un control inadequat del dolor malgrat l'ús d'opioides?

✓	En pacients en tractament amb un opioide dèbil en els quals el dolor persisteix es recomana valorar el canvi de grau analgèsic a un opioide fort.
✓	En pacients en tractament amb un opioide fort a la dosi màxima tolerada es pot valorar com a estratègia la rotació o el canvi d'opioides quan existeixi persistència del dolor.
✓	Si hi ha un control inadequat del dolor no es recomana la combinació de diferents opioides.
✓	S'ha de valorar la derivació a la Unitat de tractament del dolor en pacients amb persistència del dolor malgrat el tractament opioide.



Com s'utilitzen les exacerbacions del dolor?

✓	Per a l'abordatge de les exacerbacions del dolor en pacients amb DCNO ja tractats amb opioides es recomana l'ús d'analgèsics no opioides o opioides d'alliberament immediat.
✓	No s'han d'utilitzar les formulacions de fentanil citrat (bucal, sublingual o esprai nasal) per a l'abordatge de les exacerbacions del dolor en pacients amb DCNO ja tractats amb opioides. Aquestes formulacions només estan indicades en pacients amb càncer i no s'han d'utilitzar en altres tipus de dolor.
✓	La dosi total diària d'opioïdes forts d'alliberament immediat utilitzada per al control de les exacerbacions del dolor no hauria d'excedir el 10-20 % de la dosi de manteniment.

Amb quins criteris s'han de derivar els pacients amb DCNO a la Unitat especialitzada en el tractament del dolor?

✓	Es recomana derivar a la Unitat de tractament del dolor els pacients en els quals existeix una escalada ràpida de la dosi i un control del dolor no adequat, o bé en els casos en els quals es requereixen dosis diàries superiors a 80-100 mg equivalents de morfina o quan el pacient sigui tributari d'algun tractament específic de la Unitat del dolor.
---	--

Quins són els criteris de retirada del tractament amb opioïdes i quina pauta s'ha de seguir?

✓	Quan el tractament sigui ineficaç, apareguin efectes adversos intolerables o bé quan el dolor estigui controlat es recomana valorar la necessitat de suspendre el tractament.
✓	Quan es decideixi suspendre el tractament es recomana dur-lo a terme de manera gradual.
✓	El ritme de retirada s'haurà de definir de manera individualitzada. En general, es recomana una disminució setmanal del 10 % de la dosi total.
✓	Si durant el procés de retirada apareixen símptomes d'abstinència o empitjorament del dolor o la funcionalitat es recomana mantenir la dosi o augmentar-la segons les necessitats.

Ús d'opioides en poblacions especials

Grau Recomanació

Insuficiència renal

✓	En pacients amb insuficiència renal en tractament amb qualsevol opioide es recomana un monitoratge estricte de l'aparició d'efectes adversos i valorar la necessitat d'un ajustament de la dosi prescrita.
✓	Es recomana tramadol com a opioide dèbil d'elecció en pacients amb insuficiència renal.
✓	En pacients amb insuficiència renal de lleu a moderada (CICr entre 59-45 ml/min) es recomana valorar de manera individualitzada la reducció de dosi del fàrmac opioide.
✓	En pacients amb insuficiència renal de moderada a greu (CICr entre 30-44 ml/min) es recomana buprenorfina com a opioide fort d'elecció.
✓	En pacients amb insuficiència renal severa (CICr<10ml/min) es recomana evitar l'ús d'opioides.
✓	Es recomana utilitzar amb precaució morfina en pacients amb insuficiència renal greu.

Insuficiència hepàtica

✓	Quan s'instauri tractament amb un opioide en pacients amb insuficiència hepàtica es recomana valorar individualment la necessitat d'ajustar la dosi o l'interval posològic i fer un monitoratge estricte del pacient per detectar possibles efectes adversos.
✓	No es recomana l'ús d'opioides en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child Pugh C).

Pacients d'edat avançada

✓	En pacients tractats amb paracetamol, es recomana l'ús d'opioides com a alternativa als AINE quan no siguin adequats (risc cardiovascular elevat, insuficiència renal, insuficiència cardíaca, risc de sagnat gastrointestinal, etc.).
✓	Es recomana un monitoratge estricte dels pacients per controlar la possible aparició d'efectes adversos.
✓	Es recomana que les dosis inicials siguin la meitat de les recomanades en la població en general.
✓	És recomanable realitzar un període de titulació de la dosi més lent en pacients d'edat avançada.
✓	Es recomana tramadol com a opioide dèbil d'elecció en pacients d'edat avançada.
✓	En el grup de població d'edat avançada es recomana individualitzar la selecció de l'opioide fort segons les necessitats del pacient.

Embaràs i lactància

✓	En general, no es recomana l'ús d'opioides en dones embarassades per al tractament del DCNO. En els casos en què es consideri que els beneficis podrien superar els riscos es recomana consultar o derivar a la Unitat de tractament del dolor.
✓	No es recomana iniciar el tractament amb opioides en dones en període de lactància.

Pacients amb risc de conductes addictives

✓	Si després d'una adequada i minuciosa valoració del balanç benefici-risc s'instaura tractament amb opioides en pacients que presenten potencial d'abús de substàncies (alcohol, cànnabis, drogues o fàrmacs psicoactius) o trastorn mental greu es recomana derivar o consultar amb la Unitat de tractament del dolor.
✓	S'ha de tenir en consideració que la buprenorfina es classifica dins la categoria III de la DEA (potencial d'abús moderat) i el tramadol de la IV (potencial d'abús baix).

Pacients amb insuficiència respiratòria i/o cardíaca

✓	Si s'inicia tractament amb un opioide en pacients amb insuficiència respiratòria i/o cardíaca es recomana extremar les precaucions (iniciar amb dosis més baixes, augmentar la freqüència de seguiment del pacient i proporcionar-li informació sobre el tractament instaurat), ja que existeix major risc de patir depressió respiratòria, hipotensió, somnolència i bradicàrdia.
---	--

10. Recomanacions sobre informació al pacient i a la seva família sobre l'ús d'analgèsics opioides en el DCNO

Grau	Recomanació
✓	Es recomana que la instauració del tractament amb un fàrmac opioide per al maneig del DCNO sigui una decisió compartida entre metge i pacient.
✓	És important informar el pacient sobre els objectius del tractament amb un fàrmac opioide.
✓	Es recomana transmetre al pacient que si no s'aconsegueix un efecte clínicament rellevant, si es produeixen efectes adversos importants o s'assoleix una millora global del seu estat es podria haver de suspendre el tractament.
✓	S'ha d'advertir el pacient que alguns dels efectes adversos que s'associen amb major freqüència a l'ús d'opioides són restrenyiment, nàusees, vòmits, marejos i somnolència.
✓	És recomanable informar el pacient i la seva família que el tractament amb opioides es pot associar a risc de sobredosi, dependència i síndrome d'abstinència.
✓	Ja que el tractament crònic amb fàrmacs opioides també es pot associar amb efectes adversos a llarg termini, com dèficits hormonals o disminució de la libido, entre d'altres, s'ha d'advertir el pacient i la seva família de la possibilitat que apareguin.
✓	És important explicar al pacient i a la seva família que ha de prendre la medicació tal com li ha estat indicat i que no interrompi de forma brusca el tractament.





11. Línies d'investigació futura

- Calen més estudis i de major qualitat per establir l'eficàcia i la seguretat dels opioïdes en el DCNO, tant nociceptiu com neuropàtic.
- Es necessiten ECA comparatius directes entre morfina i la resta d'opioïdes forts per avaluar l'eficàcia i la seguretat comparades i establir si existeix superioritat d'algun dels opioïdes enfront de la resta.
- Es requereixen ECA de major durada per establir l'eficàcia i la seguretat a llarg termini dels opioïdes en el maneig del DCNO.





12. Annexos

Annex 1

Declaració d'interessos del grup redactor i revisors externs

GRUP REDACTOR

Judith Aliberas Moragas, Arantxa Catalán Ramos, Laura Diego del Río, Mireia Espallargues Carreras, María-Dolors Estrada Sabadell, Àngels Hortelano García, Natalia López Pareja, **Marta Monroy Ruíz** han declarat absència de conflictes d'interès.

Elena Català Puigbó ha rebut finançament de Pzifer i Grunenthal per a l'assistència a Congressos i honoraris de Ferrer com a ponent. **Emili Gómez Casanovas** ha rebut finançament de Grunenthal per a l'assistència a Congressos. **Amèlia Troncoso Mariño** ha rebut finançament de Janssen per a l'assistència a Congressos.

REVISORS EXTERNES

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

M^a Concepción Celaya Lecea ha rebut finançament d'Esteve per a l'assistència a l'AULA FAP. **Ángel Oteo Álvaro** ha rebut honoraris per a una consultoria de Grüenthal GmbH i ajuda econòmica de Grüenthal Farma per al finançament d'una investigació. **Miguel Ángel Núñez Viejo** ha rebut finançament de Grüenthal per a l'assistència a reunions i congressos. **María Dolores Murillo Fernández** ha rebut finançament de Bayer per al desenvolupament d'un grup internacional d'anticoagulació IPACT. **Enrique Soler Company** ha rebut finançament de Janssen, MSD, Novartis i Gilead per a l'assistència a congressos i honoraris de Janssen com a ponent. **M^a Carmen Pablos Hernández** ha rebut honoraris de Sacyl com a ponente i finançament de Laboratorios Nestlé per a la contractació d'un becari per dur a terme una investigació.

Montserrat Pérez Encinas ha rebut finançament de Pfizer, Janssen i Amgen per a l'assistència a congressos i honoraris d'Amgen com a ponent. **Xavier Mas Garriga** ha rebut honoraris d'Esteve com a ponent. **Juana Sánchez Jiménez** ha rebut de Grüenthal Farma i Mundipharma finançament per a l'assistència a congressos i honoraris com a ponent. **Antonio Torres Villamor** ha rebut honoraris de Grüenthal i MSD com a ponent. **Juan Antonio Alberdi Viñas** ha rebut finançament de Medtronic, Prim, Stryker, Spinal Tech and Zimmer per a l'assistència a reunions i congressos. Ha

rebut finançament a través d'un programa específic de col·laboració de Medtronic i el Servicio de Neurocirugía del Hospital Miguel Servet de Saragossa per dotar de material, contractar personal, finançar la investigació i programes educatius o cursos per al servei. **Jordi Fiter Aresté** ha rebut finançament de MSD, Amgen, Lilly, Schering, Amiral/GSK per a l'assistència a reunions i congressos; ha rebut honoraris d'Amgen i GSK, com a ponent. **Remei Tell Busquets** ha rebut finançament de Grünenthal per a l'assistència a dos congressos. **Jesús Tornero Molina** ha rebut finançament de Mundipharma per l'assistència a cursos i finançament de programes educatius. **Concepción Pérez Hernández** ha rebut honoraris de Takeda, Mundipharma, Teva i Prostakan y Grunenthal com a ponent; i finançament de Mundipharma i de Prostakan y Grunenthal com a recerca clínica.

Annex 2

Nivells d'evidència i graus de recomanació de SIGN

Nivells d'evidència científica	
1++	Metanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaixos.
1+	Metanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb risc de biaixos.
1-	Metanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaixos.
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal.
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal.
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal.
3	Estudis no analítics, com informes de casos i sèries de casos.
4	Opinió d'experts.

Graus de recomanació	
A	Com a mínim una metanàlisi, una revisió sistemàtica o un assaig clínic classificat com 1++ i directament aplicable a la població diana de la guia; o un volum d'evidència científica compost per estudis classificats com 1+ i amb gran consistència entre ells.
B	Un volum d'evidència científica composta per estudis classificats com 2++, directament aplicable a la població diana de la guia i que demostren gran consistència entre ells, o evidència científica extrapolada des d'estudis classificats com 1++ o 1+.
C	Un volum d'evidència científica composta per estudis classificats com 2+, directament aplicables a la població diana de la guia i que demostren gran consistència entre ells, o evidència científica extrapolada des d'estudis classificats com 2++.
D	Evidència científica de nivell 3 o 4, o evidència científica extrapolada des d'estudis classificats com 2+.

Els estudis classificats com 1- i 2- no s'han d'utilitzar en el procés d'elaboració de recomanacions per l'alt potencial de biaix.

Pautes de bona pràctica

✓¹

Pràctica recomanada, basada en l'experiència clínica i el consens de l'equip redactor.

- (1) A vegades el grup redactor s'adona que existeix algun aspecte pràctic important sobre el qual es vol emfatitzar i per al qual no existeix, probablement, cap evidència científica que ho suporti. En general, aquests casos estan relacionats amb algun aspecte del tractament considerat bona pràctica. Aquests aspectes són valorats com a pautes de bona pràctica. Aquests missatges no són una alternativa a les recomanacions basades en l'evidència científica, sinó que s'han de considerar únicament quan no existeix una altra manera de destacar aquest aspecte.

13. Abreviacions

- μ , K y δ Receptors mu (μ), kappa (K) i delta (δ)
- ADT** Antidepressius tricíclics
- AEF** Asociación Española de Fisioterapeutas
- AINE** Antiinflamatori no esteroide
- AP** Atenció Primària
- 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 Crònic No Oncològic
- DDD** Dosis diàries definides
- DHD** Dosis diàries definides per 1.000 habitants i dia
- EE. UU** Estats Units
- EN** Escala numèrica
- FAECAP** Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria
- ICS** Institut Català de la Salut
- IMAO** Inhibidors de la monoamino oxidasa
- NICE** National Institute for Health and Care Excellence
- RAM** Reacció adversa al medicament
- 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. Bibliografia

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2004 [consultada 18 de juny de 2015]. Disponible a: <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 a Internet]. Madrid: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2006 [consultat: octubre de 2013]. Disponible a: www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf.
6. Diego L, Limón E. Tractament amb opioides per al maneig del dolor crònic no oncològic: 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, Thipphawong 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, Rajafofa 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 a: www.osikidetza.euskaldi.net/cevime. *EsKualdeko Farmakoterapi Informazioa*. 2011;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); EsKualdeko 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