

# Butlletí de Prevenició d'Errors de Medicació

de Catalunya

Vol. 14, núm.4 · oct- des 2016



Butlletí de  
Prevenició d'Errors  
de Medicació  
de Catalunya

- **Riscos associats a l'abús d'opioides**

## Riscos associats a l'abús d'opioides ■

**Elisa Arbonés i Antonio Montes**

Servei d'anestesiologia. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

### ■ Introducció

El dolor crònic és un problema de salut pública, l'abordatge del qual resulta prioritari per la seva prevalença elevada i la seva repercussió en la qualitat de vida dels pacients, ja que interfereix en la seva capacitat per desenvolupar activitats de la vida diària, familiar i laboral. Per aquest motiu l'abordatge del dolor és una línia prioritària de les polítiques sanitàries per millorar la salut de la població.

Els analgèsics opioides són un component fonamental del tractament del dolor agut, del dolor quirúrgic i del dolor crònic d'origen oncològic, però el seu paper en el dolor crònic no oncològic (DCNO) és més controvertit, sobretot pel que fa a la seva efectivitat i seguretat a llarg termini.

La comercialització el 1988 de la morfina oral d'alliberament sostingut va permetre millorar la gestió del dolor intens, fins llavors reservat a formes injectables o solucions orals de preparació o dispensació hospitalària. Posteriorment es van comercialitzar altres opioides febles com tramadol per al dolor moderat (1992) i fentanil transdèrmic per al dolor intens (1998) que, juntament amb l'elaboració de diverses guies de pràctica clínica, han contribuït a l'increment de dispensació

d'opioïdes en les últimes dècades, increment que no s'ha produït en la prescripció de morfina oral. Probablement la baixa prescripció de morfina oral està associada a la persistència de cert component de «morfinofòbia» que contrasta amb l'increment de prescripció d'opioïdes més potents com fentanil transdèrmic primer i, posteriorment, d'altres opioïdes forts per via oral (hidromorfona, oxicodona, oxicodona-naloxona, tapentadol) o transdèrmica (buprenorfina).

Entre el 1992 i el 2006 a Espanya es va multiplicar per dotze el consum d'opioïdes forts, principalment per l'augment en l'ús de fentanil transdèrmic.<sup>1</sup>

En l'última dècada l'ús d'opioïdes forts ha experimentat un augment notable, fet motivat per diversos factors com l'envelliment de la població, la facilitat d'accés al tractament respecte altres teràpies i les guies de pràctica clínica, en què es recomanava considerar l'ús d'opioïdes i evitar l'ús d'antiinflamatoris no esteroidals (AINE) en persones grans o d'edat avançada, per l'elevat risc cardiovascular i gastrointestinal d'aquests fàrmacs.<sup>2</sup>

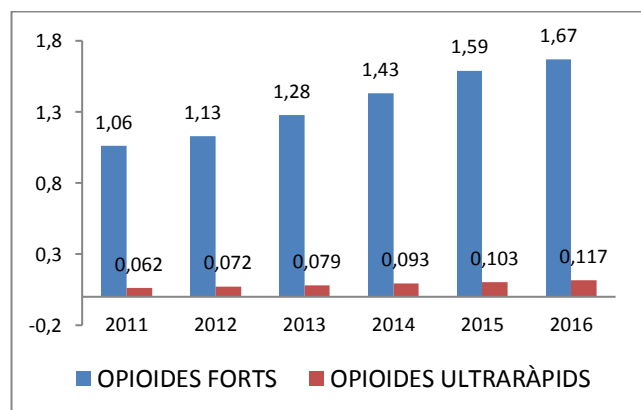
Dades recents dels Estats Units d'Amèrica (EUA) mostren que aproximadament un 3-4% de la població adulta rep prescripció crònica amb opioïdes forts. En aquest país l'augment ha derivat en un gran increment d'efectes adversos per diversos motius: errors de sobredosificació, confusions en la potència en el moment de canviar d'opioïdes, prescripció incorrecta de múltiples opioïdes o de diversos opioïdes en

diferents formulacions i/o vies d'administració (per exemple, oral, parenteral i transdèrmica), per no considerar les interaccions amb altres medicaments (sobretot amb benzodiazepines), per ús inadequat en pacients de risc (per exemple, pacients amb risc de depressió respiratòria o pacients d'edat avançada), i per conductes d'ús abusiu d'aquests fàrmacs. Tot això ha causat als EUA una situació d'alarma sanitària en relació amb l'ús dels opioïdes, fet que ha derivat en campanyes institucionals sanitàries per disminuir aquest problema, com la inclusió de noves guies per a la prescripció d'opioïdes en pacients amb dolor crònic, i això ha motivat iniciatives similars en països anglosaxons.<sup>3-4</sup>

Actualment, a Catalunya i Espanya la situació no és comparable a la descrita actualment als EUA, ja que hi ha dos elements que diferencien els dos entorns. En primer lloc, la informació de la que disposen els professionals del nostre sistema sanitari sobre les prescripcions d'opioïdes, a diferència del que succeeix en el sistema americà, en el qual un pacient pot rebre prescripcions de diferents especialistes i entre ells desconèixer les realitzades pels altres professionals (tret habitual en l'ús abusiu d'aquests productes); i, en segon lloc, per l'existència als EUA d'un «mercat negre» que afavoreix la utilització d'aquests fàrmacs amb finalitats purament addictives o recreatives i amb interessos econòmics, fet que actualment té una transcendència mínima en el nostre entorn.

Les dades sobre la prescripció d'opioides forts (morfina, fentanil, hidromorfona, meperidina, oxicodona ± combinacions, tapentadol i buprenorfina) a Catalunya, obtingudes de la Direcció de Farmàcia de la Regió Sanitària de Barcelona del Servei Català de la Salut, mostren un increment sostingut del percentatge d'usuaris, que passa del 0,89% el 2011 a l'1,37% el 2016, cosa que significa un augment del 54% en 6 anys. Aquest augment ha estat del 65% en el cas dels opioides d'acció ultraràpida (citrat de fentanil) en el període 2011-2015 (veure figura 1).

**Figura 1. Evolució dels percentatges de prescripció d'opioides forts i opioides ultraràpids en el període 2011-2015.**



Tal com s'ha comentat l'augment d'ús d'opioides es produeix inicialment en el dolor oncològic i en el dolor agut postquirúrgic i, posteriorment, en el DCNO, fonamentalment en pacients amb dolor musculoesquelètic i dolor lumbar. La prescripció d'opioides s'ha produït tant en les unitats de dolor com, sobretot, en l'àmbit de l'atenció primària i en especialitats que no els prescrivien prèviament. Actualment, l'ús d'opioides forts en

el DCNO és un tema controvertit pel que fa tant a seguretat com a eficàcia a llarg termini.

Tots aquests fets han propiciat l'aparició de diversos fenòmens preocupants: escàs seguiment en la titulació inicial, fenòmens d'hiperalgèsia o sensibilització quan s'administren a dosis altes i/o durant períodes prolongats i que impliquen una exacerbació del dolor per disminució progressiva dels llindars d'excitabilitat dels nociceptors, efectes secundaris a llarg termini sobre el sistema endocrí (hipogonadisme i insuficiència adrenal) o el sistema immunitari i, últimament, alertes de problemes d'ús abusiu de fàrmacs i addicció.

Aconseguir els objectius terapèutics i alhora controlar els efectes adversos dels opiàcids segueix sent difícil en la pràctica clínica. No hi ha prou evidència que permeti establir la superioritat d'un fàrmac respecte als altres, si bé el coneixement de les característiques de cada molècula i sobretot del pacient poden determinar l'elecció del fàrmac més adequat segons cada situació clínica.

A més, el seguiment de l'eficàcia dels opioides a llarg termini tant en dolor oncològic com no oncològic, fonamentalment musculoesquelètic, és limitat. Una revisió sistemàtica publicada el 2007 en pacients amb lumbàlgia conclou que els opioides s'utilitzen habitualment en dolor raquidi i poden ser eficaços a curt termini, però la seva eficàcia a llarg termini (més de 16 setmanes) no està clara i requereix una relació benefici-risc adequada, així com una avaluació regular de la

seva eficàcia i dels seus possibles efectes secundaris.<sup>5</sup>

En aquest sentit entre les recomanacions realitzades recentment per diferents institucions cal destacar les següents:

- S'ha de considerar la prescripció d'opioides només si els beneficis esperats tant en dolor com en funcionalitat superen els possibles riscos.
- Tant abans d'iniciar el tractament com al llarg del temps que duri s'han d'establir, de manera realista amb el pacient, els possibles beneficis i riscos.
- S'ha d'iniciar el tractament amb opioides amb les dosis mínimes efectives, evitant administrar dosis superiors a 90 mil·ligrams de morfina equivalent per dia.
- S'han de reavaluar els beneficis i riscos del tractament amb opioides entre 1 i 4 setmanes després d'haver iniciat el tractament i, posteriorment, cada tres mesos. Si en el seguiment els beneficis no superen els riscos, se n'ha de disminuir la dosi o interrompre el tractament gradualment. Es pot recordar la regla mnemotècnica de les 4 A (analgèsia, activitat, efectes adversos, conductes d'ús abusiu).
- Cal evitar la prescripció concomitant d'opioides i de benzodiazepines en la mesura del que sigui possible.

## ■ Risc d'abús a formulacions ultraràpides de fentanil

En l'última dècada, ha augmentat el consum d'opioides d'acció ultraràpida o fórmules

galèniques de fentanil (citrat de fentanil), fàrmacs caracteritzats per un inici d'acció ràpida i durada d'acció curta. La seva indicació és el dolor irruptiu o exacerbació transitòria del dolor que es produeix sobre una base de dolor persistent controlat per altres mitjans en pacients amb dolor oncològic. Les formulacions amb citrat de fentanil s'ajusten al perfil ideal de maneig del dolor irruptiu i s'administren a través de la mucosa oral (transmucosa oral, bucal o sublingual) o nasal. L'inici d'efecte és precoç, entre 5 i 10 minuts després de la seva administració i el temps de durada entre 2 i 4 hores. La taula 1 recull les presentacions de fentanil comercialitzades a Espanya per dolor irruptiu. El seu ús en DCNO es considera ús en indicació no autoritzat de medicaments (*off label*). En aquests casos el metge hauria de justificar la inexistència d'alternatives autoritzades i obtenir el consentiment del pacient després d'informar-lo sobre els riscos (Reial decret 1015/2009, de 19 de juny, que regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials). Per tant, els opioides d'acció ultraràpida els ha de prescriure en pacients oncològics amb dolor basal controlat preferentment amb opioides d'acció prolongada i que presentin crisi de dolor irruptiu. Aquest dolor irruptiu s'ha de diferenciar de l'efecte de final de dosi o d'un control insuficient del dolor basal (infradosificació) que s'ha de tractar amb increment de l'opioide de base.

En el nostre entorn hem detectat pacients que segueixen tractament amb opioides d'acció ultraràpida en DCNO i en ocasions sense un tractament correcte del dolor de base i, per tant, amb risc de desenvolupar conductes addictives. Diversos estudis incideixen sobre el risc d'addicció o de conductes d'ús abusiu de fàrmacs (per exemple, ús de medicaments no prescrits, sol·licitud de receptes anticipades, pèrdua de receptes).<sup>6-7</sup> En aquest sentit, països com els EUA i el Canadà han alertat d'un increment de casos d'abús i mal ús d'opioïdes.

En una anàlisi retrospectiva d'estudis controlats en la qual es valora eficàcia, tolerabilitat i seguretat d'un fentanil ràpid en el maneig de dolor irruptiu en pacients amb consum crònic d'opioïdes, es detecten un 11% de conductes d'ús abusiu i una associació significativa entre aquestes conductes i el fet de ser home i jove (<42 anys), i es conclou que fins i tot en l'entorn molt vigilat d'un estudi controlat es detecta un nombre elevat de conductes d'ús abusiu de fàrmacs.<sup>8</sup>

Una de les estratègies proposades per minimitzar el risc d'addicció o mal ús d'opioïdes és la prescripció de formulacions d'alliberament sostingut o de presentacions que no puguin patir manipulacions. Si bé no hi ha estudis que demostrin si hi ha diferències entre els opioïdes d'alliberament sostingut i els d'alliberament ultraràpid, s'ha de tenir en compte que aquests últims són de recent introducció, motiu pel qual falten dades actualitzades.

## ■ Detecció de conductes d'ús abusiu i risc d'addicció

L'eina principal per detectar pacients amb risc de conductes d'ús abusiu d'opioïdes és la història clínica adreçada a identificar antecedents previs d'ús de substàncies d'abús (opioïdes, alcohol, benzodiazepines, cocaïna, cànnabis i altres drogues) tant a escala personal com familiar. El consum d'alcohol, drogues i també la polimediació suggereixen risc de conductes inapropiades i, encara que no quedi ben establert quines conductes prediuen dependència, han d'alertar el clínic del risc. En aquests pacients no estan contraindicats els opioïdes, però se n'ha de fer un control estricte amb monitoratge periòdic i educació, prescripcions de curta durada amb titulació acurada de dosi i detecció precoç de signes de mal ús, contractes terapèutics que incloguin controls d'orina, i cal evitar prescripcions per diferents metges i la derivació a especialistes.

Hi ha qüestionaris de cribratge per identificar pacients amb conductes d'ús abusiu d'opioïdes que poden ser ajudes per completar l'entrevista clínica. A continuació en destaquem els més emprats:

- **COMM** (*Current Opioid Misuse Measure*). Qüestionari de 17 ítems dissenyat per identificar conductes d'ús abusiu en pacients amb dolor crònic en tractament amb opioïdes.
- **ORT** (*Opioid Risk Tool*). Es tracta d'un qüestionari utilitzat a atenció primària que permet avaluar el risc d'abús de psicofàrmacs.

Recull 5 ítems o dimensions: història familiar i personal en relació a l'abús de substàncies, edat, episodis d'abús sexual a la pre-adolescència i presència de trastorns psicològics. A major puntuació, major risc, i pot classificar-se en: 0-3 punts (baix risc), de 4-7 punts (risc moderat) i superior a 8 punts (alt risc). Aquest instrument proporciona una excel·lent discriminació entre pacients d'alt i baix risc i entre homes i dones, mostrant en les anàlisis realitzades una capacitat del 90,9% per predir abús de fàrmacs opioides.

- **SOAPP** (*Screeener and Opioids Assessment for Patients with Pain*), amb una forma sintetitzada i una altra extensa, validat per a la població hispana.

- Llista de conductes addictives o **ABC** (*Addiction Behaviors Checklist*). Qüestionari de 20 ítems dissenyat com a seguiment de comportaments d'addicció en pacients amb dolor crònic.

L'entrevista realitzada pel clínic i el qüestionari SOAPP en la seva forma extensa són els mètodes més efectius per predir quins pacients poden desenvolupar conductes d'ús abusiu d'opioïdes.

## ■ Conclusions

- Els opioïdes forts poden ser eficaços en DCNO, però s'han de combinar amb estratègies multimodals i no són els fàrmacs de primera opció.

- Els metges han de considerar la possibilitat d'iniciar el tractament amb opioïdes només després d'una avaluació acurada de les condicions mèdiques del pacient, confirmació de

diagnòstic i avaluació de la relació benefici-risc, i d'informar el pacient sobre els riscos dels medicaments receptats.

- S'ha de fer sempre un seguiment de l'eficàcia del tractament amb opioïdes, idealment entre 1 i 4 setmanes en iniciar el tractament i, posteriorment, cada tres mesos.

- En iniciar un tractament amb opioïdes en DCNO s'han de plantejar unes expectatives realistes (per exemple, alleugeriment del dolor d'un 30 a 50%), no efectuar escalades de dosi sense un seguiment estricte i no superar l'equivalent a 90 mil·ligrams de morfina al dia. En cas d'ineficàcia del tractament, se n'ha d'establir un pla progressiu de retirada.

- La prescripció de fentanil d'acció ultraràpida s'ha de realitzar en dolor irruptiu en pacients amb dolor oncològic controlat amb un opioïde de base. El tractament analgèsic amb opioïdes no s'ha de basar en la utilització de fentanil d'acció ultraràpida com a únic opioïde.

- S'han de considerar els factors de risc per al desenvolupament de conductes d'ús abusiu i de mal ús abans d'iniciar un tractament amb opioïdes.

- La història clínica és el mètode més eficaç per al cribratge de conductes d'ús abusiu d'opioïdes. Hi ha qüestionaris per completar el cribratge.

- Ens han d'alertar de mal ús: conductes amb escalades de dosi i incompliments terapèutics, peticions freqüents de renovació de prescripcions i de queixes demandant una prescripció més alta, resistència als canvis

d'opioide (rotació opioide), acaparament de dosis sense motiu o utilització de diverses «rutes mèdiques» per obtenir la prescripció, preocupació dels familiars davant de conductes inadequades, episodis de sobredosi, etc.

- Els pacients que tenen més risc de desenvolupar conductes d'ús abusiu no han de ser exclosos de ser tractats pel seu dolor irruptiu, però requereixen una vigilància estreta amb visites més freqüents, menys unitats per prescripció, derivació a especialistes amb experiència en el tema i establiment de «contractes terapèutics» en què s'indiquin els riscos i beneficis de la teràpia amb analgèsics opioides.

**Taula1. Fentanils d'acció ultraràpida comercialitzats a Espanya per a dolor irruptiu.**

Tipus de presentació farmacèutica	Nom comercial i dosi*
Comprimits bucal	Effentora® 100, 200, 400, 600 i 800 mcg
Comprimits sublinguals	Abstral® 100, 200, 300, 400, 600 i 800 mcg Avaric® 67, 133, 267, 400, 533 i 800 mcg
Comprimits transmucosa oral	Actiq® 200, 400, 600, 800, 1.200 i 1.600 mcg
Pel·lícula bucal	Breakyl® 200, 400, 600 i 800 mcg
Solució de polvorització nasal	Instanyl® 50, 100 i 200 mcg Pecfent® 100 i 400 mcg

\* Les diferents dosis no són intercanviables i s'han de valorar de manera individualitzada per a cada pacient.

Els analgèsics opioides tenen beneficis indubtables, però també són responsables de nombrosos efectes adversos prevenibles, per la qual cosa cal implementar pràctiques segures per minimitzar-los i evitar danys innecessaris als pacients. Els agents implicats, professionals i pacients o els seus cuidadors han de garantir un ús segur d'aquests medicaments incidint especialment en la formació i participació dels pacients i cuidadors en la manera d'utilitzar-los.

#### **Agraïments:**

A Lourdes Tamarit, Anna Comas i Corinne Zara.  
Direcció de Farmàcia - Regió Sanitària Barcelona.  
Servei Català de la Salut (CatSalut)

#### **■ Referències bibliogràfiques**

<sup>1</sup> Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. Utilización de opioides en España (1992-2006). Informe AEMPS. Disponible en línia a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf> [Consulta: desembre 2016].

<sup>2</sup> American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. J Am Geriatr Soc, 2009; 57(8):1331-46.

<sup>3</sup> Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain-United States, 2016. JAMA, 2016;315(15):1624-45.

<sup>4</sup> Safer Decisions Save Lives: Key Opioid Prescribing Messages for Community Practitioners. ISMP Canada Safety Bulletin, 2016;16(8):1-7.

<sup>5</sup> Martell BA et al. Systematic review: opioids treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. Ann Intern Med, 2007;146(2):116-27.

<sup>6</sup> Dart RC et al. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. N Engl J Med 2015; 372:241-8.

<sup>7</sup> Fischer B et al. Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: A review. Pain Physician 2012.

<sup>8</sup> Passik SD, Kirsh KL, Whitcomb L, Dickerson PK, Theobald DE. Pain Clinicians' rankings of aberrant drug-taking behaviors. J Pain Palliat Care Pharmacother, 2002;16(4):39-49.

©2011. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Directora: Neus Rams

Comitè editorial: Glòria Cereza, Laura Diego, Maria José Gaspar, Anna Jambriña, Marta Massanés, Glòria Oliva, Manel Rabanal i Laia Robert.

**Conflicte d'interessos.** Els membres del comitè editorial declaren que no hi ha cap conflicte d'interès relacionat amb els continguts d'aquesta publicació.

**Subscripcions.** Podeu formalitzar la vostra subscripció al butlletí per mitjà de l'adreça de correu electrònic [errorsmedicacio@gencat.cat](mailto:errorsmedicacio@gencat.cat), indicant-hi el vostre nom i cognoms, i l'adreça de correu electrònic on el vulgueu rebre.

ISSN 2013-3065

[www.errorsmedicacio.org](http://www.errorsmedicacio.org)  
<http://medicaments.gencat.cat>