

**REIAL ACADÈMIA DE FARMÀCIA DE CATALUNYA**  
**(RAFC)**



**LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA**

**Comisión Científica de la RAFC:**

- Dra. Montserrat Baiget
- Dra. Núria Casamitjana
- Dr. Julià Garcia Rafanell
- Dr. Santiago Grau
- Dr. Francesc Jané
- Dr. Francisco Javier Luque
- Dr. Jesús Llenas
- Dr. Jaume Piulats
- Dr. Tomàs Pumarola
- Dra. Montserrat Rivero
- Dr. Joan Sabater

**Presidente de la Comisión Científica:** Dr. Jaume Piulats

**Contacto:** secretaria@rafc.cat

Edita: Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya  
Carrer de l'Hospital, 56  
08001 Barcelona

Imprimeix: TIRO Y RETIRO

Dipòsit legal: B 22074-2020

# LAS RECOMENDACIONES DE LA ACADEMIA

## FÁRMACOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR: ENTRE LA OPIOFOBIA Y LA OPIOFILIA

### ¿QUE SABEMOS HOY EN DÍA DE ELLOS?

#### **Autores:**

- Dr. Antonio Montes<sup>1</sup>
- Dr. Jordi Pérez<sup>2</sup>
- Dra. Thais de Pando<sup>3</sup>
- Dra. Andrea Molina<sup>3</sup>
- Dr. Carlos Goicoechea<sup>4</sup>
- Dr. Cecilio Álamo<sup>5</sup>
- Dr. César Margarit<sup>6</sup>
- Dra. Ana M. Peiró<sup>6</sup>
- Dra. M. Isabel Martín<sup>7</sup>
- Dra. Nancy Paniagua<sup>7</sup>
- Dra. Elisa Arbonés<sup>1</sup>
- Dr. Fernando Dinamarca<sup>8</sup>
- Dra. Francina Fonseca<sup>8</sup>
- Dr. Magi Farré<sup>9</sup>
- Dra. Marta Torrens<sup>8</sup>
- Dra. Marta Ferrándiz<sup>10</sup>

#### **Coordinador**

- Dr. Antonio Montes

<sup>1</sup> Unidad del Dolor. Hospital del Mar. Barcelona.

<sup>2</sup> Cancer Pain Clinic. McGill University Health Centre, MUHC. Montreal. Quebec. Canada.

<sup>3</sup> Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut. Barcelona.

<sup>4</sup> Departamento CC Básicas de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

<sup>5</sup> Departamento Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Madrid.

<sup>6</sup> Unidad del Dolor. Departament de Salut de Alicante. Hospital General de Alicante. Grupo de Neurofarmacología del Dolor (NED). Instituto de Salud e Investigación Biomédica de Alicante (ISABIAL). Alicante.

<sup>7</sup> Departamento de Farmacología. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid.

<sup>8</sup> Instituto de Neuropsiquiatría i Addiccions. Hospital del Mar de Barcelona. IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) Barcelona.

<sup>9</sup> Universitat Autònoma de Barcelona. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. (IGTP). Badalona.

<sup>10</sup> Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

## **Comissió Científica de l'Acadèmia de Farmàcia de Catalunya.**

Els objectius fonamentals de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) són la divulgació del coneixement científic i l'assessorament a autoritats i professionals sobre els aspectes farmacològics i sanitaris que li són propis. Per assolir el primer objectiu, les set seccions de l'Acadèmia organitzen activitats científiques que configuren un ampli programa anual de conferències i taules rodones sobre temes d'actualitat. Per altra banda, el paper assessor de l'entitat es canalitza a través del treball de la Comissió Científica, que decideix quins són els temes sobre els quals cal un posicionament de la RAFC per tal que autoritats, professionals i particulars tinguin a mà una opinió professional i independent sobre qüestions que considera prioritàries en l'àmbit farmacèutic de la salut pública. L'assessorament de la RAFC es publica regularment mitjançant informes sota el títol genèric de "Recomanacions de l'Acadèmia".

En aquesta ocasió, l'informe que teniu a les mans vol expressar el criteri de l'Acadèmia sobre un afer de gran importància : la correcta utilització dels fàrmacs opioïdes en el tractament del dolor. Aquest estudi és el resultat del treball d'un comitè d'experts, sota la coordinació del Dr. Antonio Montes, responsable de la Unitat de Dolor de l'Hospital del Mar de Barcelona.

Normalment, la col·lecció de monografies que anomenem " Les Recomanacions de l'Acadèmia" han estat publicades en castellà i català en un mateix volum. Enguany, la situació econòmica del país, a causa de la pandèmia induïda per la SARS-Cov2, ha influït molt significativament en l'economia de la nostra institució i ens ha obligat a reduir els costos de publicació, per això, publiquem en primer lloc el treball en castellà, i més tard, confiem en poder-ho fer en català, quan es normalitzi la situació econòmica.

Los objetivos fundamentales de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya (RAFC) son: la divulgación del conocimiento científico y el asesoramiento a las autoridades y profesionales en los aspectos farmacológicos y sanitarios que le son propios. El primer objetivo se realiza mediante las actividades científicas organizadas por las siete secciones de la Academia, actividades que quedan reflejadas en un amplio programa anual de conferencias y mesas redondas sobre temas científicos de actualidad. Por su parte, el papel asesor de la Academia se canaliza a través del trabajo de la Comisión Científica, comisión que decide que tema exige un posicionamiento de la RAFC, a fin de que autoridades, profesionales y público dispongan de una opinión profesional e independiente sobre una temática que considera prioritaria en el ámbito farmacéutico de la salud pública. El asesoramiento de la RAFC queda reflejado en los informes que, bajo el título genérico de “Recomendaciones de la Academia”, publica regularmente.

En esta ocasión, el informe que tiene en sus manos desea transmitir la opinión de la Academia sobre un tema de gran importancia: la correcta utilización de los fármacos opioides en el tratamiento del dolor. Este estudio es el resultado del trabajo de un comité de expertos, bajo la coordinación del Dr. Antonio Montes, responsable de la Unidad de Dolor del Hospital del Mar de Barcelona.

Normalmente, la colección de monografías que denominamos “Las Recomendaciones de la Academia” ha estado publicada en castellano y catalán en un mismo volumen. Actualmente, la situación económica del país, a causa de la pandemia inducida por el SARS-Cov2, ha influido muy significativamente en la economía de nuestra institución y nos ha obligado a reducir los costos de publicación, por ello, publicamos en primer lugar el trabajo en castellano, y más tarde, confiamos en poder hacerlo en catalán, cuando se normalice la situación económica.



## Índice

<b>Recomendaciones .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Introducción al problema .....</b>	<b>17</b>
<b>2. La epidemia de opioides en USA: un problema poliédrico.....</b>	<b>21</b>
<b>3. Evolución en la dispensación de opioides en Catalunya y España .....</b>	<b>51</b>
<b>4. Status Quo del sistema opioide endógeno.....</b>	<b>67</b>
<b>5. Fármacos opiáceos: en qué se diferencian.....</b>	<b>93</b>
<b>6. Opiáceos y genética .....</b>	<b>139</b>
<b>7. Nuevas líneas de investigación en opioides.....</b>	<b>159</b>
<b>8. Evidencias en el uso racional de opioides .....</b>	<b>183</b>
<b>9. Riesgo de adicción por opioides en el tratamiento del dolor ..</b>	<b>219</b>
<b>10. Guías y recomendaciones en el uso de opioides en dolor .....</b>	<b>255</b>





**FÁRMACOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO  
DEL DOLOR: ENTRE LA OPIOFOBIA  
Y LA OPIOFILIA  
¿QUE SABEMOS HOY EN DÍA DE ELLOS?**



## RECOMENDACIONES

1. Los analgésicos opioides tienen beneficios indudables, pero también son responsables de numerosos efectos adversos prevenibles, por lo que es necesario implementar prácticas seguras para minimizarlos y evitar daños innecesarios a los pacientes. Los agentes implicados, profesionales y pacientes o sus cuidadores, deben garantizar un uso seguro de estos medicamentos incidiendo especialmente en la formación y participación de los pacientes y cuidadores en la manera de utilizarlos.
2. La falta de formación sobre los opioides no es eximente para practicar una medicina en dónde se equilibre la necesidad ética de ayudar al paciente con dolor, con la rigurosidad científica que garantice eficacia y seguridad.
3. El funcionamiento del sistema opioide endógeno aun no es del todo conocido, pero se sabe que es muy complejo, con múltiples funciones y que interacciona con otros sistemas endógenos.
4. No todos los opioides son iguales. La selección del opioide ha de ser individualizada en función de la molécula, dosis y vía de administración, y según las características del paciente y su dolor.
5. Parte de la variabilidad en la respuesta de los individuos frente a los estímulos nociceptivos y a las terapias analgésicas se debe a diferencias genéticas, por este motivo se han de implementar biomarcadores farmacogenéticos que puedan ayudar en la práctica diaria a tomar decisiones sobre los tratamientos con opioides más adecuados.
6. La complejidad del sistema opioide endógeno determina que existan muchas líneas de investigación, todas ellas con el objetivo de mantener el efecto analgésico reduciendo al máximo los efectos indeseables.

7. Los opioides fuertes pueden ser eficaces para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, pero no son los fármacos de primera elección, sino que han de reservarse para cuando el resto de las terapias farmacológicas e intervencionistas hayan fracasado.
8. Los médicos deben considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento con opioides sólo después de una evaluación cuidadosa de las condiciones médicas del paciente, confirmación de diagnóstico y tras informarle sobre los riesgos de los medicamentos recetados.
9. Se debe realizar siempre un seguimiento de la eficacia del tratamiento con opioides, idealmente entre 1 y 4 semanas tras iniciar el tratamiento y, posteriormente, al menos cada tres meses.
10. Al iniciar un tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico, deben plantearse al paciente unas expectativas realistas (por ejemplo, alivio del dolor y/o de la funcionalidad de un 30%), no efectuar escaladas de dosis sin un seguimiento estricto y no superar el equivalente a 90 miligramos de morfina al día. En caso de no alcanzar estos objetivos se establecerá un plan progresivo de retirada.
11. Si se debe suspender el tratamiento, se hará disminuyendo la dosis un 25% en cada visita, o bien semanalmente un 10% de la dosis total administrada.
12. Los pacientes que precisen dosis diarias superiores a 90 miligramos de morfina equivalente se recomiendan que sean derivados a una Unidad del Dolor.
13. La adicción es un fenómeno complejo producto de la interacción de diversos factores: propios del individuo, sociales y del ambiente, y de las características farmacológicas propias de la sustancia.

14. En los pacientes que desarrollan un trastorno por consumo de opioides existe mayor prevalencia de psicopatología, en especial de trastornos de personalidad, déficit de atención, depresión y/o ansiedad.
15. Se deben considerar los factores de riesgo para el desarrollo de conductas de uso abusivo y de mal uso antes de iniciar un tratamiento con opioides. Si bien la historia clínica es el método más eficaz para el cribado de conductas de uso abusivo de opioides, hay cuestionarios para completar el cribado.
16. Cuando se sospecha de la existencia de un trastorno por consumo de opioides se ha de realizar un seguimiento más estrecho del paciente, disminuyendo el intervalo entre las visitas y limitando la disponibilidad de medicamento entre cada control. Si se confirma el comportamiento adictivo, se ha de realizar una consulta a expertos en adicciones, en coordinación con las Unidades del Dolor, para optimizar el manejo de estos pacientes.
17. La prescripción de fentanilo de acción ultrarrápida debe realizarse en dolor irruptivo en pacientes con dolor oncológico controlado con un opioide de base. El tratamiento analgésico con opioides no debe basarse en la utilización de fentanilo de acción ultrarrápida como único opioide. No está contemplada la indicación de estos fármacos en dolor no oncológico y por tanto debe evitarse su prescripción, y en caso de realizarse debe contemplarse como un uso compasivo haciendo constar el riesgo de adicción.
18. Se ha de evitar, en la medida de lo posible, la administración conjunta de opioides con benzodiacepinas y/o gabapentinoides.
19. La crisis de los opioides en USA y Canadá se ha desarrollado por la contribución de las empresas farmacéuticas, el papel de la comunidad médica, la implicación del narcotráfico y con la aportación de los hábitos de la sociedad estadounidense.

20. La organización del Sistema Nacional de Salud, y en especial la receta electrónica son los mejores sistemas para una adecuada atención a los pacientes y para controlar el uso inadecuado de los opioides.
21. Se ha de fomentar la coordinación entre la asistencia primaria y la especializada en la atención de pacientes en tratamiento con opioides para el dolor crónico no oncológico.

## **CAPÍTULOS**





# 1. INTRODUCCIÓN AL PROBLEMA

**Dr. Antonio Montes Pérez**

Los opioides han sido utilizados para el tratamiento del dolor desde hace más de 3000 años, siendo el “sistema opioide endógeno” uno de los sistemas de modulación de los estímulos nociceptivos más potentes de los que dispone el ser humano. Sin embargo, a lo largo de la historia los opioides naturales han sido utilizados también con fines recreativos y religiosos, lo que ha influido en que su ámbito de aplicación en el dolor ha sufrido numerosos vaivenes en el tiempo e incluso según áreas culturales y geográficas. Desde hace 20 años, y en especial durante la última década, en Estados Unidos y Canadá, se ha desarrollado la denominada “epidemia o crisis de opioides”, con importantes repercusiones asistenciales que van más allá de la mortalidad causada por la misma, algunas de las cuales son saber si esta situación es un preludio de lo que puede ocurrir en otras partes del mundo, como Catalunya y España.

El objetivo de este trabajo de la Academia es dar una información exhaustiva y actualizada sobre el sistema opioide endógeno y las características diferenciales de los opioides de que disponemos en la actualidad, y de los que están por llegar, y sobre todo, tener los conocimientos suficientes para poder saber cuándo, cuales, en qué pacientes y como pautarlos.

En el primer capítulo el Dr. Jordi Pérez, con la perspectiva que le da su trabajo en Montreal desde hace casi una década en el ámbito del dolor, reflexiona sobre los numerosos factores que desencadenaron la denominada “epidemia de opioides” en Estados Unidos y algunos otros países como Canadá. Desgrana, de forma concisa y clara, la contribución de las empresas farmacéuticas, el papel de la comunidad médica, la implicación del narcotráfico en su más amplia acepción, y la aportación de los hábitos de la sociedad estadounidense a esta compleja y preocupante situación. También expone todas las medidas que se han implementado

para revertir este problema, y el impacto de estas en el tratamiento de los pacientes con dolor, muchas veces positivo, pero en ocasiones negativo, teniendo además en cuenta su repercusión más allá de Estados Unidos y Canadá.

Las Dras. Thais de Pando y Andrea Molina, muestran datos, algunos de ellos inéditos hasta el momento, sobre la evolución en la prescripción de opioides tanto a nivel de Catalunya como de España en los últimos siete años. Se analizan las diferentes moléculas y presentaciones existentes en el mercado, las características de la población en que se administran estos fármacos y los diagnósticos asociados a estas prescripciones. Destacan algunos aspectos más relacionados con la seguridad, como la utilización conjunta de opioides y benzodiazepinas y/o gabapentinoides, la prescripción de dosis altas, o la utilización de fentanilos ultrarrápidos fuera de criterios de indicación.

En el siguiente capítulo el Dr. Carlos Goicoechea realiza una imprescindible puesta al día sobre los conocimientos actuales del denominado “sistema opioide endógeno”: tipos y localización de los péptidos opioides, y sobre los diferentes receptores, la forma correcta de denominarlos y qué sabemos actualmente sobre su funcionamiento. También nos introduce en los aspectos de la genética y de la epigenética en este campo. Pero aún existen numerosas lagunas de conocimiento que precisan rellenarse, para poder utilizar de la forma más eficiente el que es, probablemente, el sistema de modulación de los estímulos nociceptivos más potente del que disponemos.

Con frecuencia, y de forma “simplista”, se considera a todos los fármacos opioides como un grupo similar con escasas diferencias entre ellos, basando su elección para un paciente o situación determinada, en un hábito aprendido o adquirido, fruto tanto de las presiones comerciales como de las autoridades reguladoras, evidentemente por motivos muy diferentes. El Dr. Cecilio Álamo muestra de forma clara las múltiples diferencias existentes entre los distintos opioides. Introduce conceptos tan atrayentes como la “promiscuidad receptoral”, la “infidelidad de algunos opioides”, el “splicing”, los “receptores diméricos” o el “sesgo de ligando”. Todo ello justifica y da una base científica para utilizar los opioides de una forma más lógica y personalizada, en función de las características de los mismos y de los pacientes.

Tras la presentación de los resultados del “Proyecto Genoma Humano” en el año 2003 se crearon numerosas expectativas para entender, en función de las diferencias genéticas, la variabilidad en la respuesta de los individuos frente a los estímulos nociceptivos y a las terapias analgésicas. Los Drs. Cesar Margarit y Ana María Peiró, forman parte de uno de los principales grupos nacionales que llevan años estudiando el papel de la genética en el dolor y específicamente en el tratamiento con opioides. En su capítulo explican, de forma clara, las principales líneas de investigación, algunos de los hallazgos más relevantes, y proponen la implementación de biomarcadores farmacogenéticos que puedan ayudar en la práctica diaria a tomar decisiones sobre los tratamientos analgésicos más adecuados en las personas con dolor.

Como se ha comentado previamente, aún existen muchos aspectos no bien conocidos sobre el sistema opioide endógeno, por lo que existen numerosas líneas de investigación en marcha, casi todas ellas con el objetivo de mantener el efecto analgésico y disminuir al máximo los efectos indeseables. Las Dras. María Isabel Martín y Nancy Paniagua realizan una revisión de las mismas, centradas en las siguientes áreas: agonistas de receptores truncados, ligandos sesgados, agonistas de receptores alostéricos, nuevos agonistas opioides, ligandos opioides con efectos periféricos y heterodímeros de los receptores opioides.

Uno de los aspectos más relacionados con la “epidemia de opioides” en USA y Canadá es el posible desarrollo de adicción en el curso de un manejo inicialmente terapéutico para el tratamiento del dolor. Los Drs. Fernando Dinamarca, Francina Fonseca, Magi Farré y Marta Torrens, nos explican los circuitos implicados en la adicción y las etapas en que esta se desarrolla, así como los nuevos criterios para el diagnóstico del “Trastorno por consumo de opiáceos”. El riesgo de adicción es el resultado de la interacción entre factores propios del individuo, sociales/ambientales y las características farmacológicas del opioide. En este sentido es de gran importancia cómo poder identificar a los pacientes de riesgo para evitar la aparición del problema. Finalmente se muestran las estrategias terapéuticas en la adicción a opioides: tratamientos orientados a la abstinencia, y las terapias de sustitución de opioides, sin olvidar la importancia de las intervenciones psicosociales y el adecuado tratamiento del dolor en estos pacientes que son mucho más vulnerables.

A continuación, la Dra. Elisa Arbonés analiza desde un punto de vista eminentemente práctico, la utilidad de los opioides en el tratamiento del dolor crónico oncológico, y los efectos considerados no deseables por su uso habitual: síndrome de disfunción intestinal, alteraciones cardiovasculares y endocrinológicas, efectos sobre el sistema nervioso central y periférico, depresión respiratoria y posibles efectos inmunológicos. Posteriormente establece unas normas generales para la selección adecuada de los pacientes, de qué forma realizar el seguimiento de la eficacia y de los posibles efectos secundarios del tratamiento, y cuando y de qué forma interrumpirlo si fuese necesario.

En el último capítulo, la Dra. Marta Ferrándiz realiza una exhaustiva recopilación de todas las guías y recomendaciones sobre el uso de opioides en el tratamiento del dolor publicadas en la última década. La mayoría de ellas están especialmente enfocadas al dolor crónico no oncológico, pero también las hay sobre el dolor oncológico, el dolor agudo y el dolor crónico en general. El ámbito de las mismas es amplio, pues las hay a nivel europeo, pero sobre todo son de tipo nacional (USA, Canadá, España, Reino Unido, Korea), de Catalunya y de algunas de instituciones hospitalarias locales. Su lectura detenida permite a los profesionales responsables de la prescripción de opioides tener una visión amplia y exhaustiva de todos los matices que han de guiar el tratamiento personalizado con opioides de los pacientes con dolor.

Los efectos de esta crisis han cambiado el panorama de la práctica de la medicina en el tratamiento del dolor, con un nuevo movimiento del péndulo de la opiofilia a la opiofobia, pudiendo dejar en riesgo de sufrir un dolor intenso e incapacitante a pacientes en los que los opioides si pudieran estar indicados.

## **2. LA EPIDEMIA DE OPIOIDES EN USA: UN PROBLEMA POLIÉDRICO**

**Dr. Jordi Pérez**

### **Índice del capítulo:**

1. Introducción
2. Las cifras de la crisis y algunos factores implicados
3. Papel de la comunidad médica
4. Papel de las empresas farmacéuticas
5. Papel del narcotráfico
6. Papel de la sociedad norteamericana
7. Consecuencias positivas de la crisis
8. Consecuencias negativas de la crisis
9. La crisis en otros países
10. Conclusiones
11. Referencias bibliográficas

### **1. Introducción**

Se entiende por crisis de opioides, el aumento significativo de la morbilidad asociado al consumo médico o recreativo de sustancias de la familia de los opioides ya sean de prescripción médica o de síntesis y/o comercialización ilícita. Esta crisis de opioides se inició en la década de los 90 y desde entonces se ha cobrado la vida de más de 800 mil personas en los Estados Unidos (EEUU) y en Canadá. Al respecto de esta crisis, se ha escrito mucho sobre los factores desencadenantes y las consecuencias personales, sociales y económicas que ha comportado. En el presente capítulo se analizan los datos disponibles de mortalidad y los factores que se han visto asociados a ésta.

Para proporcionar un contexto histórico, cabe remontarse a la antigüedad. Los opioides naturales se han utilizado desde hace siglos con fines medicinales para el alivio del dolor y otros síntomas, pero también sus propiedades psicotrópicas han servido con fines religiosos y recreativos.

Es bien conocido que el consumo de opioides lleva al desarrollo de fenómenos de tolerancia que son fácilmente explicables por cambios conformacionales en el receptor opioide. El resultado de desarrollar tolerancia es la necesidad de aumentar la dosis para conseguir los mismos efectos terapéuticos. Los pacientes que tratan su dolor con opioides pueden desarrollar también dependencia que es un fenómeno prácticamente inevitable y que implica el desarrollo de síntomas de abstinencia cuando los niveles plasmáticos de fármaco opioide sean demasiado bajos. La dependencia física es claramente distinta del concepto adicción, el hecho que un paciente se encuentre mal con síntomas de abstinencia solo significa que sus receptores opioides necesitan ser ocupados de nuevo por el fármaco utilizado. Los pacientes y la población general, a menudo confunden la dependencia con la adicción. El uso del término drogodependencia para referirse a pacientes consumidores de sustancias tóxicas explica esta confusión.

El mal uso o abuso de opioides se observa cuando el paciente al que se le recetan opioides presenta conductas de consumo del fármaco desviadas de las indicaciones de su facultativo. Actitudes como tomar más dosis de las prescritas, usar el fármaco para aliviar un síntoma que no es el dolor como por ejemplo la ansiedad o el insomnio son ejemplos de uso aberrante. Finalmente, la adicción a los opioides es un diagnóstico claramente definido por criterios psiquiátricos en el que el paciente presenta una conducta aberrante dirigida a conseguir y consumir el producto aún a riesgo de afectar su salud y su bienestar personal, laboral o social.

Esta crisis de opioides ha afectado a dos poblaciones diferentes, por un lado, a los pacientes que consumen opioides como parte de un tratamiento de una enfermedad que provoca dolor de moderado a severo sea cual sea su origen y pronóstico. Por otro lado, y de forma mucho más mayoritaria, esta crisis ha golpeado de forma importante a los pacientes diagnosticados de trastorno por abuso de opioides.

El tratamiento con opioides o su consumo recreativo, comporta un riesgo para el sujeto relacionado con sus efectos secundarios que pueden

ser menores, como el estreñimiento, o mayores y potencialmente letales como la depresión respiratoria. El riesgo de desarrollar una adicción a los opioides en un paciente que recibe tratamiento opioide para tratar el dolor es bajo y se calcula que es alrededor del 10% sin embargo, este riesgo cambia sustancialmente según sean los antecedentes del paciente. Gracias a cuestionarios sencillos se puede categorizar el riesgo que un paciente presenta de desarrollar conductas anómalas relacionadas con el consumo de opioides en un grado elevado (cerca del 80%), moderado o de bajo riesgo (menor del 10%).

En la crisis de opioides que afecta a Norteamérica y que se describirá en este capítulo, se han visto implicadas varias poblaciones de pacientes. Los agentes químicos que la han causado han sido tanto fármacos disponibles en farmacia como también productos ilegales por lo que la situación es compleja y multifactorial. Las compañías farmacéuticas, médicos prescriptores, sociedades científicas y entidades gubernamentales han jugado también un papel importante en esta crisis, convirtiéndola verdaderamente en un problema poliédrico difícil de desentrañar. A continuación, se proporciona una descripción de cada uno de estos factores por separado.

## **2. Las cifras de la crisis y algunos factores implicados**

La crisis de los opioides de los EEUU se inició cerca de la década de los 90 y todavía hoy en día, continúa provocando numerosas muertes a diario, se calcula que una media de alrededor de 130 personas muere cada día por sobredosis de opioides. Para poner en contexto los números de esta tragedia, entre 2013 y 2017, más de 63 mil casos de muerte por sobredosis de opioides se reportaron en los EEUU <sup>(1)</sup> superando así el número de víctimas en la guerra de Vietnam o los fallecidos por SIDA en ese país (Figura 1).

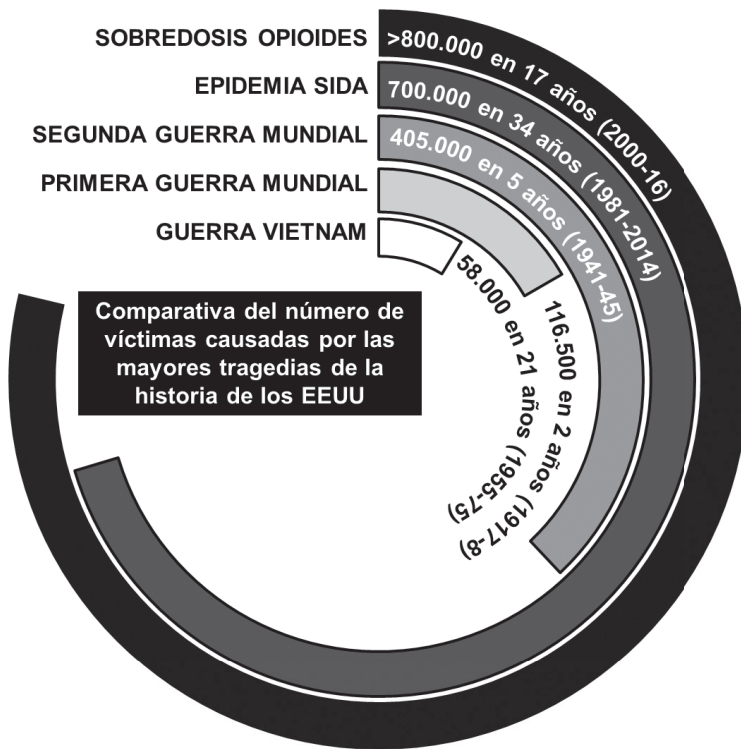


Figura 1. Comparación del número de víctimas causadas en diferentes episodios de la historia de los EEUU. Fuente: Departamento de veteranos de los EEUU, New York Times y Center for Disease Control and Prevention (CDC).

Para entender la crisis de opioides en Norteamérica hay que remontarse a varios siglos atrás ya que el consumo recreativo de estas sustancias con efectos sobre la sociedad no se circunscribe a las últimas décadas, sino que en Norteamérica ya han sufrido antes lo que ahora llamamos una crisis de opioides (Figura 2).



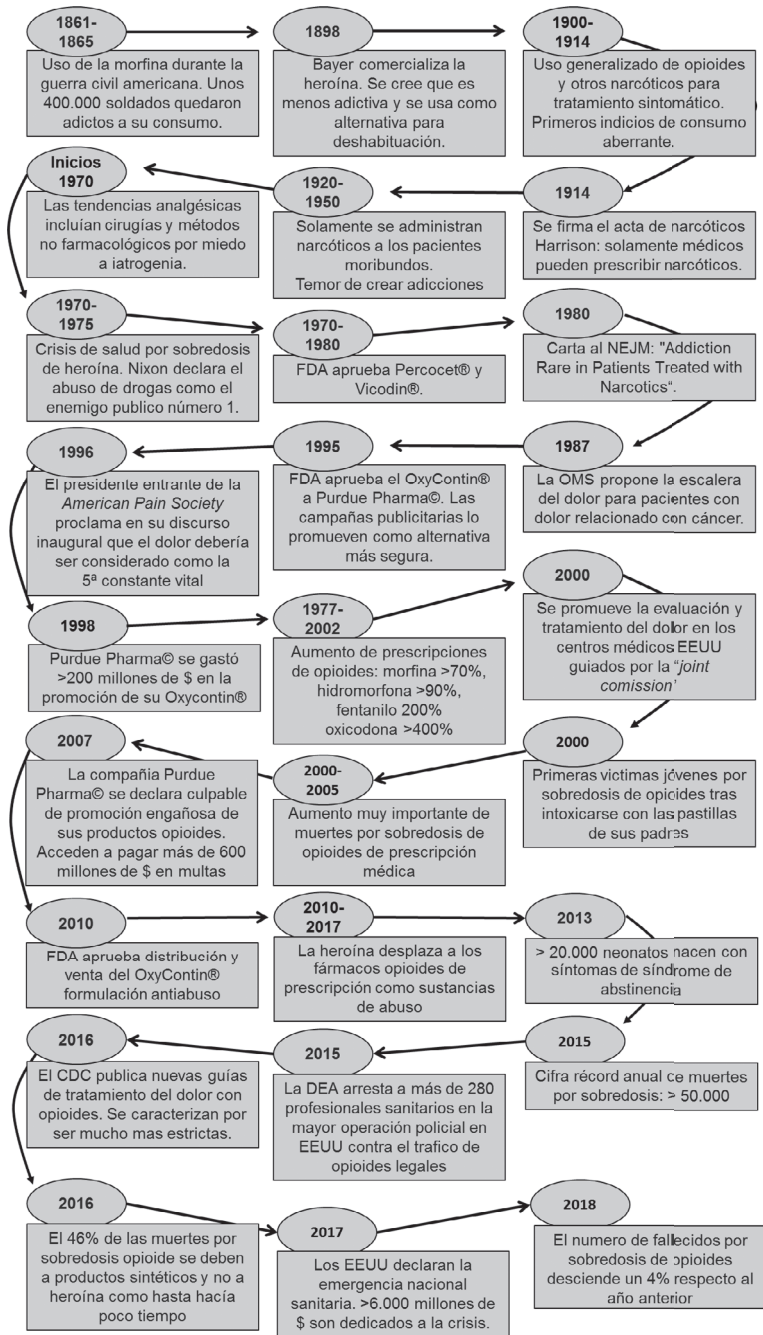


Figura 2. Descripción histórica de las tres diferentes crisis de opioides que se han descrito en los EEUU.

El inicio de la actual crisis data de principios de la década de los 90. Un primer aumento de muertes por sobredosis de opioides se ha explicado por el consumo de productos opioides farmacéuticos de formulación oral, y particularmente relacionado con la oxycodona de uso prolongado. Por razones explicadas más adelante, en los inicios de los 90, el número de prescripciones de opioides aumentó cada año 2 o 3 millones respecto al año anterior y en 1995 este aumento fue de 8 millones de prescripciones de opioides respecto al año anterior. Tras una exitosa campaña publicitaria de la compañía farmacéutica Purdue en el 1998, el aumento de prescripciones llegó a los 11 millones anuales.

La segunda oleada de muertes se inició en el 2010 y se debió principalmente al abuso de heroína. En agosto del 2010, la compañía Purdue introdujo en el mercado una nueva formulación de su fármaco *OxyContin*<sup>®</sup>, el cual se había convertido en el fármaco de abuso más popular en los EEUU. Esta nueva formulación conseguía que la píldora no pudiera ser disuelta para ser inyectada o machacada para su uso inhalado.<sup>(2)</sup> Este cambio de formulación, entre otras razones, explica el cambio de perfil de uso del adicto a opioides desde la oxycodona farmacéutica y otros productos de prescripción médica a la heroína de venta de calle.

La tercera parte de esta crisis se remonta al 2013 y todavía perdura. Esta tercera fase se relaciona con muertes por sobredosis de opioides sintéticos como el fentanilo ilegal, que a menudo contamina la heroína o la cocaína vendida en la calle provocando sobredosis involuntaria al utilizar productos de mayor potencia que la esperada (Figura 3).

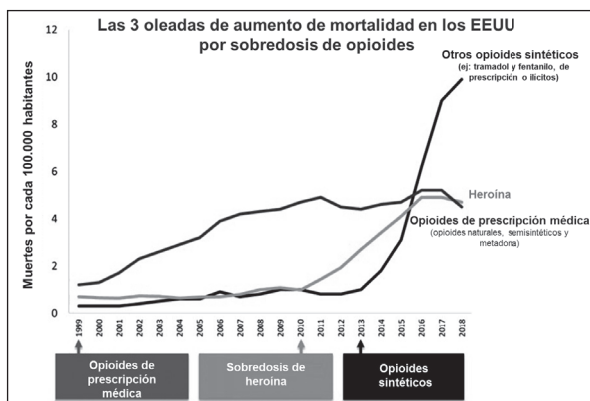


Figura 3. Sustancias opioides relacionadas con las muertes por sobredosis. Fuente: National Vital Statistics System Mortality File.

La última fase de esta crisis empieza a verse en la actualidad con unos resultados que resultan esperanzadores. Comparado con el 2017, en el 2018 el número de casos de muertes por sobredosis de opioides descendió un 4.6% mostrando que los drásticos cambios implementados posiblemente han empezado a tener impacto positivo.

### **3. Papel de la comunidad médica**

En los años anteriores a la crisis, la actitud generalizada de los médicos tendía hacia la opiofobia. Este concepto se define como la aversión o miedo a prescribir opioides con fines analgésicos por temor a los efectos secundarios o complicaciones que puedan causar ya sean, por ejemplo, muerte por depresión respiratoria o desarrollo de adicción. Esta opiofobia era, parcialmente, una consecuencia de la crisis de muertes por sobredosis de heroína que desoló los EEUU en la década de los 70 que imbuyó un temor exagerado a usar ciertos agentes farmacológicos. En los años “duros” de la opiofobia, el tratamiento del dolor de los pacientes con patologías agudas o crónicas de cualquier origen incluso oncológico o pediátrico era claramente sub-óptimo y como alternativas preferidas, las opciones quirúrgicas neuroablativas tomaron preponderancia.

Durante las dos siguientes décadas, avances en el conocimiento de las vías de transmisión del dolor, de las consecuencias físicas, psicológicas y éticas de la oligoanalgesia (tratamiento inadecuado del dolor) y el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas, avivaron el interés por el campo de la medicina del dolor. Como ejemplo importante del cambio de mentalidad, en 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un nuevo abordaje para el dolor de origen oncológico. La conocida como escalera analgésica de la OMS proponía el uso de opioides cuando la severidad del dolor lo justificara si agentes menos efectivos como el paracetamol o los antiinflamatorios no habían demostrado resultado. Adicionalmente, en la década del 2000, se retiró del mercado por su toxicidad cardiovascular el rofecoxib, un analgésico inflamatorio no esteroideo inhibidor de la COX<sub>2</sub>. Esta retirada, junto con la percepción generalizada de que el paracetamol pudiera tener efectos tóxicos también, llevo a considerar a los opioides posible mejor opción analgésica.

Desde la profesión médica, conceptos como que es inhumano no tratar

el dolor de forma efectiva o que la adicción es rara en pacientes tratados con narcóticos<sup>(3)</sup> fueron propuestos por especialistas reputados en el campo del dolor<sup>(4)</sup> y posiblemente instigaron a una sobre prescripción de opioides.

En noviembre de 1996, durante su discurso como presidente entrante de la Sociedad Americana del Dolor, el Dr. James Campbell propuso el concepto de la evaluación del dolor como una quinta constante vital (*Pain, as the fifth vital sign*). Este concepto proponía añadir la evaluación del dolor en todo paciente, pero más importante que la evaluación, proponía que si este dolor era severo había que tratarlo.

En 2000, la comisión conjunta ("*joint commission*" es una ONG encargada de la acreditación de los centros médicos y de establecer los estándares de seguridad para los pacientes y mejora de la calidad del cuidado sanitario en los EEUU) propuso un documento/libro describiendo el estándar de tratamiento del dolor para los centros sanitarios. En este libro, patrocinado por la compañía Purdue Pharma<sup>®</sup>, productora y distribuidora de oxicodona y otros opioides, se alentaba a los profesionales sanitarios a evaluar la severidad del dolor de todos sus pacientes en cada visita. Así mismo, se citaban artículos donde se citaba que "no hay evidencia de desarrollo de adicción en pacientes que toman opioides para el control del dolor" y "la preocupación por la adicción es inapropiada y exagerada".

El concepto de que el dolor era tratable con opioides sin que eso conllevara un riesgo importante para el paciente tuvo un impacto importante en la profesión médica, sin embargo, donde más eco tuvo este concepto fue en la población general que hasta entonces había estado sufriendo innecesariamente de dolor agudo y crónico pobremente evaluado y tratado.

Con el cambio de milenio, la opiofobia que afectaba a la profesión médica empezó a mitigarse observándose un cambio de rumbo hacia la prescripción de opioides para el tratamiento de patologías agudas y crónicas más liberalizada y con menos complejos.

Cuatro factores diferentes se conjugaron para explicar cómo los médicos prescriptores norteamericanos lograron situar a los EEUU en el primer lugar en la lista de países prescriptores de opioides (Figura 4).

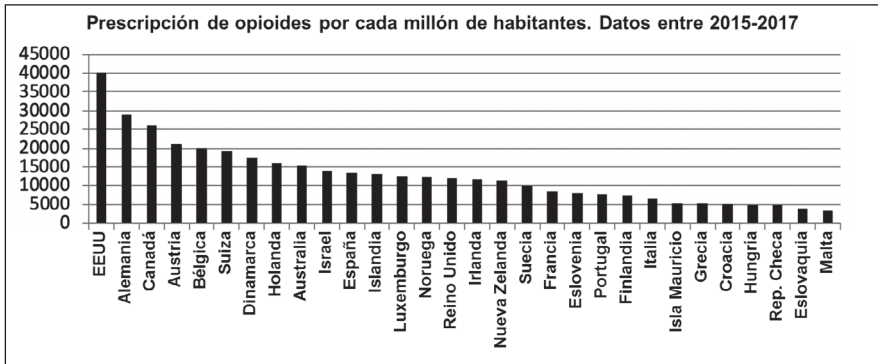


Figura 4: Numero de prescripciones de opioides por cada millón de habitantes. Lista de los 30 países con mayor tasa de prescripción. Fuente: Comisión Internacional para el Control de Narcóticos de las Naciones Unidas.

En primer lugar, se generalizó un mejor conocimiento de las bases fisiológicas del dolor y de sus consecuencias sobre el paciente, esto hizo que tanto médicos como pacientes estuvieran más sensibilizados a tratar, o reclamar que se les tratara, el síntoma mientras se intentaba curar su enfermedad. Los opioides se convirtieron progresivamente en un recurso sencillo y barato para tratar el dolor de los pacientes independientemente de sus características.

En segundo lugar, las compañías farmacéuticas diseñaron fármacos más efectivos con formulaciones más apropiadas para tratar el dolor. Y estos productos fueron comercializados con mucho éxito usando campañas publicitarias agresivas que no siempre fueron éticamente aceptables.

En tercer lugar, la sociedad norteamericana, que de por sí se caracteriza por presentar una tendencia al abuso de sustancias, usó a ciertos médicos para conseguir sustancias psicotrópicas. Estos médicos, crearon clínicas del dolor cuyo único objetivo era la prescripción descontrolada y abusiva de opioides con fines económicos. Estas clínicas del dolor, conocidas en EEUU como “pill mills” (fábrica de píldoras) florecieron particularmente en el estado de Florida y otros estados del sur del país.

En este estado del sur de los EEUU, durante varios años, el número de prescripciones de opioides por habitante casi triplicaba al de la media estadounidense. Se estima que una gran parte de los opioides que cau-

saron muertes accidentales en los EEUU se obtuvieron de forma legal, pero inmoral, en clínicas del dolor con pocos límites éticos.

Con el aumento de las prescripciones aumentó el número de muertes por sobredosis de opioides. Este hecho no pasó desapercibido por las autoridades sanitarias, y de nuevo, el uso de opioides fue puesto de escrutinio. En 2009, la Joint commission retiró de sus estándares clínicos la evaluación del dolor en todos los pacientes. En 2011, el Dr. Portenoy declaró lo siguiente respecto a la posición que tomó en los 90 sobre los opioides y el tratamiento del dolor: *“Lo que yo intenté fue crear una narrativa para que la audiencia de médicos de atención primaria se sintieran más cómodos con la prescripción de opioides. La esencia de mi propuesta fue la de educar contra la estigmatización de los opioides, pero al intentar desestigmatizar, nos dejamos atrás evidencias científicas. Claramente, si hubiera sospechado entonces lo que ahora se, nunca hubiera utilizado los términos con los que me dirigí a mis colegas. Fue claramente un error hacer lo que hice.”*

Finalmente, los médicos, posiblemente subestimaron el riesgo que sus pacientes pudieran desarrollar conductas de abuso o de adicción como resultado de la prescripción de opioides para el tratamiento del dolor. Según la administración de servicios mentales y abuso de sustancias, aproximadamente el 21 al 29% de los pacientes a los que se les prescribe un opioide para el dolor crónico hacen un uso inadecuado y del 8 al 10% desarrollan una adicción clínica (Figura 5).

<b>Incidencia de uso aberrante de sustancias en los EEUU</b>
• Cuatro de cada cinco nuevos adictos a la heroína iniciaron el consumo con opioides de prescripción médica.
• Entre el 21 y el 29% de los pacientes a los que se les prescriben opioides usan el fármaco de forma aberrante
• Del 8 al 12% de los pacientes que reciben opioides desarrollan trastornos de adicción
• Del 4 al 6% de los pacientes que abusan de opioides de prescripción, hacen la transición a heroína
• El 80% de los heroínómanos usaron primero opioides de prescripción
• Las sobredosis por opioides aumentaron un 30% entre Julio de 2016 y Septiembre de 2017 en 52 áreas de 45 estados de los EEUU
• Las regiones del medio oeste de los EEUU vieron un aumento de sobredosis por opioides del 70% entre Julio de 2016 y Septiembre de 2017
• Las sobredosis en grandes ciudades aumentaron en un 54% en 16 estados

*Figura 5: Prevalencia de abuso y adicciones a sustancias opioides. Fuente: Administración de servicios mentales y abuso de sustancias de los EEUU.*

#### 4. Papel de las empresas farmacéuticas

En 1995, la compañía farmacéutica Purdue Pharma<sup>®</sup> obtuvo permiso de las autoridades sanitarias para producir y comercializar la formulación de liberación prolongada de la oxicodona. Tres años más tarde, la compañía distribuyó un video para ser proyectado en las salas de espera de los consultorios médicos. En este video promocional, 6 pacientes explicaban los resultados positivos para su calidad de vida que el tratamiento con OxyContin<sup>®</sup> (oxicodona de liberación prolongada) había supuesto en su caso. Al finalizar ese mismo año las ventas de su producto se habían incrementado en 11 millones de prescripciones. La estrategia comercial de las compañías farmacéuticas, y de Purdue Pharma<sup>®</sup> en particular, fue especialmente agresiva para promover las ventas de sus agentes opioides.<sup>(5)</sup> Solamente en el 2001, esta compañía se gastó 200 millones de dólares en campañas publicitarias que incluyeron, entre otras iniciativas, anuncios en las revistas médicas y científicas más importantes del país y del mundo. Las ventas, lógicamente, fueron exponenciales (Figura 6).

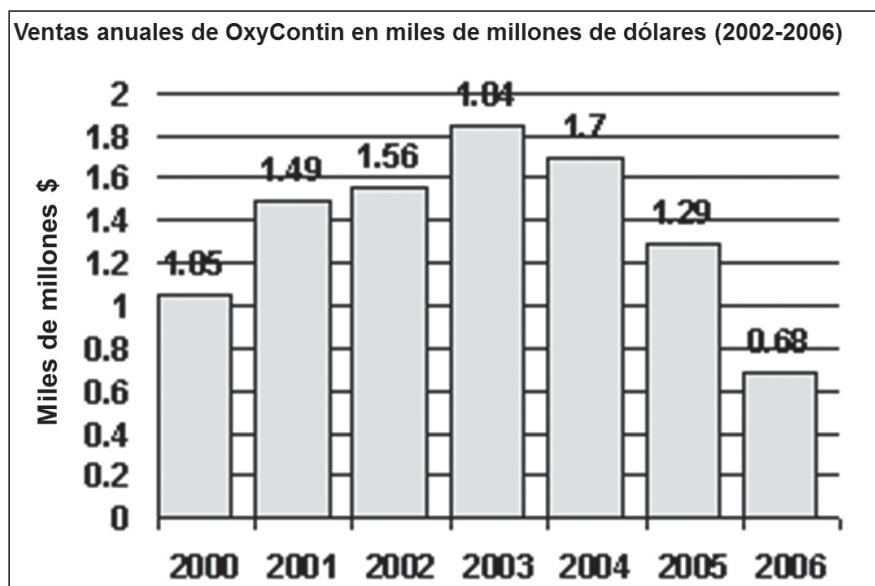


Figura 6: Ventas anuales de oxicodona de larga duración. Datos expresados en miles de millones de dólares. Fuente: Drug topics magazine

Una característica constante en las campañas de promoción del OxyContin® fue un esfuerzo sistemático por minimizar el riesgo de desarrollar adicción con el uso de opioides para tratar el dolor crónico de origen no oncológico. En sus operaciones de márketing, el riesgo de desarrollar adicciones era caracterizado como “extremadamente bajo” y a sus representantes de ventas se les instruía a calcular este riesgo sobre un 1%. La compañía utilizaba para justificar esta explicación los estudios realizados en pacientes con dolor agudo, pero no en dolor crónico.

La agencia norteamericana de alimentación y fármacos (FDA) tiene la responsabilidad de revisar cualquier material publicitario que las compañías quieran utilizar con fines de ventas. El video creado y distribuido del 1998 nunca fue enviado a la FDA y este hecho fue reconocido por Purdue Pharma pero otro video que sí se envió para análisis (en el 2001) no fue revisado hasta un año más tarde por la agencia.

En 2006, 3 ejecutivos de Purdue Pharma® fueron declarados culpables de manipular la información del prospecto farmacéutico para menospreciar sus propiedades adictivas. Ese mismo año, la compañía se declaró culpable de cargos criminales y aceptó un acuerdo judicial para pagar al gobierno de EEUU la suma de 635 millones de dólares como compensación.

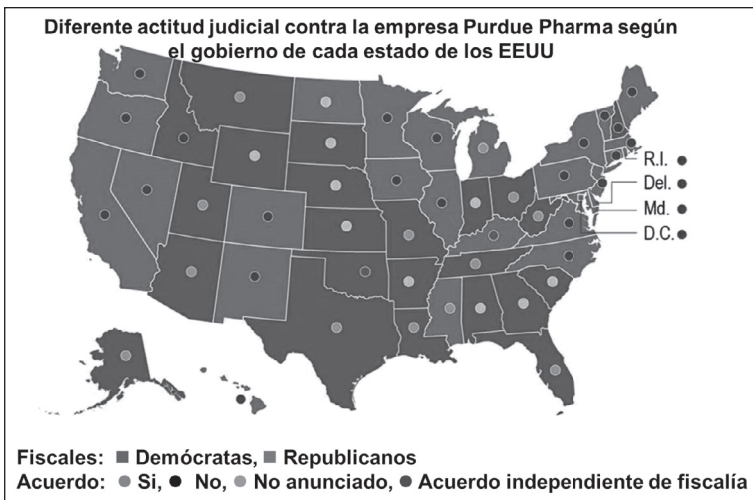


Figura 7: Mapa de los diferentes estados de los EEUU con detalles sobre el tipo de judicialización de sus respectivas crisis de opioides con la compañía Purdue Pharma®. Fuente: Associated Press News



Posteriormente, los estados americanos independientemente han seguido la vía judicial para pedir responsabilidades penales y civiles a las compañías farmacéuticas. En la Figura 7 se pueden ver los estados que hasta 2018 han demandado a la empresa Purdue Pharma<sup>®</sup>. A destacar, la diferencia de criterio en cada estado en cuanto si se ha optado por llegar a un acuerdo monetario con la compañía o por el contrario se ha continuado con un procedimiento judicial según si su fiscal estatal era de un partido u otro.

Otras compañías también se han enfrentado a similares problemas legales derivados de su comercialización de opioides en EEUU. En 2019, Johnson y Johnson<sup>®</sup> pagó una multa de 465 millones de dólares en el estado de Oklahoma, y Mallinckrodt<sup>®</sup> aceptó un acuerdo económico para pagar 1600 millones de dólares.

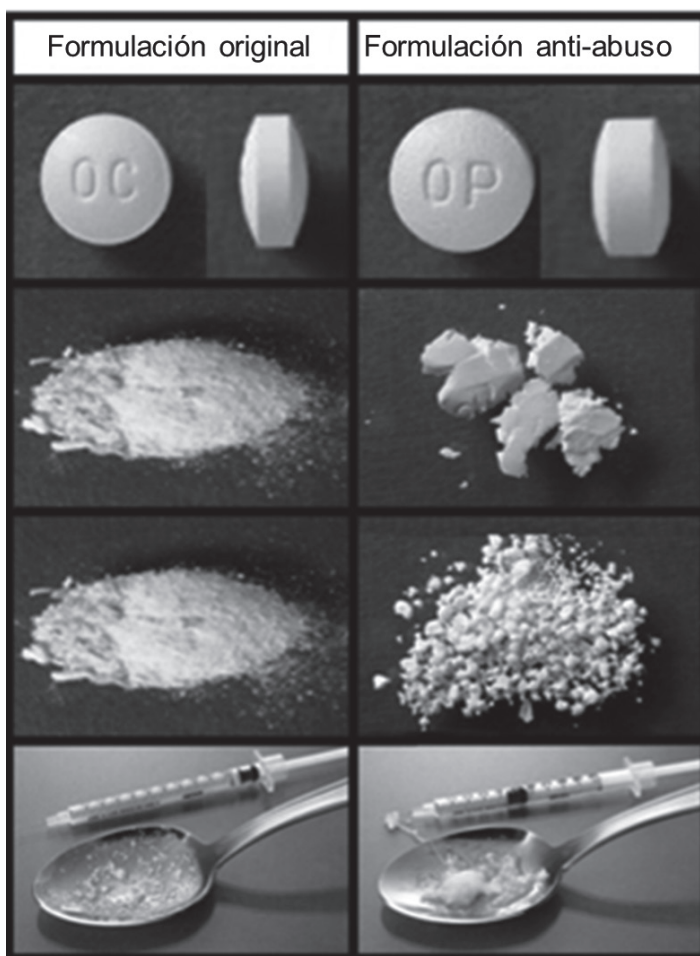
## **5. Papel del narcotráfico**

Los pacientes toxicómanos tienen acceso a dos tipos de sustancias, las de prescripción legal y las sustancias sintetizadas de forma ilegal.

Para consumir opioides legales como por ejemplo la oxycodona, hidromorfona o metadona con uso recreativo, las opciones son varias. El consumidor los obtiene 1) a través de su médico prescriptor, 2) a través de una persona cercana a la que se le han prescrito o 3) a través de un traficante a quien se le prescriben para uso personal y luego los vende o bien 4) quien los obtiene de un narcotraficante de mayor envergadura para distribución local. El acceso a opioides de síntesis ilegal como la heroína, es claramente a través de las redes de narcotráfico locales e internacionales.

Los productos utilizados por los toxicómanos que han causado la crisis de opioides han cambiado según ha ido cambiando el acceso a las sustancias. En las dos primeras décadas de la crisis los productos de abuso fueron los opioides de prescripción legal y en particular la oxycodona de liberación prologada en tabletas de alta concentración. Estas tabletas estaban diseñadas para el tratamiento del dolor crónico y su método de uso recomendado era la administración oral cada doce horas. Sin embargo, los toxicómanos las usaban de forma aberrante para conseguir un estado

de euforia más rápido fuera mascando la tableta o machacándola y esnifándola. El hecho que la administración no era endovenosa le quitaba el estigma de drogadicción asociado a la heroína. Este hecho explica que la población afectada por esta crisis no es la que tradicionalmente se asocia con la drogodependencia por vía endovenosa, clásicamente caracterizara por clases socioeconómicas deprimidas. Cuando la compañía farmacéutica fue obligada a cambiar la formulación para evitar su uso abusivo, se diseñó una formulación que era imposible de moler o de disolver (OxyNEO<sup>®</sup>, Figura 8).



*Figura 8: Posibilidad de abuso de las dos formulaciones de oxycodona de larga duración.*

Este cambio, entre otros, hizo que el acceso en el mercado negro de la oxiconona de liberación prolongada disminuyera sustancialmente. En consecuencia, los pacientes adictos tuvieron que recurrir a la heroína que se convirtió de nuevo, tal como lo hizo en los 70, en una sustancia de abuso causando miles de muertes por sobredosis. La tercera ola de sobredosis se debe a la contaminación de la heroína o cocaína con opioides más potentes como el fentanilo o el carfentanilo sintetizados de forma ilícita y de origen en la China, entrando en los EEUU a través del Canadá o de los cárteles mexicanos de narcotráfico (Figura 9).



Figura 9: Flujo del tráfico de fentanilo y sus derivados hacia los EEUU. Fuente: DEA.

## 6. Papel de la sociedad norteamericana

A riesgo de generalizar y errar, uno se puede aventurar a declarar que la sociedad norteamericana presenta una tendencia hacia las conductas adictivas. Tal como se muestra en la Figura 10, en comparación con Europa y el resto del mundo, en EEUU, el número de años de vida ajustados por discapacidad perdidos por culpa de las enfermedades mentales

y el consumo de diversas drogas de abuso es superior a los otros.

Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos por cada 100 mil habitantes (datos de 2017)			
Enfermedad	EEUU (Rango mundial)	Media Europa	Media Mundial
Cocaína	11,1 (1)	20,3	13,0
Uso de drogas en general	1703,3 (2)	340,5	355,8
Anfetaminas	64,9 (2)	17,7	15,5
Opioides	1220,2 (3)	231,6	281,2
Trastornos mentales	2220,5 (4)	1814,9	1606,8
Trastorno de ansiedad	606,7 (5)	420,6	355,0

Figura 10: Comparación entre los años de vida ajustados por discapacidad perdidos (QUALY en inglés) a consecuencia de enfermedad mental y consumo de sustancias. Fuente: Institute For Health Metrics and Evaluation.

Existe la teoría que justifica esta tendencia adictiva por la presencia de una sensación de infelicidad personal y social, generalizada y persistente. La impresión de felicidad (medida con la escala de Cantril, Figura 11) de la sociedad norteamericana en las últimas décadas se ha mantenido intacta a pesar de la mejora de la calidad de vida y el aumento sustancial del producto interno bruto experimentado.<sup>(6)</sup>



Figura 11: Medida de la percepción de felicidad en los EE.UU. en las últimas décadas, medida con la escala de Cantril.



adquisitivo, que no completaron la educación secundaria y que recientemente fueron liberados de prisión. Las personas separadas y/o divorciadas también presentan un riesgo superior,<sup>(7)</sup> (Figura 13).

<b>Muertes por sobredosis de opioides entre 2008-2015</b>		
Edad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 a 19</li> <li>• 20 a 39</li> <li>• 40 a 59</li> <li>• 60 a 79</li> <li>• &gt;80</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 335 (8,8%)</li> <li>• 1557 (41,1%)</li> <li>• 1660 (43,8%)</li> <li>• 203 (5,4%)</li> <li>• 36 (0,9%)</li> </ul>
Raza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hispánica</li> <li>• Asiática</li> <li>• Amerindia</li> <li>• Negra</li> <li>• Blanca</li> <li>• Otra</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 277 (7,3%)</li> <li>• 29 (0,8%)</li> <li>• 43 (1,1%)</li> <li>• 311 (8,2%)</li> <li>• 3057 (80,7%)</li> <li>• 73 (1,9%)</li> </ul>
Sexo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2292 (60,5%)</li> <li>• 1499 (39,5%)</li> </ul>
Discapacidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> <li>• Si</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2420 (63,9%)</li> <li>• 1370 (36,1%)</li> </ul>
Estado marital	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casado</li> <li>• Soltero</li> <li>• Viudo</li> <li>• Separado</li> <li>• Divorciado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1045 (27,6%)</li> <li>• 1627 (42,9%)</li> <li>• 146 (3,9%)</li> <li>• 165 (4,4%)</li> <li>• 809 (21,3%)</li> </ul>
Estado laboral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activo</li> <li>• Desempleado</li> <li>• &lt;16 años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1520 (40,1%)</li> <li>• 2157 (56,8%)</li> <li>• 117 (3,1%)</li> </ul>

*Figura 13: Tabulación de las características demográficas de una muestra de 3000 pacientes fallecidos por sobredosis de opioides.*

## 7. Consecuencias positivas de la crisis

En el 2017, con una tasa de mortalidad por sobredosis de opioides de alrededor de 142 personas al día, la administración del presidente Trump, declaró que esa crisis de opioides del país debía ser considerada una emergencia nacional con el fin de iniciar medidas urgentes. Sin embargo, desde varios años antes, durante la administración Obama, ya se habían promovido cambios legislativos para responder a esta crisis con el fin de reducir la morbi-mortalidad pero también mejorar los tratamientos para los pacientes que usan opioides con fines terapéuticos o recreativos (Figura 14).

Medidas de la Administración OBAMA (2009-2016)	Medidas de la administración TRUMP (2017-actualidad)	Medidas tomadas por otros organismos gubernamentales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2010: se inicia una campaña para identificar a médicos y farmacéuticos que prescriban cantidades elevadas de opioides</li> <li>• 2010: la "Controlled Substance Act" es modificada para añadirle la "Secure and Responsible Drug Disposal Act" para permitir a farmacias que acepten los opioides no utilizados provenientes de residencias y domicilios</li> <li>• 2011: publicación del plan general de actuación para con la crisis de opioides, tras recibir múltiples recomendaciones de entidades científicas, profesionales y civiles de todo el mundo.</li> <li>• 2016: se aprueba la "Comprehensive Addiction and Recovery Act" para aumentar y mejorar los tratamientos contra la adicción. Incluye la buprenorfina como agente de deshabituación y destina millones de dólares en la investigación sobre los opioides.</li> <li>• 2016: se aprueba la "Ensuring Patient Access and Effective Drug Enforcement Act" por la que se restringe la capacidad de la DEA de suspenderle los privilegios a farmacias, compañías farmacéuticas o profesionales sanitarios a menos que se demuestre un riesgo inminente para la salud pública.</li> <li>• 2016: se aprueba por unanimidad en el congreso de los EEUU la "21st Century Cures Act" por la que se autoriza un presupuesto de 630 mil millones de dólares para acelerar el descubrimiento, desarrollo y entrega de tratamientos clínicos en el siglo XXI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017: La crisis de opioides es declarada emergencia sanitaria nacional</li> <li>• 2017: La FDA crea un programa de educación clínica y multidisciplinar para farmacia, enfermería y medicina para prescribir opioides de forma segura y responsable.</li> <li>• 2017: el departamento de salud y servicios humanos anuncia una estrategia para opioides con 5 puntos fundamentales:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejorar servicios de prevención, tratamiento y rehabilitación para luchar contra las consecuencias sanitarias, sociales y económicas de la adicción a opioides</li> <li>2. Identificar la disponibilidad y distribución de fármacos antidotos para mejorar el acceso de emergencia particularmente en poblaciones de alto riesgo.</li> <li>3. Fortalecer los datos de salud pública para mejorar acceso a estadísticas a tiempo real sobre el estado de la crisis</li> <li>4. Apoyar investigación puntera que contribuya a mejorar en el conocimiento del campo del dolor y las adicciones para proporcionar nuevas terapias e identificar estrategias para reducir los riesgos de los opioides</li> <li>5. Avanzar en la práctica de la medicina del dolor para proporcionar tratamientos basados en la evidencia que alivien los síntomas de los pacientes, aligeren la carga sobre el individuo, familia y la sociedad en general a la vez que se reduce el uso inapropiado de opioides y sus consecuencias deletéreas.</li> </ol> </li> <li>• 2019: orden presidencial ejecutiva para bloquear envíos de fentanilo y productos falsos desde países que usan el correo convencional para el envío de mercancías.</li> </ul>	<p><b>FDA (Food and Drug Administration)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017: A las compañías productoras de opioides de duración prolongada se les exige que apoyen el desarrollo de programas de formación continuada para prescriptores</li> <li>• 2019: dos oficiales de la entidad sugirieron suspender la aprobación de cualquier nuevo producto opiáceo aduciendo que la supervisión de la FDA sobre estos ha sido peligrosamente deficiente</li> </ul> <p><b>NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017: presentación de un plan para reducir las consecuencias de la crisis que estaba matando a 91 personas cada día.</li> </ul> <p><b>SUBSTANCE ABUSE &amp; MENTAL HEALTH SERVICES ADMINISTRATION</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2017: gestión de los fondos aportados por la "21st Century Act" y derivación de 405 millones de \$ anuales a estados y territorios de los EEUU para combatir el abuso y adicción a los opioides</li> </ul> <p><b>SENADO DE LOS EEUU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2018: Aprobación de la "SUPPORT for Patients and Communities Act" para reformar los planes de salud de Medicare (jubilados) y Medicaid (bajos ingresos) para mejorar tratamiento, rehabilitación y prevención en la crisis de opioides</li> </ul> <p><b>DIFERENTES ESTADOS DE LOS EEUU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2014: Creación de los programas estatales de monitorización de prescripciones</li> <li>• 2016: establecimiento de límites de dosis y duración de las prescripciones de opioides</li> </ul>

Figura 14: Iniciativas presidenciales y de otras entidades públicas propuestas establecidas para la lucha contra la crisis de opioides en EEUU.

Los programas de monitorización de la prescripción son iniciativas para obtener datos de los fármacos vendidos en las farmacias de EEUU. Gracias a estos programas se puede saber de cada paciente, los fármacos opioides que se le han prescrito, cuando se llevó la receta a la farmacia, el nombre del médico prescriptor, el total de fármaco prescrito y dispensado y el nombre de otros fármacos que el paciente recibe de ese o

de otros facultativos. Desde hace varios años, la consulta de esta base de datos es obligatoria antes de formalizar una prescripción de opioides en los EEUU y gracias a ésta, se pueden identificar factores que pueden ayudar al médico a cuantificar si sus pacientes están en riesgo de abuso de fármacos o de uso problemático o peligroso tales como 1) prescripción de opioides por múltiples facultativos, 2) prescripción de múltiples opioides diferentes y 3) co-prescripción de sustancias con potencial uso psicotrópico o sedante.

Las compañías farmacéuticas han diseñado fármacos analgésicos opioides más seguros que dificultan su uso aberrante. Otro ejemplo de este cambio farmacológico es la adición de naloxona a las tabletas de oxycodona (Targin®) o buprenorfina (Suboxone®) para neutralizar el efecto opioide cuando se administra por vía intravenosa, pero manteniendo intacto los efectos opioides cuando se administra por vía oral tal como indicado por el facultativo.


Los programas de prescripción de kits de administración intranasal de naloxona se han generalizado y se recomiendan para pacientes que inician terapia con opioides o para aquellos que usan dosis elevadas. La administración intranasal de naloxona no necesita un entrenamiento complejo y puede ser fácilmente administrada a un paciente que presente una sobredosis de opioides, de forma rápida y segura, permitiendo que el paciente pueda aguantar hasta la llegada de los servicios médicos de urgencia (Figura 15). En Norteamérica, la llamada “ley del buen samaritano” declara legal que una persona sin entrenamiento médico pueda administrar naloxona intranasal a otra que presente signos de depresión respiratoria causada por sobredosis de opioides.

La prescripción de opioides en los EEUU, como consecuencia de la crisis y la presión de las autoridades sanitarias, ha descendido en los últimos años de la crisis. Paralelamente las sociedades científicas y de pacientes han ejercido mucha presión para que este cambio de políticas terapéuticas no perjudique al paciente que sí se beneficia de los opioides con fines analgésicos tales como pacientes post-operados, pacientes con dolor de origen oncológico o pacientes con enfermedades crónicas que causan graves síntomas de dolor. Con el fin de proporcionar una guía terapéutica, en EEUU se tomó como ejemplo la guía clínica canadiense del manejo de opioides en el paciente con dolor de origen no oncológico.




gico que propuso la universidad de McMaster.<sup>(8)</sup> Esta guía propone por primera vez criterios más restrictivos para la prescripción de opioides así como ciertos límites terapéuticos de dosis de opioide diarias que aconsejan cambios de actitud terapéutica como rotación, pedir segunda opinión, o tratamiento de deshabituación. Pocos años después de la implementación de la guía inicial canadiense, el centro de control y prevención de enfermedades de los EEUU (CDC) propuso una guía más restrictiva<sup>(9)</sup> (Figura 16).

## Respuesta de emergencia en las sobredosis de opioides




**Naloxona intra-nasal**

### Despertar a la persona



¡Despierte!

- Gritarle y sacudirle con energía
- Si no hay respuesta, frotar fuertemente los nudillos sobre el esternón durante 5 a 30 segundos




Hay una sobredosis

No respira


*Si usted denuncia una sobredosis en el estado de Nueva York, las leyes le protegen contra el cargo de posesión de estupefacientes aunque las sustancias fueran suyas.*

### Administrar la naloxona intranasal



- Montar el kit
- Pulverizar la mitad de la jeringa en cada narina
- Repetir tras 5 minutos si no recupera la conciencia


### Verificar si respira



Administrar RCP si tiene el entrenamiento o iniciar la respiración boca a boca

- Extienda la cabeza hacia atrás, ábrale la boca y píncele la nariz
- Insuflar aire en la boca a ritmo de una respiración cada 5 segundos

### Permanecer con la persona



La naloxona deja de funcionar en 30 a 90 minutos

- Si la persona se despierta, explíquele lo sucedido
- Si se tiene que marchar, posicione a la persona de lado para evitar ahogamiento

Figura 15: Infográfico sobre las instrucciones del uso de la naloxona. Documento modificado y traducido al español. Fuente: Harm Reduction Coalition.

## Guía del CDC para la prescripción de opioides para el dolor crónico (2016)

### Objetivos de la guía

1. Mejorar la comunicación entre médicos y pacientes sobre los beneficios y riesgos de la prescripción de opioides para tratar el dolor crónico
2. Proporcionar cuidados al paciente con dolor crónico más efectivos y seguros
3. Ayudar a reducir el riesgo de abuso y sobredosis de opioides

### Principios básicos de la guía

1. La terapia no opioide es preferible para el tratamiento del dolor crónico con la excepción de oncología y paliativos.
2. Al usar opioides, estos se deben prescribir a la menor dosis para reducir abuso y sobredosis.
3. Los prescriptores deben ejercer siempre máxima precaución y hacer seguimiento frecuente del paciente.

1. Los opioides no son la primera línea de tratamiento. Si se usan, no deben ser el único plan analgésico.
2. Establecer objetivos terapéuticos para el alivio del dolor y recuperación de la función.
3. Discutir con el paciente los riesgos y beneficios de la terapia opioide.
4. Iniciar el tratamiento con formulaciones de liberación inmediata
5. Prescribir la dosis efectiva más baja posible. Al llegar al equivalente de 50mg de morfina/ día reevaluar los pros y contras. No se recomienda superar la dosis equivalente a 90mg morfina/ día
6. Prescribir tratamientos opioides de corta duración (<7 días) para casos de dolor agudo.

7. Evaluar beneficios y efectos deletéreos frecuentemente. De 1 a 4 semanas tras el inicio y cada 3 meses en tratamientos prolongados.
8. Usar estrategias para mitigar riesgo de sobredosis como evitar coadministración de sedantes o tener naloxona en casa.
9. Consultar el programa de monitorización de la prescripción.
10. Hacer test de orina aleatorios, antes de iniciar la terapia y, al menos, anualmente.
11. Evitar coadministración de opioides y benzodiacepinas.
12. Ofrecer tratamiento de deshabituación a los pacientes que presenten conducta de abuso de opioides.

Figura 16: Resumen de los puntos más relevantes de la guía de prescripción de opioides para el tratamiento del dolor no oncológico propuesto por la CDC en 2016.

Como consecuencia de estas nuevas regulaciones los médicos estadounidenses están prescribiendo menos opioides y gracias a todos estos cambios realizados, las cifras de fallecidos empiezan a cambiar positivamente (Figura 17).

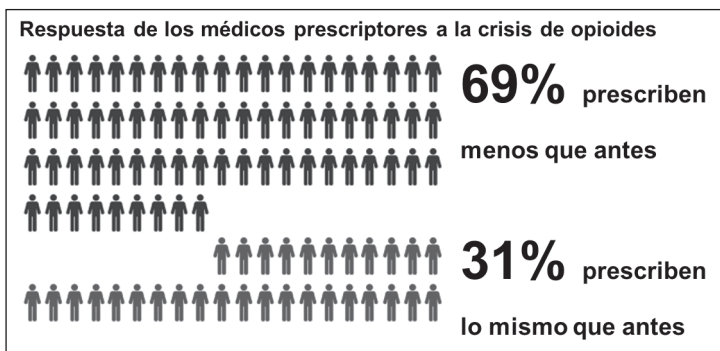


Figura 17: Cambio de patrones en la prescripción de opioides entre facultativos de los EEUU tras la crisis.

Desde el 2017 al 2018, el número de muertes por sobredosis descendió en un 4% sin embargo, este número seguía siendo cuatro veces superior al del 1999. Los cambios observados desde el 2017 incluyen una disminución del 13,5% de muertes por opioides de prescripción médica y de un 4% en las derivadas por sobredosis de heroína, sin embargo, las muertes por sobredosis de opioides sintéticos (excluyendo la metadona) aumento de un 10%.

## **8. Consecuencias negativas de la crisis**

Con el mayor control de los médicos sobre su práctica de prescripción de opioides, se han desarrollado varios riesgos inherentes. Uno es que los médicos practiquen en un clima de miedo, preocupados por posibles quejas de sus colegios profesionales, potenciales indagaciones profesionales y/o restricción de su práctica clínica al ser acusados de mala praxis. Algunos médicos han dado de alta de su práctica a pacientes a los que les prescribieron opioides mientras que otros han decidido interrumpirles el tratamiento de forma unilateral y sin su consentimiento. Estas actitudes pueden afectar gravemente a los pacientes que usan opioides para el tratamiento del dolor y para los que los usan como sustancia de deshabituación.

Si bien, el tratamiento del dolor crónico de origen no canceroso con opioides es, como mínimo, controvertido, no queda ninguna duda que este tratamiento es apropiado para el paciente con dolor relacionado con cáncer.<sup>(10)</sup> La generalización de la cautela y el miedo, y el caer de nuevo en la “opiofobia” es causa que los pacientes con cáncer sufran de una peor calidad de vida cuyos efectos deletéreos incluyen la disminución de la supervivencia del paciente. La Organización Mundial de la Salud, retiró recientemente <sup>(11)</sup> dos de sus guías sobre tratamiento del dolor propuestas en 2011 y 2012 posiblemente por haberse visto influenciadas por la industria farmacéutica.

Otra consecuencia negativa ha afectado a médicos estadounidenses que se han visto implicados en causas legales por haber prescrito opioides a sus pacientes. <sup>(12)</sup> En 2019 se realizó la redada policial más importante de la historia afectando al mayor número de profesionales de la salud en relación con delitos relacionados con la prescripción de opioides. Un total de 31 médicos, 8 enfermeras y 7 farmacéuticos fueron arrestados

en los estados de Kentucky y Tennessee y se enfrentarán a penas entre 5 y 50 años de prisión.<sup>(13)</sup> En los EEUU hay una ley que pena el homicidio por sobredosis de sustancia controlada desde el 1980. Mientras que en 2000 hubo dos personas condenadas por este delito, en 2017 esta cifra aumento a 217 encausados.

Si bien es tristemente cierto que ha habido médicos que se han enriquecido prescribiendo opioides de forma temeraria, la gran mayoría de los facultativos no pertenecen a este grupo de indeseables, sin embargo, las recomendaciones para la práctica de la medicina del dolor crónico de origen no oncológico se han endurecido tanto en los EEUU que están provocando cambios en las costumbres clínicas de sus profesionales de la salud para así evitarse tener potenciales conflictos con autoridades profesionales, sanitarias y/o civiles.

La gran cobertura mediática de esta crisis de opioides ha llegado al público en general y a los pacientes en particular, los cuales han desarrollado, comprensiblemente, un miedo a que su médico les recomiende opioides para tratar su dolor. Esta opiofobia solo se puede prevenir y corregir educando a los pacientes en los beneficios y complicaciones esperadas del tratamiento. Incluso en pacientes visitados en centros paliativos, la opiofobia resulta una barrera para acceder a un tratamiento sintomático eficaz.<sup>(14)</sup>

Esta crisis de opioides ha puesto a los consumidores en un lugar problemático ya que, no solo son los que están sufriendo las consecuencias en su propia salud, sino también porque la sociedad americana ha desarrollado sentimientos negativos hacia ellos. En particular, los pacientes tratados por problemas de abuso de sustancias y particularmente de consumo de opioides están sometidos a una gran presión social y sufren el estigma de ser culpados por el problema que presentan, de carecer de autodisciplina e incluso de no ser aceptados como potenciales miembros de las familias.<sup>(15)</sup>

El impacto de esta crisis sobre la salud de los americanos ha sido tal que ha tenido un efecto negativo sobre la esperanza de vida. Se calcula que las sobredosis por opioides han contribuido a la pérdida de 0,28 años de la esperanza de vida en los EEUU.<sup>(16)</sup>

Finalmente, otra de las consecuencias negativas, afectó a la sociedad americana del dolor (APS: American Pain Society). En el mes de mayo

del 2019, sus socios recibieron un correo electrónico donde el comité de dirección les informó que la sociedad cesaba sus actividades y se descomponía. La razón esgrimida fue que la APS estaba involucrada en varios litigios relacionados con la crisis de opioides y su situación financiera no le permitiría hacer frente a las costas legales, así que se vieron en la necesidad de declarar la sociedad en bancarota y disolver la sociedad tras 46 años de actividades.

## 9. La crisis en otros países

En Norteamérica, no solamente los EEUU sufrieron la crisis de opioides. Canadá también estuvo afectada de forma significativa. Según las agencias de salud canadienses oficiales, desde el 2016, se calcula que se han producido en Canadá, más de 14 mil fallecimientos relacionados con el consumo de opioides (Figura 18). Esta crisis se cebó particularmente en la población menor de 40 años y particularmente en las provincias canadienses del oeste del país como la Columbia británica, Alberta y Ontario. Muchas de estas sobredosis se explican por la contaminación con fentanilo ilegal de sustancias como la heroína o la cocaína, pero al igual que en los EEUU, el origen de esta crisis está relacionado con la prescripción de opioides.

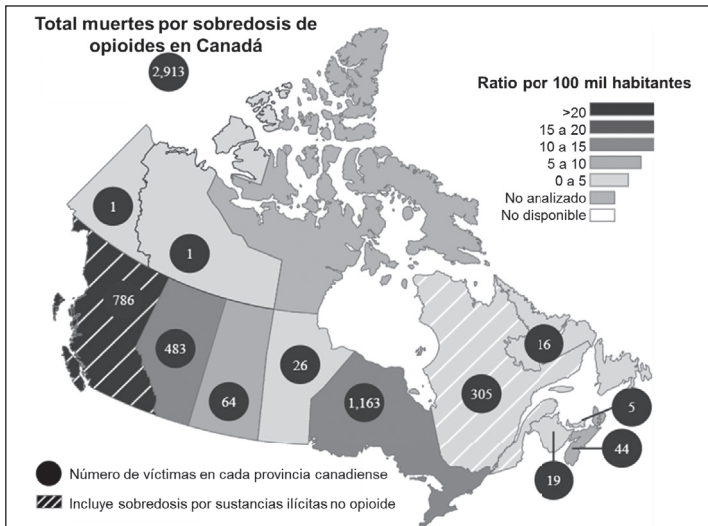


Figura 18. Mortalidad canadiense por sobredosis de opioides. Fuente: Health Canada

Desde la década de los 80, el volumen de opioides vendidos a hospitales y farmacias ha aumentado un 3.000%. Solamente en 2016, más de 20 millones de prescripciones de opioides fueron dispensadas, lo que corresponde a una prescripción por cada canadiense adulto del país. Este consumo de opioides ha colocado a Canadá en la segunda posición, tras los EEUU, de los países consumidores de opioides.

Los factores identificados relacionados con riesgo de sufrir una sobredosis de opioides en Canadá incluyen residir en vecindarios de bajo nivel económico y el consumo concomitante de otras sustancias como el alcohol, benzodiazepinas y cocaína entre otras sustancias de abuso. Los canadienses descendientes de los primeros habitantes previos a la colonización francesa y británica han sido particularmente golpeados por esta crisis. Mientras que la crisis en Canadá se ha considerado particularmente problemática desde el 2016, entre los descendientes de origen Metis, Inuit y primeras naciones, hay datos de aumento de muertes por opioides desde dos años antes.<sup>(17)</sup>

La respuesta social y legislativa canadiense a esta crisis sanitaria ha sido similar a la de los EEUU en cuanto que se han producido cambios regulatorios que afectan a la prescripción y suministro de opioides para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Quizás, la principal diferencia ha sido que, a nivel legal, las compañías farmacéuticas se están viendo afectadas más tarde en Canadá que en los EEUU y, el hecho que muchas de ellas estén declarándose en bancarrota hará que llegar a acuerdos económicos compensatorios con estas compañías será más difícil para los tribunales canadienses.

## **10. Conclusiones**

La crisis de opioides que se inició en la década de los 90 se ha cobrado cerca de un millón de víctimas en Norteamérica. Aunque las cifras de morbi-mortalidad parecen presentar una tendencia a la baja en la actualidad, los datos todavía demuestran un número desproporcionadamente alto de personas afectadas diariamente.

Esta crisis ha sido dinámica en cuanto a que sus características han ido cambiando a lo largo de su tiempo de evolución. Tanto es así, que los

cambios impuestos por sociedades médicas y civiles para contrarrestar sus efectos han sido respondidos con cambios de tendencias que, aunque previsibles, han sorprendido a las autoridades responsables.

Esta crisis también ha sido poliédrica en cuanto a que ha ocasionado pérdidas personales, sociales, económicas y también médicas, pero también porque los factores desencadenantes han sido múltiples y han estado íntimamente relacionados entre sí requiriendo respuestas muy complejas de diseñar y poner en marcha.

Los elementos criminales responsables de esta crisis han sido identificados y algunos han sido llevados a la justicia para purgar las consecuencias de sus actos ilegales. Los narcotraficantes y los profesionales de la salud que actuaron como tales son probablemente los intervinientes más deleznable de esta crisis pues pusieron y siguen poniendo en riesgo a las personas por un interés económico aprovechándose de sus debilidades físicas, emocionales y sociales. Las compañías farmacéuticas cometieron errores gravísimos por un afán pecuniario imperdonable, sin embargo, sus acciones quizás no fueron supervisadas apropiadamente por las autoridades sanitarias que debían velar por el bienestar de los suyos. Los profesionales de la salud sobre-prescribieron opioides a pacientes con dolor aun cuando la indicación quizás no era del todo clara o cuando las circunstancias del caso requerían poner especial precaución en el cómo, cuándo o cuánto. **La falta de formación y medios no es exigente para practicar una medicina donde se equilibre la necesidad ética de ayudar al paciente con la rigurosidad científica que garantice eficacia y seguridad.**

La prescripción de opioides para tratar el dolor ha generado permanente controversia hasta el punto de considerar que las tendencias prescriptoras cambian en el tiempo, tal que un péndulo, entre la opiofobia y la opiofilia.<sup>(18)</sup> Los efectos de esta crisis han cambiado el panorama de la práctica de la medicina, al menos en Norteamérica, donde se han instalado de nuevo políticas restrictivas que protegen al profesional sanitario y al individuo que potencialmente pueda abusar de los fármacos pero que a su vez deja en riesgo de sufrir un dolor severo e incapacitante a aquellos pacientes en los que los opioides si pudieran estar indicados.

Desde el punto de vista médico, la práctica de la medicina del dolor

sufrirá cambios positivos y negativos. Por un lado, se beneficiará del desarrollo de alternativas analgésicas que surgirán para sustituir al tratamiento con opioides. Estas alternativas (conocidas como ahorradoras de opioides, en inglés: *opioid-sparing*) se están proponiendo para el cuidado del paciente pediátrico, adulto y geriátrico y para situaciones agudas post-traumáticas o peri-quirúrgicas, pero también para el tratamiento de patologías crónicas de origen neoplásico o benigno. En particular en el campo de la medicina del dolor, ya se está observando como opciones costosas a corto plazo como la neuroestimulación u opciones con, todavía, escasas evidencias científicas pero muy populares, como el cannabis medicinal están tomando gran preponderancia como alternativas a los opioides para aliviar el dolor.

**Por otro lado, los pacientes y sus cuidadores, las autoridades sanitarias y los profesionales de la salud con poca formación en opioides han experimentado con pavor las consecuencias de esta crisis y han cambiado la percepción de la relativa seguridad de los opioides cuando se prescriben al paciente correcto, a las dosis apropiadas y con la monitorización recomendada.**

Las consecuencias de esta crisis no han cruzado las fronteras norteamericanas de forma definitiva excepto por la cobertura mediática mundial con que la crisis ha sido explicada y los numerosos artículos científicos que ha generado. Ni en Rusia, China, Japón u otros países al otro lado del pacífico, ni en México y ni tampoco en Europa se han observado los estragos que esta crisis ha causado en Norteamérica. Uno podría tratar de identificar causas culturales o sociales para explicar que la crisis se haya circunscrito a los EEUU y Canadá, sin embargo, otra cultura anglosajona como la australiana no se ha visto afectada con la misma magnitud.

Esta crisis, sin duda ha sido causada por muchas causas y tal que un poliedro, según por donde se mire, se obtiene una visión diferente.



## Bibliografía

1. Scholl L., Seth P., Kariisa M., Wilson N., Baldwin G. 2019. Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2013–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 67(51-52):1419–27.
2. Cicero T., Matthews SE., Surratt HL. 2012. Effect of Abuse-Deterrent Formulation of OxyContin. *N Engl J Med.* 367:187-9.
3. Porter J. Jick H. 1980. Addiction Rare in Patients Treated With Narcotics. *N Eng J Med.* 10;302:123.
4. Portenoy RK., Foley KM. 1986. Chronic Use of Opioid Analgesics in Non-Malignant Pain: Report of 38 Cases. *Pain.* 25:171-86.
5. Van Zee A. 2009. The Promotion and Marketing of Oxycontin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am J Public Health.* 99(2):221-7.
6. Helliwell J., Layard R., Sachs J. 2019. World Happiness Report 2019, New York: Sustainable Development Solutions Network.
7. Altekruise SF., Cosgrove CM., Altekruise WC., Jenkins RA., Blanco C. 2020. Socioeconomic risk factors for fatal opioid overdoses in the United States: Findings from the Mortality Disparities in American Communities Study (MDAC). *PLoS One.* 15(1):e0227966.
8. Furlan AD., Reardon R., Wepler C. National Opioid Use Guideline Group. 2010. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A New Canadian Practice Guideline. *CMAJ.* 15;182(9):923-30.
9. Dowell D., Haegerich TM., Chou R. 2016. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 65:1-49.
10. Vitzthum Lk., Riviere P., Murphy JD. 2020. Managing Cancer Pain During the Opioid Epidemic-Balancing Caution and Compassion. *JAMA Oncol.*

11. Dyer O. 2020. WHO retracts opioid guidelines after accepting that industry had an influence. *BMJ*. 368:105.
12. Dineen KK., DuBois J. 2016. Between a Rock and a Hard Place: Can Physicians Prescribe Opioids to Treat Pain Adequately While Avoiding Legal Sanction? *Am J Law Med*. 42(1):7–52.
13. Jaffe S. 2019. Doctors Arrested in US Crackdown on Illegal Opioids. *Lancet*. 393(10182):1684.
14. Graczyk M., Borkowska A., Krajnik M. 2018. Why Patients Are Afraid of Opioid Analgesics: A Study on Opioid Perception in Patients With Chronic Pain. *Pol Arch Intern Med*. 28(2):89-97.
15. Kennedy-Hendricks A., Barry CL., Gollust SE., Ensminger ME., Chisolm MS., McGinty EE. 2017. Social Stigma Toward Persons with Prescription Opioid Use Disorder: Associations with Public Support for Punitive and Public Health-Oriented Policies. *Psychiatr Serv*. 68(5):462-9.
16. Dowell D., Arias E., Kochanek K., Anderson R., Guy Jr GP., Losby JL., Baldwin G. 2017. Contribution of Opioid-Involved Poisoning to the Change in Life Expectancy in the United States, 2000-2015. *JAMA*. 318(11):1065-7.
17. Belzak L. Halverson J. 2018. The opioid crisis in Canada: a national perspective. La crise des opioïdes au Canada : une perspective nationale. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 38(6):224-33.
18. Comerci G Jr., Katzman J., Duhigg D. 2018. Controlling the Swing of the Opioid Pendulum. *N Engl J Med*. 378(8):691-3.

### 3. EVOLUCIÓN EN LA DISPENSACIÓN DE OPIOIDES EN CATALUÑA Y EN ESPAÑA

**Dra. Thais de Pando y Dra. Andrea Molina**

El dolor es un problema importante de salud pública y representa una de las principales causas de consulta médica. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, del inglés *International Association for the Study of Pain*) lo define como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con un daño tisular real o potencial (definición actualizada en julio de 2020).<sup>(1,2)</sup>

El tratamiento del dolor es complejo y comprende estrategias tanto no farmacológicas como farmacológicas. Los analgésicos opioides son una de las opciones farmacológicas disponibles para el manejo sintomático del dolor. Están principalmente indicados para el tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a grave, especialmente en el dolor postoperatorio y en el dolor oncológico, mientras que su uso en dolor crónico no oncológico es más controvertido y se consideran tratamientos de segunda línea cuando otras medidas farmacológicas y no farmacológicas han fracasado.<sup>(3,4)</sup> En esta línea, la IASP emitió un documento de posicionamiento en el cual apuesta firmemente por asegurar el acceso a los opioides para el tratamiento del dolor intenso de corta duración pero recomienda precaución en el uso de estos fármacos para el tratamiento del dolor crónico dadas las incertidumbres existentes de su uso a largo plazo y los riesgos de seguridad asociados.<sup>(5)</sup>

La prescripción y el consumo de medicamentos opioides ha ido aumentando progresivamente los últimos años. Esta tendencia se ha descrito en Cataluña y en España, y también en otros países a nivel europeo y mundial. Se ha postulado que este aumento, entre otras causas, puede ser debido sobre todo a un mayor uso de opioides en dolor crónico no oncológico.<sup>(6,7)</sup>

El objetivo de este capítulo es presentar los datos de consumo de medicamentos opioides en España y Cataluña durante los últimos años, así como destacar aspectos relevantes de su utilización en nuestro entorno. Para valorar la exposición poblacional a los opioides se utilizan las dosis por 1.000 habitantes y día (DHD), unidad utilizada habitualmente en los estudios de utilización de medicamentos.

## **Evolución en la dispensación de opioides en España**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha publicado datos de utilización de medicamentos opioides en España durante el período 2010-2019.<sup>(8)</sup> El consumo de opioides ha aumentado de 10,0 DHD el año 2010 a 19,8 DHD el año 2019, lo que supone un incremento del 98% en un período de 9 años.

Los datos de la AEMPS reflejan que el consumo más alto corresponde a la combinación a dosis fijas de tramadol y paracetamol, con incrementos de más del 250% en este período (de 2,6 DHD a 9,6 DHD), seguido de tramadol que ha mantenido un consumo bastante estable durante el período analizado (2,8 DHD al 2010, 3,1 DHD al 2014 y 2,7 DHD al 2019). El tercer principio activo con más consumo es el fentanilo, con un incremento del 62% en estos años (de 1,7 a 2,7 DHD), y que en el año 2019 representó un 13,2% del consumo total de opioides en España. Destaca también el incremento en la utilización de tapentadol desde su comercialización el año 2011. Este medicamento ha incrementado su uso un 2.800%, ya que ha pasado de 0,03 DHD a 0,98 DHD, y en el año 2019 ya representa el 5% de DHD respecto al total de DHD de opioides.

Los datos publicados por diferentes Comunidades Autónomas muestran unos patrones de incremento del consumo muy similares a los descritos por la AEMPS.<sup>(6,9-11)</sup>

El incremento en el consumo de opioides invita a la reflexión. Este hecho, junto con los potenciales problemas de seguridad asociados a la utilización de estos fármacos, ha evidenciado la necesidad de estudiar las posibles causas de este incremento y de consensuar estrategias de actuación con el objetivo de optimizar la prescripción, fomentar un uso racional y evitar posibles situaciones de utilización inadecuada. En este

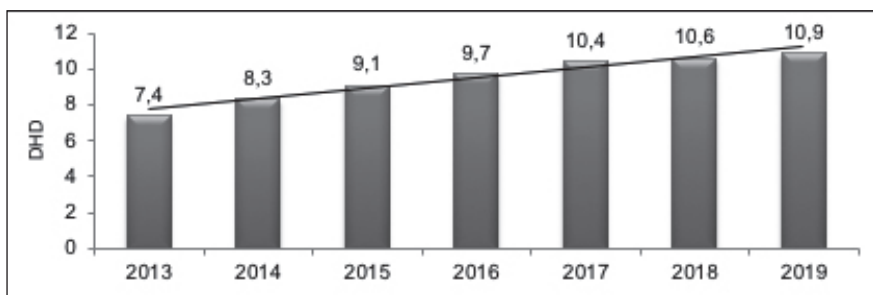
contexto, desde el año 2019, el Ministerio de Sanidad, en coordinación con la AEMPS, el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA), el Pla Nacional sobre Drogas y las diferentes Comunidades Autónomas estamos trabajando en un Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico.

El objetivo principal de este plan es analizar la información relativa a la utilización de los opioides en el Sistema Nacional de Salud para identificar los puntos de mejora y establecer, de forma consensuada, las líneas de actuación necesarias para optimizar su uso en el dolor crónico no oncológico. Este documento, y los que se deriven, pretenden ser una herramienta de ayuda y de consulta para todos los agentes implicados en el uso racional de los opioides.

## **Evolución en la dispensación de opioides en Cataluña**

Los datos de utilización de medicamentos opioides en Cataluña obtenidos del fichero de prestación farmacéutica del Servicio Catalán de la Salud también muestran un incremento del consumo. Desde el año 2013, el consumo de opioides ha aumentado en un 46,5% y ha pasado de 7,4 DHD el año 2013 a 10,9 DHD el año 2019. En el gráfico 1 se puede consultar el evolutivo anual de las DHD en el período estudiado.

*Gráfico 1. Evolución en el consumo de medicamentos opioides en Cataluña en el período 2013-2019*

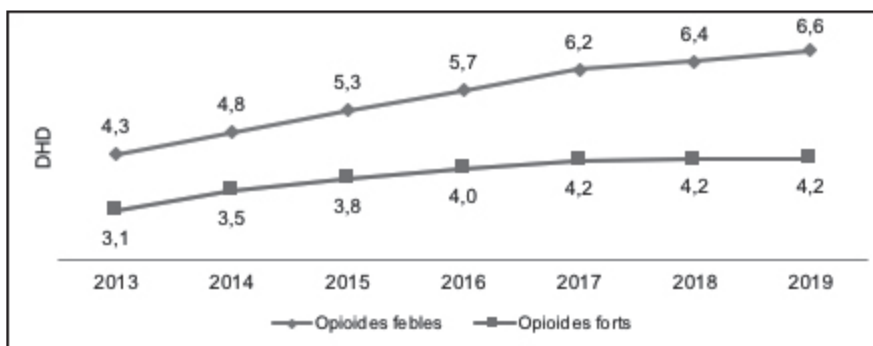


*Pie del gráfico 1: En el período 2013-2019 el consumo de opioides en Cataluña expresado en DHD (dosis por 1.000 habitantes y día) ha aumentado un 46,5%.*

El incremento en la dispensación de medicamentos opioides se ha pro-

ducido tanto para los opioides débiles (tramadol, tramadol/paracetamol, codeína/paracetamol, codeína/ibuprofeno y tramadol/dexketoprofeno) como para los opioides fuertes (morfina, hidromorfona, oxicodona, oxicodona/naloxona, fentanilo, buprenorfina y tapentadol). En general, el consumo de opioides débiles es aproximadamente 1,5 veces superior al de opioides fuertes. En términos relativos, el crecimiento de los opioides débiles ha sido más alto que el de los opioides fuertes durante el período analizado (incremento del 53% vs. 35%). La evolución en el aumento de las DHD para cada uno de los dos grupos de opioides se puede consultar en el gráfico 2.

*Gráfico 2. Evolución en el consumo de opioides débiles y opioides fuertes en Cataluña en el período 2013-2019*



*Pie del gráfico 2: En el período 2013-2019 ha aumentado el consumo de opioides débiles (+53%) y de opioides fuertes (+35%). Los datos se expresan en DHD (dosis por 1.000 habitantes y día).*

Entre los opioides débiles, el más utilizado en el año 2019 ha sido la combinación a dosis fijas de tramadol/paracetamol. El uso de esta combinación se ha incrementado significativamente durante el período de tiempo analizado y ha pasado de 1,0 DHD a 3,2 DHD (incremento del 207%). En cuanto al tramadol solo, que en el año 2013 era el opioide débil más utilizado (2,8 DHD), muestra una tendencia de uso que inicialmente fue creciente, pero que en los últimos años está disminuyendo ligeramente. El uso del resto de combinaciones de opioides débiles con otros analgésicos es minoritario. En la tabla 1 se presentan las DHD anuales para cada uno de los medicamentos con opioides débiles.

*Tabla 1. Evolución en el consumo de medicamentos con opioides débiles en Cataluña en el período 2013-2019 expresado en DHD*

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TOTAL	4,31	4,81	5,29	5,73	6,20	6,35	6,61
Tramadol	2,82	3,10	3,18	3,16	3,08	2,98	2,93
Tramadol/paracetamol	1,03	1,25	1,64	2,13	2,52	2,81	3,17
Codeína/paracetamol	0,40	0,42	0,43	0,40	0,49	0,46	0,43
Tramadol/dexketoprofeno	0	0	0	0	0,07	0,07	0,05
Codeína/ibuprofeno	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03

*DHD: dosis por 1.000 habitantes y día*

Entre los **opioides fuertes** (ver la tabla 2), el fármaco más utilizado es el fentanilo. Su consumo se ha incrementado un 37% en el periodo estudiado y ha pasado de 1,9 DHD el año 2013 a 2,6 DHD el año 2019.

A pesar que, en términos absolutos, la utilización de tapentadol y oxicodona/naloxona es sustancialmente más baja que la del fentanilo (0,5 y 0,3 DHD, respectivamente, en el año 2019), es importante destacar el crecimiento que han tenido los últimos años. El tapentadol es el opioide fuerte que ha experimentado un crecimiento más alto en términos relativos (+363%) y el uso de oxicodona/naloxona se ha incrementado un 62%.

La morfina fue uno de los primeros opioides disponibles y, en general, es considerada como uno de los opioides fuertes de elección. Sin embargo, las DHD de morfina representan menos de un 5% de las DHD del total de opioides fuertes en el año 2019.

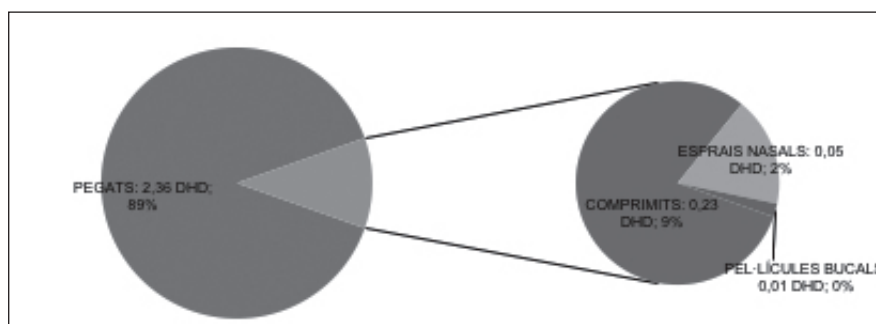
*Tabla 2. Evolución en el consumo de medicamentos con opioides fuertes en Cataluña en el periodo 2013-2019 expresado en DHD*

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TOTAL	3,09	3,52	3,80	4,01	4,18	4,20	4,23
Fentanilo	1,93	2,18	2,33	2,48	2,60	2,62	2,64
Tapentadol	0,11	0,18	0,27	0,34	0,39	0,46	0,51
Buprenorfina	0,54	0,61	0,62	0,60	0,56	0,51	0,49
Oxicodona / naloxona	0,16	0,19	0,21	0,23	0,25	0,25	0,25
Morfina	0,15	0,17	0,18	0,19	0,21	0,21	0,20
Oxicodona	0,13	0,13	0,13	0,13	0,13	0,12	0,11
Hidromorfona	0,07	0,06	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03

*DHD: dosis por 1.000 habitantes y día*

El fentanilo dispone de diferentes formas farmacéuticas comercializadas que básicamente se pueden dividir en los parches de administración transdérmica y en las formas de liberación inmediata. Al analizar el consumo según la forma farmacéutica, se observa que el incremento del uso de fentanilo se debe sobre todo a los parches, que han pasado de 1,7 DHD el año 2013 a 2,4 DHD el año 2019 (incremento del 36%). Aunque las DHD de las formas de liberación inmediata son bajas, el incremento en términos relativos que han tenido los últimos años es relevante (+90%). En el gráfico 3 se describe el patrón de uso del fentanilo el año 2019. Los parches representan el 89% del total de DHD de fentanilo y las formas de liberación inmediata el 11%, siendo las más utilizadas los comprimidos y los espráis nasales.

*Gráfico 3. Distribución del uso de fentanilo según la forma farmacéutica el año 2019*



*Pie del gráfico 3: Los parches de fentanilo representan el 89% del total de DHD (dosis por 1.000 habitantes y día) de fentanilo y las formas de liberación inmediata el 11% en el año 2019.*

Aunque las tendencias de crecimiento en el uso de opioides en Cataluña son similares a las observadas en toda España, en general el consumo de opioides en Cataluña es inferior. En el año 2019, las DHD de opioides en Cataluña y España fueron 10,9 y 19,8, respectivamente. A pesar que la metodología de cálculo es ligeramente diferente porque en los datos de España se incluye el consumo proveniente de recetas oficiales y de mutuas y en los datos de Cataluña sólo las de recetas oficiales, la gran mayoría del consumo es el que proviene de las recetas oficiales y, por lo tanto, ésta no es la causa principal de las divergencias de consumo. Las diferencias en las DHD totales se explican sobre todo por las DHD de la



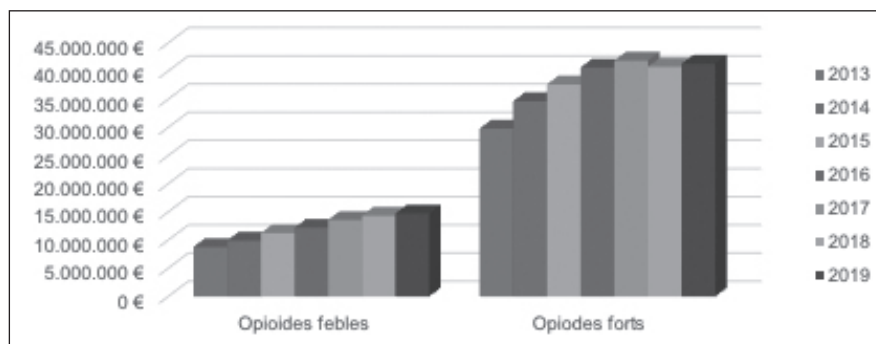
combinación de tramadol/paracetamol, que son muy superiores a nivel de España (9,6 vs. 3,2 DHD). El consumo de fentanilo es similar en los dos ámbitos (2,7 DHD en España vs. 2,6 DHD en Cataluña). Destaca también que el consumo de tapentadol es dos veces más alto en España (1,0 vs. 0,5 DHD).

## Impacto económico de la dispensación de opioides en Cataluña

En línea con el aumento de la utilización de opioides los últimos años, el gasto en estos medicamentos también se ha incrementado y ha pasado de 38,5 millones de euros el año 2013 a 56 millones de euros el año 2019 (incremento del 45%). En el año 2019, el gasto en medicamentos opioides representó un 3,5% del coste total en medicamentos y productos sanitarios dispensados en las oficinas de farmacia.

El gasto en opioides fuertes es casi tres veces superior al de los opioides débiles (ver el gráfico 4). A pesar de esto, el incremento en términos relativos durante los años 2013-2019 ha sido más alto para los opioides débiles (+68% vs. +39% para los opioides débiles y fuertes respectivamente). El coste total de estos fármacos se ha mantenido relativamente estable durante los últimos años analizados.

Gráfico 4. Evolución del gasto en opioides en Cataluña en el periodo 2013-2019.



Pie del gráfico 4: El gasto en opioides fuertes es más alto que el asociado a los opioides débiles. El incremento en términos relativos durante los años 2013-2019 ha sido más alto para los opioides débiles (+68%) que para los opioides fuertes (+39%).

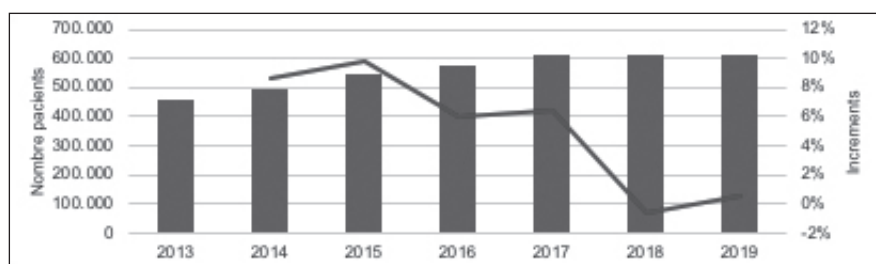
Los fármacos con mayor impacto económico son el fentanilo, con casi 28 millones de euros en el año 2019, y la combinación de tramadol/paracetamol, con 9,5 millones de euros. El tapentadol, a pesar de ser un medicamento que se utiliza poco, es el tercero con más gasto (7,4 millones de euros en el año 2019).

## Descripción de los pacientes tratados con opioides en Cataluña

El porcentaje de pacientes con dispensación de un opioide sobre el total de población con cobertura sanitaria en Cataluña ha pasado de un 6,0% el año 2013 a un 8,1% el año 2019. En el caso de los pacientes con dispensación de un opioide fuerte, el porcentaje ha pasado de un 0,9% a un 1,2%.

El número de pacientes tratados anualmente con opioides en Cataluña ha oscilado entre 450.000 y 615.000 (ver el gráfico 5). A pesar del incremento observado desde el año 2013, parece que el número de pacientes tratados se ha estabilizado a partir del 2017.

*Gráfico 5. Evolución del número de pacientes tratados con opioides en Cataluña en el periodo 2013-2019.*

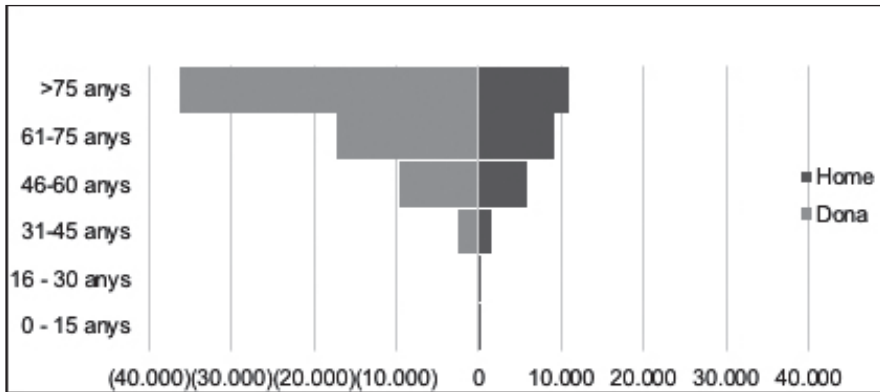


*Pie del gráfico 5: El número de pacientes tratados anualmente con opioides se ha ido incrementando desde el año 2013. Sin embargo, parece que desde el año 2017 se ha estabilizado alrededor de 615.000 pacientes.*

En el año 2019, un 63% de los pacientes con dispensación de algún opioide fueron mujeres y un 37% hombres. Esta proporción se ha mantenido bastante constante durante el periodo estudiado. Si sólo se tienen en cuenta los opioides fuertes, el porcentaje de mujeres aumenta hasta el 70%.

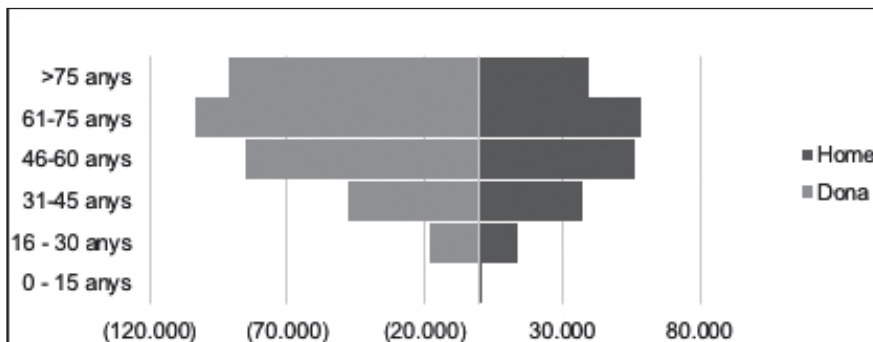
En los gráficos 6 y 7 se puede consultar la comparativa entre los hombres y las mujeres con algún opioide fuerte o débil dispensado durante el año 2019 según el rango de edad. Las mujeres mayores de 75 años es el grupo en el cual se concentran de forma mayoritaria las dispensaciones de opioides fuertes, que principalmente corresponden a parches de fentanilo. En cuanto a los opioides débiles, la utilización aumenta tanto en mujeres como en hombres a partir de los 45 años, siendo el rango entre 61-75 años el de mayor consumo.

*Gráfico 6. Distribución de la población tratada con opioides fuertes en Cataluña en el año 2019*



*Pie del gráfico 6: Comparativa entre las mujeres y los hombres con dispensación de algún opioide fuerte en el año 2019 según el rango de edad.*

Gráfico 7. Distribución de la población tratada con opioides débiles en Cataluña el año 2019



Pie del gráfico 7: Comparativa entre las mujeres y los hombres con dispensación de algún opioide débil en el año 2019 según el rango de edad.

La receta electrónica dispone de los diagnósticos asociados a las prescripciones de opioides desde mayo de 2017. Así pues, se ha analizado el diagnóstico principal asociado a los pacientes con prescripción de opioides débiles y de opioides fuertes. Se ha constatado que el dolor debido a una enfermedad del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo es el motivo principal para el cual se prescriben los opioides, en un mayor porcentaje asociado a los opioides débiles (65% vs. 59% en el año 2019). El diagnóstico de neoplasia se asocia mucho más frecuentemente a los opioides fuertes que a los débiles (13% vs. 2%).

## Información sobre el uso de las formas de liberación inmediata de fentanilo en Cataluña

Como se ha comentado, el uso de las formas de liberación inmediata de fentanilo ha aumentado un 90% en el periodo 2013-2019. Estas formas permiten la muy rápida acción del fentanilo y están disponibles en diferentes formas farmacéuticas (comprimidos sublinguales, comprimidos para chupar, comprimidos bucales, películas bucales y espráis nasales). Están autorizadas solamente para el uso en dolor irruptivo oncológico para pacientes tratados con medicamentos opioides de base (dosis mínima equivalente a 60 mg de morfina al día).

En los últimos años, y paralelamente al incremento del uso, se han notificado casos de abuso y dependencia. Muchos de estos casos se han dado en pacientes que utilizaban el medicamento fuera de las condiciones autorizadas. En este contexto, la AEMPS emitió una nota informativa de seguridad el año 2018 en la cual recordaba la importancia de respetar las indicaciones autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia.<sup>(12)</sup>

En un análisis realizado en el mes de abril de este año 2020, sólo un 58% de las prescripciones activas de formas de liberación inmediata de fentanilo tenían informado en la prescripción un diagnóstico de dolor oncológico, mientras que en aproximadamente un 20% de los casos se informó un diagnóstico de dolor osteomuscular. En este mismo análisis también se observó que un 14,5% de las prescripciones no tenían asociado ningún tratamiento de base con un opioide.

## **Utilización de combinaciones de riesgo con opioides en Cataluña**

Los efectos adversos de los opioides son frecuentes. Su aparición depende de varias causas como, por ejemplo, la dosis utilizada o las circunstancias clínicas de los pacientes. Los pacientes con dolor, especialmente con dolor crónico, presentan a menudo comorbilidades y trastornos del sistema nervioso como la ansiedad, la depresión, el insomnio o el abuso de sustancias. El tratamiento de estas patologías suele implicar el uso de fármacos que aumentan el riesgo de efectos adversos de los opioides.

Las benzodiazepinas se utilizan habitualmente para el tratamiento de la ansiedad o el insomnio. No obstante, las guías de práctica clínica recomiendan que el uso conjunto de opioides y benzodiazepinas sea excepcional, ya que existe un incremento de los riesgos debido al efecto aditivo sedativo.<sup>(3,4,13,14)</sup> En la misma línea, los criterios Beers consideran la combinación de opioides y benzodiazepinas como una interacción entre fármacos que podría ser clínicamente relevante y que se debe evitar en pacientes de edad avanzada por el incremento del riesgo de sobredosis y de fracturas.<sup>(15)</sup>

Aunque en la mayoría de casos se tendría que evitar esta combinación,

especialmente en población anciana, problemas respiratorios, riesgo de caídas o con deterioro cognitivo, un 52,5% de los pacientes tratados con opioides fuertes, sin patología oncológica informada en la receta electrónica y que no estaban considerados pacientes con enfermedad avanzada crónica (MACA), tenían una prescripción concomitante de benzodiazepinas en marzo de 2020.

Otra de las combinaciones que se recomienda evitar es la de los opioides con gabapentina o pregabalina. Hay datos limitados que permitan establecer cuál es la eficacia de esta combinación respecto a la monoterapia con cualquiera de ellos en el tratamiento del dolor. En cambio, datos observacionales han puesto de manifiesto un incremento de las muertes relacionadas con los opioides cuando éstos se combinan con gabapentina o pregabalina.<sup>(16,17)</sup> Igual que con la combinación con benzodiazepinas, los criterios Beers consideran la combinación de opioides y gabapentinoides como una interacción entre fármacos que podría ser clínicamente relevante por el incremento del riesgo de efectos adversos relacionados con la sedación intensa, incluyendo la depresión respiratoria y la muerte, y recomienda evitarla en pacientes de edad avanzada.<sup>(15)</sup>

Con datos de marzo de 2020, un 29,4% de los pacientes tratados con opioides fuertes, sin patología oncológica informada en la receta electrónica y que no estaban considerados pacientes con enfermedad avanzada crónica (MACA), tenían una prescripción concomitante de gabapentina o pregabalina.

## **Utilización de dosis altas de opioides en Cataluña**

Para determinar la dosis óptima de los fármacos opioides se considera que la mejor estrategia es la individualización de la dosificación, siendo la dosis óptima la dosis mínima efectiva, ya que el uso de dosis altas aumenta el riesgo de padecer reacciones adversas.<sup>(3)</sup> En los opioides para los cuales la bibliografía recoge una dosis máxima, se incluyeron alertas en el módulo de seguridad del sistema de prescripción de la receta electrónica para advertir a los profesionales sanitarios cuando se supera la dosis máxima recomendada de fentanilo citrato (3.200 mcg), tapentadol (500 o 600 mg según si la formulación es de liberación prolongada), tramadol (400 mg) y codeína (240 mg).

La tabla 3 recoge el análisis realizado sobre las alertas de superación de la dosis máxima mostradas con las prescripciones realizadas durante el mes de mayo de 2019. También se presenta el porcentaje de alertas aceptadas, es decir, las que han hecho que no se continúe la prescripción después de haberse mostrado la alerta.

*Tabla 3. Alertas de dosis máxima mostradas y aceptadas durante el mes de mayo de 2019*

	Alertas mostradas	% de aceptación de las alertas
Fentanilo citrato	45	22,2%
Tramadol	289	27,3%
Tapentadol	5	60,0%
Codeína	6	0,0%

## **Consideraciones finales sobre el uso de opioides**

Los opioides son medicamentos que se asocian a problemas de seguridad como los trastornos gastrointestinales, la sedación excesiva, la confusión, la depresión respiratoria, la tolerancia o la adicción, entre otros. En los últimos años el consumo de opioides ha aumentado en Cataluña, igual que lo ha hecho en el resto de España y en otros entornos. Este aumento se ha relacionado en algunos países con un incremento del uso inapropiado.

En este contexto, es fundamental que todos los profesionales sanitarios trabajen para fomentar el uso racional y seguro de estos medicamentos. Desde el Servicio Catalán de la Salud se llevan a cabo numerosas iniciativas para mejorar la seguridad en la utilización de opioides. Destacamos, por ejemplo, el módulo de seguridad clínica de la receta electrónica que incluye alertas de dosis máximas, duplicidades o interacciones, la introducción en los objetivos de contrato con los proveedores o en el plan de calidad y sostenibilidad de indicadores de prescripción para monitorizar y minimizar, entre otros, el uso de combinaciones de riesgo con opioides o el uso de fentanilo de liberación inmediata sin tratamiento opioide de base y/o con indicaciones fuera de ficha técnica y las acciones formativas para profesionales sanitarios.

## Bibliografia

1. International Association for the Study of Pain. IASP Terminology. Última actualització juliol de 2020 [consultat a agost de 2020]. Disponible a:  
<https://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Pain>
2. International Association for the Study of Pain. IASP Announces Revised Definition of Pain. Juliol de 2020 [consultat a agost de 2020]. Disponible a: <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475&navItemNumber=643>
3. Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: [http://aquas.gencat.cat/es/detall/article/guia\\_atencion\\_pacientes\\_opioides](http://aquas.gencat.cat/es/detall/article/guia_atencion_pacientes_opioides)
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136). Desembre de 2013. Disponible a:  
[https://www.sign.ac.uk/assets/sign136\\_2019.pdf](https://www.sign.ac.uk/assets/sign136_2019.pdf)
5. International Association for the Study of Pain. IASP Statement on Opioids. Febrer de 2018 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.iasp-pain.org/Advocacy/Content.aspx?ItemNumber=7194>
6. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Desembre de 2014 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: [https://www.navarra.es/home\\_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT+Vol+22/BIT+Volumen+22+n+5.htm](https://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT+Vol+22/BIT+Volumen+22+n+5.htm)
7. David Pere Martínez Oró. Opioides en España. Ni repunte de heroína ni crisis de opioides a la americana. Episteme. Investigación e Intervención Social. 2019 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: [https://pnsd.sanidad.gob.es/noticiasEventos/actualidad/2019\\_Actualidadpublica/pdf/20191211\\_Opioides\\_en\\_Espana\\_Ni\\_repunte\\_heroina\\_ni\\_crisis\\_americana.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/noticiasEventos/actualidad/2019_Actualidadpublica/pdf/20191211_Opioides_en_Espana_Ni_repunte_heroina_ni_crisis_americana.pdf)
8. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS).



Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2019. 2019 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/?lang=ca>

9. INFAC. Osakidetza. Opioides en el manejo del dolor. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. Vol 22, núm 5, 2014 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2014a/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_22\\_5\\_Opioides.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_5_Opioides.pdf)
10. Infarma. Servicio Canario de Salud. Opioides mayores en dolor irruptivo ¿Uso o abuso?. Núm 4, marzo 2016 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: [https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/82935810-0630-11e6-83bb-f34055cacf3e/INFARMA\\_Dolor\\_Irruptivo\\_Vol7\\_n4\\_marzo%202016%20-%20copia.pdf](https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/82935810-0630-11e6-83bb-f34055cacf3e/INFARMA_Dolor_Irruptivo_Vol7_n4_marzo%202016%20-%20copia.pdf)
11. Dirección Territorial de Ceuta de la Gerencia de Atención Sanitaria. Protocolo de tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico. Vol 1, núm 1-2, 2019 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: [https://ingesa.sanidad.gob.es/fr/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/periodicasRevistas/docs/2019/Protocolos\\_Conjuntos\\_2019.pdf](https://ingesa.sanidad.gob.es/fr/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/periodicasRevistas/docs/2019/Protocolos_Conjuntos_2019.pdf)
12. Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris (AEMPS). Nota informativa. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Febrer de 2018 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh\\_fv\\_5-2017-fentanilo/](https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/)
13. Servei Català de la Salut. Regió Sanitaria de Barcelona. Abordatge del dolor crònic no oncològic. 2016 [consultat a juliol de 2020]. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut\\_territori/barcelona/produccio\\_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/produccio_cientifica/2016/document-abordatge-DCNO-marc-2016.pdf)
14. Zin CS, Ismail F. 2017. Co-prescription of opioids with benzodiazepine and other co-medications among opioid users: differential

in opioid doses. *J Pain Res.* 10:249-57.

15. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 67(4):674-94.
16. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. 2017. Gabapentin, opioides, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med.* 14(10): e1002396.<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396>.
17. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. 2018. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med.* 169(10):732-4.

## 4. STATUS QUO DEL SISTEMA OPIOIDE ENDÓGENO

**Dr. Carlos Goicoechea García**

*“Thou only givest these gifts to man; and thou  
hast the keys of Paradise, oh, just, subtle, and mighty opium!”*

*Sólo tú haces estos regalos al hombre y posees las llaves  
del paraíso, ¡Oh justo, sutil y poderoso opio!  
(De Quincey, L Confesiones de un inglés comedor de opio)*

### **Introducción**

Al inicio de los años 70 del siglo pasado, 3 grupos de investigadores (Candance Pert y Solomon Snyder en la Universidad John Hopkins, Hans Kosterlitz y John Hugues en la Universidad de Aberdeen, y Lars Terenius en la Universidad de Uppsala) competían por desvelar uno de los secretos mejor guardados del mundo de la farmacología: la composición y el funcionamiento del Sistema Opiode Endógeno. La discusión sobre quién lo consiguió primero subsiste hasta nuestros días (... todo apunta hacia Terenuis), pero gracias a ellos descubrimos uno de los sistemas endógenos más complejos e interesantes del cuerpo humano. Esta particular búsqueda del Santo Grial no se inicia, sin embargo, en el siglo XX. Desde la noche de los tiempos el uso del opio, como elemento terapéutico y mágico, ha fascinado al ser humano. Macedonios, sumerios, egipcios, griegos y romanos, pero también persas, hindúes y chi-

nos, conocían sus propiedades tanto curativas como psicotrópicas. Podemos decir que la Farmacología moderna comienza con el opio, pues es en 1805 cuando Sertürner aísla el primer alcaloide de una planta, la morfina. Y gracias al descubrimiento de este primer principio activo, la Farmacología entró en una nueva era, empleando fármacos, y no plantas, para el tratamiento de las enfermedades. Y será siglo y medio más tarde, cuando, gracias al estudio de las acciones de la morfina y de sus derivados en el organismo, se describa el principal sistema endógeno regulador de la neurotransmisión: el sistema opioide.

## **1. Algo de historia. El descubrimiento del sistema opioide endógeno.**

El uso de la morfina, desde principios del siglo XIX, permitió tratar de forma muy eficaz, y como nunca se había logrado hasta entonces, el dolor, cualquier tipo de dolor. Pero su empleo no estaba carente de otros efectos, no directamente relacionados con sus acciones analgésicas, y que no podían ser explicados salvo que fuera capaz de actuar sobre otros órganos y tejidos diferentes de los relacionados directamente con el dolor. A principios del siglo XX, los trabajos de Ehrlich y Langley (aunque por separado y con interesantes diferencias conceptuales entre ellos) permitieron sugerir la existencia de receptores celulares a los que se unirían los compuestos que existían en la naturaleza y que producían efectos en el cuerpo humano. Sin embargo, la existencia de dichos receptores (o sustancias receptoras, como gustaba denominarlas Langley) no dejaba de ser una teoría, brillante, pero una teoría; como escribió mucho más tarde (¡tan tarde como en 1964!) D.K de Jongh “Para la mayoría de los farmacólogos modernos, el receptor es como una mujer hermosa pero lejana. Él le ha escrito muchas cartas y muy a menudo ella contesta las cartas. A partir de estas respuestas, el farmacólogo se ha construido una imagen de esta bella dama. Sin embargo, no puede afirmar que la haya visto nunca, aunque algún día lo hará.”<sup>(1)</sup>

Las acciones farmacológicas de la morfina (y de los muchos derivados que se habían sintetizado desde entonces) se conocían razonablemente bien. Los experimentos in vivo, pero sobre todo in vitro, habían permitido diferenciar los efectos provocados por los distintos opioides. Incluso había opioides que impedían la acción de otros: los conceptos de ago-

nistas y antagonistas se describieron incluso antes de haber identificado dichas “sustancias receptoras”.

El hecho de que distintos opioides provocaran distintas respuestas, dio lugar incluso a la propuesta de que existían distintos tipos (y subtipos) de receptores opioides. Estos primeros receptores, teóricos, puesto que aún nadie había visto, ni demostrado, que existieran, se denominaron  $\mu$  y  $\kappa$ . Lo más increíble es que la existencia de estos receptores, confirmada farmacológicamente, se llevó a cabo sin demostrar, ni comprobar, la existencia de ligandos endógenos que estimularan dichos receptores.

Efectivamente, la demostración de “sitios de unión” específicos para opioides se produjo en el año 1973,<sup>(2-4)</sup> cuando se comprobó, empleando naloxona como radioligando (el antagonista era capaz de emitir radiación que se podía “ver” posteriormente) que estos fármacos se unían a sitios concretos del tejido nervioso (y no nervios).<sup>(5)</sup> Este “marcaje” era diferente según el fármaco empleado, y permitió confirmar la existencia de los tipos de receptores opioides.

El segundo gran paso hacia la descripción y caracterización del sistema opioide endógeno vino de la mano de estos mismos grupos y algunos más que demostraron, muy poco tiempo después, la existencia de sustancias similares a los opioides en cerebro,<sup>(6-8)</sup> y fue el grupo de John Hugues el primero en confirmar que dichas sustancias eran péptidos con una estructura similar a los opioides exógenos.<sup>(9)</sup> Su localización, en el cerebro de la rata, le valió el nombre a esta primera familia, las encefalinas.

Desde entonces se han descrito varios péptidos endógenos, se han clonado receptores opioides (algunos fueron opioides y dejaron de serlo) y se conoce bien su distribución, la mayoría de sus componentes y sus peculiaridades genéticas. Pero aún estamos lejos de conocer perfectamente todas sus características moleculares, sus efectos fisiológicos, interacciones con otros sistemas endógenos...al fin y al cabo sólo acaba de cumplir 47 años.

## **2. Características del Sistema Opiode Endógeno.**

Un sistema endógeno está formado por una familia de sustancias, un

conjunto de receptores a los que se unen dichos ligandos, y un sistema de síntesis y metabolización tanto de péptidos como de receptores.

## 2.1. Péptidos opioides:

### 2.1.1. Tipos

Clásicamente, se han considerado tres grandes familias de péptidos opioides endógenos: las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas. Estas tres familias, a su vez, derivan de tres precursores: la preproopiomelanocortina, la preproencefalina y la preprodinorfina. Estos precursores sufren diferentes tipos de modificaciones y divisiones, dando lugar a un gran número de péptidos, no todos ellos opioides. Los que sí lo son, comparten una secuencia aminoterminal común: “Tyr-Gly-Gly-Phe-Met(o Leu)”. Y a continuación figuran distintas secuencias carboxiterminales que dan lugar a distintos péptidos (tabla I).

*Tabla I. Precursores opioides y péptidos endógenos*

<b>Precursores</b>	<b>Péptidos opioides</b>
Prepro-opiomelanocortina	$\beta$ -Endorfina Met-encefalina
Prepro-encefalina	Met-encefalina Leu-encefalina
Prepro-dinorfina	Dinorfina A Dinorfina B Neoendorfina
Desconocido	Endomorfinas
pN/OFQ	Nociceptina

La preproopiomelanocortina se divide dando lugar a la beta endorfina, pero también otros péptidos no opioides como la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona estimulante de los melanocitos (-MSH) y la b-lipotropina (-LPH). La proencefalina da lugar a la met-encefalina y a la leu-encefalina. Y la prodinorfina se transforma en dinorfina A, dinorfina B y neoendorfina.

Durante muchos años, estos fueron los únicos péptidos opioides descritos. Sin embargo, en los últimos años, el número de péptidos ha crecido considerablemente. En los años 90 del siglo pasado se clonó un nuevo

péptido opioide, con una importante homología con la dinorfina A.<sup>(10)</sup> Como ya había ocurrido en los años 70 del siglo pasado, la identificación de ese péptido se realizó después de descubrir un nuevo receptor opioide, del que se hablará en el apartado siguiente, y buscar un ligando que se uniera al mismo. Gracias a la “farmacología inversa” se pudo identificar un péptido que se unía a ese receptor huérfano. Fue una tarea compleja, puesto que, a diferencia del resto de péptidos opioides conocidos, éste no compartía la ya comentada secuencia de aminoácidos “YGGF (Tyr-Gly-Gly-Phe)”, que se consideraba indispensable para que un ligando tuviera actividad opioide. Este ligando tenía como primer aminoácido una Fenilalanina (F) y como último una Glutamina (Q), por lo que se denominó “Orfanina FQ”. A la vez que este descubrimiento se realizaba en Basilea, otro grupo, en Toulouse, identificaba el mismo péptido pero lo “bautizaba” con el nombre de nociceptina. De ahí que, en la actualidad, este péptido reciba el nombre de N/OFQ, y su receptor se denomine NOP, en lugar de emplear una letra griega como con el resto de miembros de esa familia receptorial.<sup>(11)</sup>

Dos años después del descubrimiento de la Orfanina/nociceptinaFQ, Zadina notifica la existencia de un nuevo y muy selectivo péptido con gran afinidad por el receptor  $\mu$ , la endomorfina.<sup>(12)</sup> Hasta ese momento no se conocía ningún péptido endógeno que tuviera únicamente afinidad por el receptor  $\mu$ : las endorfinas se unían tanto al receptor  $\mu$  como  $\kappa$ , las encefalinas sólo al receptor  $\kappa$ , y las dinorfinas exclusivamente al receptor  $\mu$ , pero ninguno selectivo solo del receptor  $\mu$ . Mediante química combinatoria, este grupo, a partir de un péptido denominado Tyr-MIF1, sintetizó péptidos similares hasta conseguir uno con gran afinidad por el receptor  $\mu$  (lo denominaron Phe4). Después, mediante un anticuerpo específico, fueron capaces de localizar ese mismo péptido en extractos de cerebro bovino y de la corteza humana.<sup>(13)</sup> En los extractos localizaron dos péptidos muy similares, endomorfina 1 y endomorfina 2. A pesar de haberlos identificado y conocer su distribución tisular,<sup>(14)</sup> aún no se han descrito los precursores de estas endomorfinas.

### **2.1.2. Localización**

A mediados de la década de los 80 se consiguió hacer un mapeo casi completo de la localización de los péptidos opioides endógenos en el Sistema Nervioso Central.<sup>(15)</sup> Su distribución es muy amplia en todo el SNC, siendo especialmente densa en las estructuras límbicas, los núcleos

talámicos y áreas neurales relacionadas con el funcionamiento visceral, aunque existen en todo caso diferencias entre los distintos tipos de péptidos. En cuanto a sus precursores, las neuronas productoras de POMC se concentran en el núcleo arqueado y en el núcleo del tracto solitario. Son neuronas que proyectan hacia el sistema límbico, el tallo encefálico y la médula espinal.<sup>(16)</sup> La distribución de la POMC coincide con las áreas cerebrales que, al ser estimuladas en humanos, pueden inhibir el dolor, demostrando así el mecanismo inhibitorio de los opioides endógenos.<sup>(17)</sup> Los péptidos de prodinorfina y proencefalina están bien distribuidos por todo el SNC, y, a veces, una misma neurona puede secretar péptidos de más de un tipo.<sup>(18)</sup> La proencefalina se detecta en áreas implicadas con la regulación nociceptiva, como pueden ser la médula espinal, la sustancia gris periaqueductal y sistema límbico.

La nociceptina/orfaninaFQ (como ya se ha comentado, descubierta años más tarde) muestra una distribución muy similar a la del resto de péptidos opioides, en regiones del cerebro moduladoras del dolor, pero no se colocalizan.<sup>(19)</sup> El marcaje inmunohistoquímico mostró la localización de la nociceptina en fibras nerviosas y en el asta dorsal de la médula espinal, y, a nivel supramedular, en el complejo trigémino sensorial, los núcleos del rafe, el locus coeruleus, la sustancia gris periacueductal, la amígdala y la región hipotalámica, lo que refleja su papel potencial en muchos procesos importantes, incluida la percepción del dolor, además de poder participar en funciones autonómicas, neuroendocrinas y homeostáticas, y en estados afectivos. De manera similar, Martin-Schild y sus colegas informaron que, aunque a menudo están presentes en los mismos núcleos cerebrales, los elementos neuronales inmunopositivos de endomorfina-1 y endomorfina-2 no estaban distribuidos de manera idéntica en el SNC. Así mientras que la endomorfina 1 (EM1) se distribuye de manera amplia y densa en todo el cerebro, la presencia de endomorfina 2 (EM2) es menos amplia, y en médula espinal abunda más EM2 que EM1. La mayor densidad de fibras inmunorreactivas similares a EM1 se detectó en el núcleo parabraquial y el núcleo del tracto solitario, el núcleo talámico paraventricular, el núcleo hipotalámico posterior, la sustancia gris periacueductal, locus coeruleus, núcleo accumbens y amígdala. La mayor densidad de fibras inmunorreactivas de tipo EM2 se localizó en las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal y el núcleo del tracto trigémino espinal.<sup>(20)</sup>



En cuanto a la degradación de los péptidos opioides, pese a existir una visión de conjunto sobre cómo se produce, aún existen muchos mecanismos por explicar. Existe un gran número de enzimas (peptidasas) que pueden metabolizar estos péptidos, siendo mayoritarias la aminopeptidasa N y la endopeptidasa neutra (encefalinasas). Incluso se ha demostrado que prevenir esta degradación por inhibidores específicos (en tejidos centrales o periféricos) produce efectos analgésicos en muchos modelos animales y ensayos preliminares en humanos. <sup>(21)</sup> Pero muchos de los péptidos opioides, una vez secretados, pueden ser posteriormente modificados varias veces, y se ha comprobado que participan también peptidasas no específicas, lo que dificulta su conocimiento y comprensión.

## **2.2. Receptores opioides.**

La farmacología experimental permitió, antes de poder localizarlos (y mucho antes de poder conocer su composición y estructura), clasificar los receptores opioides en distintos tipos en función de su respuesta farmacológica. Así, inicialmente se denominaron  $\mu$  y  $\kappa$ , siguiendo la costumbre que se inició con los receptores adrenérgicos de emplear letras griegas para su nomenclatura. Incluso se llegaron a tipificar subtipos farmacológicos (1, 2, 1, 2, 3...). Durante este viaje hacia la identificación de los receptores opioides, se llegaron a incluir otros tipos de receptores de membrana, como los sigma ( $\sigma$ ) o los épsilon ( $\epsilon$ ) debido a que algunas de las acciones farmacológicas que provocaban coincidía con lo producido por la estimulación de los receptores opioides. Finalmente se comprobó que estas respuestas no se debían a una acción directa sobre el receptor, y fueron descartados.

La distribución de péptidos y receptores opioides<sup>(3)</sup> explica su participación en la regulación del dolor, (ganglio de la raíz dorsal, asta posterior de la médula espinal, sustancia gris periacueductal, núcleo arcuato...), de la conducta afectiva (amígdala, hipocampo, locus coeruleus, corteza cerebral...) y puntualmente de la motilidad, la regulación del sistema nervioso autónomo y el control neuroendocrino (tabla II).

Igualmente se han descrito receptores opioides periféricos localizados a nivel intestinal, pero también en otros tejidos periféricos, como en el cartílago articular. Su expresión parece estar aumentada en situaciones de inflamación (tabla II).

Tabla II. Distribución, central y periférica de los receptores opioides.

	MOP	DOP	KOP	NOP
<b>SNC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amígdala</li> <li>• Caudado putamen</li> <li>• Corteza</li> <li>• Hipocampo</li> <li>• Médula (I y II, V y VI, III y IV)</li> <li>• Núcleos del rafe</li> <li>• Sustancia gris periacueductal</li> <li>• Tálamo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amígdala</li> <li>• Caudado putamen</li> <li>• Corteza (capas II, III, V y VI)</li> <li>• Hipotálamo</li> <li>• Médula (I a VIII y X)</li> <li>• Mesencéfalo</li> <li>• Tubérculo olfatorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acumbens</li> <li>• Amígdala</li> <li>• Caudado putamen</li> <li>• Hipotálamo</li> <li>• Médula (I y II, III a X)</li> <li>• Sustancia gris periacueductal</li> <li>• Sustancia negra</li> <li>• Tálamo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Caudado putamen</li> <li>• Cerebelo</li> <li>• Corteza (capas II-V)</li> <li>• Corteza piriforme</li> <li>• Diencefalo</li> <li>• Hipocampo (giro dentado)</li> <li>• Médula espinal</li> <li>• Mesencéfalo</li> <li>• Sustancia gris periacueductal</li> <li>• Sustancia negra</li> <li>• Telencéfalo</li> </ul>
<b>PERIFERIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aferentes viscerales</li> <li>• Articulaciones</li> <li>• Linfocitos T y B</li> <li>• Macrófagos</li> <li>• Monocitos</li> <li>• Musculatura lisa</li> <li>• Pulmón</li> <li>• Queratinocitos</li> <li>• Tracto digestivo</li> <li>• Trompas de Falopio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aferentes viscerales</li> <li>• Linfocitos T y B</li> <li>• Macrófagos</li> <li>• Monocitos</li> <li>• Musculatura lisa</li> <li>• Queratinocitos</li> <li>• Tracto digestivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aferentes viscerales</li> <li>• Articulaciones</li> <li>• Linfocitos T y B</li> <li>• Macrófagos</li> <li>• Monocitos</li> <li>• Musculatura lisa</li> <li>• Riñón</li> <li>• Tracto digestivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfocitos T y B</li> <li>• Macrófagos</li> <li>• Monocitos</li> <li>• Musculatura lisa</li> <li>• Tracto digestivo</li> </ul>

*SNC= Sistema Nervioso Central; MOP= Receptor Opiode mi; DOP= Receptor Opiode delta; KOP= Receptor Opiode kappa; NOP= Receptor Opiode de la Nociceptina*

### 2.2.1. El recién llegado

Gracias al uso de técnicas cada vez más sofisticadas, durante el último tercio del siglo XX fue cada vez más evidente que en el organismo existían receptores de membrana para los que aún no se habían identificado sus ligandos endógenos, se les denominó de forma general “receptores huérfanos”. Por su estructura aminoacídica y su sistema de transducción, se puede suponer a qué tipo de ligando se unen, aunque no se haya localizado. Uno de ellos fue denominado receptor ORL1, “Opioid Related Receptor 1”, ya que su estructura y su sistema de transducción (acoplado a proteína G) coincidía con la de los otros receptores opioides. Y fue después de “descubrirlo” cuando se empezaron a realizar estudios a ver cómo podría interactuar con ligandos ya conocidos, cuando se comprobó que un ligando descubierto hacía poco tiempo, la nociceptina/orfanina, funcionaba como sustrato para ese receptor ORL1 que pasó a denominarse receptor de nociceptina, o NOP, sin emplear esta vez una letra griega como con el resto de receptores opioides.<sup>(11)</sup>

### 2.2.2. ¿Cómo debemos llamarlos?

La terminología empleada para denominar a los receptores ha ido cambiando con el tiempo, siempre a la búsqueda de un sistema de homología, para tener una nomenclatura común, pero esto no ha sido fácil en el caso de los receptores opioides. La primera terminología, basada en símbolos griegos fue propuesta por los grupos de Martin y Kosterlitz<sup>(22, 23, 24)</sup> a mediados de la década de 1970. Posteriormente se buscó un sistema basado en el orden de clonación; la clonación permite identificar completamente a cada receptor, puesto que es posible conocer en su totalidad su composición aminoacídica y comprobar la diferencia entre unos y otros. De acuerdo a esta clasificación, los receptores opioides deberían denominarse OP1, OP2, OP3 y OP4, correspondiendo respectivamente a los receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ . Esta denominación fue rápidamente abandonada. En la actualidad, la denominación aceptada por la IUPHAR (International Union of Pharmacology) se basa en un sistema de normalización empleado para todos los receptores, que consiste en exigir que la abreviatura seleccionada para representar a una familia de receptores sea de dos letras, si existe posibilidad de confusión con otros receptores al usar una sola letra. Dada la existencia de receptores para oxitocina y orexinas, el nombre de familia seleccionado por la IUPHAR para los receptores de opioides es OP (es decir, receptores de Péptidos Opioides, del inglés Opioid Peptides). La terminología griega se conser-

va, por lo que la denominación debería ser receptor OP, receptor OP y receptor OP. Debido a que a veces es inconveniente o poco práctico usar los símbolos griegos, las abreviaturas alternativas reconocidas son MOP, DOP y KOP. Por analogía, el cuarto miembro de la familia se convierte en el receptor NOP (para el receptor del péptido opioide nociceptina). Es importante señalar que otra denominación muy empleada, como es MOR, DOR y KOR, no está aceptada por la IUPHAR.<sup>(25)</sup>

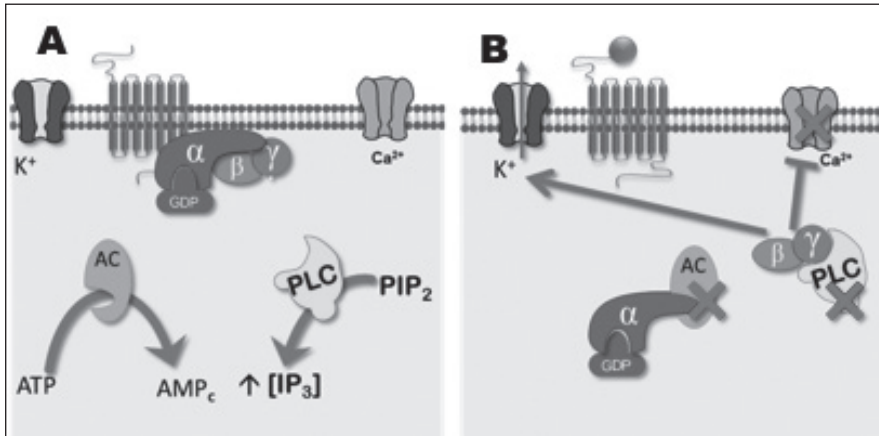
### **2.2.3. Sistemas de transducción.**

Los receptores opioides forman parte de la familia de receptores denominados metabotrópicos. Un receptor metabotrópico es un receptor, generalmente ubicado en la superficie de una célula, que cuando se activa mediante la unión de un ligando determinado conduce a la activación de un sistema de mensajería secundaria dentro de la célula. Esto a su vez puede inducir un cambio conformacional en los canales iónicos en la membrana celular, modificando así sus propiedades de conductancia. En muchos casos, este sistema de segundos mensajeros involucra proteínas G y, por lo tanto, el término “receptor acoplado a proteínas G” se usa a menudo en lugar de receptor metabotrópico.

#### **2.2.3.1. Las proteínas G.**

Estos receptores proteicos suelen estar “encajados” en la membrana celular, con un extremo aminoterminal en el exterior de la célula, 7 segmentos transmembrana, y un extremo carboxiterminal citoplasmático. La unión del ligando induce un cambio conformacional en el receptor, de forma que una molécula de GTP reemplaza el GDP asociado a la proteína G y pone en marcha la respuesta citoplasmática: la proteína G se divide en 3 subunidades (  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  ), cada una con una función concreta, provocando las siguientes acciones celulares: (i) el cierre de los canales de calcio voltaje-dependientes, (ii) estimulación del flujo de salida de potasio, lo que conduce a hiperpolarización; y (iii) disminución de la producción de AMPc a través de la inhibición de adenilato ciclasa. En general, esto da como resultado una excitabilidad celular neuronal reducida que conduce a una reducción en la transmisión de los impulsos nerviosos junto con la inhibición de la liberación de neurotransmisores<sup>(26)</sup> (figura 1).

Figura 1. Mecanismo de acción intracelular de la activación del receptor opioide



**A:** Antes de la unión del ligando a su receptor, la adenilato ciclasa (AC) se encarga de fabricar AMP<sub>c</sub> necesario para varias funciones celulares y la activación de la fosfolipasa C (PLC) aumenta los niveles de inositoltrifosfato (IP<sub>3</sub>), uno de cuyos efectos es movilizar el calcio almacenado en el retículo endoplasmático y en el aparato de Golgi **B:** Tras la unión del opioide a su receptor, la proteína G inhibidora se separa en subunidades. La subunidad  $\alpha$  bloquea la AC y la subunidad  $\beta\gamma$  bloquea la PLC, lo que conlleva una disminución de la actividad celular. Además,  $\beta\gamma$  cierra canales de calcio, lo que disminuye la liberación de neurotransmisores y abre canales de potasio (lo que provoca una hiperpolarización celular).

Las distintas proteínas G no son homogéneas en las secuencias peptídicas que interactúan con los receptores. En la actualidad se han identificado más de 35 subunidades de proteína G heterotriméricas y su distribución varía en el cerebro y los tejidos periféricos. En el caso del receptor opioide, éste está asociado a proteínas G inhibitoras como Gi1, Gi2, Gi3, Go1, Go2, Gz y Gq y G11.<sup>(27)</sup> El hecho de que exista tal cantidad de proteínas G se asocia con diferencias en la respuesta celular tras la activación del receptor opioide y puede, al menos en parte, explicar algunas de las diferencias que aparecen en cuanto a eficacia y potencia entre los distintos agonistas opioides disponibles. Este hecho, sumado a que no todos los opioides se unen a dominios idénticos en el receptor opioide,<sup>(28)</sup> permite suponer que los agonistas opioides no solo muestran diferentes eficacias para activar sus receptores cuando se acoplan a una

u otra proteína G, sino que también se unen con diferentes afinidades a estos complejos de receptor-proteína G.

### **2.2.3.2. Los heterómeros.**

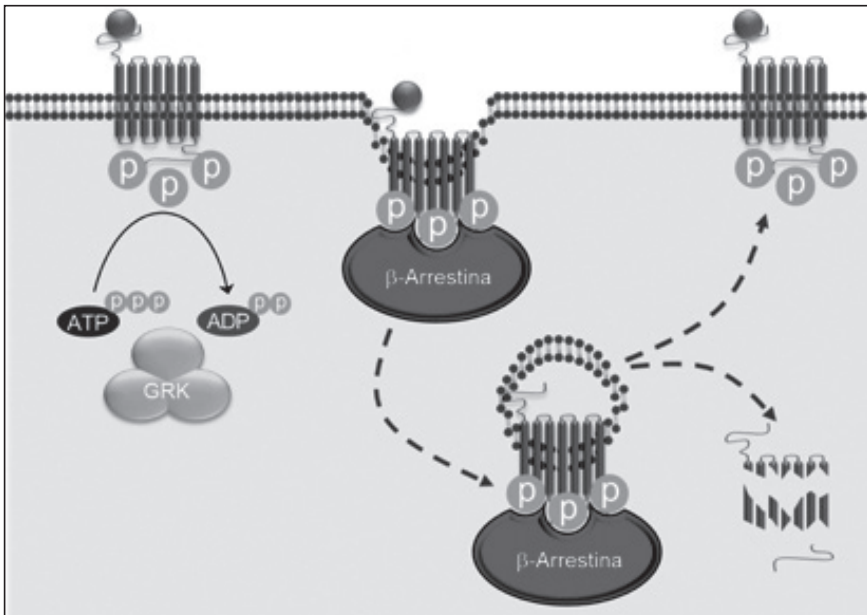
Otro aspecto relevante a la hora de explicar el funcionamiento de los receptores opioides, tras el acoplamiento del ligando, está en la formación habitual de heterómeros, (generalmente dímeros) que se produce entre receptores del mismo tipo o incluso entre receptores de distinto tipo.<sup>(29)</sup> Estas estructuras (especialmente estudiados son los dímeros MOP-DOP) podrían explicar algunas diferencias farmacológicas que no se corresponden con las características de los receptores. Por ejemplo, se ha descrito un único sistema de transducción asociado al receptor DOP, y no se conocen variantes estructurales; sin embargo, farmacológicamente, se describieron 2 subtipos de receptor DOP-1 y DOP-2, de acuerdo a la diferente respuesta provocada por 2 agonistas selectivos, [D-Pen<sup>2</sup>,D-Pen<sup>5</sup>] encefalina (DPDPE, agonista DOP-1) y [D-Ala<sup>2</sup>,Glu<sup>4</sup>] deltorfina (Deltorfina II, agonista DOP-2). Esta discrepancia podría explicarse por la existencia de dímeros MOP-DOP que provocaran diferencias en la respuesta farmacológica para 2 ligandos que, sin embargo, se unen al mismo receptor.<sup>(30)</sup> Algo similar podría justificar la descripción farmacológica que se hizo en los primeros años, hablando de subtipos para los receptores y (1, 2, 1, 2, 3...).

### **2.2.3.3. El papel de las beta-arrestinas.**

La estimulación de un receptor de membrana, como son los receptores opioides, no se mantiene inalterada durante todo el tiempo (aunque se mantenga una concentración suficiente de ligandos en las proximidades del receptor); para mantener la homeostasis, el organismo se encarga de regular la duración de esa activación, mediante un proceso que se denomina desensibilización. Este proceso de desensibilización se inicia muy pocos minutos después de haberse producido la unión del opioide al receptor. Esta regulación se inicia con un proceso de fosforilación del receptor: cuando el opioide se une al receptor, provoca un cambio en la conformación tridimensional del receptor, permitiendo así el acceso de una familia de kinasas denominadas GRK (del inglés, *G-Protein Receptor Kinases*) que van a fosforilar tres residuos de serina en el terminal carboxílico del receptor. Esta fosforilación va a “atraer”, a facilitar la unión, de unas proteínas citoplasmáticas denominadas de forma genérica arrestinas.

Las arrestinas son proteínas relacionadas con diversos receptores de membrana y regulan los sistemas de transducción. Se han descrito 4 miembros en la familia de genes arr: arrestina 1 (o antígeno S),  $\beta$  arrestina1 (también conocido como arrestina2),  $\beta$ -arrestina2 (también conocido como arrestina 3) y arrestina 4 (también conocido como Xarrestina).<sup>(31)</sup> La fosforilación del receptor, provocada por las GRKs, permite la unión de esas arrestinas al receptor opioide. Una vez que las arrestinas se han fijado al receptor, se inicia un proceso de endocitosis, de forma que el receptor es internalizado en el citoplasma dentro de un endosoma. De forma general, esta internalización finaliza la activación del receptor y, con ello, sus efectos fisiológicos (figura 2). Este mecanismo de internalización puede seguir a continuación dos vías, no excluyentes. El receptor puede volver a anclarse en la membrana celular, lo que explica que, pese a este proceso de desensibilización, el ligando pueda volver a ejercer su efecto en ocasiones siguientes. Por otro lado, en ciertos casos, los receptores pueden ser degradados por lisosomas una vez sufren la endocitosis; esto disminuye de forma más prolongada la respuesta del ligando, y permite explicar situaciones como la tolerancia, por ejemplo, un efecto no muy habitual cuando se trata de opioides endógenos, pero bastante frecuente cuando se emplean opioides exógenos.<sup>(31)</sup>

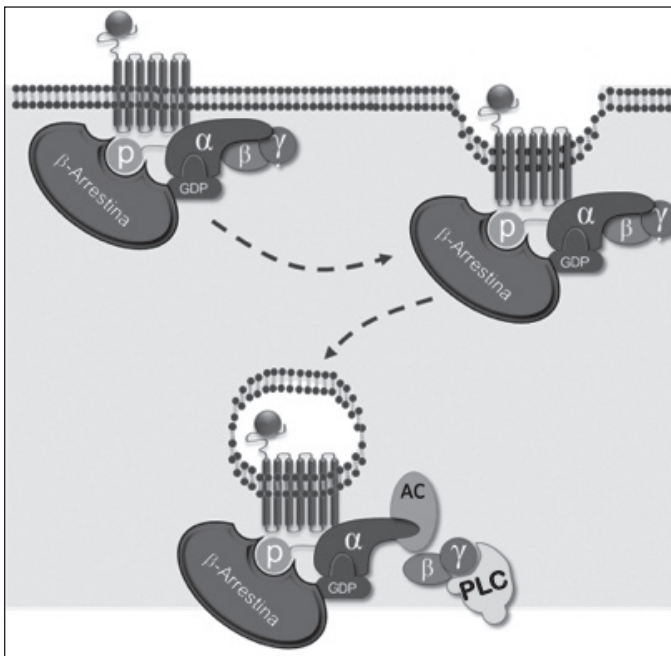
*Figura 2: Mecanismos de acción de las arrestinas:*



A los pocos minutos de ser activado el receptor opioide, sufre una fosforilación que sirve de señal para que las beta-arrestinas se fijen al extremo amino terminal y formen un endosoma, con el receptor opioide en su interior. A continuación el receptor puede volver a ser trasladado hacia la membrana celular, o puede ser degradado enzimáticamente.

Es interesante que, a diferencia de lo que se creyó durante mucho tiempo, la internalización del receptor no determina siempre la finalización de la señal. Aunque se sabe que, en general, la unión de las beta-arrestinas desacopla el receptor de la proteína G, recientemente se ha comprobado que, en determinadas circunstancias, ese desacoplamiento no se produce y, pese a la unión de la beta arrestina, el endosoma formado puede mantener el receptor unido a “su” proteína G <sup>(32)</sup> (figura 3). Los complejos internalizados de receptor- $\beta$ -arrestina mantienen en la membrana del endosoma maquinaria para seguir teniendo actividad fisiológica, incluidas proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), como son ERK1/ 2, p38mapK y c-Jun N terminal quinasa-3 (JNK3) generando así una estructura denominada “signalosoma”, que puede mantener una señalización citosólica de larga duración. <sup>(33)</sup>

Figura 3: Formación del signalosoma opioide.





Si la unión de la beta-arrestina al receptor (que sigue unido a su ligando) se produce siguiendo una conformación determinada, al producirse la endocitosis el receptor “se lleva” consigo a la proteína G, de forma que ésta es capaz de seguir llevando a cabo su función inhibidora, lo que explica que la “vía de las arrestinas” no siempre suponga la desaparición de la respuesta opioide y pueda igualmente provocar una respuesta celular.

Este mecanismo se ha comprobado recientemente en otros receptores relacionados con el dolor, como el receptor NK1 de sustancia P<sup>(34)</sup> y, muy recientemente, con los receptores opioides, en concreto los receptores DOP.<sup>(35)</sup> Una posible explicación para la activación de la vía de la proteína G o de la de las arrestinas, incluso provocada por el mismo ligando, puede estar relacionada con la formación de heterodímeros: se ha descrito que los heterodímeros MOP/DOP reclutan la  $\beta$  arrestina de forma diferente a como lo hacen los receptores monoméricos, de forma que pueden provocar diferencias en la señalización intracelular.<sup>(36)</sup>

El hecho de que, en ciertos casos, el receptor “endosómico” ligado a beta arrestinas, el “signalosoma”, mantenga actividad fisiológica, puede explicar un nuevo mecanismo fisiológico y farmacológico denominado “agonismo sesgado”. Básicamente lo que se ha comprobado en los últimos años (y es muy relevante para el campo de la investigación opioide) es que un ligando puede, al unirse a su receptor, estimular de forma preferente la “vía” de la proteína G, o la “vía” de la Beta-arrestina. Este efecto puede ser inducido ya sea por la unión del ligando al sitio ortotérico del receptor, o por la unión de moduladores alostéricos que provoquen una señalización sesgada a través del agonista endógeno.<sup>(37)</sup> Este agonismo “sesgado” es decir dirigido hacia una u otra vía metabólica, tiene consecuencias muy relevantes sobre los efectos farmacológicos de los agonistas opioides, en cuanto a, sobre todo, los efectos secundarios, ya que se ha comprobado que aquellos ligandos que estimulan, de forma preferente, la vía de las arrestinas, provocan menos tolerancia, menos depresión respiratoria y menos estreñimiento, entre otros.<sup>(38)</sup>

### **3. Sobre genética y epigenética.**

El primer receptor opioide que se clonó fue el receptor DOP, que fue caracterizado, de forma simultánea, por dos grupos de investigación, en



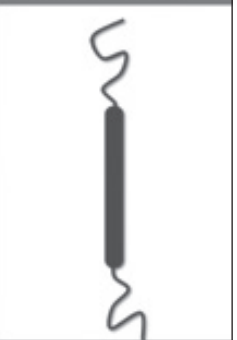
Francia y en California. <sup>(39, 40)</sup> Sólo 1 año más tarde, ya se había conseguido la clonación del resto de receptores opioides. <sup>(41-43)</sup> La clonación permitió conocer al detalle la estructura aminoacídica de esta familia y con ello, poder compararlos, no solo entre ellos, sino entre especies y entre individuos, y empezaron a evidenciarse diferencias, diferencias que dieron lugar a la descripción de subtipos, no ya farmacológicos, como hasta ese momento, sino genéticos.

La variación genética provoca que la estructura de los distintos receptores se pueda ver modificada, ampliando así la heterogeneidad. Los cambios genéticos pueden ser debidos a un empalme alternativo de los genes del receptor opioide y a los polimorfismos poblacionales en determinadas regiones codificadoras o reguladoras. Por ejemplo, la variante MOP más común sustituye Asn40 con Asp, <sup>(44)</sup> que elimina 1 de los 5 sitios potenciales de glucosilación de la zona aminoterminal. Esta mutación disminuye la estabilidad del receptor y modifica levemente la afinidad de unión de los péptidos opioides, <sup>(45, 46)</sup> lo que supone que el umbral de dolor y la respuesta farmacológica puedan verse modificados. <sup>(47-49)</sup> Existen otras variantes, menos habituales, <sup>(50-52)</sup> que también provocan cambios estructurales. Muchas de estas variantes tienen consecuencias importantes para la señalización del receptor opioide, pero el mecanismo exacto sigue siendo desconocido. Mejorar el conocimiento de estas mutaciones será fundamental para poder predecir en un futuro cómo interaccionarán los nuevos opioides con sus receptores. También el lugar y la forma de unión del ARN mensajero alternativo contribuye a la aparición de distintas variantes del receptor opioide. <sup>(53)</sup> Existen variantes de unión en el exón 11 que conducen a una nueva versión de receptor opioide con seis segmentos transmembrana (6TM) en lugar de los 7 habituales. La relevancia de estas variantes está en estudio todavía, aun cuando ya se han desarrollado algunos fármacos selectivos de dichos receptores, con algunas aspectos interesantes sobre todo desde el punto de vista de los efectos secundarios. <sup>(54, 55)</sup>

Existe, de hecho, una cantidad realmente importante de variantes de los receptores opioides. Estas variantes han dado lugar a una nueva expresión, referida al receptor opioide, pero también al resto de receptores metabotrópicos, denominada “receptor truncado”. Se trata de un nuevo concepto de receptor que mantiene la capacidad para “atrapar” ligandos endógenos y exógenos, pero, por sus modificaciones en la conforma-

ción, sobre todo tridimensional, disponen de cualidades fisio- y farmacológicas diferentes. Estos receptores truncados pueden ser de 7, 6 ó 1 segmento transmembrana, teniendo además, cada uno de ellos, múltiples variantes (figura 4).<sup>(56)</sup>

Figura 4: Variantes genéticas del receptor MOP

	7 segmentos transmembrana	6 segmentos transmembrana	1 segmento transmembrana
			
Ratón	24	5	5
Rata	12	4	4
Humano	13	2	2

Modificado a partir de<sup>(57)</sup>

Estas diferencias se deben a alteraciones o modificaciones en la forma de “leer” la información genética por parte de la enzima responsable de traducir los genes en proteínas. Dependiendo del “splicing”, que es como se denomina a este proceso de lectura-traducción del material genético, se pueden obtener distintos tipos de receptor. Así, en humano se han escrito 13 variantes del receptor de 7 segmentos transmembrana, pero también 2 del de 6 segmentos y 2 del de 1 segmento.<sup>(58)</sup> Aún no están claras las razones que pueden provocar la síntesis de uno u otro de estos receptores, ni las consecuencias fisiológicas y farmacológicas derivadas de la síntesis o activación de uno u otro tipo, pero se sabe que coexisten en las membranas celulares.

### 3.1. El dolor como agente epigenético. El ejemplo del receptor NOP

Es sabido que la epigenética juega un papel determinante en la modula-

ción de la expresión de genes y síntesis de proteínas. Los factores epigenéticos son muy numerosos; uno de ellos es el dolor crónico (también el agudo).

Si ponemos como ejemplo el receptor NOP, trabajos de investigación en roedores han demostrado que, dependiendo de la ruta, la concentración y el modelo de dolor, la activación del receptor sobre NOP podría provocar efectos pronociceptivos o antinociceptivos.<sup>(59, 60)</sup> Varios estudios evaluaron los niveles de receptores NOP en diferentes condiciones de dolor, en términos de alteraciones de la expresión génica. Por ejemplo, en un modelo en rata de dolor inflamatorio por administración de carragenina, se observó un marcado aumento de la expresión del gen ppN / OFQ en el ganglio de la raíz dorsal “DRG”.<sup>(61, 62)</sup> Igualmente, en ratas sometidas a un modelo de dolor neuropático (ligadura del nervio ciático) se evidenció un incremento en la síntesis del receptor NOP en áreas cerebrales relacionadas con el dolor (rafe dorsal y núcleo magno del rafe, sustancia gris periacueductal).<sup>(63)</sup> No sólo el número de receptores puede aumentar, sino también la expresión endógena de nociceptina en médula espinal.<sup>(64-66)</sup>

Se han descrito resultados similares que demuestran que la expresión génica, tanto de receptores como de ligandos endógenos, aumenta en situaciones de dolor, modificando el funcionamiento del sistema opioide endógeno y, con ellos, la respuesta al dolor y a los efectos de los agonistas opioide exógenos. Una revisión detallada de todos esos cambios excede la finalidad de este capítulo, pero existen artículos que repasan muy adecuadamente esta cuestión.<sup>(67, 68)</sup>

#### **4. A modo de conclusión**

**Aunque el descubrimiento del sistema opioide endógeno es relativamente reciente, su conocimiento no deja de crecer, y las dudas al respecto de su funcionamiento tampoco.** De forma casi sistemática, cada poco van apareciendo nuevos ligandos, nuevos receptores, nuevos mecanismos de transcripción, nuevos sistemas de regulación génica, que hacen que sea casi imposible tener una visión actualizada del mismo. Sin duda se trata de uno de los sistemas endógenos más complejos que existen, con múltiples funciones e interacciones con otros sistemas.

**Del conocimiento del mismo derivará una cada mejor farmacología opioide, con fármacos más selectivos, mejor “dirigidos”, tal vez con menos efectos secundarios** (especial interés tienen los moduladores alostéricos, de los que se hablará en el capítulo de nuevos opioides) lo que deberá redundar, sí o sí, en mejores tratamientos para los pacientes con dolor.

## **Bibliografía**

1. Maehle A. The quantification and differentiation of the drug receptor theory, c. 1910-1960. *Ann Sci.* 2005 Oct;62(4):479-500.
2. Terenius L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1973;32(3):317-20.
3. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) Etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1973 Jul;70(7):1947-9.
4. Pert CB, Pasternak G, Snyder SH. Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science.* 1973 Dec 28;182(4119):1359-61.
5. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 1973 Mar 09;179(4077):1011-4.
6. Terenius L, Wahlström A. Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. *Acta Physiol Scand.* 1975 May;94(1):74-81.
7. Pasternak GW, Goodman R, Snyder SH. An endogenous morphine-like factor in mammalian brain. *Life Sci.* 1975 Jun 15;16(12):1765-9.
8. Hughes J. Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res.* 1975 May 02;88(2):295-308.
9. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature.* 1975 Dec 18;258(5536):577-80.

10. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature*. 1995 Oct 12;;377(6549):532-5.
11. Reinscheid RK, Civelli O. The History of N/OFQ and the NOP Receptor. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;254:3-16.
12. Zadina JE, Hackler L, Ge LJ, Kastin AJ. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*. 1997 Apr 03;;386(6624):499-502.
13. Zadina JE, Martin-Schild S, Gerall AA, Kastin AJ, Hackler L, Ge LJ, et al. Endomorphins: novel endogenous mu-opiate receptor agonists in regions of high mu-opiate receptor density. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;897:136-44.
14. Gu Z, Wang B, Kou Z, Bai Y, Chen T, Dong Y, et al. Endomorphins: Promising Endogenous Opioid Peptides for the Development of Novel Analgesics. *Neurosignals*. 2017;25(1):98-116.
15. Imura H, Nakai Y, Nakao K, Oki S, Tanaka I, Jingami H, et al. Biosynthesis and distribution of opioid peptides. *J Endocrinol Invest*. 1983 Apr;6(2):139-49.
16. Lewis J, Mansour A, Khachaturian H, Watson SJ, Akil H. Opioids and pain regulation. *Pain Headache*. 1987;9:129-59.
17. Pilcher WH, Joseph SA, McDonald JV. Immunocytochemical localization of pro-opiomelanocortin neurons in human brain areas subserving stimulation analgesia. *J Neurosurg*. 1988 Apr;68(4):621-9.
18. Weihe E, Millan MJ, Leibold A, Nohr D, Herz A. Co-localization of proenkephalin- and prodynorphin-derived opioid peptides in laminae IV/V spinal neurons revealed in arthritic rats. *Neurosci Lett*. 1988 Feb 29;;85(2):187-92.
19. Schulz S, Schreff M, Nüss D, Gramsch C, Höllt V. Nociceptin/orphanin FQ and opioid peptides show overlapping distribution but not co-localization in pain-modulatory brain regions. *Neuroreport*. 1996 Nov 25;;7(18):3021-5.
20. Martin-Schild S, Gerall AA, Kastin AJ, Zadina JE. Differential distribution of endomorphin 1- and endomorphin 2-like immuno-

- reactivities in the CNS of the rodent. *J Comp Neurol*. 1999 Mar 22;405(4):450-71.
21. Reaux-Le Goazigo A, Poras H, Ben-Dhaou C, Ouimet T, Baudouin C, Wurm M, et al. Dual enkephalinase inhibitor PL265: a novel topical treatment to alleviate corneal pain and inflammation. *Pain*. 2019 Feb;160(2):307-21.
  22. Martin WR, Eades CG, Thompson JA, Huppler RE, Gilbert PE. The effects of morphine- and nalorphine- like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1976 Jun;197(3):517-32.
  23. Gilbert PE, Martin WR. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1976 Jul;198(1):66-82.
  24. Lord JA, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature*. 1977 Jun 09;267(5611):495-9.
  25. Cox BM, Christie MJ, Devi L, Toll L, Traynor JR. Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9. *Br J Pharmacol*. 2015 Jan;172(2):317-23.
  26. Marinissen MJ, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and signaling networks: emerging paradigms. *Trends Pharmacol Sci*. 2001 Jul;22(7):368-76.
  27. Sánchez-Blázquez P, Rodríguez-Díaz M, DeAntonio I, Garzón J. Endomorphin-1 and endomorphin-2 show differences in their activation of mu opioid receptor-regulated G proteins in supraspinal antinociception in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Oct;291(1):12-8.
  28. Fukuda K, Kato S, Mori K. Location of regions of the opioid receptor involved in selective agonist binding. *J Biol Chem*. 1995 Mar 24;270(12):6702-9.
  29. Cahill CM, Ong E. Evidence and Function Relevance of Native DOR-MOR Heteromers. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;247:115-27.
  30. van Rijn RM, Whistler JL. The delta(1) opioid receptor is a hetero-

dimer that opposes the actions of the delta(2) receptor on alcohol intake. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct 15,;66(8):777-84.

31. Jean-Charles P-, Freedman NJ, Shenoy SK. Chapter Nine - Cellular Roles of Beta-Arrestins as Substrates and Adaptors of Ubiquitination and Deubiquitination. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;141:339-69.
32. Thomsen ARB, Jensen DD, Hicks GA, Bunnnett NW. Therapeutic Targeting of Endosomal G-Protein-Coupled Receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 10;39(10):879-91.
33. Bologna Z, Teoh J, Bayoumi AS, Tang Y, Kim I. Biased G Protein-Coupled Receptor Signaling: New Player in Modulating Physiology and Pathology. *Biomol Ther (Seoul)*. 2017 Jan 01,;25(1):12-25.
34. Jensen DD, Lieu T, Halls ML, Veldhuis NA, Imlach WL, Mai QN, et al. Neurokinin 1 receptor signaling in endosomes mediates sustained nociception and is a viable therapeutic target for prolonged pain relief. *Sci Transl Med*. 2017 05 31,;9(392).
35. Jimenez-Vargas NN, Gong J, Wisdom MJ, Jensen DD, Latorre R, Hegron A, et al. Endosomal signaling of delta opioid receptors is an endogenous mechanism and therapeutic target for relief from inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Jun 30,;117(26):15281-92.
36. Rozenfeld R, Devi LA. Receptor heterodimerization leads to a switch in signaling: beta-arrestin2-mediated ERK activation by mu-delta opioid receptor heterodimers. *FASEB J*. 2007 Aug;21(10):2455-65.
37. Kenakin T, Christopoulos A. Signalling bias in new drug discovery: detection, quantification and therapeutic impact. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 Mar;12(3):205-16.
38. Madariaga-Mazón A, Marmolejo-Valencia AF, Li Y, Toll L, Houghten RA, Martinez-Mayorga K. Mu-Opioid receptor biased ligands: A safer and painless discovery of analgesics? *Drug Discov Today*. 2017 11;22(11):1719-29.
39. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992



-12-15;89(24):12048-52.

40. Evans CJ, Keith DE, Morrison H, Magendzo K, Edwards RH. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*. 1992 Dec 18;;258(5090):1952-5.
41. Meng F, Xie GX, Thompson RC, Mansour A, Goldstein A, Watson SJ, et al. Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Nov 01;;90(21):9954-8.
42. Mollereau C, Parmentier M, Mailleux P, Butour JL, Moisand C, Chalon P, et al. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization. *FEBS Lett*. 1994 Mar 14;;341(1):33-8.
43. Chen Y, Mestek A, Liu J, Hurley JA, Yu L. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol*. 1993 Jul;44(1):8-12.
44. Lötsch J, Geisslinger G. Are mu-opioid receptor polymorphisms important for clinical opioid therapy? *Trends Mol Med*. 2005 Feb;11(2):82-9.
45. Oertel BG, Kettner M, Scholich K, Renné C, Roskam B, Geisslinger G, et al. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem*. 2009 Mar 06;;284(10):6530-5.
46. Beyer A, Koch T, Schröder H, Schulz S, Höllt V. Effect of the A118G polymorphism on binding affinity, potency and agonist-mediated endocytosis, desensitization, and resensitization of the human mu-opioid receptor. *J Neurochem*. 2004 May;89(3):553-60.
47. Chidambaran V, Mavi J, Esslinger H, Pilipenko V, Martin LJ, Zhang K, et al. Association of OPRM1 A118G variant with risk of morphine-induced respiratory depression following spine fusion in adolescents. *Pharmacogenomics J*. 2015 Jun;15(3):255-62.
48. Hwang IC, Park J, Myung S, Ahn HY, Fukuda K, Liao Q. OPRM1 A118G gene variant and postoperative opioid requirement: a systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology*. 2014 Oct;121(4):825-34.

49. Way BM, Taylor SE, Eisenberger NI. Variation in the mu-opioid receptor gene (OPRM1) is associated with dispositional and neural sensitivity to social rejection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 01;106(35):15079-84.
50. Ravindranathan A, Joslyn G, Robertson M, Schuckit MA, Whistler JL, White RL. Functional characterization of human variants of the mu-opioid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 30;106(26):10811-6.
51. LaForge KS, Shick V, Spangler R, Proudnikov D, Yuferov V, Lysov Y, et al. Detection of single nucleotide polymorphisms of the human mu opioid receptor gene by hybridization or single nucleotide extension on custom oligonucleotide gelpad microchips: potential in studies of addiction. *Am J Med Genet*. 2000 Oct 09;96(5):604-15.
52. Hauser AS, Chavali S, Masuho I, Jahn LJ, Martemyanov KA, Gloriam DE, et al. Pharmacogenomics of GPCR Drug Targets. *Cell*. 2018 01 11;172(1-2):41,54.e19.
53. Lee Y, Rio DC. Mechanisms and Regulation of Alternative Pre-mRNA Splicing. *Annu Rev Biochem*. 2015;84:291-323.
54. Majumdar S, Subrath J, Le Rouzic V, Polikar L, Burgman M, Nagakura K, et al. Synthesis and evaluation of aryl-naloxamide opiate analgesics targeting truncated exon 11-associated  $\mu$  opioid receptor (MOR-1) splice variants. *J Med Chem*. 2012 Jul 26;55(14):6352-62.
55. Piltonen M, Parisien M, Grégoire S, Chabot-Doré A, Jafarnejad SM, Bérubé P, et al. Alternative Splicing of the Delta-Opioid Receptor Gene Suggests Existence of New Functional Isoforms. *Mol Neurobiol*. 2019 Apr;56(4):2855-69.
56. Xu J, Lu Z, Xu M, Rossi GC, Kest B, Waxman AR, et al. Differential expressions of the alternatively spliced variant mRNAs of the  $\mu$  opioid receptor gene, OPRM1, in brain regions of four inbred mouse strains. *PLoS ONE*. 2014;9(10):e111267.
57. Pasternak GW. Opioids and their receptors: Are we there yet? *Neuropharmacology*. 2014 Jan;76 Pt B:198-203.
58. Pasternak GW y Pan Y. Mu Opioids and their receptors: Evolution of a concept. *Pharmacol Rev*. 2013 Oct; 65(4): 1257–1317..

59. Calo' G, Rizzi A, Cifani C, Micioni Di Bonaventura, Maria Vittoria, Regoli D, Massi M, et al. UFP-112 a potent and long-lasting agonist selective for the Nociceptin/Orphanin FQ receptor. *CNS Neurosci Ther.* 2011 Jun;17(3):178-98.
60. Kiguchi N, Ding H, Ko M. Central N/OFQ-NOP Receptor System in Pain Modulation. *Adv Pharmacol.* 2016;75:217-43.
61. Andoh T, Itoh M, Kuraishi Y. Nociceptin gene expression in rat dorsal root ganglia induced by peripheral inflammation. *Neuroreport.* 1997 Aug 18;;8(12):2793-6.
62. Itoh M, Takasaki I, Andoh T, Nojima H, Tominaga M, Kuraishi Y. Induction by carrageenan inflammation of prepronociceptin mRNA in VR1-immunoreactive neurons in rat dorsal root ganglia. *Neurosci Res.* 2001 Jul;40(3):227-33.
63. Ma F, Xie H, Dong Z, Wang Y, Wu G. Expression of ORL1 mRNA in some brain nuclei in neuropathic pain rats. *Brain Res.* 2005 May 10;;1043(1-2):214-7.
64. Briscini L, Corradini L, Ongini E, Bertorelli R. Up-regulation of ORL-1 receptors in spinal tissue of allodynic rats after sciatic nerve injury. *Eur J Pharmacol.* 2002 Jun 28;;447(1):59-65.
65. Wu Q, Liu L. ORL1 Activation Mediates a Novel ORL1 Receptor Agonist SCH221510 Analgesia in Neuropathic Pain in Rats. *J Mol Neurosci.* 2018 Sep;66(1):10-6.
66. Popiolek-Barczyk K, Rojewska E, Jurga AM, Makuch W, Zador F, Borsodi A, et al. Minocycline enhances the effectiveness of nociceptin/orphanin FQ during neuropathic pain. *Biomed Res Int.* 2014;2014:762930.
67. Muñoa I, Urizar I, Casis L, Irazusta J, Subirán N. The epigenetic regulation of the opioid system: new individualized prompt prevention and treatment strategies. *J Cell Biochem.* 2015 Nov;116(11):2419-26.
68. Wei L, Loh HH. Transcriptional and epigenetic regulation of opioid receptor genes: present and future. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011;51:75-97.



## 5. FÁRMACOS OPIOIDES: ¿EN QUE SE DIFERENCIAN?

Dr. Cecilio Álamo González

### Introducción

Existe la tendencia a considerar que todos los medicamentos pertenecientes a un mismo grupo terapéutico son idénticos y, por tanto, “no aportan ninguna ventaja” entre ellos. Este supuesto se ha aplicado también a los opioides, basándose en que, a partir de estudios clínicos aleatorizados, se han obtenido pocas evidencias de que estos fármacos, cuando son empleados a dosis equianalgésicas, presenten diferencias notables en su eficacia o en sus efectos adversos. **De hecho, la gran variabilidad en el uso de diferentes opioides entre países**, con un entorno sociocultural y genética poblacional similares, **hace especular que la selección de los opioides se basa en una práctica médica local, tradicional, en lugar de basarse en una farmacoterapia racional**, lo que ha motivado presiones por parte de las autoridades reguladoras para restringir el uso de opioides a los medicamentos de más bajo precio. <sup>(1)</sup>

**Sin embargo, la experiencia clínica y los informes de casos indican que la respuesta individual de cada paciente es muy variable.** Así, algunos pacientes responden bien a ciertos opioides, pero son intolerantes a otros. Además, un amplio bagaje farmacológico, experimental y clínico hablan a favor de la existencia de diferencias importantes entre opioides, y que, por ejemplo, el cambio de un opioide por otro produce una mejoría sintomatológica o disminuye los efectos secundarios en más del 50% de los pacientes. <sup>(2)</sup> Por estos motivos diversas entidades de prestigio científico (National Cancer Institute, the American Pain Society, the British Pain Society and The European Association for Palliative

Care) recomiendan que varios opioides deben estar disponibles para poder asegurar un enfoque terapéutico óptimo e individualizado.

En esta línea, “el Grupo de Trabajo de Opioides de la SED (Sociedad Española del Dolor)” manifestó su preocupación ante “normativas / recomendaciones sobre el empleo de los analgésicos opioides, que dictan, en su mayoría, la prescripción de morfina sin tener en cuenta la elección individual de cada fármaco para cada paciente”, señalando taxativamente que no todos los opioides son iguales.<sup>(3)</sup> Pese a ello, es motivo de preocupación que algunas recomendaciones administrativas no consideren que la variabilidad interindividual, tanto desde el punto de vista farmacodinámico como farmacocinético, tenga como resultado que algunos pacientes respondan más favorablemente a un opioide que a otro.<sup>(1)</sup>

Ante la pregunta que nos hacemos en el título “Fármacos opioides: ¿en que se diferencian?” debemos decir categóricamente que, pese a existir aspectos farmacodinámicos comunes muy importantes, las diferencias son patentes tanto por su origen, como por sus diferentes estructuras químicas, por sus características farmacocinéticas y por sus propiedades farmacodinámicas. Lógicamente, la existencia de esas diferencias básicas va a condicionar el perfil clínico de cada opioide en particular, tanto desde el punto de vista de sus aplicaciones terapéuticas, como desde la perspectiva de su perfil de tolerabilidad y de seguridad.<sup>(4,5)</sup> Por otra parte, si todos los opioides fueran iguales no tendría ningún sentido prácticas clínicas contrastadas como son la rotación y la combinación de opioides. Estas técnicas son posibles gracias a la existencia de opioides con diferencias que pueden complementarse. Por tanto, en línea con el Grupo de Trabajo de Opioides de la SED<sup>(3)</sup> y según nuestro criterio, podemos afirmar que “no todos los opioides son iguales” e intentaremos, a lo largo de este trabajo, exponer las razones que avalan esta afirmación.

El empleo de opiáceos es una práctica ancestral habiéndose encontrado semillas de opio en diferentes yacimientos neolíticos (Cueva de los murciélagos en Córdoba; Cultura Cortaillod de Centroeuropa), así como notas escritas sobre su uso por el pueblo sumerio (“hul-gil” o planta del gozo) en tablas de arcilla de aproximadamente 3400 años a.C. (tablillas Uruk en Mesopotamia). Los derivados de la adormidera (*Papaver somniferum* L.) vienen referenciados en las obras de Dioscórides, en los tratados médicos de los físicos islámicos medievales (“mash Allah” o

presente de Dios) y en las obras de Paracelso (“piedra de la inmortalidad”). Thomas Sydenham (1624-1689) que sistematizó el uso del opio como herramienta de primer orden contra el dolor señalaba en 1680 “*De entre todos los remedios a que Dios Todopoderoso le ha complacido dar al hombre para aliviar los sufrimientos, no hay ninguno que sea tan universal y tan eficaz como el opio... Sin el opio, el arte de curar no existiría.*”<sup>(6)</sup>

Sin embargo, la verdadera revolución de la analgesia con opioides tiene lugar a principio del siglo XIX con el aislamiento de la morfina por Friederich Sertürner (1805) y su posterior comercialización en 1827 por la compañía E. Merck. Posteriormente, el descubrimiento de los receptores opioides en 1973 por tres grupos de investigadores, Pert y Snyder; el grupo de Simon y por Terenius, hizo razonar sobre la posibilidad de la existencia de ligandos endógenos. En 1975, Kosterlitz y Waterfield aislaron dos pentapéptidos (leu-encefalina y met-encefalina) que fueron los primeros péptidos opioides endógenos. Con ello surge el “**Sistema Opiode Endógeno**”, formado por una amplia serie de péptidos opioides endógenos, los más representativos son las endorfinas, las encefalinas y la nociceptina, que actúan sobre varios tipos de receptores opioides.<sup>(6,7)</sup>

Los receptores de los opioides han sido clonados y han recibido a lo largo de su historia diversas denominaciones. En la década de los 70 del pasado siglo, se les denominaron con la terminología de signos griegos como  $\mu$ ;  $\kappa$  y  $\delta$ . En 1996 la IUPHAR (*International Union of Pharmacology*) les dio la denominación oficial de  $OP_1$  ( $\mu$ ),  $OP_2$  ( $\kappa$ ) y  $OP_3$  ( $\delta$ ). Cuando se clonó un nuevo receptor opioide, inicialmente denominado como huérfano ( $ORL_1$ ), la IUPHAR le dio el nombre de  $OP_4$ . Sin embargo, esta terminología gozó de poca aceptación y se ha vuelto a la terminología de signos griegos, pero como a veces es poco práctico utilizar estos símbolos griegos, la IUPHAR permite utilizar actualmente las abreviaturas MOP ( $\mu$ ), DOP ( $\kappa$ ) y KOP ( $\delta$ ) y por analogía, el cuarto miembro de la familia se convierte en el receptor NOP (para el receptor N/OFQ). Hay que tener en cuenta que en el sistema IUPHAR la letra R nunca se usa como parte del nombre del receptor.<sup>(8)</sup> En este trabajo usaremos la terminología aprobada para mencionar a los R-OP (MOP; DOP; KOP y NOP).

En realidad, los opioides exógenos van a imitar, en muchas ocasiones

superar, las acciones de los péptidos opioides actuando sobre sus receptores. <sup>(6,7)</sup> No obstante, la relación es mucho más compleja de lo que se pensaba ya que, además de los tres receptores opioides descritos, existen subtipos diferentes de receptores opioides, que se piensa que sean la consecuencia de divisiones alternativas del ARNm (splicing) o de procesos postranslacionales. Inicialmente se sugirió la existencia de dos subtipos para el receptor MOP, dos para el DOP y tres para el KOP. En la actualidad se sabe que en el humano existen más de 100 polimorfismos genéticos conocidos del receptor MOP que dan lugar a receptores MOP sobre los que los agonistas presentan distintas afinidades y actividades intrínsecas, lo que hace difícil predecir cómo va a actuar cada opioide en cada paciente, ya que dependerá de su dotación receptorial. <sup>(5)</sup> Podríamos decir metafóricamente que la dotación de receptores opioides de cada paciente es parecida a sus huellas digitales y por ello cada opioide pueda tener respuestas personales diferentes. <sup>(5)</sup>

Aunque sea someramente es necesario citar la terminología de estas sustancias. Se entiende por *opiáceo* a toda sustancia derivada del opio con (morfina) o sin (papaverina) actividad analgésica. El término *opioide* se aplica a cualquier sustancia endógena (péptidos opioides) o exógena (derivados naturales y semisintéticos del opio, así como opioides sintéticos) con afinidad (capacidad de unión) por los receptores opioides (R-OP), ya sea como agonistas, antagonistas, agonistas parciales o agonistas antagonistas. El término de *analgésicos opioides* se refiere a cualquier agente con afinidad por R-OP y potencial analgésico, a los que también se denominan *analgésicos morfínicos* dada la importancia de la morfina como prototipo. Los términos *narcóticos* y *estupefacientes* son denominaciones legales y pueden incluir otras drogas de abuso. Además, se ha generalizado el término *endorfinas* para todos los péptidos opioides endógenos, a los cuales no nos referiremos en este capítulo por no formar parte del arsenal terapéutico. <sup>(6)</sup>

## **Los opioides son diferentes por la información bibliográfica existente.**

La asunción de que “todos los opioides son iguales” no se escapa al mundo de la investigación. De hecho, la gran mayoría de investigadores han centrado gran parte de sus esfuerzos en la caracterización de



los efectos de la morfina, como prototipo y arquetipo de los opioides, suponiendo que sus efectos se podían extrapolar a otros opioides, simplemente ajustando algunas diferencias farmacológicas conocidas. Este sesgo en la investigación puede observarse fácilmente en la literatura al comparar el volumen de publicaciones sobre morfina frente a otros opioides clínicamente relevantes.

En este sentido, hemos realizado en junio del 2020 una búsqueda en la base de datos PubMed relativa al número de publicaciones de los opioides comercializados en España y de forma paralela hemos consultado los datos de prescripciones de esos opioides en el año 2019, <sup>(11)</sup> en DHD (Dosis Diarias Definidas por mil habitantes y día). Es de destacar que el opioide que más publicaciones tiene es la morfina, casi 70.000 publicaciones, pero las DHD en España es 0,27, lo que indica que las prescripciones de morfina son superadas por las de los opioides mayores: oxicodona (DHD: 0,7), fentanilo (DHD: 2,7) y tapentadol (DHD: 0,98), así como por las del agonista parcial buprenorfina (DHD: 0,68) y por los opioides menores: codeína (DHD: 1,79) y sobre todo por tramadol (DHD: 12,64). El número total de publicaciones internacionales de todos los opioides comercializados en España no llega a igualar a las publicaciones de la morfina. Mientras que morfina supone tan solo el 1,3% de las prescripciones realizadas en España, el porcentaje de sus publicaciones supera el 50% del total.

Estos datos no dejan de ser sorprendentes ya que existe un claro desfase entre los opioides que más se prescriben y la información bibliográfica que poseemos. Algo similar a lo comentado sucede también en otros países, como por ejemplo EE.UU., donde el opioide más prescrito es la hidrocodona y sus asociaciones, pero su bibliografía supone menos del 2% de la de morfina. <sup>(10)</sup>

## **Los opioides son diferentes por su origen y estructura química.**

Los opioides pueden clasificarse con distintos criterios. La clasificación más clásica es la basada en el *origen de los opioides*. De acuerdo a ello, los opioides pueden ser alcaloides naturales del opio, derivados semi-sintéticos o sintéticos. La morfina y la codeína son los principales alcaloides naturales extraídos directamente del opio con propiedades anal-

gésicas. La morfina es el prototipo de opioide y su acción analgésica es el parámetro de referencia comparativo con otros opioides. Por su parte, los alcaloides semisintéticos se obtienen mediante modificaciones químicas sencillas de opioides naturales, como la morfina, codeína, tebaína y su metabolito la oripavina. La codeína es un alcaloide natural, aunque la mayor parte se fabrica por semisíntesis (por metilación de morfina), a su vez, es la sustancia inicial para la obtención de otros alcaloides semisintéticos, como la dihidrocodeína y la hidrocodona. La oripavina, que no se utiliza como analgésico, es útil como precursor de la oxycodona, la oximorfona, la etorfina y la buprenorfina. A partir de la oripavina también se sintetizan los antagonistas “nal-“, como la naloxona, naltrexona, nalorfina y nalbufina (**Tabla I**).<sup>(11)</sup>

*Tabla I: Clasificación de opioides según origen y estructura química. En negrita recogemos los opioides comercializados a la fecha (2020) en España. La indicación aprobada como analgésico está marcada con un asterisco (\*) y con dos asteriscos cuando la indicación aprobada es como antitussígeno (\*\*). Con una almohadilla (#) se señalan opioides con propiedades como antagonistas.*

LOS OPIOIDES SON DISTINTOS SEGÚN SU ORIGEN		
Alcaloides naturales del opio	Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio	Opioides sintéticos
<p><u>Derivados Fenantrénicos:</u></p> <p>Codeína* Morfina* Tebaína Oripavina</p> <p><u>Derivados Isoquinolínicos:</u></p> <p>Papaverina Noscapina</p>	<p><u>Derivados de la Morfina</u></p> <p>Etilmorfina Heroína Oximorfona Hidromorfona*</p> <p><u>Derivados de la Oripavina</u></p> <p>Buprenorfina* Oxicodona* Etorfina</p> <p><u>Derivados de la Codeína</u></p> <p>Dihidrocodeína** Hidrocodona Tramadol* Tapentadol*</p>	<p><u>Fenilpiperidinas:</u></p> <p>Petidina (Meperidina)* Fentanilo* Alfentanilo Sufentanilo*</p> <p><u>Difenilpropanolaminas:</u></p> <p>Metadona* Dextropropoxifeno</p> <p><u>Morfinanos:</u></p> <p>Butorfanol Dextrometorfano** Nalbufina Naloxona# Naltrexona#</p> <p><u>Benzomorfanos:</u></p> <p>Pentazocina</p>
Comercializados en España como analgésicos(*); antitussígenos (**); antagonistas (#)		

Además, los opioides pueden clasificarse de acuerdo con su **estructura química** lo que condiciona y pone de manifiesto también sus diferencias. Aunque los opioides difieren en su estructura química, en sus

propiedades fisicoquímicas y en su farmacocinética, tienen como característica común su interacción con el MOP como objetivo primario. Sin embargo, a pesar de característica farmacodinámica, presentan grandes diferencias individuales en sus respuestas clínicas en lo relativo a eficacia, efectividad, toxicidad y seguridad. <sup>(1,5,10)</sup>

Desde el punto de vista estructural, muchos analgésicos opioides están relacionados estructuralmente con la morfina, que tiene 5 anillos con grupos hidroxilo y el anillo de piperidina con un grupo N-metilo y un carbono cuaternario en la posición 13. Modificaciones en la estructura de la morfina, como se recoge en la figura 1, pueden dar lugar a distintos opioides con variaciones importantes en su actividad. Incluso, pequeñas modificaciones pueden variar de forma considerable el perfil de actividad del fármaco modificado. Así, la codeína se produce por la O-metilación de la morfina, lo que disminuye sus propiedades analgésicas, mientras que la heroína es consecuencia de la acetilación de la morfina en las posiciones 3 y 6, lo que modifica su potencia y su potencialidad adictiva. Por otra parte, si en la morfina reemplazamos el N-metilo con grupos algo más grandes, se obtiene generalmente un compuesto con propiedades antagonistas opioides. Así, la sustitución N-alilo de la morfina y de la oximorfona produce los antagonistas nalorfina y naloxona, respectivamente. Incluso modificaciones muy importantes de la morfina, como la pérdida de varios de sus anillos, siempre que se conserve la estructura básica, mantiene la actividad agonista. Este es el caso de la meperidina que es el opioide activo más simple, compuesto por un anillo aromático y un anillo de piperidina, que se superponen sobre los de la morfina. <sup>(12)</sup>

Estudios recientes, revisados por Emery y Eitan (2019), han puesto de manifiesto la relación estructural de algunos opioides con nuevas propiedades farmacodinámicas de interés. Así, mientras que la morfina y otros opioides fenantrénicos tiene un puente de oxígeno entre los carbonos 4 y 5, los alcaloides que han perdido ese puente de oxígeno (levorfanol) y los opioides no fenantrénicos (metadona) tienen la capacidad de inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, fenómeno similar al producido por los antidepresivos tricíclicos, y además provocan la liberación directa de histamina. Además, los opioides con estructuras no fenantrénica, como la metadona, y otros opioides fenantrénicos complejos, como la buprenorfina, tienen una farmacodinamia más florida que la de los opioides más

simples. La buprenorfina presenta acciones como agonista o antagonista sobre los 3 receptores opioides y sobre el receptor NOP. La metadona, un opioide con una farmacodinamia y farmacocinética muy compleja, se comporta, además, como un antagonista del receptor NMDA, lo que parece dotarla de una mayor eficacia en dolor neuropático. <sup>(10)</sup>

Por otra parte, algunas estructuras químicas particulares de los opioides pueden mediar en un fenómeno denominado “sesgo de ligando” o “agonismo sesgado”, que comentaremos más adelante, por el cual la estimulación de un R-OP solo pone en marcha una de las vías de transducción acoplada al receptor, por ejemplo, la de la proteína G, sin modificar otras, por ejemplo, las de las arrestinas. Este fenómeno puede explicar que algunos opioides puedan disociar su actividad analgésica de sus efectos indeseables. <sup>(10)</sup>

Como podemos deducir de los trabajos seleccionados, la estructura química de los opioides, que a los médicos nos puede pasar desapercibida, influye de forma vital en las diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas y por ende clínicas, de los diferentes opioides. A la vez, aportan un argumento más para poder afirmar que no todos los opioides son iguales. <sup>(5)</sup>

## **Los opioides son diferentes por su farmacocinética.**

Las diferencias farmacocinéticas existentes entre opioides son evidentes y pueden condicionar las vías de administración y estas a su vez determinar las indicaciones. A modo de ejemplo, una misma molécula, como es el fentanilo, puede estar indicada en dolor crónico oncológico, si es administrada por vía transdérmica, en dolor incidental o irruptivo, si se administra por vía transmucosa oral o nasal y como anestésico, si su administración es intravenosa. Además, hay que hacer constar que una característica propia de este grupo de fármacos es la gran variabilidad interindividual existente desde el punto de vista farmacocinético, hecho que hay que tener presente a la hora del ejercicio clínico. Las características farmacocinéticas de los opioides van a condicionar también la posibilidad de interacciones farmacológicas. <sup>(5,11)</sup>

La *absorción de los opioides* depende del tamaño de la molécula, de liposolubilidad y el estado de ionización. La mayoría de los opioides,

como la morfina, oxycodona, hidromorfona, metadona, tramadol, tapentadol, fentanilo, sufentanilo, buprenorfina y codeína son fáciles y completamente absorbidos por el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la biodisponibilidad de fentanilo, sufentanilo y buprenorfina es muy baja y muy variable ya que estos opioides están sujetos a un alto grado de metabolismo hepático de primer paso. Este es el motivo por el que no existen formulaciones entéricas de estos tres opioides. <sup>(1,10,11)</sup>

La morfina, se absorbe relativamente bien, pero debido al intenso fenómeno de primer paso hepático, su biodisponibilidad, es muy variable interindividualmente, apenas supera el 25-30%, siendo entre 1/5 a 1/2 de la alcanzada por vía intramuscular. Pese a ello, existe una relación lineal entre la dosis administrada y el nivel plasmático alcanzado, de forma que los ajustes analgésicos en cada paciente son relativamente precisos. En el caso de agentes muy liposolubles como la metadona, la biodisponibilidad por vía oral es notoriamente mayor, alcanzando el 80-90%. La oxycodona se absorbe bien por vía oral, siendo su biodisponibilidad entre el 60 y 87%, ya que no sufre el fenómeno del primer paso hepático al no ser glucuronoconjugada. <sup>(13)</sup> El resto de opioides poseen valores de biodisponibilidad intermedios. <sup>(11)</sup>

Se han desarrollado formas de administración oral que mejoran las características farmacocinéticas. Tal es el caso de la forma de liberación retardada de morfina, caracterizada por su lenta liberación en el tracto gastrointestinal, que tiene una Cmax más baja y una Tmax retrasada respecto a las preparaciones convencionales, por lo que la frecuencia de administración puede ser de 8-12 horas. También se han desarrollado formulaciones de liberación prolongada con tramadol y oxycodona. <sup>(11)</sup>

El fentanilo se absorbe por el tracto gastrointestinal, pero sufre un amplio metabolismo intestinal y hepático (“fenómeno de primer paso”) que le da una biodisponibilidad de tan solo un 30%. Estas limitaciones estimularon el desarrollo de otras formulaciones de fentanilo, como son la transdérmica, de acción prolongada, con una duración de los niveles terapéuticos de aproximadamente 3 días, y las formulaciones transmucoas de absorción rápida, idóneas para tratar el dolor irruptivo. En ambos casos, se solventa el problema del primer paso hepático mejorando la biodisponibilidad de fentanilo. Las diferentes formulaciones transmucoas bucales, sublinguales e intranasales de fentanilo son de absorción

muy rápida, ya que sus efectos pueden iniciarse entre 5 y 30 minutos y duran alrededor de 30 a 60 minutos, siendo su biodisponibilidad de un 50 a 90% de la dosis administrada. Sin embargo, existen matices diferenciales entre las distintas formulaciones que hacen que estas presentaciones no sean intercambiables entre sí. <sup>(11,14)</sup>

Los opioides pueden administrarse por numerosas vías. La elección de la vía y de la técnica de administración, deberá optimizar al máximo el tratamiento del dolor. Así, la metadona por vía oral tiene una alta biodisponibilidad, la buprenorfina por vía sublingual presenta una alta efectividad o el fentanilo por vía transdérmica tiene una alta absorción debido a su liposolubilidad. <sup>(1)</sup>

Entre las vías parenterales clásicas, las vías de elección en el abordaje del dolor agudo son la intramuscular y subcutánea por la rapidez y eficacia del efecto analgésico inducido. El principal inconveniente de estas dos vías es la variable absorción de los opioides; la morfina, administrada por vía intramuscular posee una Tmax que puede oscilar entre 10 y 60 min. Este hecho, junto al elevado aclaramiento que exhibe, condiciona que la frecuencia de administración sea muy corta. Por ello, se han desarrollado otras vías de administración, tales como la vía epidural, intratecal e intraventricular, con dosis fraccionada, perfusión continua o reservorios subcutáneos, bombas de infusión portátiles, etc. La vía espinal permite alcanzar elevadas y mantenidas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Estas vías optimizan el efecto analgésico con respecto a las dosis administradas y prolongan los intervalos entre dosis, ya que el opioide actúa directamente sobre los receptores opioides existentes en la medula espinal. Sin embargo, estas técnicas requieren una alta especialización y están restringidas al campo de la anestesiología y a las clínicas del dolor. <sup>(11)</sup>

Un aspecto farmacocinético fundamental de los opioides, tras su paso al plasma, es la **distribución** general y sobre todo la específica en el SNC. Después de ser absorbidos, los opioides se distribuyen por el organismo y deben cruzar la barrera hematoencefálica (BHE), lo que dependerá de la liposolubilidad, del grado de ionización y de la unión a las proteínas plasmáticas. Los opioides se unen a las proteínas plasmáticas en proporción muy variable y a mayor unión (morfina en un 35%; tramadol 4%), menor paso a través de la BHE, ya que sólo la fracción libre y no

ionizada es difusible. La alta liposolubilidad del opioide les hace más difusibles a través de la BHE y les permite un rápido acceso a los receptores. Sin embargo, una alta liposolubilidad facilita el regreso del opioide al plasma y su secuestro en la grasa corporal, por lo que disminuye la duración del efecto. A título de ejemplo, la morfina es del orden de 150 veces menos liposoluble que el fentanilo, por ello su efecto se inicia más lentamente, pero es más duradero. <sup>(11)</sup> En la BHE existe un transportador de eflujo, la glicoproteína P (GpP) que expulsa a determinadas sustancias del SNC. El fentanilo, la morfina y la metadona son sustratos de la GpP por lo que la tendencia es a la no acumulación en el SNC. Por el contrario, la Oxidodona, que no es sustrato de la GpP, es un sustrato de los transportadores de influjo que la introducen activamente en el SNC a través de la BHE, por lo que alcanza niveles centrales muy superiores a los de morfina, <sup>(1)</sup> lo que explicaría un inicio de acción más rápido, pese a tener una menor afinidad por los receptores opioides. <sup>(13)</sup>

La mayor parte de los opioides sufre importantes procesos de **metabolismo hepático**, los opioides son sustratos, es decir pueden ser metabolizados por el CYP450, pero no son inhibidores ni inductores de las isoenzimas de este sistema enzimático. De todas las isoenzimas del CYP450, los responsables del metabolismo de la mayor parte de los opioides son la CYP2D6 y la CYP3A4. Ambas isoenzimas están implicadas en el metabolismo del 75% de los fármacos existentes en el mercado. La CYP2D6 es responsable del metabolismo de una gran cantidad de fármacos, entre los que se encuentran los opioides. Así, la metabolización de la codeína da lugar a morfina, la hidrocodona a hidromorfona, el tramadol a O-desmetiltramadol y la oxidodona a oximorfona. Estos metabolitos son analgésicos y a menudo poseen mayor potencia en el MOP que sus precursores. Con estos opioides, diferencias interindividuales en el metabolismo, pueden dar lugar a respuestas clínicas impredecibles. <sup>(1)</sup> Además, existe un número importante de fármacos que son sustratos de esta isoenzima (la mayoría de antidepresivos y antipsicóticos, antiarrítmicos del tipo 1C y algunos agentes utilizados en quimioterapia) o inhibidores (quinidina, cimetidina, ritonavir, antipsicóticos y antidepresivos, incluso metadona), lo cual es motivo de múltiples interacciones potenciales. <sup>(15)</sup> Hasta el 10% de los caucásicos carecen de actividad de la isoenzima CYP2D6, por lo que experimentan poca analgesia con la codeína, mientras que el 3% de los caucásicos tienen una duplicación del gen CYP2D6, que se asocia con un metabolismo ultrarrápido de co-

deína a morfina, por lo que tienen mayor alivio del dolor, pero con más efectos adversos. <sup>(1)</sup>

Por otra parte, la isoenzima CYP3A4 es responsable del metabolismo de la metadona y la administración concomitante de inhibidores de esta isoenzima (fluvoxamina, nefazodona, ritonavir o ketoconazol) pueden elevar los niveles del opioide hasta la toxicidad. Por el contrario, los inductores del CYP3A4 (barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina zidovudina), disminuye los niveles de metadona y pueden desencadenar un síndrome de abstinencia. <sup>(11)</sup>

Una excepción metabólica entre los opioides la constituyen la morfina y la hidromorfona, que no utilizan el sistema enzimático del CYP450 y que se metabolizan casi exclusivamente mediante glucuronconjugación. A través de esta biotransformación, la morfina genera un metabolito prácticamente inactivo, la morfina-3-glucurónico (M3G) (60%) y otro metabolito entre 10 y 100 veces más activo que la propia morfina, la morfina-6-glucurónico (M6G). Obviamente, con estos fármacos la posibilidad de interacciones, a nivel del CYP450, es menor y se debe pensar en ellos en pacientes polimedcados. <sup>(15,16)</sup>

**La eliminación** de la gran mayoría de los opioides se realiza como metabolitos por el riñón por lo que, en caso de opioides biotransformados en metabolitos activos, la disminución de la función renal puede influir en el efecto clínico, tanto terapéutico como tóxico, debido a la acumulación de estos metabolitos. En el caso de la morfina, la acumulación de M6G aumentaría su poder analgésico, pero también la depresión respiratoria. El metabolito M3G posee efectos pronociceptivos y efectos excitatorios en el SNC, aunque estos efectos están en discusión. <sup>(1)</sup>

## **Los opioides son diferentes por su compleja relación con sus receptores.**

Los fármacos opioides también difieren entre sí en su farmacodinamia y una parte fundamental de esta es la unión a sus receptores. La capacidad de unirse al receptor se denomina *afinidad* y esta es variable entre distintos ligandos y entre los diferentes R-OP descritos. Una vez unidos al receptor el opioide debe ejercer su *actividad intrínseca* que está sometida



a mucha mayor variabilidad que la afinidad. La relación entre opioides y sus receptores es sumamente compleja y esta complejidad se basa en una serie de aspectos, algunos de los cuales comentamos a continuación.

Se postula que los opioides van a unirse a los R-OP gracias a su similitud estructural parcial con los opioides endógenos, endorfinas y encefalinas. En todos los opioides, tanto endógenos como exógenos, existe un anillo heterocíclico, virtual o real, que ocupa el mismo plano espacial que el anillo piperidínico de la morfina. En este sentido, parte de la estructura de la morfina se superpone espacialmente con la que ocupa el aminoácido N-terminal (tirosina) de los péptidos endógenos sobre los R-OP. En el modelo de estructura cristalina del R-OP de Manglik (2020) <sup>(17)</sup> se encuentran una serie de elementos comunes con el modelo de R-OP clásico, propuesto por Beckett y Casy (1954), <sup>(18)</sup> basado en un amplio estudio de relación estructura-actividad de varios opioides que hemos esquematizado en la Figura 2.

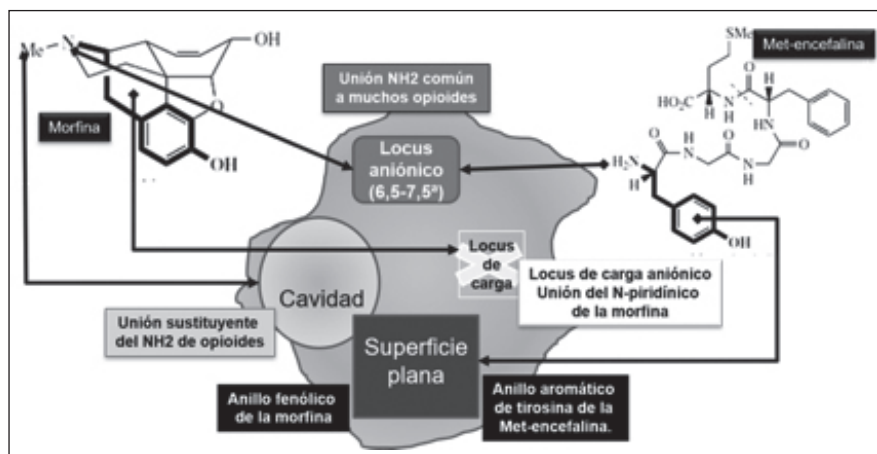


Figura 2.- Estructuras comunes de morfina y de la tirosina terminal de las encefalinas y beta-endorfina y posibles puntos de unión de opioides endógenos y exógenos a los R-OP de acuerdo al modelo de Becket y Casy (1954).

Entre los elementos claves coincidentes entre los modelos clásico y cristalográfico del R-OP, esquematizado en la figura 2, se encuentra un sitio aniónico, al que se une el grupo amina, común a múltiples opioides; una cavidad para acomodar sustituciones en este grupo amina; una superficie plana para los anillos aromáticos de la morfina y del aminoácido tirosina de la met-enkefalina y beta-endorfina. En líneas generales, las

estructuras comentadas muestran variaciones significativas entre los diferentes R-OP lo que explica que cada opioide, debido a las diferencias existentes en su estructura química, pueda mostrar diferentes afinidades por los distintos subtipos de receptores. <sup>(17)</sup>

## Los opioides son diferentes por su afinidad (“binding”) y actividad intrínseca sobre sus receptores.

Desde una perspectiva farmacológica y clínica, los opioides se diferencian por la relación fármaco receptor que, sin duda, es la de mayor relevancia. Los elementos más importantes, pero no los únicos, en la relación fármaco receptor son la afinidad, que es la capacidad de unirse al receptor (que funcionaría a modo de interruptor), y la actividad intrínseca, que es la capacidad de modificar la función del receptor y sus vías acopladas de señalización y transducción celulares (que simularía el disco duro de un ordenador). Además, en el caso de los opioides, por tener distintos tipos de receptores, las diferencias entre agentes van también a depender de que tengan afinidad por todos o por solo algunos de los receptores, ya que los receptores pueden convivir en una misma neurona y el trabajo resultante de la misma dependería de los receptores activados. <sup>(11)</sup>

**Tabla II.** Clasificación de los opioides de acuerdo con su afinidad y actividad intrínseca sobre los R-OP. Se recogen solo opioides comercializados en España.

CLASIFICACIÓN DE OPIOIDES DE ACUERDO CON LA RELACIÓN CON LOS RECEPTORES OPIOIDES						
Opioide	Receptores opioides					
	MOP (μ) Ki(nM)*		DOP (δ) Ki(nM)**		KOP(κ) Ki(nM)**	
<b>AGONISTAS TOTALES</b>						
Codeína	+	734,2	+		+	
Fentanilo	+++	1,34	+/0		0	
Sufentanilo	++++	0,13	0		0	
Hidromorfona	+++		+	38	0	2,8
Meperidina	+	450	+		+	
Metadona	+++	3,3	+		+?	
Morfina	+++	1,168	+	217	++	113
Oxicodona	++	25,87	+	958	++	677
Tapentadol	+++		+		-	
Tramadol	+	12486			++	
<b>AGONISTAS PARCIALES</b>						
Buprenorfina	###	0,215	+		-	
<b>ANTAGONISTAS</b>						
Naloxona	---		-		--	
Naltrexona	---		-		---	

Agonista: +++ (potente); ++ (moderado); + (débil); Antagonista: --- (intenso); -- (moderado); - (débil); Agonista parcial ### (afinidad); Opioid receptors (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database\*\* (doi:10.1111/gpcr.12011)\*

En este sentido, como recogemos en la tabla II, podemos clasificar a los opioides como **Agonistas puros o totales**, caracterizados por presentar afinidad y máxima actividad intrínseca por los receptores opioides, en especial por los receptores MOP. En efecto, para la mayoría de los opioides su relación con MOP es la más importante, aunque además pueden tener actividad sobre los otros subtipos de receptores opioides. El ejemplo prototípico es la morfina. <sup>(11)</sup> Estos agonistas puros, dependiendo de su afinidad por el receptor MOP y potencia analgésica, también se les considera como opioides de alta o media potencia, son los incluidos en la tabla II con la excepción de la codeína y el tramadol que se consideran opioides débiles. <sup>(1)</sup> Los opioides débiles son utilizados solos, pero más frecuentemente asociados a analgésicos no opioides para incrementar su poder analgésico. Los opioides potentes son empleados en situaciones de dolor más grave, pero su uso se ve atenuado porque sus efectos adversos, seguridad y tendencia al abuso son también elevados. En nuestro medio, el uso de opioides menores o débiles es habitual (9). Además, algunos opioides con afinidad por MOP pueden interactuar con los KOP lo que puede ser importante desde el punto de farmacodinámico y probablemente clínico, en el caso de la buprenorfina y de la oxycodona. La Buprenorfina o su metabolito activo norbuprenorfina también puede tener efecto sobre los DOP. <sup>(1,10)</sup>

Los **agonistas-antagonistas** mixtos, presentan afinidad sobre el receptor MOP como agonistas parciales o incluso como antagonistas, pero nunca como agonistas puros. Sobre el receptor KOP se comportan como agonistas. El ejemplo más ilustrativo es la pentazocina que actualmente no está comercializado en España. <sup>(11)</sup>

Los **agonistas parciales** comprenderían a los opioides que poseen afinidad por los receptores MOP, pero exhiben una actividad intrínseca inferior a la de los agonistas puros. Administrados solos se comportan como agonistas, pero en presencia de un agonista puro puedan comportarse como antagonistas. El ejemplo más ilustrativo es la buprenorfina. <sup>(11)</sup>

Finalmente, los **antagonistas puros** son los opioides que tienen afinidad por los R-OP, en especial por el receptor MOP, pero carecen de actividad intrínseca, por ejemplo, la naloxona. <sup>(6;11)</sup>

Esta clasificación se basa en la afinidad y actividad intrínseca de los

diferentes ligandos por los R-OP y es una medida que da una idea de la potencia relativa de un determinado fármaco sobre el receptor, en especial el MOP que ha sido el más estudiado. Sin embargo, los datos publicados sobre la afinidad de diversos opioides de relevancia clínica sobre R-OP son, a menudo inconsistentes para el MOP y simplemente anecdóticos los relativos a DOP y KOP. Por ejemplo, los valores de  $K_i$  para la morfina, con seguridad el opioide más estudiado como fármaco de referencia en los estudios de ligandos, osciló entre 0,26 y 611 nM y para el fentanilo la oscilación fue aún más llamativa, de 0,007 a 214 nM. Esta amplísima variabilidad puede deberse al radioligando, al tejido de donde procede la muestra, a la especie animal y cepa estudiada, así como a la metodología del ensayo. <sup>(19)</sup>

La determinación de las afinidades de los opioides por sus receptores, a la luz de lo observado en la literatura, es tan dispersa que aporta muy poco al conocimiento en el ser vivo. Sin embargo, cuando el estudio se realiza en un sistema celular bien controlado, con receptores humanos recombinantes, la determinación de  $K_i$  puede proporcionar un conjunto razonable de valores relativos que pueden ser de ayuda a la hora de tomar decisiones para un mejor uso de los opioides. Volpe et al. (2011) han realizado un estudio de 19 opioides aprobados, en el que los valores obtenidos de  $K_i$  oscilaron entre 0,1380 nM para el sufentanilo, que mostró la máxima potencia, frente a 12486 nM del tramadol que fue el que demostró la menor potencia. De acuerdo con los valores de  $K_i$ , los medicamentos se separaron en tres categorías. Con una  $K_i$  mayor de >100nM se incluyeron al tramadol, codeína, meperidina, propoxifeno y pentazocina, que podrían considerarse como los opioides más débiles. Con una  $K_i$  entre 1 y 100 nM se encontraban la hidrocodona, oxicodona, difenoxilato, alfentanilo, metadona, nalbufina, fentanilo y morfina, que se consideraron de potencia intermedia. Finalmente, con una  $k_i$  <1 nM se agrupaba el butorfanol, levorfanol, oximorfona, hidromorfona, buprenorfina y sufentanilo con la mayor potencia sobre los MOP. Por la homogeneidad de este estudio hemos recogido sus datos en la tabla II. Es una lástima que no existan estudios tan homogéneos sobre los otros R-OP. <sup>(19)</sup>

El modelo clásico de interacción ligando con receptor, basado en la afinidad y efectividad, no resulta válido para explicar la mayoría de los efectos de los diferentes opioides. La relación entre opioides y sus receptores es sumamente compleja y no se limita a un “baile de parejas”.

Al intervenir una amplia serie que aumentan la complejidad de la relación ligando receptor, más bien estamos hablando de un “ballet coral”. Esta compleja relación ligando receptor aumenta las posibilidades diferenciales entre los opioides.

### **Los opioides son diferentes por la promiscuidad receptorial con sus propios receptores.**

Los opioides pueden presentar afinidad por uno o varios de los R-OP, por lo que individualmente cada agente va a tener respuestas farmacodinámicas diferentes. La mayoría de los opioides empleados como analgésicos presentan, como característica primordial, su afinidad por el receptor MOP. Sin embargo, es raro que un analgésico opioide se una exclusivamente a estos receptores. El MOP aporta la mayor contribución al efecto analgésico de los opioides y el grado de afinidad por este receptor determina, en gran medida, la potencia particular de cada opioide. Una mayor afinidad suele traducirse por una mayor potencia analgésica y por tanto se requieren dosis más bajas para lograr el efecto deseado, generalmente la analgesia. Además, el receptor MOP se considera el principal responsable de la euforia, dependencia física, y miosis, signo revelador de la intoxicación por opioides, del estreñimiento, y de la depresión respiratoria. Todos estos efectos desaparecen, prácticamente, en ratones KO (carentes genéticamente) del MOP. <sup>(10,20)</sup>

Sin embargo, la afinidad por este receptor, así como sus afinidades por los otros dos clásicos R-OP, DOP y KOP, es muy variable, lo que se ha denominado la “infidelidad de los opioides” (Tabla II). <sup>(21)</sup> Un ejemplo de infidelidad opioide es la buprenorfina. Este agente exhibe una alta afinidad por los tres tipos de receptores opioides, comportándose sobre el MOP como un agonista parcial, como agonista puro del DOP y antagonista del KOP. <sup>(22)</sup>

Las relaciones de afinidad relativa MOP/DOP y MOP/KOP entre los diferentes opioides pueden dar lugar a profundas diferencias en los efectos de estos medicamentos. Si partimos de la base de un agonista MOP podemos señalar que, la activación adicional de receptores DOP aporta un cierto efecto antinociceptivo, menor que el del receptor MOP en dolores agudos, pero mejorado en dolor crónico, <sup>(23)</sup> a la vez que aporta un cierto

efecto ansiolítico y antidepresivo. <sup>(24)</sup> Además, en dolor inflamatorio el papel de los receptores DOP periféricos es importante por lo que un agente que actúe sobre estos receptores proporciona analgesia sin los efectos centrales característicos de los opioides. En el lado negativo, el agonismo DOP puede disminuir el umbral de convulsiones y contribuye a la tolerancia analgésica y dependencia física provocada por los opioides. <sup>(10)</sup> La morfina exhibe un mayor efecto analgésico y menos efectos adversos cuando se bloquean los receptores DOP con natriindol, hecho indicativo de que la morfina tiene un perfil farmacodinámico promiscuo sobre, al menos, dos tipos de receptores, MOP y DOP (25). Por el contrario, se ha descrito que los agonistas KOP pueden ver disminuida su actividad analgésica por el estímulo de los receptores DOP. <sup>(26)</sup>

La estimulación del receptor KOP, en contraste con los otros dos receptores, se traduce por una modulación, en forma de U invertida, de la nocicepción, por lo que la dosis adecuada es fundamental. Además, el estímulo KOP puede acompañarse de sedación, estados depresivos y disfóricos, <sup>(27)</sup> así como cuadros alucinatorios y una intensa diuresis por inhibir la secreción de ADH. La oxycodona se comporta como un agonista MOP y KOP. <sup>(1,13)</sup> Los receptores KOP tienen una alta representación en terminales aferentes primarias viscerales <sup>(28)</sup> lo que podría explicar que, con dosis equianalgésicas de morfina y oxycodona, se observe una mayor eficacia en dolores viscerales con oxycodona, sin diferencias entre ambos opioides en dolores de origen muscular o dérmicos. Además, la eficacia analgésica de oxycodona en dolor esofágico y pancreático es mayor, <sup>(1,13,29)</sup> lo que se debería a una mayor afinidad de este opioide por receptores KOP periféricos y centrales que se regulan al alza en el dolor visceral. <sup>(30)</sup> La acción de la oxycodona sobre receptores KOP, podría explicar que no presentara una tolerancia cruzada con morfina, lo que abre la posibilidad de rotación y de combinación entre ambas. De hecho, la coadministración de oxycodona, a dosis subanalgésicas, produce una marcada sinergia antinociceptiva con la morfina, disminuyendo los efectos adversos centrales. <sup>(31)</sup>

En líneas generales se puede concluir que, aunque el receptor MOP es el principal objetivo de los analgésicos opioides, los receptores DOP y KOP también regulan el dolor y aportan matices diferenciales a la analgesia, por lo que las afinidades relativas de los analgésicos opioides por estos receptores les confieren propiedades peculiares. Las propiedades reforzadoras gratificantes de los opioides, que llevan a la dependencia,

dependen del receptor MOP, aunque los receptores DOP y KOP pueden modularlas a través de regular el hedonismo, el estado de ánimo y la reactividad frente al estrés. Así, mientras que los agonistas MOP producen euforia y mejoran la tolerancia al estrés, los agonistas KOP producen disforia, afectividad negativa y peor tolerancia al estrés. Los agonistas de receptores DOP reducen la ansiedad y mejoran la afectividad. <sup>(32)</sup>

Teniendo en cuenta lo comentado, algunos autores señalan que la selectividad de un opioide se acompaña de un peor perfil de tolerabilidad, mientras que la “promiscuidad receptorial” puede generar un perfil farmacológico más deseable. <sup>(33)</sup> Este dato cuestiona un paradigma clásico en la investigación farmacológica por el que cada molécula debe tener una única diana. Además, permite extraer varias conclusiones de interés: una de utilidad en la práctica clínica actual, como es la posibilidad de una beneficiosa combinación de dos opioides. Además, la multiplicidad de R-OP inspira el diseño de agonistas y antagonistas “promiscuos” con diferente potencia, eficacia y selectividad como un reto para conseguir analgésicos con menos efectos adversos. Incluso, el desarrollo en ciernes de ligandos opioides bivalentes o multidiana se contempla como una perspectiva de uso clínico. <sup>(34)</sup> La estrategia es prometedora, pero aún esperamos un analgésico opioide potente, sin dependencia ni tolerancia, que no se acompañe de depresión respiratoria y que sea mejor tolerado, por ejemplo, desde el punto de vista gastrointestinal. <sup>(35)</sup>

## **Los opioides son diferentes por la promiscuidad receptorial con mecanismos de neurotransmisión no opioidérgicos.**

Existen argumentos suficientes para poder sospechar que los efectos de los opioides no se deben, de forma exclusiva, a una acción directa sobre sus R-OP. Apoyando esta hipótesis, se han observado diferencias en el rendimiento de los opioides sobre los MOP en su actividad “in vitro” versus “in vivo” e incluso en la analgesia en clínica. Es obvio que “in vitro” existe una relación exclusiva entre el opioide y MOP, mientras que “in vivo” están presentes otros elementos. A modo de ejemplo, sabemos que la morfina, la hidromorfona y la oxicodona tienen una baja eficiencia “in vitro” (valor relativo = 3,3–5,2), sin embargo, su eficiencia “in vivo” mejora considerablemente (valor relativo = 20-39). Del mismo modo, la metadona y la morfina tienen prácticamente la misma

eficiencia “in vivo” (valor relativo = 39), sin embargo “in vitro”, la metadona es más eficiente que la morfina (valor relativo = 18,2 frente a 5). Estos datos sugieren que la respuesta de estos opioides “in vivo” no se realiza por la estimulación exclusiva de los MOP, debiendo existir otros mecanismos de acción alternativos y complementarios. <sup>(36)</sup>

Una posible explicación de estas disparidades es la promiscuidad de los opioides por distintos R-OP, como hemos comentado en el apartado anterior, siendo la buprenorfina un claro ejemplo de ello. Pero no es la única posibilidad ya que la promiscuidad receptorial puede afectar también a sistemas de neurotransmisión no relacionados directamente con los opioides. Así, la metadona ejerce sus efectos analgésicos a través de la activación MOP, pero además se le suma el antagonismo de receptores NMDA. Se ha podido demostrar en modelos experimentales que el efecto opioide de la metadona es importante en el dolor nociceptivo, pero en el dolor neuropático experimental el antagonismo de los receptores NMDA potencia el efecto analgésico mediado por MOP. <sup>(37)</sup> De hecho, en una revisión sistemática de antagonistas NMDA en el tratamiento del dolor neuropático, la metadona contribuyó con 3 estudios clínicos positivos. <sup>(38)</sup> Incluso en un estudio clínico comparativo, en dolor oncológico con componente neuropático, metadona fue superior al fentanilo. <sup>(39)</sup>

Además, se han descrito “infidelidades” de algunos opioides con receptores no opioides que podrían influir en las propiedades farmacodinámicas de estos agentes. Así, se ha observado que la hidrocodona, hidromorfona y morfina tienen actividad agonista parcial sobre el receptor cannabinoide CB1 y la buprenorfina tiene actividad agonista inversa sobre este receptor. La potencia de la hidrocodona sobre el receptor CB1 es solo 3 veces menor que sobre el MOR, lo que sugiere que este agente puede actuar sobre el CB1 a dosis terapéuticas. Este receptor CB1, que se encuentra altamente expresado en el cerebro, tiene un papel antinociceptivo propio y además potencia al sistema opioide. Se postula que la actividad de hidrocodona sobre CB1, potenciando al sistema opioide, permitiría la reducción de la dosis para disminuir los efectos secundarios mediados por R-OP y por el receptor CB1. Por el contrario, la buprenorfina como un agonista inverso CB1, podría ser pronociceptiva. <sup>(36)</sup>

El receptor sigma-1, que en la actualidad ya no se considera un R-OP, parece tener un papel en el control del dolor. Este receptor es la diana



de algunos analgésicos experimentales, como el SKF-10047. Recientemente, Olson et al. (2019) han demostrado que la hidrocodona y el tapentadol presentan afinidad por este receptor, a dosis terapéuticas, aunque desconocemos si actúan como agonista o antagonistas. No obstante, los antagonistas sigma-1 se están explorando como analgésicos de futuro.<sup>(36)</sup> En cualquier caso, estos resultados ponen de manifiesto que la promiscuidad receptorial de algunos opioides va más allá de la que ejercen sobre sus propios receptores, lo que es una fuente de importancia de diferencias entre opioides.

Más conocida es la relación existente entre los opioides y los mecanismos de recaptación de monoaminas. De hecho, el uso de antidepresivos, como inhibidores de la recaptación de monoaminas, es una práctica habitual en estudios experimentales<sup>(40)</sup> y clínicos<sup>(41)</sup> de tratamiento del dolor. Además, existen opioides que específicamente han buscado la interacción entre ambos sistemas, como son el tramadol y el tapentadol. El tramadol es un profármaco, que actúa a través de la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, a lo que suma un componente opioide débil MOP aportado por su metabolito O-desmetiltramadol. Por su parte, el tapentadol tiene una actividad agonista MOP muy superior a la del tramadol, con una inhibición importante de la recaptación de noradrenalina y un efecto mínimo sobre la de serotonina. Desde el punto de vista clínico, el tramadol es de utilidad en dolores para los que no se necesite un fuerte componente opioide, mientras que el tapentadol, es adecuado para dolores que requieren para su alivio un componente opioide potente. La dualidad de mecanismos del tapentadol les dota de una mejor tolerabilidad gastrointestinal en comparación con los opioides potentes.<sup>(42)</sup>

Experimentalmente, se ha podido observar que la aportación del componente MOP de tapentadol contribuye en un 50% a la analgesia frente a un dolor nociceptivo, mientras que su contribución a la analgesia en un dolor neuropático es de un 36% aproximadamente. De igual modo, se ha calculado que la contribución MOP al estreñimiento es de un 30% y a la depresión respiratoria es de un 40%. El hecho de actuar sobre dos mecanismos bien diferenciados hace que la “carga MOP” de tapentadol sea inferior al 40%, en relación con los agonistas MOP puros, que tienen, por definición, una carga MOP del 100%. Por este motivo, su perfil de tolerabilidad se beneficia de la potenciación analgésica aportada por

la inhibición de la recaptación de noradrenalina (IRN).<sup>(42)</sup> La sinergia MOP/IRN que potencia a la analgesia no aumenta los efectos adversos característicos de MOP.<sup>(42,43)</sup>

La inhibición de monoaminas por tapentadol y tramadol como mecanismos coadyuvantes de la analgesia MOP es conocida. Sin embargo, recientemente se ha comprobado que otros opioides pueden también influir sobre estos transportadores, aunque en una dirección contraria a la de estos dos analgésicos. En efecto, se ha podido comprobar que la buprenorfina fue capaz de activar, en lugar de inhibir, los transportadores de noradrenalina, serotonina y sobre todo dopamina, cuya activación fue de un 67,2%, por lo que disminuye la tasa de DA en la hendidura sináptica y a nivel cerebral.<sup>(36)</sup> Existen datos experimentales que indican que este efecto puede ser pronociceptivo, pudiendo además reducir la recompensa que producen las drogas y sustancias de abuso. Precisamente este efecto podría explicar la eficacia de la buprenorfina en el tratamiento de deshabituación a opioides y alcohol.<sup>(44)</sup>

## **La supuesta existencia de subtipos de R-OP incrementa las diferencias entre opioides.**

Las acciones de los ligandos opioides son tan complejas que para explicar algunas de ellas no basta con la clasificación clásica de los 4 tipos de R-OP. Por ello se han propuesto la existencia de subtipos de receptores. Así, se sugiere que la morfina se une con alta afinidad a los receptores MOP1 para producir analgesia, mientras que una unión de baja afinidad sobre los receptores MOP2 se traduciría por sus efectos adversos característicos, como la depresión respiratoria. La naloxonazina, un antagonista selectivo MOP1, antagoniza la analgesia morfínica pero no altera la depresión respiratoria, hecho que dio pie a la posible existencia de dos subtipos de MOP. Además, se ha descrito el subtipo MOP3 en humanos, presente en neuronas, células inmunológicas, territorio vascular y gastrointestinal, que se ha asociado con la liberación de óxido nítrico. Sobre este subtipo MOP3, tanto la morfina como otros alcaloides presentan actividad, pero es insensible a los péptidos opioides endógenos. También se ha descrito la existencia de un receptor para la morfina-6-glucurónido (M6G).<sup>(45)</sup>

Asimismo, se han descrito subtipos de receptores DOP. Tanto el DOP-1 como el DOP-2 están relacionados con la analgesia, pero el segundo participa además en el control de la temperatura. La familia de receptores KOP es aún más compleja, ya que existen subtipos de receptores KOP-1; KOP-2; KOP-3 y además subtipos de ellos como los KOP-1a; KOP-1b; KOP-2a y KOP-2b. El KOP-1a se ha relacionado con la ingesta y el KOP-2a con la analgesia y diuresis. Es interesante destacar que se considera a la oxiconona como agonista del receptor KOP-2b, mientras que la leu-encefalina tendría propiedades antagonistas sobre el mismo. Para algunos autores el KOP-3, que se relaciona con la analgesia espinal, se corresponde con el receptor NOP.<sup>(45)</sup>

Si bien la evidencia farmacológica sugiere la existencia de varios subtipos de receptores, no se ha podido clonar ningún gen específico para ninguno de los subtipos de receptores comentados, por lo que se llega a la conclusión de que solo hay cuatro tipos de receptores opioides, que son los reconocidos por la IUPHAR (MOP, DOP, KOP y NOP) y que la existencia de subtipos de R-OP se podría deber a varios mecanismos que alterarían la estructura de alguno de esos cuatro R-OP. Estos mecanismos podrían ser: Empalmes alternativos (*Splicing*), polimorfismos genéticos, dimerización receptorial e interacción de un producto genético común con los receptores o con vías de señalización diferentes.<sup>(45,46)</sup>

Los genes que codifican los receptores opioides tienen intrones y exones. El “*splicing*” o *empalmes alternativos* en un gen, omisión de un exón o sustitución por otro diferente, daría lugar, partir de un solo gen, a un ARNm diferente que codificará distintas proteínas estructurales del receptor lo que explicaría los supuestos “subtipos” de R-OP. Los cuatro tipos de R-OP pueden afectarse por este prolífico mecanismo, aunque los mejor estudiados son los que afectan al MOP. Tan solo de este receptor se han descrito 20 isoformas receptoriales alternativas en humanos,<sup>(10)</sup> que difieren, básicamente, en el terminal-C intracelular del MOP. Como consecuencia se altera la unión clásica del receptor con la proteína G, vía principal de transducción, lo que puede alterar varias vías de señalización intracelular, especialmente la vía de la b-Arrestina, así como el reciclaje y reactivación de receptores. Estas modificaciones de la señalización pueden afectar al grado de tolerancia, dependencia física y a la recompensa inducidas por los opioides. Además, las isoformas receptoriales producidas por “*splicing*” modifican la afinidad por distintos

ligandos opioides. Así, la morfina, metadona y DAMGO tienen afinidad por la variante truncada del MOP en 7TM. Sobre la variante 1TM se fija la buprenorfina, el fentanilo, M6G y levorfanol. Sobre la variante 6TM se fija el opioide experimental IBNtxA, que muestra eficacia en modelos de dolor térmico, neuropático y antiinflamatorio, sin inducir efectos euforizantes ni dependencia y sin provocar depresión respiratoria. <sup>(35,47)</sup>

Otro mecanismo que podría explicar la presencia de presuntos subtipos de R-OP son los *polimorfismos genéticos*. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) producen cambios en la secuencia de aminoácidos que pueden afectar a la unión de los ligandos al receptor y además alterar la vía de señalización de la proteína G. Se han identificado más de 100 polimorfismos en el gen del MOP (Oprm1), de los cuales el SNP mejor estudiado ha sido el A118G. Este SNP reduce la eficacia y la expresión de la señalización del MOP y se ha asociado con el abuso de morfina. <sup>(48)</sup> Otros SNP (R260H y R265H) se asocian a una menor actividad basal de los receptores lo que alteraría la respuesta analgésica a los opiáceos. <sup>(49)</sup>

Existe la posibilidad de que estas alteraciones genéticas pueda alterar la expresión del receptor en la membrana celular y las vías de señalización acopladas. Además, pueden dar lugar a “subtipos” de R-OP sobre los que los agonistas presentan distintas afinidades y actividades intrínsecas, <sup>(46)</sup> lo que hace difícil predecir cómo va a actuar cada opioide en cada paciente, ya que dependerá de su dotación receptorial. Podríamos decir metafóricamente que la dotación de receptores opioides de cada paciente, que depende de su genética, como sucede con sus huellas digitales, explicaría las diferentes respuestas a los opioides en clínica. <sup>(5)</sup>

Otro mecanismo que marca las diferencias entre opioides es la existencia de *Receptores Diméricos*. Muchos receptores acoplados a la amplia familia de proteínas G expresan como dímeros. Cuando dos receptores iguales se unen se les denomina homodímeros (MOP-MOP); la unión de dos receptores diferentes son los heterodímeros, que pueden formarse por la unión de dos R-OP diferentes (MOP-DOP) o por un opioide con otro tipo de receptor (p. ej.: MOP-CB1). Pese a que algunos autores cuestionan la existencia de dímeros opioides por la dificultad para su estudio “in vivo”, <sup>(50)</sup> la colocalización de varios pares de receptores (MOP-a2c; MOP-a2a; DOP-a2a; DOP- a2c) en las mismas neuronas in vivo, en particular en la raíz dorsal de la médula espinal, hace pensar en su existencia. <sup>(51)</sup>

Además, en apoyo de la existencia de dímeros, se ha podido demostrar que la administración crónica de morfina aumenta la prevalencia de heterómeros MOP-DOP, en cultivos de neuronas de asta posterior, y que las respuestas a un opioide cuando actúa sobre un dímero no son las mismas que cuando lo hace sobre cada uno de los componentes por separado. Además, se han desarrollado agentes farmacológicos con afinidad sobre los dímeros MOP-DOP y DOP-KOP que ha demostrado presentar actividad antinociceptiva. Por otra parte, la metadona y DAMGO, ambos agonistas del MOP, internalizan no solo los MOP sino también los dímeros MOP-DOP (51). Asimismo, se ha postulado que la oxiconona es capaz de interactuar con el dímero DOP-KOP. <sup>(10,45)</sup>

El receptor NOP se dimeriza con todos los R-OP (MOP, DOP, KOP) y su activación provoca la internalización de todos los tipos de R-OP. <sup>(45)</sup> En asta posterior de la médula, puerta de entrada nociceptiva en SNC, se encuentran cantidades importantes del dímero NOP-MOP. Se ha sintetizado un agonista, el IBNTx-A, que se une al dímero NOP-MOP desencadenando un potente efecto analgésico, sin depresión respiratoria, estreñimiento, ni efecto euforizante y que no provoca dependencia física. <sup>(17,35)</sup>

Chakrabarti et al., (2010) aportan datos “in vivo” que indican que el dímero MOP-KOP predomina en el sexo femenino y podría ser una diana específica para mediar la nocicepción en la mujer. Se ha observado que la analgesia inducida por morfina espinal en las mujeres (no en los hombres), necesita la activación espinal de los heterodímeros MOP-KOP (52). Para la formación de este dímero es necesaria la presencia de estradiol y progesterona. <sup>(53)</sup>

Además, para una mayor complejidad, también existen dímeros entre R-OP y otros tipos de receptores no opioides: adrenérgicos (MOR-2a); dopaminérgicos (MOP-RD4); cannabinoides (MOP-CB1; DOP-CB1), así como con otros receptores acoplados a las proteínas G como los serotoninérgicos y los glutamatérgicos metabotrópicos. <sup>(35,54)</sup>

La relación opioide y mecanismos  $\alpha$ -2 adrenérgicos ha sido estudiada por nuestro grupo, tanto a nivel de analgesia, como mecanismos de dependencia y tolerancia, así como en respuesta presora. <sup>(55,56,57)</sup> La posible existencia de heterodímeros MOP- $\alpha$ -2a ha sido descrita. <sup>(51)</sup> Los agonistas adrenérgicos  $\alpha$ -2A (clonidina) y los MOP a nivel espinal, muestran

una sinergia analgésica, aunque esta no parece explicarse por una acción conjunta sobre este dímero ya que, estos dos receptores presentan una inhibición cruzada que se postula que tiene como función contrarrestar una acción opioide excesiva. <sup>(53)</sup> Se podría hipotetizar que este heterodímero podría estar implicado en las modificaciones de la dependencia y tolerancia opioide producida por clonidina que hemos observado en clínica. <sup>(57)</sup>

La existencia de R-CB1 colocalizados con MOP en las neuronas sensoriales primarias, en médula espinal y en vías nociceptivas cerebrales hablan a favor de la existencia del heterodímero MOP-CB1. Su activación conjunta se traduce por un antagonismo bidireccional y por una inhibición de la génesis de neuritas, mediante la inhibición de la vía Src-STAT3. Este fenómeno, que potencia la analgesia, puede ser de gran importancia por frenar los cambios en la plasticidad de vías nociceptivas observados tras el paso de dolor agudo a dolor crónico. <sup>(53)</sup>

Otro heterómero de potencial interés terapéutico es el formado por MOP y el subtipo de receptor de galanina-1 (MOP-GAL1R). Se sabe que la galanina contrarresta los efectos de los agonistas MOP. Ambos receptores se localizan en el área tegmental ventral, una región del cerebro conectada con el núcleo accumbens y fundamental en el circuito de recompensa de drogas. La galanina frena la liberación de dopamina, por lo que las moléculas que actúan sobre el heterodímero MOP-GAL1R podrían producir analgesia sin las propiedades euforizantes secundarias a la liberación de dopamina. <sup>(58)</sup>

Los dímeros opioides son potencialmente unas dianas terapéuticas de interés, ya que sus ligandos muestran un comportamiento farmacológico muy diferenciado del observado con los agonistas de cada receptor aisladamente. Por lo tanto, el fenómeno de la dimerización receptorial podría explicar algunos hallazgos farmacológicos y clínicos que de momento se nos escapan. <sup>(10,35)</sup>

## **Los opioides son diferentes por la capacidad de inducir la desensibilización e internalización de sus receptores.**

Los receptores opioides están sujetos a una variedad de procesos regu-

ladores que incluyen todos estos procesos, por lo que tienen un comportamiento dinámico que les permite exhibirse en la superficie celular o esconderse dentro del citoplasma en respuesta a sus ligandos. <sup>(59)</sup>

Los MOP tienen múltiples residuos de aminoácidos que pueden ser fosforilados por varios tipos de quinasas, provocando cambios en la actividad de la molécula. Se sabe que la fosforilación en dos grupos de aminoácidos situados entre las secuencias 375 y 379 del MOP son fundamentales para la **desensibilización**. La desensibilización se puede definir como una reducción de la transducción de señales de los R-OP después de la activación aguda por agonistas, que se recupera rápidamente cuando se le priva del agonista. Si se mantiene el agonista, la desensibilización, que es un proceso rápido (5 segundos), da paso a la endocitosis o **internalización** de MOP (aproximadamente 2 a 5 minutos) que, con la participación de otros mecanismos, instaura a una **tolerancia a corto plazo** (hasta 1 día) para posteriormente asentarse en **tolerancia a largo plazo** (mayor de 1 día) que presumiblemente involucra múltiples procesos regulatorios. <sup>(59)</sup>

No todos los opioides inducen el mismo grado de fosforilación por lo que no todos provocan el mismo grado de desensibilización. Además, la complejidad aumenta, ya que la desensibilización puede variar para un mismo ligando dependiendo del sistema donde se evalúe. A modo de ejemplo, en la mayoría de los experimentos, DAMGO produce una desensibilización MOP mucho más intensa que la morfina, sin embargo, la desensibilización fue mucho mayor con morfina cuando se determinaron niveles de calcio intraneuronal. <sup>(60)</sup>

La **internalización de receptores** se relacionó con la tolerancia. Sin embargo, la morfina, que presenta un alto nivel de tolerancia, provoca muy poca internalización. Es más, existen evidencias de que la internalización del receptor sería fundamental para su reactivación. De hecho, algunos opioides, como la etorfina y metadona, muestran una gran capacidad para internalizar receptores, pero un bajo nivel de tolerancia. Por el contrario, la morfina y la oxycodona, con poca capacidad de internalización inducen tolerancia. Es interesante destacar que el efecto analgésico de la morfina fue potenciado cuando la internalización de los MOP fue inducida por la coadministración de fentanilo. De hecho, múltiples datos indican que la internalización de los MOP es el paso inicial para que los

receptores sean desfosforilados y devueltos reactivados a la superficie neuronal. Por lo tanto, la internalización de receptores no es la responsable de la tolerancia sino más bien de la reactivación de R-OP. <sup>(10)</sup>

Sin embargo, los procesos de internalización no son iguales para otros receptores opioides ya que el estímulo de DOP produce una internalización y fosforilación que los lleva a la degradación. Además, cuando un dímero MOP-DOP es estimulado por un agonista DOP, es internalizado y degradado, desapareciendo de la superficie celular. Por el contrario, si el mismo dímero MOP-DOP es estimulado por DAMGO, un agonista MOP, es reciclado y devuelto en forma activa a la superficie neuronal. Por tanto, la internalización y tráfico receptorial es susceptible de ser modificada por diferencias entre sus ligandos, cuando el estímulo es DOP se traduce en tolerancia. <sup>(61)</sup>

Durante mucho tiempo se ha pensado que la desensibilización de R-OP era un paso previo relacionado con la internalización. En la actualidad se consideran fenómenos independientes, aunque en ocasiones pueden estar correlacionados. Además, estos dos fenómenos permiten ahondar en las diferencias entre ligandos opioides. Así, la morfina sería un opioide “desensibilizante, pero no internalizante”; la metadona y etorfina serían “desensibilizantes e internalizantes” y la oxycodona no es ni una cosa ni la otra. <sup>(60)</sup> Además, otra característica de los R-OP es que, aunque sean internalizados, siguen siendo capaces de modular las vías de señalización y transducción. <sup>(62)</sup> Es decir que los R-OP en el interior de la célula pueden ser estimulados por algunos agonistas, lo que complica aún más la comprensión del fenómeno de la internalización.

En cualquier caso, los opioides son diferentes también en su capacidad de desensibilizar e internalizar sus receptores y en la posible traducción clínica de estos efectos.

## **Las diferencias entre opioides se manifiestan a nivel de los mecanismos de transducción de las señales.**

Los opioides ejercen sus acciones farmacológicas a través de la ocupación y posterior activación de los receptores correspondientes que, a modo de interruptores, desencadena la puesta en marcha de toda una



serie de procesos bioquímicos, responsables de los cambios biológicos que aparecen tras la administración de un opioide. Estos procesos biomoleculares son consecuencia de varios procesos de señales intracelulares denominadas vías de transducción.

Los tres receptores opioides clásicos están acoplados a la **Proteína G** (Figura 3). Cuando los R-OP son estimulados se disocian las subunidades de la Proteína G dando lugar a la subunidad PG $\alpha$ i/o (inhibitorias/otras) y a la subunidad PG $\beta$ , $\gamma$ . La subunidad PG $\alpha$ i/o inhibe la actividad adenilato ciclasa, por lo que disminuye el AMPc y en consecuencia disminuye la actividad de la PKA (Proteinquinasa A), y la de todas sus vías de señalización. Como consecuencia disminuye la fosforilación de dianas citoplasmáticas y nucleares, incluidos factores de transcripción, como el CREB (cAMP responsive element binding protein), de gran importancia en los fenómenos de adaptación neuronal. <sup>(11)</sup>

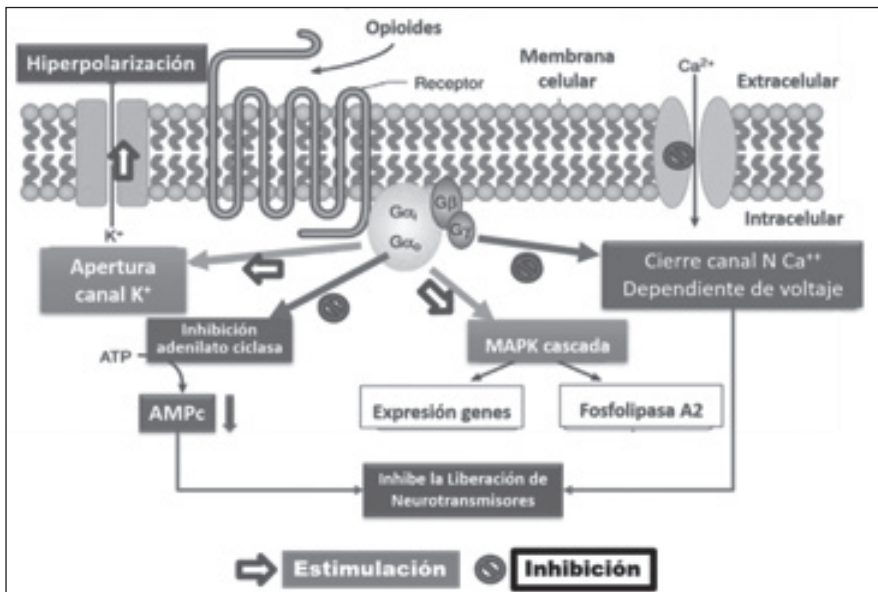


Figura 3.- Mecanismos de transducción y señalización mediados por la Proteína G acoplada a los R-OP (ver texto).

Por otra parte, las subunidades de la proteína PG, son las responsables de un aumento de la pérdida de potasio, responsable de la hiperpolarización de la membrana celular pre y postsináptica, y disminución de la entrada del Calcio por los canales dependientes de voltaje, lo que se

traduce por una disminución de la liberación de neurotransmisores. Nos encontramos ante un triple freno que explica la alta eficacia opioide sobre la transmisión nociceptiva. La hiperpolarización pre (primer freno) y postsináptica (segundo freno) y la inhibición de la liberación de neurotransmisores (tercer freno), lo que impide la comunicación sináptica interneuronal. La vía de transducción gobernada por las Proteínas G es fundamental en el mecanismo de acción de los opioides. <sup>(11,60)</sup>

Es destacable que el complejo de la proteína PG es altamente variable. En humanos, existen 5 distintas isoformas de este complejo, y múltiples posibilidades diferenciales producidas por variantes de empalme (*splicing*), así como combinaciones diméricas que, en total, superan el centenar de complejos diferentes. <sup>(63)</sup> Estas diferentes isoformas de la PG pueden activar mecanismos de señalización específicos, por ejemplo, una hiperactivación de distintas isoformas de adenilato ciclasa (AC-V) y otras vías de transducción que, entre otras acciones, pueden modificar la función de canales de potasio o de calcio, la actividad de diferentes isoformas de fosfolipasa C (PLC) y de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK). Además, se sabe que el complejo de la PG interactúa con varios elementos del citoesqueleto y otras organelas intracelulares, que influyen en el crecimiento y motilidad celular. Desde la perspectiva de ligandos opioides las diferencias de respuesta pueden ser múltiples, ya que la subunidad PG $\beta$ , es la mediadora de algunos de los efectos negativos del tratamiento opioide, por lo que el bloqueo de la señal de esta subunidad puede ser un mecanismo prometedor para aumentar la analgesia, bloquear la hiperalgesia y atenuar el desarrollo de tolerancia y dependencia. <sup>(10)</sup>

Por otra parte, múltiples estudios han demostrado que los agonistas de los receptores opioides regulan, además de la vía clásica de señalización acoplada a la proteína G, ya comentada, a la *vía de las -arrestinas* (Figura 4). Las arrestinas son una pequeña familia de proteínas que participan en la transducción de señales en los receptores acoplados a proteínas G al promover el desacoplamiento de la proteína G y facilitar la endocitosis del receptor. En el caso de los R-OP, la activación del MOP estimula las vías de señalización acopladas a la proteína G, pero además activa las vías mediadas por -arrestina que parecen ser responsables de los efectos no analgésicos secundarios a la activación de MOP, como la depresión respiratoria, efectos digestivos, etc. La supresión de la vía de señalización de la -arrestina (por ej. con el fármaco experi-

mental TRV130) mejoró el efecto antinociceptivo del fentanilo e impidió el desarrollo de tolerancia analgésica. Además, la analgesia mediada por MOP aumenta, en los animales que carecen de  $\beta$ -arrestina2, lo que indica que esta vía de señalización puede antagonizar la vía de señalización de la proteína G. Efectos similares se han demostrado en relación con KOP y parece ser una característica compartida por los 3 R-OP. <sup>(64)</sup>

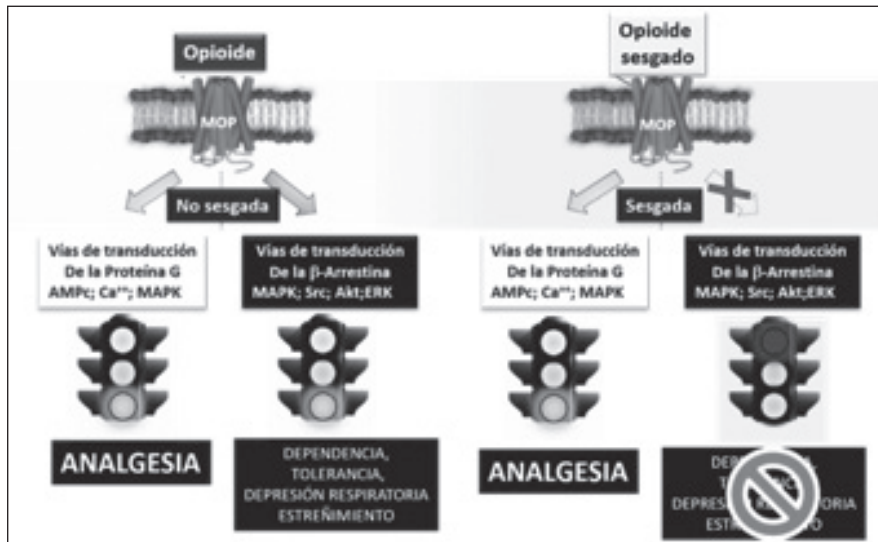


Figura 4.- Vías de transducción y señalización de los MOP. La vía de transducción de la proteína G se asocia con la analgesia mientras que la vía de transducción de las b-arrestinas se relaciona con fenómenos de tolerancia y efectos adversos de los opioides. La estimulación por algunos opioides de la vía de la proteína G sin afectar a la de la beta-arrestina es lo que se considera “sesgo funcional” o “agonismo sesgado” (ver texto).

Se ha descrito que diferentes agonistas del mismo receptor pueden poner en marcha varias, a veces opuestas, vías de señalización o transducción intracelular. Este concepto básico es conocido por varios nombres en la literatura, como *selectividad funcional*, *sesgo funcional*, *sesgo de ligando* o *agonismo sesgado* (Figura 4). <sup>(65)</sup> Existen múltiples datos que indican la existencia un sesgo funcional tras la estimulación de receptores opioides por diferentes agonistas, que activarían, de forma más o menos selectiva, una vía de transducción, la de la proteína G, sin afectar a la de las arrestinas. El sesgo funcional de los receptores opioides puede contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos intracelulares

que permitirían encontrar opioides con actividad analgésica, por actuar sobre la vía de transducción de la proteína G, sin provocar tolerancia al no afectar la vía de las arrestinas. <sup>(10)</sup>

El sesgo funcional sobre MOP ha sido estudiado por McPherson et al. (2010), que compararon la eficacia intrínseca de veintidós agonistas opioides en la vía de activación de la proteína G, mediante determinación de GTP $\gamma$ S, frente a la vía de la  $\beta$ -arrestina. Sus resultados demuestran que existe una correlación positiva significativa entre las dos vías cuando se administran los agonistas MOP. Es decir que los opioides con una baja eficacia intrínseca para la activación de la vía de la proteína G, también mostraron una baja eficacia intrínseca para el reclutamiento de arrestina. De igual modo, los opioides que mostraron una alta eficacia intrínseca lo hicieron para las dos vías. Por tanto, no se detectó sesgo funcional con la mayoría de los opioides. Sin embargo, la etorfina, un potente agonista empleado como anestésico veterinario, y el fentanilo mostraron un sesgo aparente hacia el reclutamiento de  $\beta$ -arrestina, vía asociada con efectos indeseables. En contraste, la buprenorfina fue el único fármaco que no reclutó  $\beta$ -arrestina, por lo que mostró selectividad para la vía de la proteína G demostrando por tanto un sesgo positivo hacia esta vía. El resto de opioides, como la morfina y la oxicodona, con una baja eficacia intrínseca en las rutas de la proteína G y de la  $\beta$ -arrestina, no mostraron sesgo alguno. <sup>(66)</sup>

La analgesia inducida por MOP se ha asociado con la vía de la PGalfai, mientras que ciertos efectos adversos, como la depresión respiratoria y el estreñimiento se ha propuesto que están mediados por la  $\beta$ -arrestina. El sesgo funcional no se limita a los MOP. Así, se ha propuesto que las acciones analgésicas y anti prurito mediadas por la estimulación KOP están asociadas con la vía de señalización de la PGai, mientras que los efectos disfóricos están asociados con la vía de la  $\beta$ -arrestina. <sup>(35)</sup>

Es importante tener en cuenta que los sesgos funcionales suelen ser específicos de cada célula y también de cada vía de señalización. De hecho, un mismo ligando opioide que actúa sobre el mismo receptor podría tener un sesgo funcional en un tipo de célula, pero no en otras, por lo que extrapolar conclusiones puede resultar arriesgado. <sup>(10,35)</sup>

La primera molécula propuesta como un agonista MOP sesgado de pro-

teína G, que respetaba la vía de la  $\mu$ -arrestina, fue TRV130, actualmente denominado Oliceridina. Este fármaco demostró eficacia analgésica preclínica con menos depresión respiratoria y estreñimiento que una dosis equianalgésica de morfina. <sup>(64)</sup> Sin embargo, este agente en animales de experimentación ha demostrado poseer un potencial de abuso comparable al de la oxicodona. <sup>(67, 68)</sup> Además, los resultados de estudios clínicos de fase 3 <sup>(69)</sup> han hecho que la FDA rechace su aprobación temporalmente, a la espera de nuevos datos preclínicos y clínicos adicionales. Este rechazo ha sido una especie de jarro de agua fría a las expectativas de encontrar un opioide sin dependencia. Sin embargo, el diseño del TRV-130 no ha tenido en cuenta que el concepto de sesgo funcional es muy complejo, en el que no solo participan las vías de la proteína G y la de la arrestina, ya que en ambas vías de señalización existen dependencias múltiples y cruzadas que pueden hacer que el sesgo funcional no se manifieste “in vivo”. De momento, la analgesia y la capacidad de generar dependencia mediadas por los opioides no parece dissociable. Sin embargo, llegar a esta conclusión, basado en el fracaso de un solo compuesto, puede ser prematuro. <sup>(10)</sup> El sesgo funcional de ligandos opioides merece alguna oportunidad más porque, de funcionar, los resultados pueden ser trascendentes teniendo en cuenta la “epidemia silenciosa” que invade algunos países.

## **Los opioides son diferentes sobre el sistema inmunitario.**

Entre los efectos secundarios de los opioides se cita, cada vez con más frecuencia, la posibilidad de que afecte al sistema inmunitario. Con el abuso reciente de opioides surge una mayor preocupación por los efectos inmunológicos de estos medicamentos, en especial en pacientes oncológicos y quirúrgicos. La mayoría de los estudios disponibles sobre las propiedades inmunológicas de los opioides se refieren a la morfina. Aunque podría ser que los opioides fueran también diferentes y no compartan los mismos efectos inmunosupresores.

Una excelente revisión de Franchi et al. (2019) sobre diferentes opioides en estudios experimentales, preclínicos y clínicos, llega a la conclusión de que los opioides tienen un impacto variable en la inmunidad. De hecho, la morfina, el fentanilo y el remifentanilo se comportan de forma consistente como inmunosupresores, tanto en el animal de experimentación como en humanos. Por el contrario, se ha observado que las demás

moléculas opioides tienen un impacto más débil en la inmunidad. En particular, existen datos convincentes de que, tanto el tramadol como la buprenorfina, tienen un efecto neutral sobre la inmunidad. Con el tramadol se postula que la falta de actividad inmunosupresora pueda deberse a la menor afinidad MOP, combinada con su componente serotoninérgico. Sin embargo, en el caso de la buprenorfina su perfil de neutralidad inmunológica es solo especulativo, pero no tenemos conclusiones claras. Los datos disponibles con oxycodona, desde el punto de vista de la inmunidad, son escasos, por lo que no se puede sacar una conclusión general sobre esta molécula, aunque existen algunas diferencias con la morfina. En cuanto a la metadona, estudios en animales indican que puede tener propiedades inmunosupresoras intrínsecas; sin embargo, cuando se usa como tratamiento de mantenimiento en sujetos adictos a la heroína, puede restaurar la función inmune. A partir de los datos recogidos podría concluirse que no se puede generalizar en relación con los posibles efectos inmunosupresores de los opioides. Por consiguiente, los opioides tampoco son todos iguales desde el punto de vista inmunológico. <sup>(70)</sup>

## **Los opioides son especialmente diferentes en la clínica.**

A lo largo de este trabajo hemos ido poniendo de manifiesto que las diferencias entre los opioides existen, tanto a nivel farmacocinético como farmacodinámico, algunas son sutiles y otras contundentes. Sin embargo, estas diferencias no son tan patentes cuando analizamos los resultados de ensayos clínicos que comparan entre sí a distintos opioides. En muchos de estos ensayos, las diferencias en eficacia, toxicidad y seguridad no parecen ser de importancia ni significativas, estadísticamente hablando. Esta falta de diferencias puede deberse, al menos en algunos ensayos clínicos, a problemas técnicos, a la calidad del estudio, al tamaño de la muestra, al enfoque estadístico, entre otros. Además, la gran variabilidad en la efectividad, tolerabilidad y seguridad del tratamiento en la población de pacientes, es decir, la heterogeneidad del efecto del tratamiento hace que los resultados globales sean difíciles de extrapolar a los pacientes de forma individual. Esta heterogeneidad en la población de pacientes de los ensayos clínicos también se observa en los estudios con pacientes en tratamiento con opioides. Por lo tanto, los estudios comparativos sobre eficacia, pero también sobre eventos adversos, rara vez muestran diferencias, a pesar de la variabilidad en la potencia de los opioi-

des estudiados, las diferencias en los tiempos de inicio y finalización del efecto, las dosificaciones y las variadas vías de administración. <sup>(71,72)</sup>

Un ejemplo de lo comentado es una revisión sistemática realizada por Kalso et al. (2004) en la que analizaron 15 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, sobre el uso a largo plazo de opioides potentes del tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS (morfina, oxycodona, metadona con dosis y vías de administración variables), sobre su eficacia y seguridad en pacientes con dolor crónico no oncológico. Los resultados indicaron que, si bien los opioides aliviaron de forma similar el componente de dolor nociceptivo y neuropático, había una gran variación individual en las respuestas, siendo el alivio medio del dolor, con cualquier opioide, de solo el 30%. Por lo tanto, estos datos respaldan que, en los estudios de dolor, la heterogeneidad del efecto del tratamiento juega un papel fundamental y puede explicar por qué no se encontraron diferencias entre los diferentes opioides. <sup>(1)</sup>

Por otra parte, la medicina basada en las pruebas (evidencias) tiene una gran trascendencia a la hora de evaluar la mayor eficacia y/o seguridad del fármaco frente a otro o frente al placebo. Sin embargo, uno de los principales problemas de los metaanálisis convencionales es la gran heterogeneidad entre los estudios. Una revisión Cochrane sobre la morfina, recogida en el excelente trabajo de Drewes et al. (2013), concluye que el opioide prototipo sigue siendo el “estándar oro” para el tratamiento del dolor oncológico moderado y grave. Sin embargo, la conclusión se basa en observaciones que muestran que la morfina es tan eficaz como otros opioides, aunque no demuestra superioridad. <sup>(1)</sup>

En relación con los efectos adversos, un metaanálisis realizado por Tassinari et al. (2008) sobre fentanilo y buprenorfina transdérmicos, frente a morfina oral de larga duración, en pacientes oncológicos con dolor moderado a grave, concluyó que no había diferencias en el perfil global de efectos adversos, a pesar de que los pacientes mostraron su preferencia con la tolerabilidad de los transdérmicos, en especial respecto al menor estreñimiento. <sup>(73)</sup>

Los metaanálisis son importantes en muchos aspectos de la medicina, pero también requieren interpretaciones cautelosas ya que las poblaciones de los diferentes estudios son difíciles de comparar, y los tiempos

finales de evaluación, a menudo, son diferentes, lo que dificulta la interpretación. Además, muchos metaanálisis incluyen tanto estudios con un diseño paralelo aleatorizado como otros en los que el diseño es cruzado. Aunque se han realizado muchos estudios cruzados para evaluar a los opioides, los estudios paralelos son preferibles, especialmente cuando se comparan analgésicos potentes con placebo, ya que las diferencias en eficacia y efectos secundarios son tan obvias que, mantener el anonimato (doble ciego) es prácticamente imposible, después de la primera fase del estudio cruzado. <sup>(1)</sup>

En una revisión sistemática (Bekkering et al., 2011), en la que solo se incluyeron estudios paralelos controlados (56 ensayos), se abordó la posible superioridad de morfina sobre otros opioides potentes, tanto en eficacia como en seguridad. A diferencia de los metaanálisis anteriores, se realizó un metaanálisis en red que agrupa las estimaciones de efecto de diferentes tratamientos, incluso cuando no hay comparaciones directas. Los resultados indican que no existen diferencias en analgesia entre morfina y oxicodona, metadona u oximorfona debido a que se utilizaron dosis equianalgésicas. Sin embargo, los pacientes tratados con buprenorfina abandonaron más el tratamiento por falta de respuesta analgésica. Por el contrario, los pacientes tratados con fentanilo, metadona y buprenorfina tuvieron menos riesgo de interrupción del tratamiento por efectos adversos, que los del grupo de morfina. A pesar de que con los metaanálisis en red la metodología es una importante mejora, las insalvables variaciones en las poblaciones en estudio y la variabilidad de las intervenciones terapéuticas dificultan la observación de diferencias en eficacia, toxicidad o seguridad entre los opioides estudiados. No obstante, este metaanálisis en red pudo detectar la existencia de diferencias entre opioides, pese a que fue necesario agrupar estudios heterogéneos. <sup>(74)</sup>

Por otra parte, a pesar de que no hay evidencias significativas entre morfina y otros opioides potentes en términos de eficacia o tolerabilidad, cada vez se reconoce y se acepta más la existencia de respuestas individualizadas a determinados opioides en pacientes oncológicos. No todos los pacientes responden por igual a un determinado opioide. A modo de ejemplo, está comprobado que el 30% de los pacientes con cáncer no logran una analgesia adecuada con morfina o pueden experimentar efectos adversos que impiden la escalada en la dosificación. A estos pacientes se les denomina “no respondedores a morfina”, <sup>(75)</sup> pero existen otros pa-



cientes que pueden ser “no respondedores” a otros opioides potentes. <sup>(1)</sup>

La experiencia y varios estudios clínicos han demostrado que, cuando se trata el dolor con opioides, existe una importante variabilidad en los niveles de analgesia alcanzados, en los efectos secundarios experimentados y en la dosis diaria de opioide requerida por cada paciente.

### **Conclusiones: no todos los opioides son iguales.**

En este trabajo hemos destacado algunas de las diferencias específicas de los diferentes opioides que nos permite afirmar que existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ellos. Las diferencias que afectan a los opioides surgen de su variabilidad estructural que hace que la unión a sus receptores sea poco selectiva por lo que comparten afinidad por los diferentes receptores opioides e incluso, en algunos casos, con receptores no opioides. Es lo que se ha dado en llamar la “infidelidad o promiscuidad de los opioides”. Además, hemos ahondado en la descripción de diferencias entre opioides debido a la heterogeneidad de sus receptores. La existencia de presuntos subtipos de receptores, la dimerización de los mismos y la heterodimerización entre R-OP y receptores no opioides, por ejemplo,  $\mu$ -2, CB1, etc., aumenta de forma considerable las posibilidades de que los ligandos se comporte diferencialmente.

Por otra parte, la acción de los opioides, incluso actuando sobre un mismo receptor, sobre las vías de transducción aumenta sus posibles diferencias funcionales. El sesgo de ligandos abre expectativas importantes para conseguir opioides con propiedades analgésicas sin sus clásicos efectos adversos, como depresión respiratoria, estreñimiento, dependencia, etc. El conocimiento de las diferencias farmacodinámicas entre los opioides, incluidos los sesgos de ligandos y receptoriales, pueden ser clínicamente muy relevantes, aunque en la actualidad son muy poco utilizados en la medicina práctica.

El futuro nos dirá si estos conocimientos entrarán en la práctica diaria, como lo han hecho ya las diferencias farmacocinéticas que se emplean rutinariamente para el beneficio de nuestros pacientes. Pero aún existen muchas posibilidades para mejorar nuestra capacidad de explotar las diferencias farmacodinámicas de los opioides y adaptarlas a un mejor tra-

tamiento del dolor, así como para reducir los riesgos y efectos adversos de estos agentes.

Las diferencias comentadas entre opioides justifican, de forma racional, la rotación y la combinación entre opioides con distintas características farmacocinéticas y farmacodinámicas.

En definitiva, tras lo expuesto en este trabajo, **podemos afirmar que no todos los opioides son iguales ni tampoco son iguales todos los pacientes. La individualización del tratamiento en lo referente a molécula, dosis y vías de administración seleccionadas es una necesidad para aportar el máximo beneficio a nuestros pacientes.**

## **Bibliografía**

- 1.- Drewes A.M., Jensen R.D., Nielsen LM, Drone J., Christrup L.L., Arendt-Nielsen L., et al. 2013. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol.* 75(1): 60-78.
- 2.- Dale O., Moksnes K., Kaasa S. 2011. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med.* 25: 494-503.
- 3.- Rodrigo Royo M.D. 2010 ¿Todos los opioides son iguales? ¿Tienen todos la misma eficacia y ocasionan idénticos efectos secundarios? ¿Se pueden intercambiar? *Rev Soc Esp Dolor.* 17(2): 67-8.
- 4.- Tobin D.G., Andrews R., Beckler W.C. 2016. Prescribing opioids in primary care: Safely starting, monitoring, and stopping. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 83(3): 207-15.
- 5.- Álamo C. 2016. ¿Existen argumentos para combinar un opioide con otro opioide? *Rev Soc Esp Dolor.* 23(3): 121-6.
- 6.- Álamo C., López-Muñoz F. 2006. Analgésicos Opioides. En: Historia del tratamiento farmacológico del dolor. Álamo C, López-Muñoz F. Editores. En *Rev Soc Esp Dolor.* 13 (I): 13-34.

- 7.- Pasternak G.W., Pan Y.X. 2013. MOR opioids and their receptors: Evolution of a concept. *Pharmacol Rev.* 65: 1257-317.
- 8.- Cox B.M., Christie M.J., Devi L., Toll L., Traynor J.R. 2015. Themed section: Opioids: New pathways to functional selectivity. *International Union of Basic and clinical pharmacology review. Challenges for opioid receptor nomenclature. Review 9. British Journal of Pharmacology.* 172: 317-23
- 9.- AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/> Consulta 20 de junio 2020
- 10.- Emery M.A., Eitan S. 2019. Members of the same pharmacological family are not alike: Different opioids, different consequences, hope for the opioid crisis?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 92: 428-49.
- 11.- Álamo C., López-Muñoz F. 2011. Farmacología de los opioides. En: *Protocolos sobre el manejo del dolor. Uso de opioides.* Ed. Sociedad Española del Dolor (SED); Elsevier España S.L. 1: 1-78
- 12.- Goldberg J.S. 2010. Stereochemical Basis for a Unified Structure Activity Theory of Aromatic and Heterocyclic Rings in Selected Opioids and Opioid Peptides. *Perspectives in Medicinal Chemistry.* 4: 1-10
- 13.- Álamo C. 2018. Oxidodona de libertação prolongada: quando a tecnologia farmacêutica favorece a molécula. *Springer evidence* 2018.
- 14.- Álamo C., Zaragoza C., Noriega C., Torres L.M. 2017. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Rev Soc Esp Dolor.* 24(4): 188-200.
- 15.- Cozza K.L., Armstrong S.C., Oesterheld J.H. 2003. Concise guide to drug interaction principles for medical practice: cytochrome P450s, UGTs, P-glycoproteins. 2nd edition. American Psychiatry Publishing, Arlington,

- 16.- Álamo C., López-Muñoz F., Cuenca E. 1999. Interacciones farmacológicas potenciales en psicofarmacología. En: Pichot P, ed. Psicofarmacología: de los mecanismos básicos a la respuesta clínica. Madrid: Aula Médica Ediciones, 1999; 637-62.
- 17.- Manglik A. 2020. Molecular Basis of Opioid Action: From Structures to New Leads. *Biol Psychiatry*. 87(1): 6-14.
- 18.- Beckett A.H., Casy AF. 1954. Synthetic analgesics: Stereochemical considerations. *J Pharm Pharmacol*. 6: 986–1001.
- 19.- Volpe D.A., McMahon G.A., Mellon R.D., Katki A.G., Parker R.J., Colatsky T., et al. 2011. Uniform assessment and ranking of opioid  $\mu$  receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*. 59(3): 385-90.
- 20.- Matthes H.W., Maldonado R., Simonin F., Valverde O., Slowe S., Kitchen I., et al. 1996. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the MOR-opioid-receptor gene. *Nature*. 383 (6603), 819-23.
- 21.- Lazarus L.H., Bryant S.D., Salvadori S., Attila M., Sargent Jones L. 1996. Opioid infidelity: novel opioid peptides with dual high affinity for DOR- and MOR-receptors. *Trends Neurosci*. 19(1): 31-5.
- 22.- Andresen T., Staahl C., Oksche A., Mansikka H., Arendt-Nielsen L., Drewes A.M. 2011. Effect of transdermal opioids in experimentally induced superficial, deep and hyperalgesic pain. *Br J Pharmacol*. 164: 934–45.
- 23.- Gavériaux-Ruff C., Kieffer B.L. 2011. DOR opioid receptor analgesia: recent contributions from pharmacology and molecular approaches. *Behav. Pharmacol*. 22 (5–6), 405-14.
- 24.- Saitoh, A., Yamada, M. 2012. Antidepressant-like effects of DOR opioid receptor agonists in animal models. *Curr. Neuropharmacol*. 10 (3), 231–238.
- 25.- Dietis N., Guerrini R., Calo G., Salvadori S., Rowbotham DJ., Lambert D.G. 2009. Simultaneous targeting of Multiple opioid receptors: a strategy to improve side-effect profile. *Br J Anaesth*. 103: 38-49.
- 26.- Taylor A.M., Roberts K.W., Pradhan A.A., Akbari H.A., Walwyn W., Lutfy K., et al. 2015. Anti-nociception mediated by a  $\kappa$  opioid

- receptor agonist is blocked by a  $\delta$  receptor agonist. *Br J Pharmacol.* 172(2): 691-703.
- 27.- Ehrich M., Messinger D.I., Knakal C.R., Kuhar J.R., Schattauer S.S., Bruchas M.R., et al. 2015. KOR opioid receptor induced aversion requires p38 MAPK activation in VTA dopamine neurons. *J Neurosci.* 35 (37), 12917-31.
  - 28.- Ross F.B., Smith M.T. 1997. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be KOR-opioid receptor mediated. *Pain.* 73: 151-7.
  - 29.- Staahl C., Upton R., Foster D.J., Christrup L.L., Kristensen K., Hansen S.H., et al. 2008. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of morphine and oxycodone concentrations and analgesic effect in a multimodal experimental pain model. *J Clin Pharmacol.* 48: 619-31.
  - 30.- Sengupta J.N., Snider A., Su X., Gebhart G.F. 1999. Effects of KOR opioids in the inflamed rat colon. *Pain.* 79: 175-85.
  - 31.- Ross F.B., Wallis S.C., Smith M.T. 2000. Co-administration of sub-antinociceptive doses of oxycodone and morphine produces marked antinociceptive synergy with reduced CNS side-effects in rats. *Pain.* 84: 421-8.
  - 32.- Darcq E., Kieffer B.L. 2018. Opioid receptors: drivers to addiction? *Nat Rev Neurosci.* 19: 499-514.
  - 33.- Turnaturi R., Aricò G., Ronsisvalle G., Parenti C., Pasquinucci L. 2016. Multitarget opioid ligands in pain relief: New players in an old game. *Eur J Med Chem.* 108: 211-28.
  - 34.- Pasquinucci L., Parenti C., Ruiz-Cantero M.C., Georgoussi Z., Pallaki P., Cobos E.J., et al. 2020. Novel N-Substituted Benzomorphan-Based Compounds: From MOR-Agonist/DOR-Antagonist to Biased/Unbiased MOR Agonists. *ACS Med Chem Lett.* 11(5): 678-85.
  - 35.- Valentino R.J., Volkow N.D. 2018. Untangling the complexity of opioid receptor function. *Neuropsychopharmacology.* 43: 2514-20;
  - 36.- Olson K.M., Duron D.I., Womer D., Fell R., Streicher J.M. 2019.

Comprehensive molecular pharmacology screening reveals potential new receptor interactions for clinically relevant opioids. *PLoS ONE*. 14(6): e0217371.

- 37.- Sotgiu M.L., Valente M., Storchi R., Caramenti G., Biella GE. 2009. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res*. 60(4): 284-90.
- 38.- Aiyer R., Mehta N., Gungor S., Gulati A. 2018. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain*. 34(5): 450-67.
- 39.- Haumann J., Geurts JW., van Kuijk SM., Kremer B., Joosten EA., van den Beuken-van Everdingen MH. 2016. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer*. 65: 121-9.
- 40.- Santos C., Alamo C., Arias A., García-Bonilla JM., Cuenca E. 1988. Estudio comparativo de la actividad de diferentes antidepresivos en tests de analgesimetría. *Farmacol Clín Experiment*. 5(2): 272.
- 41.- Álamo C., López-Muñoz F., García-García P. 2020. Antidepresivos y antiepilépticos como coadyuvantes en el dolor neuropático en el anciano. *Lex Artis in pain management*. Ed.: JJ. Moya. ISBN: 841534144X, 9788415341444. 2012. 297-320.
- 42.- Raffa R.B., Elling C., Tzschentke T.M. 2018. Does ‘Strong Analgesic’ Equal ‘Strong Opioid’? Tapentadol and the Concept of ‘ $\mu$ -Load’. *Adv Ther*. 35(10): 1471-84.
- 43.- Romualdi P., Grilli M., Canonico P.L., Collino M., Dickenson A.H. 2019. Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *J Pain Res*. 12:1513-20.
- 44.- Wang S. 2019. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplant*. 28(3): 233-8.
- 45.- Dietis N., Rowbotham D.J., Lambert D.G. 2011. Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *Br J Anaesth*. 107(1): 8-18.
- 46.- Regan P.M., Langford D., Khalili K. 2016. Regulation and Func-

tional Implications of Opioid Receptor Splicing in Opioid Pharmacology and HIV Pathogenesis. *J Cell Physiol.* 231(5): 976-85.

- 47.- Pasternak G.W., Childers S.R., Pan YX. 2019. Emerging Insights into Mu Opioid Pharmacology. In: *Handbook of Experimental Pharmacology.* Springer, Berlin, Heidelberg.
- 48.- Knapman A., Connor M. 2015. Cellular signalling of non-synonymous single-nucleotide polymorphisms of the human  $\mu$ -opioid receptor (OPRM1). *Br J Pharmacol.* 172: 349-63.
- 49.- Nielsen L.M., Olesen A.E., Branford R., Christrup L.L., Sato H., Drewes A.M. 2015. Association between human pain-related genotypes and variability in opioid analgesia: an updated review. *Pain Pract.* 15: 580-94.
- 50.- Meral D., Provasi D., Prada-Gracia D., Moller J., Marino K., Lohse MJ., et al. 2018. Molecular details of dimerization kinetics reveal negligible populations of transient micro-opioid receptor homodimers at physiological concentrations. *Sci Rep.* 8:7705.
- 51.- Massotte D. 2015. In vivo opioid receptor heteromerization: where do we stand? *Br J Pharmacol.* 172(2): 420-34.
- 52.- Chakrabarti S., Liu N.J., Gintzler A.R. 2010. Formation of mu/kappa-opioid receptor heterodimer is sex-dependent and mediates female-specific opioid analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107: 20115-9.
- 53.- Borroto-Escuela D.O., Romero-Fernandez W., Rivera A., Van Craenenbroeck K., Tarakanov A.O., Agnati L.F., et al. 2013. On the g-protein-coupled receptor heteromers and their allosteric receptor-receptor interactions in the central nervous system: focus on their role in pain modulation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: Ecam.* 563716.
- 54.- Fujita W., Gomes I., Devi L.A. 2014. Revolution in GPCR signalling: Opioid receptor heteromers as novel therapeutic targets: IUPHAR review 10. *Br J Pharmacol.* 171: 4155-76.
- 55.- Alguacil L.F., Álamo C., Santos C., Cuenca E. 1987. Yohimbine reduces morphine tolerance in guinea-pig ileum. *Life Sci.* 40(2): 155-60

- 56.- Iglesias V., Alguacil L.F., Alamo C., Cuenca E. 1992. Effects of yohimbine on morphine analgesia and physical dependence in the rat. *Eu J Pharmacol.* 211: 35-8.
- 57.- Rubio G., Alguacil L.F., Álamo C., Pascual J., Lopez-Trabada JR. 1992. Relapse to opiate use provokes biphasic changes of blood pressure in heroin-withdrawn addicts treated with clonidine. *Drug Alcohol Depend.* 30(2): 193-8.
- 58.- Moreno E., Quiroz C., Rea W., Cai N.S., Mallol J., Cortes A., et al. 2017. Functional mu-opioid-galanin receptor heteromers in the ventral tegmental area. *J Neurosci.* 37: 1176–86.
- 59.- Williams J.T., Ingram S.L., Henderson G., Chavkin C., von Zastrow M., Schulz S., et al. 2013. Regulation of  $\mu$ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev.* 65(1): 223-54.
- 60.- Allouche S., Noble F., Marie N. 2014. Opioid receptor desensitization: mechanisms and its link to tolerance. *Front Pharmacol.* 5:280.
- 61.- Zhang X., Bao L., Li S. 2015. Opioid receptor trafficking and interaction in nociceptors. *Br J Pharmacol.* 172(2): 364-74.
- 62.- Irannejad R., Tomshine J.C., Tomshine J.R., Chevalier M., Mahoney J.P., Steyaert J., et al. 2013. Conformational biosensors reveal GPCR signalling from endosomes. *Nature.* 495: 534-8.
- 63.- Khan S.M., Sleno R., Gora S., Zylbergold P., Laverdure JP., Labbé JC., et al. 2013. The expanding roles of G $\beta\gamma$  subunits in G protein-coupled receptor signaling and drug action. *Pharmacol. Rev.* 65(2): 545-77.
- 64.- DeWire S.M., Yamashita D.S., Rominger D.H., Rominger D.H., Liu G., Cowan C.L., et al. 2013. A G protein-biased ligand at the  $\mu$ -opioid receptor is potently analgesic with reduced gastrointestinal and respiratory dysfunction compared with morphine. *J Pharmacol Exp Ther.* 344(3): 708-17.
- 65.- Smith J.S., Lefkowitz R.J., Rajagopal S. 2018. Biased signalling: from simple switches to allosteric microprocessors. *Nat Rev Drug Discov.* 17(4): 243-60.



- 66.- McPherson J., Rivero G., Baptist M., Llorente J., Al-Sabah S., Krasel C., et al. 2010.  $\mu$ -opioid receptors: correlation of agonist efficacy for signalling with ability to activate internalization. *Mol Pharmacol.* 78(4): 756-66.
- 67.- Altarifi A.A., David B., Muchhala K.H., Blough B.E., Akbarali H., Negus S.S. 2017. Effects of acute and repeated treatment with the biased mu opioid receptor agonist TRV130 (oliceclidine) on measures of antinociception, gastrointestinal function, and abuse liability in rodents. *J Psychopharmacol.* 31(6): 730-9.
- 68.- Austin Zamarripa C., Edwards S.R., Qureshi H.N., Yi J.N., Blough B.E., Freeman K.B. 2018. The G-protein biased mu-opioid agonist, TRV130, produces reinforcing and antinociceptive effects that are comparable to oxycodone in rats. *Drug Alcohol Depend.* 192: 158-62.
- 69.- Stanczyk M.A., Kandasamy R. 2018. Biased agonism: the quest for the analgesic holy grail. *Pain Rep.* 3(3): e650.
- 70.- Franchi S., Moschetti G., Amodeo G., Sacerdote P. 2019. Do All Opioid Drugs Share the Same Immunomodulatory Properties? A Review From Animal and Human Studies. *Front Immunol.* 10:2914.
- 71.- Kent D.M., Rothwell P.M., Ioannidis J.P., Altman D.G., Hayward RA. 2010. Assessing and reporting heterogeneity in treatment effects in clinical trials: a proposal. *Trials* 11: 85.
- 72.- Rothwell P.M. 1995. Can overall results of clinical trials be applied to all patients? *Lancet.* 345: 1616–9.
- 73.- Tassinari D., Sartori S., Tamburini E., Scarpi E., Raffaelli W., Tombesi P., et al. 2008. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 11: 492–501.
- 74.- Bekkering G.E., Soares-Weiser K., Reid K., Kessels A.G., Dahan A., Treede R.D., et al. 2011. 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.* 27: 1477-91.

75.- Mercadante S., Bruera E. 2006. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev.* 32: 304-15.

# 6. OPIÁCEOS Y GENÉTICA

**Dr. César Margarit,<sup>1,2</sup> Dra. Ana M. Peiró<sup>2,3</sup>**

## **1. Farmacogenética para el manejo del dolor**

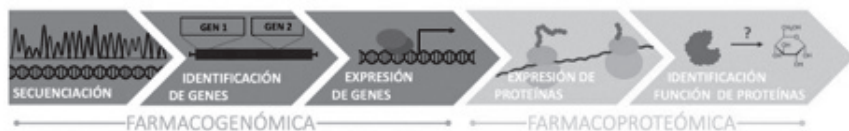
### **1.1. Carga del dolor y manejo con opiáceos**

El dolor es el síntoma físico más común que ocurre en la medicina y representa una carga sustancial para pacientes individuales y servicios de salud. Es un problema de salud crónico subestimado que afecta al 20% de la población adulta con respuesta clínica variable a los analgésicos, e información escasa sobre el uso prolongado de opiáceos, sobre todo, en el dolor no oncológico. <sup>(1)</sup> De hecho, los entornos clínicos actuales para el tratamiento del dolor crónico son bastante insatisfactorios. Muchos pacientes continúan sufriendo dolor más allá de su nivel máximo de tolerancia, lo que tiene un gran impacto en su calidad de vida. Esto a pesar del uso de una gran cantidad de combinaciones farmacológicas utilizadas para el tratamiento del dolor. La respuesta variable de los pacientes a los analgésicos y la persistencia de uso de opiáceos a largo plazo, suponen un grave riesgo de abuso porque favorece una prescripción inadecuada, que se suma a una frecuente falta de monitorización a largo plazo. <sup>(2)</sup>

### **1.2. Variabilidad interindividual en efectividad y toxicidad de la terapia con opiáceos**

Una revisión Cochrane mostró que la terapia con opiáceos a largo plazo era ineficaz o mal tolerada por un tercio de los pacientes con dolor crónico no oncológico. <sup>(3)</sup> Esto ha llevado a una alta incidencia de incumplimiento del tratamiento entre los pacientes a largo plazo, debido a la aparición de náuseas, estreñimiento, somnolencia, mareos y prurito, entre otros. Estas reacciones adversas afectan al 50-80% de los pacien-

tes con dolor crónico y pueden conducir a un trastorno por consumo de opiáceos de prescripción. <sup>(4,5)</sup> Por lo tanto, comprender las causas de la variabilidad interindividual en la efectividad y la toxicidad de las terapias para el dolor se ha convertido en una prioridad de investigación. Entre ellos, están las variantes genéticas implicadas en la farmacología de los analgésicos. Esto muestra un cambio de paradigma de “una talla para todos” a una prevención y terapia de salud individualizada o adaptada a cada persona. Sin embargo, la traducción de los estudios farmacogenéticos al “mundo real” sigue siendo escasa y hoy en día no hay ningún biomarcador predictivo validado en la predicción de la respuesta analgésica. Idealmente, el estudio de biomarcadores farmacogenómicos debe realizarse de forma prospectiva en los ensayos clínicos tempranos, fases I y II. No obstante, la mayoría de las validaciones de biomarcadores se realiza retrospectivamente con los resultados obtenidos en ensayos clínicos de fase II o III, por lo que no resulta útil para el desarrollo clínico del medicamento y debe probar que puede contribuir a mejorar su utilización en la práctica clínica. <sup>(6)</sup> Tradicionalmente se ha trabajado de muchas maneras: descubriendo poco a poco genes y proteínas, así como su función en el organismo, identificando fragmentos de cadenas de ADN que posteriormente se ha averiguado cómo concatenar o hallando fenómenos físicos y químicos que han actuado como marcadores de las distintas estructuras con las que hay que trabajar en este campo. Son aspectos que poco a poco se han ido, de alguna manera, sistematizando e incluso industrializando, hasta poder decir que hoy en día se trabaja en cinco aspectos fundamentales o tareas diferenciadas en la investigación, desarrollo y puesta en valor de la medicina relacionada con el genoma: secuenciación, identificación de genes, expresión de genes, expresión de las proteínas y, por último, identificación de las funciones de estas últimas (Figura 1).



**Figura 1.** De la secuenciación del DNA a la identificación de la función de las proteínas.

### **1.3. Diversidad genética humana e implicaciones médicas**

Se desconoce cuántos genes están involucrados desde el momento en que un medicamento y un organismo entran en contacto. A diferencia de otras variables demográficas, clínicas y ambientales en las respuestas farmacológicas, el perfil genético del individuo permanece estable durante toda la vida. Desde el punto de vista evolutivo, las diferencias genéticas entre los individuos se comportarían como una seguridad biológica porque funcionan como una reserva de supervivencia, para facilitar la adaptación de la especie en su conjunto a un entorno cambiante. La gran extensión de la variación heredada en el genoma humano solo se ha hecho evidente desde que la secuencia completa de ADN del genoma humano ha estado disponible. <sup>(7)</sup> Esta variación genómica tiene implicaciones en una amplia gama de disciplinas biológicas y médicas. Por esta razón, el estudio de la diversidad genética humana es relevante para una variedad de áreas de investigación, incluyendo genética humana y de población, biología molecular, biología evolutiva, antropología biológica, ciencias de la salud y medicina clínica. El estudio de la diversidad genómica humana, por lo tanto, podría proporcionar una gran cantidad de información y conocimiento, que eventualmente podría aplicarse para ayudarnos a comprender el impacto de la variación genética en enfermedades complejas como el cáncer, la diabetes mellitus, la hipertensión y la variabilidad interindividual. La comprensión de los fundamentos moleculares de la enfermedad ayudará a un mejor desarrollo de las pruebas de detección, diagnóstico, que nos permiten pronosticar, que permiten tratamientos individualizados y las pruebas para facilitar la monitorización posterior al tratamiento. <sup>(8)</sup>

### **1.4. Polimorfismos genéticos y variabilidad en la respuesta y toxicidad del fármaco**

Se estima que los factores genéticos representan entre el 15 y el 30% de las variaciones interindividuales en la disposición y la respuesta a los medicamentos, pero para algunos, los factores genéticos pueden representar hasta el 95% de la variabilidad interindividual en su disposición y efectos farmacológicos. <sup>(9)</sup> De entre los distintos tipos de polimorfismos (RLFP o polimorfismos para la longitud de fragmentos de restricción, SSLP o polimorfismos en la longitud de secuencias simples, VNTR o repeticiones en tándem de número variable, SNP polimorfismos de un










solo nucleótido) son los SNP los que podrían proporcionar información sobre estos fenómenos. Estas variaciones genéticas, por ejemplo, en los transportadores de medicamentos, dianas farmacológicas y las enzimas metabolizadoras en forma de polimorfismo de un solo nucleótido (en inglés *single nucleotide polymorphisms*, SNP) podrían proporcionar información sobre estos fenómenos biológicos que rigen la eficacia y la toxicidad de los medicamentos. <sup>(10)</sup> La denominación de los SNP mayormente aceptada consiste en utilizar su referencia en la base de datos dbSNP del *National Center for Biotechnology Information* (*rs number*). En un SNP, el cambio de un único nucleótido en la secuencia genómica da lugar a diferentes alelos. Se estima que, en promedio, hay al menos un SNP cada 500-1000 pares de bases, de los cuales un % significativo son polimorfismos de codificación (cambian un aminoácido en la proteína codificada por el gen). Si una variante altera la función de la proteína, el cambio tiene consecuencias fenotípicas siendo una fuente de variabilidad genética. De hecho, la Base de Conocimientos de Farmacogenética y Farmacogenómica, (proyecto PharmGKB, [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) describe una serie de “farmacogenes muy importantes” (VIP) que corresponden a genes con una relevancia asociada con la seguridad o la eficacia terapéutica.

Por ejemplo, variantes del gen transportador *ABC* (*cassette de unión a ATP, MDRI*) pueden influir en la disposición del fármaco. Además, los SNP en el transportador *SLC* (*portador de soluto*) *OATP-C* y los genes *OATP-B* pueden dar como resultado una disminución de la actividad de transporte de ciertos medicamentos, <sup>(11)</sup> así como las variaciones en los genes de la familia de enzimas *CYP450* pueden alterar el metabolismo del fármaco y / o eliminar la relación entre la dosis del fármaco y sus concentraciones sanguíneas. Otras variantes genéticas, como *UDP-glucuronosiltransferasa* (*UGT2B7*) para morfina y *CYP3A5 \* 3A* para fentanilo, están relacionadas con una mayor actividad promotora que aumenta los niveles de enzimas y las tasas metabólicas, que juegan un papel clínico importante ya que se ha demostrado que alteran la actividad enzimática, lo que resulta en un aumento o disminución anormal del metabolismo de los medicamentos. Estos últimos junto con el gen *ABCB1*, pueden modificar la analgesia inducida por opiáceos, especialmente para la morfina y la oxicodona. <sup>(12-14)</sup>

Del mismo modo, la farmacodinamia de los medicamentos puede ver-

se afectada como resultado de variaciones genéticas en los receptores, modulación de la señal descendente o la transducción. En el caso del dolor, se han descrito una multitud de genes candidatos relacionados con las diferentes vías de neurotransmisión del dolor. Dos de los genes más relevantes son aquellos que codifican el gen del *receptor opioide mu (OPRM1)*, cuyas variantes mostraron que dan lugar a un receptor que es hasta tres veces más activo, y puede dar como resultado dosis más altas de morfina requeridas; y el gen *catecol-O-metiltransferasa (COMT)*, que puede disminuir su actividad enzimática de 3 a 4 veces. <sup>(15)</sup>

Los estudios de estas variaciones genómicas se han centrado principalmente en las variantes de secuencia de ADN que contribuyen a la susceptibilidad a la enfermedad, los resultados clínicos o la respuesta a la terapia. Podría decirse que una de las razones por las cuales estas personas están recibiendo un medicamento ineficaz para tratar su dolor, son las diferencias genéticas interindividuales que generan una respuesta diferente, también modulada por otros genes (“poligénica”) como por factores otros factores exógenos (epigenética, “epi” significa “arriba” en griego). Según el *International HapMap Project*, el genoma humano tiene alrededor de 3,8 millones de SNP. Una gran ventaja de estudiar los SNP, sobre los demás tipos de marcadores, es que, además de ser abundantes y estar muy uniformemente distribuidos por todo el genoma humano, existe la posibilidad de analizarlos mediante métodos automatizables a gran escala. El término Big Data se ha utilizado para referirse a estas enormes cantidades de datos recopilados a lo largo del tiempo, que son difíciles de analizar y manejar cuando se utilizan herramientas de administración de bases de datos comunes. En medicina, se requiere un gran tamaño de muestra solo cuando el efecto anticipado es pequeño y clínicamente menos significativo, y el énfasis en la correlación sobre la causalidad podría llevar a intervenciones inútiles. De hecho, el número de pruebas aumenta y millones de pruebas genéticas que se realizan en Europa, con una expectativa del mercado de una tasa de crecimiento anual del 11% entre los años 2017 y 2026, requieren de esta nueva aproximación. Su implementación en la práctica clínica, incluyendo el resto de ómicas como la proteómica, está generando una valiosa fuente de información para el desarrollo de farmacoterapias más seguras, efectivas y eficientes (Figura 2). <sup>(16)</sup>

Polimorfismo en el gen	Opiáceos con efecto polimorfismo dependiente	Terapia individualizada: dónde estamos?
 CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CODEÍNA</li> <li>• TRAMADOL</li> </ul>	 Efecto conocido Guía disponible para la clínica "Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines"
 OPRM1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MORFINA</li> </ul>	 Evidencias existen, sugiriendo adopción clínica  Faltan guías revisadas por pares
 CYP2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OXICODONA</li> <li>• HIDROCODONA</li> </ul>	 Evidencias débiles
 OPRM1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FENTANILO</li> </ul>	 No hay guías Más estudios necesarios

**Figura 2.** Polimorfismos de un solo nucleótido en relación al gen *OPRM1* y fenotipo metabolizador *CYP2D6* en relación a medicamentos analgésicos (Obeng et al. (4)).

De este modo, la investigación en farmacogenética podría usarse para: a) explicar la variabilidad de la respuesta observada entre los participantes en estudios clínicos, así como eventos adversos inesperados; b) determinar la elegibilidad para participar en ensayos clínicos (preselección) a fin de optimizar el diseño del estudio; c) desarrollar pruebas de diagnóstico relacionadas con el medicamento para identificar a los pacientes con mayor o menor probabilidad de beneficiarse de un tratamiento, o que puedan estar en riesgo de sufrir eventos adversos; d) tener una mejor comprensión del mecanismo de acción o el metabolismo de los medicamentos; así como de los mecanismos de enfermedad y dosis individuales.

## 2. Medicina de precisión y aplicación de la farmacogenómica en el tratamiento del dolor

La medicina de precisión tiene como objetivo aprovechar, además de la



farmacogenómica, los avances en imágenes médicas, como la resonancia magnética y las tecnologías de rayos X tridimensionales, así como los avances en la tecnología de la información de salud. La industria de la terapéutica personalizada está ahora preparada para un rápido crecimiento debido a los recientes avances en el campo, incluidas las nuevas tecnologías de diagnóstico y los nuevos biomarcadores relevantes para la práctica de la medicina. La inteligencia artificial y las técnicas de aprendizaje automático pueden combinar este conocimiento con los resultados de la investigación genética, lo que permite la identificación de los procesos biológicos clave p.e. involucrados en la sensibilización crónica al dolor. Este es el enfoque basado en la genómica funcional computacional que proporcionan enfoques innovadores para el conocimiento a partir de la evidencia previa. Aunque toda esta información clínica está cada vez más disponible, la adopción rutinaria de farmacogenómica en la práctica clínica sigue siendo limitada debido a las barreras de implementación, como la inexperiencia en el manejo clínico de la información farmacogenética y la falta de integración de los resultados genómicos dentro del registro electrónico de salud. <sup>(17)</sup>

Además, y con el fin de implementar un tratamiento individualizado para el paciente, es importante también tener en cuenta otros factores como las interacciones farmacológicas, así como factores relacionados con el paciente, tanto fisiológicos (sexo, edad, embarazo, entre otros) y el medio ambiente (dieta, ejercicio, tabaco, alcohol, otros). <sup>(18)</sup> En este sentido, se está observando que las mujeres tienen un riesgo particularmente mayor de tener un estado de dolor desfavorable <sup>(19)</sup> y diferencias en la respuesta a los medicamentos opiáceos. <sup>(20)</sup> Se ha documentado que estas diferencias podrían estar relacionada con varios sistemas neuronales vinculados con procesos de recompensa (por ejemplo, dopamina o receptores opiáceos kappa), <sup>(21)</sup> además, los efectos hormonales gonadales, junto con condicionamientos culturales, podrían también afectar la diferente percepción del dolor en función del género e incluso a diferencias en su expresión del dolor crónico y abordajes farmacológicos. <sup>(22)</sup> Este tema se abordará en un apartado específico.

## **2.1. Estudio de la variabilidad genética individual**

### **2.1.1 Búsqueda de estudios de asociación génica**

Los estudios de asociación genética que buscan variantes comunes que

modulan la vulnerabilidad al dolor, a día de hoy, muestran resultados inciertos. Algunos de los factores limitantes pueden estar relacionados con las bajas tasas de replicación de estos estudios, o porque solo se han examinado pocas regiones genéticas, ignorando en la mayoría de los casos los efectos de interacción gen-ambiente; es decir, los eventos vitales estresantes o el estado de ánimo negativo que podrían fomentar la transición al estado de dolor persistente al crónico, e incluso a cuadros de dolor catastróficos. <sup>(23,24)</sup> En un metaanálisis sobre modelos animales de dolor, se observó que a pesar de que el estímulo doloroso inducido fue similar, la regulación genética observada en los ganglios de la raíz dorsal de las ratas estaba casi ausente en los ratones. <sup>(25)</sup> Por lo tanto, se requiere una extrapolación cautelosa de estos resultados de experimentación básica, más si cabe, a humanos.

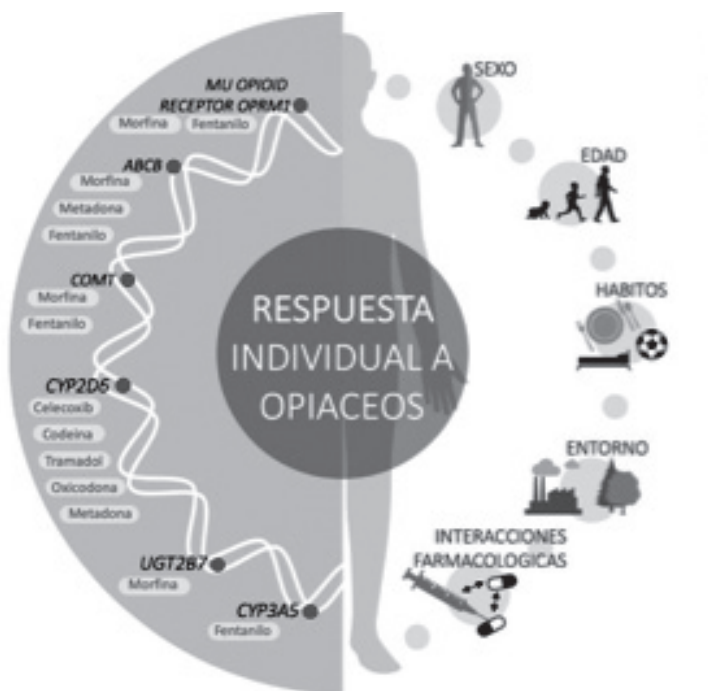
### **2.1.2. Estudios de asociación de genoma completo**

En 1986, el Departamento de Energía de los Estados Unidos dirigió la Iniciativa del Genoma Humano y lanzó el *Proyecto del Genoma Humano* (<http://www.genome.gov>) con el objetivo de desarrollar herramientas capaces de lograr la secuencia completa del genoma humano. Y el Proyecto Internacional *HapMap* propuso identificar los SNP más frecuentes en el genoma humano en individuos de diferentes grupos étnicos. Posteriormente, el proyecto *ENCODE*, un proyecto público lanzada por el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano norteamericano, se lanzó para catalogar y descifrar el funcionamiento de los elementos informativos del genoma. Actualmente, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han podido identificar cientos de variantes genéticas que están asociadas de forma reproducible con enfermedades humanas complejas. También han permitido fijar asociaciones entre el dolor crónico y varios genes involucrados en la función y el desarrollo del cerebro, así como en la salud mental y ciertos rasgos autoinmunes. Sin embargo, la mayoría de las variantes que se identificaron hasta ahora confieren incrementos relativamente pequeños en el riesgo y explican solo una pequeña proporción de la agrupación familiar, dejando demasiadas preguntas sobre cómo podría explicarse la heredabilidad restante e incluso cuando se intenta explicar el estado del dolor, en estudios con voluntarios sanos y dolor inducido en condiciones experimentales. <sup>(26)</sup> Existen ciertas excepciones, como el resultado de un metaanálisis de GWAS de dolor crónico generalizado que mostró evidencia de la participación del 5p15.2 región en dolor reumático. <sup>(27)</sup> Las nuevas líneas de

trabajo que incluyen cambios epigenéticos y los enfoques basados en la terapia génica, están ampliando aún más las opciones futuras para el manejo del dolor. <sup>(28)</sup>

## 2.2. Farmacogenética aplicada al tratamiento del dolor

La implementación clínica de los biomarcadores farmacogenéticos está aumentando y la información sobre la importancia de la variación genética se ha incluido en las etiquetas de aproximadamente 150-200 medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En relación con el manejo del dolor, presentamos algunos biomarcadores “accionables” que podrían mejorar la efectividad analgésica, los requisitos de dosis de opiáceos o reducir los riesgos de eventos adversos, incluido el potencial de abuso y la dependencia desarrollada después de la administración crónica de opiáceos a largo plazo (Figura 3).



**Figura 3:** Marcadores farmacogenéticos en el uso de opiáceos para el manejo del dolor.

### 2.2.1. Farmacodinamia

Aunque la influencia de los polimorfismos en los genes con implicaciones farmacodinámicas (*OPRM1* y *COMT*) sobre la respuesta a los opiáceos ha sido objeto de una intensa investigación, los resultados han sido contradictorios, con alguna evidencia que insinúa un papel potencial “accionable” para *OPRM1* en relación al uso de morfina y fentanilo. Los estudios en ratones con delección dirigida del gen *OPRM1* han establecido que este receptor es esencial para la analgesia de la morfina, la dependencia física, la recompensa y diversas vías de señalización de transducción (29). Un SNP no sinónimo frecuente (*OPRM1*, rs1799971, A118G) da como resultado una sustitución de aminoácidos (Asn40Asp o N40D) en la región N-terminal del receptor opioide mu, con una frecuencia alélica que varía del 2% al 50% según grupos étnicos. De hecho, la proteína variante exhibe una afinidad de unión tres veces mayor por el endopéptido  $\beta$ -endorfina, mientras que la unión a sustancias como la morfina, la metadona y la naloxona parece no verse afectada *in vitro* (30). Además, usando un modelo de ratón *knock-in*, se encontró una disminución en la expresión de ARNm con menores niveles de proteína receptora en heterocigotos para el alelo G. De hecho, dicha presencia de la variante del alelo G se ha asociado con una respuesta reducida al tratamiento con morfina y al alfentanilo, <sup>(31)</sup> requiriendo dosis de opioide más altas para el alivio del dolor. <sup>(32)</sup> Por el contrario, uno de los estudios de asociación genética más grandes realizados en el campo del dolor (n = 2,294, 112 SNP de 25 genes) no pudo confirmar una clara influencia del alelo G en los requisitos de dosis de opiáceos. Esto podría deberse en parte al hecho de que la conversión de la dosis entre los diferentes opiáceos no es exacta. <sup>(33)</sup> Sin embargo, hubo alguna evidencia que relaciona polimorfismos del gen *OPRM1* con una serie de reacciones adversas, especialmente para las gastrointestinales. <sup>(34)</sup> Además, se observó que el rs1799971 tenía un efecto específico según el sexo, con evidencia de que las portadoras femeninas de dos alelos A118G experimentaron el doble de dolor que los portadores masculinos. <sup>(35)</sup>

### 2.2.2. Farmacocinética

El sistema Citocromo P450 (CYP) es de gran importancia en el metabolismo de medicamentos analgésicos como la codeína, fentanilo, metadona, oxicodona y oximorfona. El metabolismo hepático representa la ruta principal de eliminación, que, para algunos opiáceos (codeína y tramadol), es necesaria para su bioactivación en analgésicos más potentes.

De hecho, se han descubierto más de 50 enzimas CYP450, que pueden explicar el metabolismo de hasta el 80% de los medicamentos que se someten a este tipo de biotransformación. <sup>(36)</sup>

### Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)

La enzima CYP2D6, además, cataliza el metabolismo de una gran cantidad de medicamentos concomitantes en el campo del dolor como son los antidepresivos y los neurolépticos. Esta enzima es altamente polimórfica y su expresión da como resultado diferentes fenotipos con consecuencias clínicas y diferencias interétnicas. Una deficiencia de la enzima CYP2D6 (7% de los caucásicos, aproximadamente el 1% de los orientales) se clasifica como metabolizadores lentos (PM). Entre el resto (metabolizadores extensivos, EM), la actividad enzimática es muy variable, pudiendo ser extremadamente alta en metabolizadores ultrarrápidos (UM), hasta notablemente reducida en metabolizadores intermedios (IM). <sup>(37)</sup> Esto puede conllevar la incapacidad de convertir la codeína en morfina, lo que hace que la codeína sea ineficaz como analgésico para aproximadamente el 10% de la población caucásica. Además, el uso concomitante de otros medicamentos inhibidores de CYP (p.e. paroxetina, fluoxetina o bupropión) o inductores (p.e. carbamazepina, fenobarbital o fenitoína) también podría contrarrestar el efecto clínico o desencadenar efectos secundarios de los analgésicos. Si esto se suma a un tratamiento combinado con medicamentos que inhiben o inducen un transportador de flujo de barrera hematoencefálica (glucoproteína P, ABCB1) aún puede influir más en la distribución cerebral de los medicamentos opiáceos y por tanto, a su requerimiento y ajuste de dosis. Además, la actividad de la enzima CYP2D6 está regulada por una gran cantidad de factores fisiológicos (ciclo menstrual, embarazo, entre otros), patológicos (enfermedad hepática, inflamación, entre otros) o ambientales (tabaco, alcohol, entre otros). Estos factores también incluyen factores epigenéticos, que se refieren a modificaciones genómicas que pueden influir en la expresión y los fenotipos sin cambiar la secuencia de ADN. Es por ello que las directrices del Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC) brindan recomendaciones terapéuticas, guiadas por CYP2D6, en la terapia farmacológica accionables en relación al uso de codeína y tramadol, requiriendo más investigación en relación a la prescripción de oxicodona e hidrocodona. <sup>(38, 39)</sup> Sin embargo, actualmente se carece de pautas de implementación para otros opiáceos y mucho menos de su influencia en los patrones de prescripción más

comunes “en el mundo real”.<sup>(40)</sup>

### Citocromo P450 3A (CYP3A4) y 2B6 (CYP2B6)

El componente funcional de la enzima CYP3A es relevante para el metabolismo de opiáceos como fentanilo, metadona y buprenorfina, contribuyendo a su metabolismo de primer paso, distribución sistémica y regulación de su excreción. De hecho, los pacientes con CYP2D6 PM que toman inhibidores orales de CYP3A4 (p.e. verapamilo o claritromicina) tienen un mayor riesgo de toxicidad.<sup>(41)</sup> En el caso del fentanilo, que es un fármaco de alta extracción y, por lo tanto, en teoría, es relativamente insensible a los cambios en el aclaramiento intrínseco hepático, se observó una mayor incidencia de efectos adversos centrales en \* 3 homocigotos en comparación con \* 1 portadores, lo que implica una correlación con la mayor tasa de absorción.<sup>(42)</sup> Otros datos también apuntan a que la combinación de polimorfismos del gen ABCB / CYP3A4 / OPRM1 influyeron en el consumo total de fentanilo y en su efectividad analgésica postquirúrgica.<sup>(43)</sup> Además, el polimorfismo genético CYP3A4 \* 1G podría disminuir el metabolismo del fentanilo, con una correlación positiva entre el nivel de ARNm de CYP3A4 y su metabolismo.<sup>(44)</sup>

## **2.3. El dolor con perspectiva de género**

Se ha sugerido que el género es un factor importante en la modulación del dolor con una mayor sensibilización central, sensibilidad al dolor y muchas más enfermedades dolorosas entre las mujeres. Estudios preclínicos recientes en dolor muscular, han observado que en el nivel aferente primario se presentan diferencias en la respuesta periférica y en los patrones de expresión génica relacionados con lesiones, entre sexos, que pueden ser la base de la sensibilización aferente observada.<sup>(45)</sup> A nivel de la médula espinal, estudios en varios modelos de dolor animales sugieren una modulación diferencial a nivel del sistema inmune, la señalización de glutamato y hormonal en base a la modulación de las diferencias sexuales. Si bien los estudios preclínicos han podido caracterizar algunos de los mecanismos moleculares básicos subyacentes, los estudios en humanos se han basado principalmente en estudios de imágenes cerebrales funcionales para explicar dichas diferencias.<sup>(46-47)</sup> Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de datos sobre las diferencias, el sexo rara vez se ha evaluado como moderador, y solo unos pocos experimentos lo han tenido en cuenta ni en relación a la fisiopatología,

<sup>(48)</sup> ni tampoco en relación perfil de seguridad farmacológico diferencial en relación a los medicamentos analgésicos. <sup>(49)</sup> La existencia de esta señalización de dolor sexualmente dimórfico abre la posibilidad de un objetivo farmacológico selectivo según el sexo del paciente, con potenciales mejoras en el perfil de seguridad en esta población <sup>(50)</sup> que, entornos experimentales, presentaron una mayor depresión respiratoria inducida por la morfina, así como una mayor prevalencia de náuseas y vómitos, <sup>(51)</sup> falta de apetito, cambio de peso y trastornos del sueño. <sup>(52)</sup> Estos datos deberían confirmarse en estudios que incluyan la perspectiva de género como variable principal puesto que los resultados a veces son inconsistentes.

### 3. Conclusiones

Idealmente, los estudios de farmacogenéticos tienen como objetivo ayudar en la selección y dosificación de un tratamiento farmacológico óptimo para un paciente específico. Existen datos preliminares que muestran que la variación genética de *OPRM1* (rs1799971) podría contribuir a las diferencias entre individuos en los requerimientos de morfina, así como la influencia de fenotipos extremos *CYP2D6* en la titulación de opiáceos. Sin embargo, a día de hoy no están validados para su uso clínico. Probablemente, esto se deba a que **la respuesta a los medicamentos es un proceso complejo que implica un gran número de proteínas codificadas por varios genes, cuya expresión también puede ser el resultado de mecanismos independientes del ADN y asociarse a así otros factores fisiológicos (edad, género), patológicos (comorbilidades, polimedicación) o ambientales (estilo de vida)**. Se precisan modelos de dolor o de fenotipos de dolor, más precisos, para poder enlazar la clínica con la genética, para lo cual urge una descripción más exhaustiva de síntomas, signos no solo biológicos sino psicológicos y sociales que dibujen escenarios de dolor. La comprensión de los fundamentos moleculares del dolor ayudará a un mejor desarrollo de pruebas diagnósticas, que permitan tratamientos individualizados para un mejor alivio del dolor. Para esto, es necesario promover la investigación, formar expertos en la aplicación clínica de estas técnicas y formar al estamento médico, en el significado y las limitaciones de la aplicación de la farmacogenética. Además, será necesario demostrar que los hallazgos en un grupo de población específico pueden extrapolarse a otros, definiendo el porcentaje de personas que se benefi-

ciarían de la prueba genética. Todo esto sin olvidar que **la información genética debería ser solo otro elemento de juicio para tratar de predecir la respuesta a un medicamento en una persona con dolor, que debería estar integrada en los registros electrónicos de salud, para lograr dar un apoyo efectivo en las decisiones clínicas.**

### **Perspectiva de futuro:**

Los marcadores genéticos validados podrían introducirse en el futuro en prácticas clínicas de rutina para un mejor manejo del dolor. La implementación clínica de biomarcadores farmacogenéticos también debería ayudar a identificar los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes a una menor respuesta analgésica. Existen grandes expectativas de la investigación genética clínica relacionada con las variantes *OPRM1* y *CYP2D6* en el uso de opiáceos prescritos para el dolor, que actualmente están en marcha.

### **Bibliografía**

1. Hardt J., Jacobsen C., Goldberg J., Nickel R., Buchwald D. 2008. Prevalence of chronic pain in a representative sample in the United States. *Pain Med.* 9(7): 803-812.
2. Vadivelu N., Kai A.M., Kodumudi V., Sramcik J., Kaye A.D. 2018. The Opioid Crisis: a Comprehensive Overview. *Curr Pain Headache Rep:* 22(3): 16.
3. Noble M., Treadwell J.R., Tregear S.J., et al. 2010. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* doi:10.1002/14651858.CD006605.pub2(1), CD006605.
4. Muriel J., Margarit C., Barrachina J., et al. 2019. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*124(4): 439-48.
5. Kranzler H.R., Smith R.V., Schnoll R., Moustafa A., Greenstreet-Akman E. 2017. Precision medicine and pharmacogenetics: what does oncology have that addiction medicine does not? *Addiction.*



112(12): 2086-94.

6. Webster L.R., Belfer I. 2016. Pharmacogenetics and Personalized Medicine in Pain Management. *Clin Lab Med.* 36(3): 493-506.
7. Brockmoller J., Tzvetkov M.V. 2008. Pharmacogenetics: data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 64(2):133-157.
8. Conley Y.P., Biesecker L.G., Gonsalves S., Merkle C.J., Kirk M., Aouizerat B.E. 2013. Current and emerging technology approaches in genomics. *J Nurs Scholarsh.* 45(1): 5-14.
9. Choi M.K., Song I.S. 2008. Organic cation transporters and their pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences. *Drug Metab Pharmacokinet.* 23(4): 243-53.
10. Avery P., Mousa S.S., Mousa S.A. 2009. Pharmacogenomics in type II diabetes mellitus management: Steps toward personalized medicine. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2: 79-91.
11. Sakata T., Anzai N., Shin H.J., et al. 2004. Novel single nucleotide polymorphisms of organic cation transporter 1 (SLC22A1) affecting transport functions. *Biochem Biophys Res Commun.* 313(3): 789-93.
12. Ting S., Schug S. 2016. The pharmacogenomics of pain management: prospects for personalized medicine. *J Pain Res.* 9: 49-56.
13. King M., Su W., Chang A., Zuckerman A., Pasternak G.W. 2001. Transport of opioids from the brain to the periphery by P-glycoprotein: peripheral actions of central drugs. *Nat Neurosci.* 4(3): 268-74.
14. Xie R., Hammarlund-Udenaes M., De Boer A.G., De Lange E.C. 1999. The role of P-glycoprotein in blood-brain barrier transport of morphine: transcortical microdialysis studies in mdr1a (-/-) and mdr1a (+/+) mice. *Br J Pharmacol.* 128(3): 563-8.
15. Chou W.Y., Yang L.C., Lu H.F., et al. 2006. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand.* 50(7): 787-9.

16. Marian A.J. 2012. Molecular genetic studies of complex phenotypes. *Transl Res.* 159(2): 64-79.
17. Manolio T.A., Chisholm R.L., Ozenberger B., et al. 2013. Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genet Med.* 15(4): 258-67.
18. Rodriguez A.E., Herrero M.J., Bernal M.L., Rojas L., Peiro A.M. 2018. Personalized medicine into health national services: barriers and potentialities. *Drug Metab Pers Ther.* 33(4): 159-63.
19. Leresche L., Saunders K., Dublin S., et al. 2015. Sex and Age Differences in Global Pain Status Among Patients Using Opioids Long Term for Chronic Noncancer Pain. *J Womens Health (Larchmt).* 24(8): 629-35.
20. Fullerton E.F., Doyle H.H., Murphy A.Z. 2018. Impact of sex on pain and opioid analgesia: a review. *Curr Opin Behav Sci.* 23: 183-90.
21. Becker J.B., Chartoff E. 2019. Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology.* 44(1): 166-83.
22. Fillingim R.B., Gear R.W. 2004. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain.* 8(5): 413-25.
23. Juhasz G., Hullam G., Eszlari N., et al. 2014. Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111(16): E1666-73.
24. Lee M., Tracey I. 2013. Neuro-genetics of persistent pain. *Curr Opin Neurobiol.* 23(1): 127-32.
25. Lacroix-Fralish M.L., Austin J.S., Zheng F.Y., Levitin D.J., Mogil J.S. 2011. Patterns of pain: meta-analysis of microarray studies of pain. *Pain.* 152(8): 1888-98.
26. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., et al. 2009. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 461(7265): 747-53.
27. Peters M.J., Broer L., Willemsen H.L., et al. 2013. Genome-wide association study meta-analysis of chronic widespread pain: evidence for involvement of the 5p15. 2 region. *Annals of the rheumatic di-*

*seases*. 72(3): 427-36.

28. Pirmohamed M. 2014. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 15 349-70.
29. Ben Hamida S., Boulos L.J., McNicholas M., Charbogne P., Kieffer B.L. 2019. Mu opioid receptors in GABAergic neurons of the fore-brain promote alcohol reward and drinking. *Addict Biol* 24(1):28-39.
30. Kreek M.J., Bart G., Lilly C., Laforge K.S., Nielsen D.A. 2005. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 57(1), 1-26.
31. Skarke C., Darimont J., Schmidt H., Geisslinger G., Lotsch J. 2003. Analgesic effects of morphine and morphine-6-glucuronide in a transcutaneous electrical pain model in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 73(1), 107-21.
32. Klepstad P., Rakvag T.T., Kaasa S., et al. The 118 A > G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 48(10): 1232-9.
33. Klepstad P., Fladvad T., Skorpen F., et al. 2011. Influence from genetic variability on opioid use for cancer pain: a European genetic association study of 2294 cancer pain patients. *Pain*. 152(5): 1139-45.
34. Muriel J., Margarit C., Barrachina J., et al. 2019. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 124(4): 439-48.
35. Olsen M.B., Jacobsen L.M., Schistad E.I., et al. 2012. Pain intensity the first year after lumbar disc herniation is associated with the A118G polymorphism in the opioid receptor mu 1 gene: evidence of a sex and genotype interaction. *J Neurosci*. 32(29): 9831-4.
36. Smith H.S. Opioid metabolism. 2009. *Mayo Clin Proc*. 84(7): 613-24.
37. Gaedigk A., Simon S.D., Pearce R.E., Bradford L.D., Kennedy M.J., Leeder J.S. 2008. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin*

*Pharmacol Ther.* 83(2): 234-42.

38. Chidambaran V., Sadhasivam S. 2017. Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 30(3): 349-56.
39. Matic M., De Wildt S.N., Tibboel D., Van Schaik R.H.N. 2017. Analgesia and Opioids: A Pharmacogenetics Shortlist for Implementation in Clinical Practice. *Clin Chem.* 63(7): 1204-13.
40. Owusu Obeng A., Hamadeh I., Smith M. 2017. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy.* 37(9): 1105-121.
41. Liukas A., Hagelberg N.M., Kuusniemi K., Neuvonen P.J., Olkkola K.T. 2011. Inhibition of cytochrome P450 3A by clarithromycin uniformly affects the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone in young and elderly volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* 31(3): 302-8.
42. Takashina Y., Naito T., Mino Y., Yagi T., Ohnishi K., Kawakami J. 2012. Impact of CYP3A5 and ABCB1 gene polymorphisms on fentanyl pharmacokinetics and clinical responses in cancer patients undergoing conversion to a transdermal system. *Drug Metab Pharmacokinet.* 27(4): 414-21.
43. Zhang J., Zhang L., Zhao X., Shen S., Luo X., Zhang Y. 2018. Association between MDR1/CYP3A4/OPRM1 gene polymorphisms and the post-caesarean fentanyl analgesic effect on Chinese women. *Gene.* 661: 78-84.
44. Yuan J.J., Hou J.K., Zhang W., et al. 2015. CYP3A4 \* 1G Genetic Polymorphism Influences Metabolism of Fentanyl in Human Liver Microsomes in Chinese Patients. *Pharmacology.* 96(1-2): 55-60.
45. Sorge R.E., Mapplebeck J.C., Rosen S., et al. 2015. Different immune cells mediate mechanical pain hypersensitivity in male and female mice. *Nat Neurosci.* 18(8): 1081-3.
46. Queme L.F., Jankowski M.P. 2019. Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr Opin Physiol.* 11:1-6.
47. Regitz-Zagrosek V. 2012. Sex and gender differences in health.

Science & Society Series on Sex and Science. *EMBO Rep.* 13(7): 596-603.

48. Pieretti S., Di Giannuario A., Di Giovannandrea R., et al. 2016. Gender differences in pain and its relief. *Ann Ist Super Sanita.* 52(2): 184-9.
48. Ruiz-Cantero M.T., Blasco-Blasco M., Chilet-Rosell E., Peiró A.M. 2020. Gender bias in therapeutic effort: from research to health care. *Farm Hosp.* 44(3):109-13.
49. Planelles B., Margarit C., Inda M.D., et al. 2020. Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenomics J.* 20(2): 320-8.
50. Anthony M., Berg M.J. 2002. Biologic and molecular mechanisms for sex differences in pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics: Part II. *J Womens Health Gen Based Med.* 11(7): 617-29.
51. Zun L.S., Downey L.V., Gossman W., Rosenbaumdagger J., Sussman G. 2002. Gender differences in narcotic-induced emesis in the ED. *Am J Emerg Med.* 20(3): 151-4.
52. Manubay J., Davidson J., Vosburg S., Jones J., Comer S., Sullivan M. 2015. Sex differences among opioid-abusing patients with chronic pain in a clinical trial. *J Addict Med.* 9(1): 46-52.



## 7.- NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN OPIOIDES

**Dra. M. Isabel Martín Fontelles<sup>1</sup>**

**Dra. Nancy Paniagua Lora<sup>1</sup>**

*“Entre los remedios que Dios Todopoderoso se ha dignado dar al hombre para aliviar sus sufrimientos ninguno es tan universal y eficaz como el opio”.*

*(Sydenham, 1624-1689)*

Esto era verdad en el siglo XVII, sin embargo el opio casi ha dejado de utilizarse, pero sus derivados, los opioides, siguen estando entre los analgésicos más potentes de que disponemos. El opio es posiblemente uno de los primeros, sino el primero, de los analgésicos que nos han ayudado a controlar el dolor. Mucho antes de que conociéramos los compuestos químicos que le confieren sus propiedades y, por supuesto, de que nos aproximásemos al conocimiento de cómo actúan estos, ya mejoraba la calidad de nuestra vida como especie.

En los inicios del siglo XIX se aisló por primera vez un alcaloide de una planta, en 1805 Sertürner aísla la morfina, tardó en desplazar al opio, en principio no parecía una sustitución ventajosa, pero, poco a poco, impulsado por la introducción de la jeringuilla hipodérmica, la morfina fue ganando terreno y pronto empezaron a desarrollarse análogos con propiedades agonistas y antagonistas que ofrecían una primera aproximación para conocer los mecanismos de acción de estos antiguos aliados.

Los datos obtenidos del uso de agonistas y antagonistas sintéticos sugerían la presencia de moléculas específicas (receptores) a través de las cuales los opioides provocarían su efecto analgésico. En los años 70 por

fin se identifican y localizan los receptores opioides y esto da lugar a que se sospeche primero y se confirme en 1975 la existencia de unos neuropéptidos que son los ligandos endógenos de los receptores opioides, Hughes y Kosterlitz descubren las encefalinas, se describe el sistema opioide endógeno, el principal responsable del control de las vías de transmisión del dolor. ¡Por fin “sabemos” cómo actúan los opioides!

Desde ese momento nuestro conocimiento no ha parado de aumentar, y de complicarse. La localización del sistema opioide es muy ubicua dentro y fuera del sistema nervioso central y en estructuras no neurales, y sus funciones son complejas e incluso contradictorias. El sistema opioide se relaciona e interactúa con prácticamente todos los sistemas de neurotransmisión y estas interacciones modulan los efectos finales que se observan al administrar estos fármacos. Esto, además, ofrece diferentes formas de manejo para estos fármacos que cada vez cobran mayor importancia.

**Los fármacos que manejamos no se limitan al estímulo de los receptores opioides tradicionales, en la actualidad sabemos que el efecto analgésico está matizado por mecanismos más complejos que la simple activación de un receptor y su correspondiente sistema de transducción, algunos conceptos nos están haciendo entender el porqué de las variaciones en los efectos de los opioides.**

Conocemos desde hace tiempo, años 70, la existencia de diferentes tipos de receptores opioides, los más importantes son los clásicamente llamados Mu (MOR), Delta (DOR) y Kappa (KOR) y de los distintos subtipos de cada uno de ellos, pero además la funcionalidad de estos tipos de receptores está condicionada por variaciones en su estructura y por los distintos sistemas de transducción con los que se relacionan.

**Todas las posibilidades que ofrece un sistema de neurotransmisión, tan complejo e interrelacionado como el opioide, hacen que sean muchas las vías de investigación en marcha que buscan mantener la analgesia, pero reducir al máximo los efectos indeseables.** Vamos a revisar algunas de las líneas de investigación que están abiertas en la actualidad, en las que se investiga activamente y en especial aquellas opciones que pueden ofrecer nuevas alternativas terapéuticas a corto o medio plazo.



De estas posibilidades vamos a analizar en este capítulo las que se refieren a:

- 1- Agonistas de receptores truncados
- 2- Ligandos sesgados
- 3- Agonistas de receptores alostéricos
- 4- Otros abordajes

- 4-1. Nuevos agonistas opioides
- 4-2. Ligandos opioides con efectos periféricos
- 4-3. Heterodímeros de los receptores opioides

## **1. Agonistas de receptores truncados**

De los diferentes tipos de receptores opioides el más interesante desde el punto de vista de su trascendencia clínica es el MOR, este receptor es el principal responsable de la analgesia que provocan la mayoría de los fármacos opioides de uso habitual. El problema es que, además de los efectos terapéuticos, el estímulo de este receptor se acompaña de numerosos efectos colaterales que con frecuencia son indeseables e incluso limitan la posibilidad de continuar el tratamiento o de incrementar las dosis.

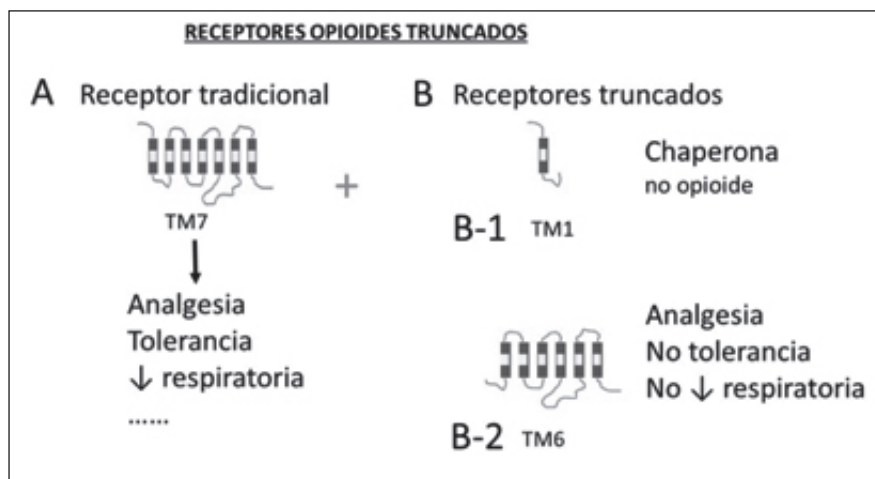
Hace unos años se describieron modificaciones de la expresión del gen que regula el MOR, estas modificaciones dan lugar a numerosas variantes de corte o de empalme (splice variants), <sup>(1)</sup> en la figura 1 se resumen las posibilidades más importantes desde el punto de vista funcional.

La conformación habitual es el receptor de 7 segmentos transmembrana (TM) (Fig. 1 A), pero esta estructura puede estar modificada y presentar diferentes conformaciones, uno de los tipos de variación interesante está asociada a modificaciones en el exón 11. Esta modificación da lugar a las variantes truncadas, que en lugar de los 7 segmentos presentan solamente 6 (Fig. 1 B-2). Se han detectado cinco variantes de 6 segmentos TM que se expresan de forma habitual, tanto en ratón como en humanos. La activación de los receptores truncados de 6 segmentos transmembrana (TM6) sigue provocando analgesia, pero con mucha menos depresión respiratoria, tolerancia y dependencia física porque activan poco los mecanismos de recompensa. Este, obviamente, es un perfil de analgésico más interesante que el tradicional y está dando lugar a la búsqueda de opioides

que tengan mayor afinidad por estas formas truncadas del receptor. <sup>(2)</sup>

Entre los analgésicos opioides tradicionales parece que activan también receptores truncados, la buprenorfina, la heroína y el fentanilo. <sup>(3-5)</sup> En la actualidad disponemos de un agonista sintético bastante selectivo para este tipo de receptor la 3-iodobenzoil-6 $\beta$ -naltrexamida (IBNtxA).

Otra posibilidad de receptor truncado es el de un solo segmento transmembrana (TM1) (Fig. 1 B-1), está relacionado con el exón 1 y conserva el primer segmento y el extremo C-terminal. Este receptor carece de afinidad por los agonistas opioides y de capacidad para activar los sistemas de transducción. Se comporta como una chaperona que incrementa la expresión de los receptores tradicionales de 7 segmentos transmembrana y aumenta la eficacia analgésica de los agonistas tradicionales, como la morfina. <sup>(6)</sup>



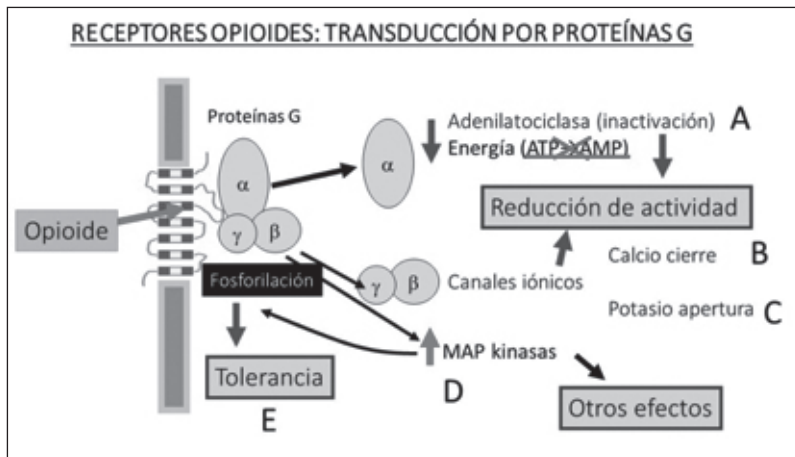
**Figura 1.** Receptores opioides truncados, son variantes del receptor tradicional. Los receptores opioides tradicionales (A) son estructuras que presentan 7 segmentos transmembrana (TM7) y la activación de los mismos da lugar a los efectos opioides conocidos tanto terapéuticos como indeseables. Los receptores truncados (B) son variantes fisiológicas en las que hay alteraciones de algún exón, por ejemplo, cuando la estructura se limita a 1 segmento (TM1) (B-1) que se comporta como una chaperona capaz de incrementar la actividad del receptor tradicional. El resultado de la activación de la configuración de 6 segmentos transmembrana (TM6) (B-2) es un efecto analgésico conservado y menos efectos indeseables.

La exploración de las propiedades moleculares de los receptores truncados, tanto opioides como de otros sistemas de neurotransmisión, ha abierto una vía nueva y atractiva para buscar dianas terapéuticas con propiedades diferentes. Hay que señalar que, aunque despertó gran interés, en los últimos tiempos la investigación en este campo ha perdido intensidad, pero no está cerrada y puede ofrecer opciones de interés.

## 2. Ligandos sesgados

Este es uno de los campos de investigación que desarrolla mayor actividad y donde ya se han sintetizado moléculas muy prometedoras que se encuentran cercanas a su introducción en la clínica. <sup>(7,8)</sup>

Tradicionalmente se ha aceptado que los receptores ligados a proteínas G activaban este sistema de transducción casi como si este fuera un interruptor, los ligandos agonistas activan el receptor y los antagonistas lo bloquean. La señal desde el receptor se transmite provocando la activación de las proteínas G y, siguiendo una cadena de eventos bien determinada, se desdoblan las subunidades que componen las proteínas G. <sup>(9)</sup> En la figura 2 se muestra un esquema de los efectos de la activación de la transducción opioide mediada por proteínas G.



**Figura 2.** La transducción por activación de diferentes tipos de proteínas G es la vía tradicionalmente aceptada como responsable de la mayoría de los efectos opioides. Esta unión del opioide a su receptor activa las proteínas G y el resultado es, por un lado, una reducción de la actividad celular

*debido al bloqueo de la actividad de la adenilato ciclasa (A), al cierre de canales de calcio (B) y a la apertura de canales de potasio (C) y, por otro, diferentes cambios en la expresión de proteínas mediado por la activación de diferentes kinasas (D), estos efectos serán distintos dependiendo de la actividad correspondiente a diferentes tejidos. Por último, algunas de estas kinasas favorecen la fosforilación del receptor opioide reduciendo su actividad y provocando el desarrollo de tolerancia (E).*

El resultado de esta activación incluye una reducción de la actividad de aquellas células que expresan receptores opioides debido a:

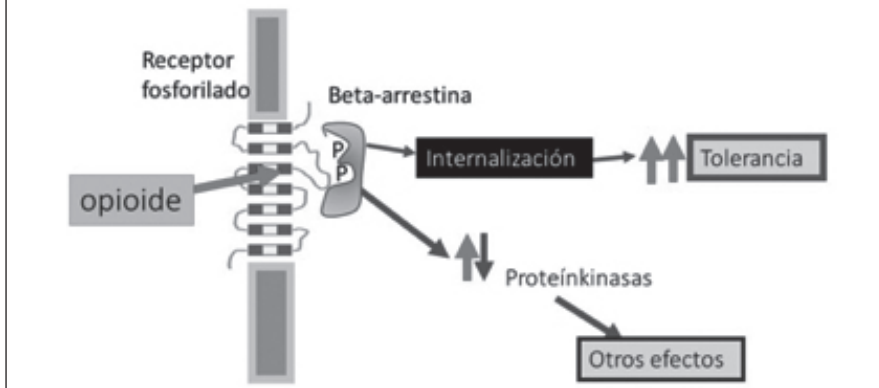
1. la reducción de la energía disponible al disminuir la actividad de la adenilato ciclasa implicada en la liberación de la energía que normalmente se obtiene del paso de ATP a AMPc,
2. la reducción de los niveles de calcio libre intracelular, que es imprescindible para numerosos procesos celulares, y cuya disponibilidad es menor debido al cierre de los canales de calcio y
3. a que, al favorecer la salida de potasio por la apertura de los canales de potasio, la célula se hiperpolariza y responde peor a los estímulos.

Esta reducción de la actividad es una de las causas principales del efecto analgésico, ya que disminuye la respuesta a los estímulos nocivos, la transmisión de estos estímulos y la actividad neuronal en el sistema nervioso central y periférico.

Además, una de las consecuencias de la activación de las MAP- kinasas es que favorecen la fosforilación de los receptores opioides, lo que es responsable de una parte del desarrollo de tolerancia.

Hace pocos años se han introducido nuevos conceptos que toman en consideración otros sistemas de transducción. La unión del ligando al receptor favorece la fosforilación y la forma fosforilada del receptor recluta una beta-arrestina, la beta-arrestina-2, que pone en marcha un segundo sistema de transducción (Fig. 3). Ambos sistemas son capaces de interactuar y modularse entre ellos, lo que puede desencadenar sinergias o antagonismos. <sup>(10)</sup>

## RECEPTORES OPIOIDES: TRANSDUCCIÓN POR BETA ARRESTINA 2



**Figura 3.** La transducción por beta-arrestinas se activa cuando, al fosforilarse el receptor (P), se recluta la beta-arrestina-2 y se pone en marcha esta segunda vía de transducción, una de las características más importantes de esta vía es que promueve la internalización del receptor lo que favorece mucho el desarrollo de tolerancia.

Uno de los efectos más importantes de la activación de este segundo sistema de transducción es que se favorece la internalización mediada por clatrina de los receptores opioides y de este modo la tolerancia se desarrolla con mayor intensidad y en tiempos más cortos.<sup>(11)</sup> La transducción por vía de beta-arrestinas contribuye al efecto analgésico, pero también, entre otras cosas, al estreñimiento y a la depresión respiratoria,<sup>(12)</sup> dos de los problemas importantes del tratamiento con opioides.

La mayoría de los opioides activan ambas vías de transducción, pero pueden activar una u otra con diferente intensidad, lo que contribuye a las diferencias que se detectan entre ellos. A esta “preferencia” por una u otra vía es a lo que llamamos sesgo, así los agonistas pueden activar preferentemente sobre la vía de las proteínas G o la de beta-arrestinas. El fentanilo es, por ejemplo, un ligando sesgado que activa preferentemente esta última vía, lo que está relacionado con su capacidad para provocar tolerancia.<sup>(9)</sup>

¿Qué líneas de investigación están abiertas en este entorno?

Lógicamente se intentan sintetizar fármacos que, aprovechando estos

sesgos, conserven la actividad analgésica, pero presenten menos efectos indeseables, para lo que se buscan ligandos sesgados que activen preferentemente la vía de las proteínas G. No se sabe aún cuales son los requerimientos estructurales que determinan que se active más una u otra vía de transducción, <sup>(13)</sup> pero ya hay varias moléculas en desarrollo para su posible utilización como analgésicos con menores efectos indeseables, <sup>(14)</sup> aunque por supuesto no son la solución definitiva porque si presentan algunos problemas, como la hiperalgesia. <sup>(15)</sup> En la actualidad la oliceridina (TRV130), un agonista sesgado con elevada preferencia por la vía de las proteínas G, está dando resultados muy prometedores en ensayos que ya se encuentran en fase III, <sup>(16)</sup> aunque es cierto que la eficacia analgésica es algo menor, también lo es que la mayoría de los efectos indeseables son menores cuando se comparan dosis equianalgésicas.

Otra línea en desarrollo es la combinación de fármacos con diferentes perfiles de sesgo, por ejemplo, fentanilo y agonistas sesgados que activan proteínas G. <sup>(17)</sup> Esta combinación, en ensayos con animales, ha demostrado que la antinocicepción producida por fentanilo se incrementa significativamente y prácticamente desaparece la tolerancia.

Los agonistas sesgados que activan selectivamente la transducción mediante proteínas G parece que son capaces de provocar menor fosforilación del receptor, <sup>(18)</sup> lo que reduciría el reclutamiento de beta-arrestinas y por lo tanto, no se activaría esta vía de transducción que es fundamental para la internalización de receptores y el consiguiente desarrollo de tolerancia.

También se está estudiando el interés de los perfiles de sesgo de fármacos opioides ya introducidos hace años y que, en base a este sesgo, podrían ser opciones interesantes para justificar, por ejemplo, la eficacia de la rotación opioide. <sup>(19)</sup>

Entre las nuevas moléculas que se estudian, algunas son derivadas de productos naturales como:

- El herkinorin una molécula derivada de la salvitorina A, que es un alcaloide obtenido de la *salvia divinorum*. <sup>(20)</sup> El herkinorin presenta afinidad bastante selectiva por el MOR en comparación con la que muestra por los DOR o KOR, y, lo que es más interesante, con muy baja activación

de la vía de las beta-arrestinas. La mayor limitación es que tiene poca capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

- La mitraginina pseudoindoxil es un derivado de un alcaloide que se obtiene del kratom, una planta con conocido efecto analgésico y sedante, su alcaloide activa los MOR sin reclutamiento de beta-arrestinas <sup>(21)</sup> y finalmente,

- El PnPP-19, un péptido aislado de una toxina del veneno de la araña bananera (*Phoneutria nigriventer*), una de las arañas más venenosas del mundo. <sup>(22)</sup> El PnPP-19 presenta propiedades antinociceptivas, tanto centrales como periféricas, su efecto analgésico no es muy potente aunque se une al MOR y actúa estimulando las proteínas G, provocando preferentemente el bloqueo de los canales de calcio <sup>(23)</sup> (Fig. 2-B) sin reclutar beta-arrestina-2. Además, es capaz de modular la actividad de los receptores cannabinoides. Estas características tan singulares e interesantes hacen que mejorar el diseño del PnPP-19 sea una interesante posibilidad para desarrollar nuevos fármacos más seguros. <sup>(24)</sup>

En resumen, esta vía de trabajo es una de las líneas de mayor interés en el momento actual y posiblemente dará lugar a mejoras en el uso de opioides y a la obtención de nuevas moléculas con aplicación terapéutica en un futuro cercano.

### **3. Agonistas de receptores alostéricos**

La modulación alostérica de los receptores ligados a proteínas G es una aproximación novedosa para iniciar el desarrollo de nuevas moléculas capaces de modificar la eficacia o reducir los efectos adversos de diferentes fármacos. Los moduladores alostéricos actúan uniéndose a los receptores en lugares de la molécula diferentes a los sitios ortostéricos a los que se unen los agonistas endógenos o farmacológicos de los moduladores alostéricos y desde esta unión son capaces de modular el efecto de los agonistas tradicionales.

En los receptores existen sitios de unión alostéricos a los que fisiológicamente se unen ligandos endógenos (iones, lípidos o proteínas). Cuando un ligando exógeno o endógeno se une a este punto del receptor es

capaz de modular la actividad de los receptores, los cambios que puede provocar son de diferentes tipos, como fijar la conformación activa del receptor facilitando así la unión de los agonistas o por el contrario dificultar esta unión y reducir la efectividad del agonista.

A los moduladores alostéricos que incrementan la actividad (afinidad o eficacia) se les denomina moduladores alostéricos positivos (PAM, siglas del inglés positive allosteric modulator), también pueden reducir la efectividad del agonista y entonces se les denomina moduladores alostéricos negativos (NAM, negative allosteric modulator) y otros compuestos pueden unirse al sitio alostérico y ser silentes (SAM, silent allosteric modulators), estos no modifican la actividad de los agonistas ortostéricos, <sup>(25)</sup> se comportan como antagonistas de los PAM y los NAM.

En el caso de los receptores opioides se han descrito moduladores alostéricos selectivos capaces de modificar la actividad del receptor para los MOR y DOR pero aún no los hay para receptores kappa ni de nociceptina. <sup>(26)</sup>

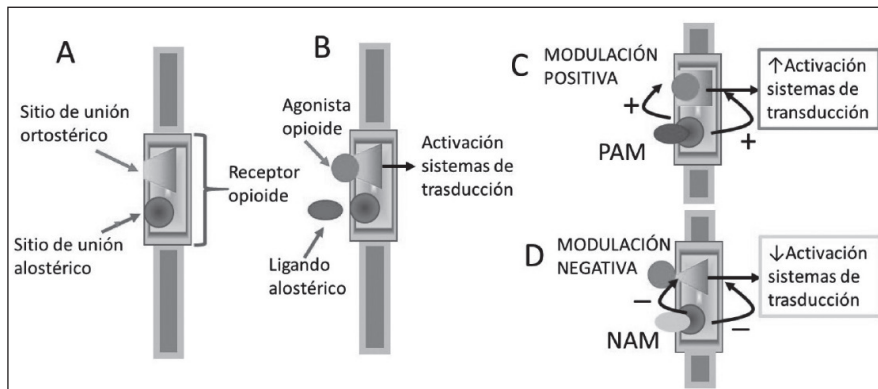
Los primeros moduladores alostéricos descritos para receptores opioides fueron NAM, como el cannabidiol, agonista del receptor cannabinoide CB2 <sup>(27)</sup> o la salvinorina A, un agonista de receptores Kappa. <sup>(28)</sup> Las moléculas más interesantes y selectivas descritas hasta ahora son moduladores alostéricos positivos, es decir que incrementan la afinidad y/o la eficacia de los agonistas opioides endógenos y de los fármacos opioides que activan los MOR o los DOR. El BMS-986122 se une selectivamente al MOR <sup>(29)</sup> y BMS-986187 es mucho más selectivo para activar el DOR. <sup>(30)</sup>

Más recientemente se ha demostrado que estos agonistas, que se unen preferentemente a sitios alostéricos, también pueden ser capaces de activar los sistemas de transducción incluso en ausencia de agonista endógeno tradicional, es decir tienen actividad intrínseca. Un ejemplo interesante es el BMS-986187, es un ligando alostérico que se comporta además como un agonista sesgado y que activa preferentemente la vía de las proteínas G y no la de la beta-arrestina-2, <sup>(31)</sup> gracias a estas características es capaz de inducir analgesia con muchos menos efectos indeseables de los que provocan los agonistas delta tradicionales. Esta vía de desarrollo de agonistas alostéricos del DOR es un campo en diseño



que puede ofrecer nuevos y más seguros abordajes para el tratamiento del dolor.

En la figura 4 se muestra un esquema de como los ligandos alostéricos pueden modificar la actividad que se desencadena cuando un ligando tradicional se une al sitio ortostérico (lugar habitual de unión) en el receptor opioide en presencia de un ligando alostérico PAM o NAM.



*Figura 4. A: receptor opioide en el que se muestran dos puntos de unión el ortostérico, el punto de unión tradicional de los agonistas opioides, y el alostérico, otra zona del receptor con capacidad para interactuar selectivamente con otras moléculas. B: cuando un agonista opioide se une el receptor pone en marcha los sistemas de transducción. C: cuando un modulador alostérico positivo (PAM) se une a su sitio de unión es capaz de facilitar la unión del opioide a su receptor o alguna de sus vías de transducción ampliando su eficacia. D: cuando un modulador alostérico negativo (NAM) interacciona con su receptor reduce la eficacia de los agonistas opioides para todos o algunos de sus efectos.*

Hay que tener en cuenta que la modificación de la actividad del receptor no sólo incluye un aumento o reducción de la actividad de los sistemas de transducción sino que el resultado es más complejo y, como ya se ha comentado, se pueden modificar selectivamente algunos efectos, lo que se aprovecha para seleccionar aquellos moduladores capaces de reducir los efectos indeseables manteniendo los efectos terapéuticos.

Además de las moléculas de nueva síntesis, también se están analizando fármacos que presentan efectos analgésicos cuyos mecanismos de ac-

ción están mal caracterizados, es el caso, por ejemplo, de la oxitocina <sup>(32)</sup> con capacidad para incrementar el efecto de diferentes agonistas opioides (morfina, fentanilo, opioides endógenos...) y que recientemente ha sido caracterizado como un PAM. Administrado por vía intranasal reduce las cantidades de opioides necesarias, con pocos efectos indeseables y buena tolerancia. Esta vía de investigación podría reposicionar algunos fármacos y mejorar las opciones terapéuticas.

También están en estudio PAMs moduladores de otros receptores que podrían tener efecto en los receptores opioides como el GAT211, que es un PAM del receptor cannabinoide CB1 y que recientes investigaciones, en modelos animales de dolor provocado por antitumorales, ha demostrado ser capaz de aumentar selectivamente el efecto analgésico de la morfina uniéndose a un receptor alostérico sin potenciar los efectos indeseables. <sup>(33)</sup> Esto es muy interesante porque permite reducir la dosis de morfina conservando la eficacia analgésica y, al administrar dosis menores los efectos indeseables son menores. Esta línea de investigación potencia la importancia del análisis de moléculas que ya se han descrito como PAMs.

Otra prometedora vía en desarrollo para el diseño y síntesis de moduladores alostéricos es utilizar la presencia de algunos iones localizados de forma constante en puntos determinados del receptor, por ejemplo, se pueden encontrar iones de sodio en los receptores ligados a proteínas G que pueden ser dianas de unión para agonistas alostéricos capaces de modular la actividad de estos receptores. <sup>(34)</sup> Esto es interesante porque hay datos que sugieren que los sitios alostéricos de los receptores ligados a proteínas G son compartidos por receptores diferentes y por lo mismo localizar estos puntos activos, PAM o NAM, podría ayudar a localizar dianas capaces de modular la actividad de los receptores opioides y reducir sus efectos indeseables o potenciar la eficacia analgésica. <sup>(35)</sup>

Es importante tener en cuenta que los PAM, aun los que carecen de capacidad para provocar por si mismos analgesia, son capaces de incrementar la analgesia provocada por los agonistas endógenos (endorfinas, encefalinas...) que se liberan fisiológicamente en determinadas circunstancias, por ejemplo, en zonas inflamadas o dolores neuropáticos, se ha demostrado un incremento local de actividad del sistema opioide endógeno. <sup>(36)</sup> Está actividad incrementada está temporo-espacialmente relacionada

con la liberación de opioides endógenos en respuesta a la modulación fisiológica del dolor, es en estos puntos donde la actividad del sistema opioide endógeno está aumentada donde serían más efectivos los PAM, lo que evitaría muchos efectos indeseables que son consecuencia de la acción indiscriminada de los fármacos opioides. En la práctica, potenciar la analgesia mediada por liberación de opioides endógenos podría carecer de efectos tan molestos para el paciente como la constipación. Para una revisión más amplia puede ser interesante consultar las revisiones de Burford y colaboradores de 2015 <sup>(37)</sup> y de Remesic y colaboradores de 2017. <sup>(38)</sup>

## **4. Otros abordajes**

### **4.1. Nuevos agonistas opioides**

Los principales opioides con uso clínico habitual como morfina, fentanilo u oxycodona, de elevada potencia y eficacia analgésica son agonistas del MOR, este receptor se expresa a lo largo de toda la vía de transmisión del dolor y en los principales núcleos moduladores de la transmisión dolorosa, debido a esto los fármacos que los activan han sido y siguen siendo los analgésicos opioides más ampliamente utilizados. El problema es que estos receptores también se expresan de forma muy importante en los centros de control respiratorio, donde son depresores y en los circuitos de recompensa donde son estimuladores, lo que hace que se cuenten entre las sustancias con mayor capacidad adictiva. Estos problemas, además de su capacidad para desarrollar tolerancia y de otros efectos indeseables (constipación, somnolencia...) hacen que, aunque son analgésicos que teóricamente no tienen techo analgésico, en la práctica su eficacia se vea limitada por los efectos indeseables que se presentan al aumentar las dosis o al realizar tratamientos muy prolongados.

Esto ha hecho que se intentara utilizar otro tipo de agonistas opioides <sup>(39)</sup> y durante un tiempo se intentó la síntesis de agonistas delta o kappa, o con actividad sobre varios de los receptores opioides, con la intención de obtener fármacos sino más eficaces, si más seguros. Los agonistas del DOR tienen un efecto analgésico muy limitado y son pro-convulsivantes, están siendo investigados para otros usos distintos del tratamiento del dolor.

La activación del KOR se sabe que sí consigue un buen nivel de analgesia, pero, también es bien sabido, que se acompaña de disforia, por lo que son fármacos relativamente mal tolerados por los pacientes y, además, inducen depresión, de hecho sus antagonistas pueden ser utilizados como antidepresivos.

Por último, los agonistas del receptor de nociceptina (NOP nociceptin opioid), que actualmente se considera el cuarto receptor opioide, son irregulares en cuanto a su efecto analgésico ya que pueden mostrar tanto efectos analgésicos como pro-algésicos dependiendo de diferentes circunstancias, lo que los inhabilita como fármacos dirigidos al tratamiento del dolor en el contexto clínico.

Todo esto ha hecho que, en la práctica el desarrollo de agonistas de los DOR, KOR o NOP, como dianas para encontrar mejores analgésicos que los ya disponibles, se haya abandonado prácticamente. Algunos de los nuevos diseños que tienen como finalidad reducir los efectos indeseables de los opioides que selectivamente activan el MOR han sido descritos en los apartados previos (1 y 2 agonistas sesgados y de receptores truncados).

La síntesis de nuevos agonistas opioides con mejores características se ve limitada por la falta de selectividad, es prácticamente imposible evitar los efectos indeseables manteniendo la eficacia y potencia analgésica, las líneas en desarrollo en este campo están más bien dirigidas a mejorar aspectos farmacocinéticos, vidas medias, velocidad de inicio, metabolismo..., de modo que sean fármacos más fáciles de utilizar para indicaciones concretas en las que estas características pueden ser determinantes como uso en ancianos, dolores irruptivos o dolores crónicos.

## **4.2. Opioides con efecto periférico**

Son moléculas capaces de unirse al receptor opioide, pero con estructuras muy hidrofílicas lo que hace que atraviesen muy mal la barrera hematoencefálica. De este modo su efecto está limitado a la activación de receptores localizados en el sistema nervioso periférico y en teoría se reduce el riesgo de efectos indeseables centrales, como la depresión respiratoria o la adicción. La crisis por el mal uso de opioides que afecta fundamentalmente a

EEUU ha hecho que el interés en este tipo de opioides se haya multiplicado y en la actualidad es una línea de trabajo muy activa.

Por otra parte se ha demostrado que una parte significativa del efecto analgésico de los opioides que activan los MOR está mediada por receptores periféricos, en dolores nociceptivos, viscerales y neuropáticos, <sup>(40-42)</sup> aunque lo cierto es que los mecanismos de acción de los agonistas MOR en los nociceptores periféricos no son aun completamente conocidos. <sup>(43)</sup> El estímulo selectivo de los MOR periféricos tiene algunas ventajas al evitar efectos centrales, pero no hay que olvidar que la tolerancia y que otros efectos indeseables como los gastrointestinales, fundamentalmente el estreñimiento, también se van a presentar. <sup>(44)</sup>

El bloqueo periférico de MOR es otra opción interesante, en este caso para evitar efectos adversos aparentemente menos graves, como el estreñimiento, que empeoran mucho la calidad de vida del paciente, sobre todo en tratamientos prolongados. Los PAMORA (peripheral acting opioid receptor antagonists) se utilizan desde hace años, <sup>(45)</sup> pero la investigación en este campo continúa activa. Recientemente se han aprobado nuevas moléculas cuya indicación terapéutica se ha ampliado y pueden prescribirse no sólo en enfermos con una limitada esperanza de vida (metilnaltrexona), sino también en la prevención del estreñimiento en el tratamiento de dolores crónicos no cancerosos (naldemedina y naloxegol). Aparte de las indicaciones aprobadas, no hay grandes diferencias entre ellos, todos son seguros, respetan el efecto analgésico y los efectos indeseables son poco importantes.

El estímulo de los KOR provoca un buen nivel de analgesia, pero cuando se estimulan en el SNC tienen efectos indeseables bien conocidos como la disforia que desaconsejan su uso como analgésico, Los KOR también se localizan en los nociceptores periféricos donde se ha demostrado que inhiben la inflamación neurogénica y la sensibilización de los nociceptores por los mediadores inflamatorios, esto, junto al hecho de que se expresan en diferentes tipos de nociceptores, ha hecho que el desarrollo de agonistas periféricos del KOR sea una diana de creciente interés terapéutico. <sup>(46)</sup>

Algunos agonistas KOR periféricos (asimadolina y CR-845) están en ensayo clínico para aprobar su uso como analgésicos y antipruriginosos,

<sup>(47)</sup> y la investigación continúa buscando moléculas cada vez más selectivas para su uso sistémico sin que pasen la barrera hematoencefálica. <sup>(48)</sup>

Dentro del campo de identificación de analgésicos opioides periféricos también se ha demostrado la existencia de heterodímeros DOR/KOR funcionales en nociceptores periféricos de rata, <sup>(49)</sup> y también están en desarrollo dímeros MOR/DOR con resultados preclínicos muy prometedores, que hacen pensar que esta línea de investigación, heterodímeros periféricos, es una de las que pueden tener un mejor desempeño en un futuro cercano. A los heterodímeros está dedicado el siguiente apartado, pero por su similitud con las ventajas de otros agonistas periféricos hemos decidido incluir en este punto la referencia a heterodímeros con efecto preferentemente periférico. La capacidad para activar dímeros periféricos ha proporcionado una nueva diana interesante y novedosa para el desarrollo de nuevos fármacos.

### **4.3. Heterodímeros de los receptores opioides**

Una línea de investigación activa y prometedora es la búsqueda de agonistas de receptores heterodímeros, es decir, capaces de activar los receptores MOR/DOR <sup>(50)</sup> o MOR/NOP. <sup>(51)</sup>

En la membrana celular los receptores opioides pueden encontrarse como monómeros aislados, que es la forma más habitual, o combinarse formando dímeros.

Un dímero es una estructura molecular formada por dos moléculas, en biología pueden ser proteínas, ácidos nucleicos..., cuando las dos moléculas son iguales se denominan homodímeros (por ejemplo, asociaciones de dos receptores del mismo tipo MOR/MOR...). Cuando las moléculas que se unen para formar el complejo son diferentes se denominan heterodímeros <sup>(52)</sup> (por ejemplo, complejos formados por dos receptores opioides de diferente tipo MOR/DOR, DOR/KOR <sup>(53)</sup> o de un receptor opioide con uno no opioide como MOR-GABA o MOR-D2).

En ocasiones el resultado de la heterodimerización de receptores opioides resulta en un efecto sinérgico. En concreto los heterodímeros MOR/DOR se han convertido en posibles dianas para el diseño de fármacos. Sus características farmacológicas, que son diferentes de las que resul-

taría de activar por separado las de los dos monómeros, <sup>(54)</sup> y su distribución más limitada, les confieren algunas ventajas. <sup>(55)</sup>

Su farmacología aún no ha sido totalmente estudiada, aunque ya hace unos años que se identificaron y se dispone de algunas moléculas con selectividad por los dímeros frente a los monómeros. Los ligandos de estos dímeros se obtienen por diseño de moléculas nuevas, capaces de unirse a la vez a los dos lugares activos del dímero, o combinando ligandos del MOR y del DOR, es importante conocer que estos ligandos pueden ser ambos agonistas o alguno de ellos antagonista.

Por ejemplo, ya en 2015 se describió un agonista MDAN-21, agonista MOR (oxicodona) unido a un antagonista DOR (naltrindol), el resultado es una molécula con elevada potencia analgésica y reducido desarrollo de tolerancia, esto último se atribuye a que se reduce la internalización de receptores. <sup>(56)</sup>

Otro heterodímero que se está considerando como posible diana es el DOR/KOR, es interesante porque los datos actuales muestran que alguno de sus agonistas provoca antinocicepción sólo cuando se inyecta a nivel espinal, pero no si se administra en cerebro, al contrario de lo que sucede con los agonistas KOR, que actúan en ambos niveles esto es interesante porque este tipo de localización carecería de los efectos disfóricos que dificultan el uso de agonistas kappa como analgésicos. En cualquier caso, son resultados preliminares obtenidos de experimentación animal, aunque son ciertamente prometedores, más aún si se tiene en cuenta que la vía de señalización de esta analgesia espinal está relacionada con la transducción a través de proteínas G y no implica reclutamiento de beta-arrestina-2, es decir es un agonista sesgado. <sup>(57)</sup> Ya existen varios análogos sintéticos que se están estudiando como la N-2'-Indolilnaltrexamina (INTA) <sup>(58)</sup> o el MP1104. <sup>(59)</sup>

En resumen, la síntesis de heterodímeros es un campo en desarrollo que puede abrir posibilidades interesantes y que en muchos aspectos aún no es completamente conocido. Por sus características es una de las opciones con futuro, representa una opción innovadora para la obtención de nuevos analgésicos con menores efectos indeseables y características diferentes de los opioides tradicionales.

## Bibliografía

1. Majumdar S., Grinnell S., Le Rouzic V., Burgman M., Polikar L., Ansonoff M., et al. 2011. Truncated G protein-coupled mu opioid receptor MOR-1 splice variants are targets for highly potent opioid analgesics lacking side effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108(49): 19778-83.
2. Grinnell S.G., Uprety R., Varadi A., Subrath J., Hunkele A., Pan Y.X., et al. 2020. Synthesis and Characterization of Azido Aryl Analogs of IBNTxA for Radio-Photoaffinity Labeling Opioid Receptors in Cell Lines and in Mouse Brain. *Cell Mol Neurobiol*. May 18.
3. Lu Z., Xu J., Xu M., Rossi G.C., Majumdar S., Pasternak G.W., et al. 2018. Truncated  $\mu$ -Opioid Receptors With 6 Transmembrane Domains Are Essential for Opioid Analgesia. *Anesth Analg*. 126(3): 1050-7.
4. Lu Z., Xu J., Rossi G.C., Majumdar S., Pasternak G.W., Pan Y. 2015. Mediation of opioid analgesia by a truncated 6-transmembrane GPCR. *J Clin Invest*. 125(7): 2626-30.
5. Grinnell S.G., Ansonoff M., Marrone G.F., Lu Z., Narayan A., Xu J., et al. 2016. Mediation of buprenorphine analgesia by a combination of traditional and truncated mu opioid receptor splice variants. *Synapse*. 70(10): 395-407.
6. Xu J., Xu M., Brown T., Rossi G.C., Hurd Y.L., Inturrisi C.E., et al. 2013. Stabilization of the  $\mu$ -opioid receptor by truncated single transmembrane splice variants through a chaperone-like action. *J Biol Chem*. 288(29): 21211-27.
7. Azzam A.A.H., McDonald J., Lambert D.G. 2019. Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. *Br J Anaesth*. 122(6): e136-e45.
8. Conibear A.E., Kelly E. 2019. A Biased View of  $\mu$ -Opioid Receptors? *Mol Pharmacol*. 96(5): 542-9.
9. Williams J.T., Ingram S.L., Henderson G., Chavkin C., von Zastrow M., Schulz S., et al. 2013. Regulation of  $\mu$ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance.



Pharmacol Rev. 65(1): 223-54.

10. Violin J.D., Crombie A.L., Soergel D.G., Lark M.W. 2014. Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends Pharmacol Sci.* 35(7): 308-16.
11. Cahill C.M., Walwyn W., Taylor A.M.W., Pradhan A.A.A., Evans C.J. 2016. Allostatic Mechanisms of Opioid Tolerance Beyond Desensitization and Downregulation. *Trends Pharmacol Sci.* 37(11): 963-76.
12. Raehal K.M., Walker J.K., Bohn L.M. 2005. Morphine side effects in beta-arrestin 2 knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 314(3): 1195-201.
13. Manglik A., Lin H., Aryal D.K., McCorvy J.D., Dengler D., Corder G., et al. 2016. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature.* 537(7619): 185-90.
14. Dekan Z., Sianati S., Yousuf A., Sutcliffe K.J., Gillis A., Mallet C., et al. 2019. A tetrapeptide class of biased analgesics from an Australian fungus targets the  $\mu$ -opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 116(44): 22353-8.
15. Araldi D., Ferrari L.F., Levine J.D. 2018. Mu-opioid Receptor (MOR) Biased Agonists Induce Biphasic Dose-dependent Hyperalgesia and Analgesia, and Hyperalgesic Priming in the Rat. *Neuroscience.* 394: 60-71.
16. Singla N.K., Skobieranda F., Soergel D.G., Salamea M., Burt D.A., Demitrack M.A., et al. 2019. APOLLO-2: A Randomized, Placebo and Active-Controlled Phase III Study Investigating Oliceridine (TRV130), a G Protein-Biased Ligand at the  $\mu$ -Opioid Receptor, for Management of Moderate to Severe Acute Pain Following Abdominoplasty. *Pain Pract.* 19(7): 715-31.
17. Mori T., Kuzumaki N., Arima T., Narita M., Tateishi R., Kondo T., et al. 2017. Usefulness for the combination of G protein- and  $\beta$ -arrestin-biased ligands of  $\mu$ -opioid receptors: Prevention of antinociceptive tolerance. *Mol Pain.* 13:1744806917740030.
18. Kliewer A., Schmiedel F., Sianati S., Bailey A., Bateman J., Levitt E., et al. 2019. Phosphorylation-deficient G-protein-biased

$\mu$ -opioid receptors improve analgesia and diminish tolerance but worsen opioid side effects. *Nat Commun.* 10(1): 367.

19. Le Rouzic V., Narayan A., Hunkle A., Marrone G.F., Lu Z., Majumdar S., et al. 2019. Pharmacological Characterization of Levorphanol, a G-Protein Biased Opioid Analgesic. *Anesth Analg.* 128(2): 365-73.
20. Marmolejo-Valencia A.F., Martínez-Mayorga K. 2017. Allosteric modulation model of the mu opioid receptor by herkinorin, a potent not alkaloidal agonist. *J Comput Aided Mol Des.* 31(5): 467-82.
21. Váradi A., Marrone G.F., Palmer T.C., Narayan A., Szabó M.R., Le Rouzic V., et al. 2016. Mitragynine/Corynantheidine Pseudoindoxyls As Opioid Analgesics with Mu Agonism and Delta Antagonism, Which Do Not Recruit  $\beta$ -Arrestin-2. *J Med Chem.* 59(18): 8381-97.
22. Freitas A.C., Pacheco D.F., Machado M.F., Carmona A.K., Duarte I.D., De Lima M.E. 2016. PnPP-19, a spider toxin peptide, induces peripheral antinociception through opioid and cannabinoid receptors and inhibition of neutral endopeptidase. *Br J Pharmacol.* 173(9): 1491-501.
23. Freitas A.C., Peigneur S., Macedo F.H.P., Menezes-Filho J.E., Millns P., Medeiros L.F., et al. 2018. The Peptide PnPP-19, a Spider Toxin Derivative, Activates  $\mu$ -Opioid Receptors and Modulates Calcium Channels. *Toxins.* 10(1): 43.
24. Chan H.C.S., McCarthy D., Li J., Palczewski K., Yuan S. 2017. Designing Safer Analgesics via  $\mu$ -Opioid Receptor Pathways. *Trends Pharmacol Sci.* 38(11): 1016-37.
25. Conn P.J., Christopoulos A., Lindsley C.W. 2009. Allosteric modulators of GPCRs: a novel approach for the treatment of CNS disorders. *Nat Rev Drug Discov.* 8(1): 41-54.
26. Livingston K.E., Traynor J.R. 2018. Allostery at opioid receptors: modulation with small molecule ligands. *Br J Pharmacol.* 175(14): 2846-56.
27. Kathmann M., Flau K., Redmer A., Tränkle C., Schlicker E. 2006. Cannabidiol is an allosteric modulator at mu- and delta-opioid re-

- ceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 372(5): 354-61.
28. Sheffler D.J., Roth B.L. 2003. Salvinorin A: the “magic mint” hallucinogen finds a molecular target in the kappa opioid receptor. *Trends Pharmacol Sci.* 24(3): 107-9.
  29. Burford N.T., Clark M.J., Wehrman T.S., Gerritz S.W., Banks M., O’Connell J., et al. 2013. Discovery of positive allosteric modulators and silent allosteric modulators of the  $\mu$ -opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 110(26): 10830-5.
  30. Burford N.T., Livingston K.E., Canals M., Ryan M.R., Budenholzer L.M., Han Y., et al. 2015. Discovery, synthesis, and molecular pharmacology of selective positive allosteric modulators of the  $\delta$ -opioid receptor. *J Med Chem.* 58(10): 4220-9.
  31. Stanczyk M.A., Livingston K.E., Chang L., Weinberg Z.Y., Puthenveedu M.A., Traynor J.R. 2019. The  $\delta$ -opioid receptor positive allosteric modulator BMS 986187 is a G-protein-biased allosteric agonist. *Br J Pharmacol.* 176(11): 1649-63.
  32. Meguro Y., Miyano K., Hirayama S., Yoshida Y., Ishibashi N., Ogi-no T., et al. 2018. Neuropeptide oxytocin enhances  $\mu$  opioid receptor signaling as a positive allosteric modulator. *J Pharmacol Sci.* 137(1): 67-75.
  33. Slivicki R.A., Iyer V., Mali S.S., Garai S., Thakur G.A., Crystal J.D., et al. 2020. Positive Allosteric Modulation of CB1 Cannabinoid Receptor Signaling Enhances Morphine Antinociception and Attenuates Morphine Tolerance Without Enhancing Morphine-Induced Dependence or Reward. *Front Mol Neurosci.* 13: 54.
  34. Chan H.C.S., Xu Y., Tan L., Vogel H., Cheng J., Wu D., et al. 2020. Enhancing the Signaling of GPCRs via Orthosteric Ions. *ACS Cent Sci.* 6(2): 274-82.
  35. Livingston K.E., Stanczyk M.A., Burford N.T., Alt A., Canals M., Traynor J.R. 2018. Pharmacologic Evidence for a Putative Conserved Allosteric Site on Opioid Receptors. *Mol Pharmacol.* 93(2): 157-67.
  36. Roques B.P., Fournié-Zaluski M., Wurm M. 2012. Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate

- pain. *Nat Rev Drug Discov.* 11(4): 292-310.
37. Burford N.T., Traynor J.R., Alt A. 2015. Positive allosteric modulators of the  $\mu$ -opioid receptor: a novel approach for future pain medications. *Br J Pharmacol.* 172(2): 277-86.
  38. Remesic M., Hruba V.J., Porreca F., Lee Y.S. 2017. Recent Advances in the Realm of Allosteric Modulators for Opioid Receptors for Future Therapeutics. *ACS Chem Neurosci.* 8(6): 1147-58.
  39. Alexander S.P., Davenport A.P., Kelly E., Marrion N., Peters J.A., Benson H.E., et al. 2015. The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: G protein-coupled receptors. *Br J Pharmacol.* 172(24): 5744-869.
  40. Spahn V., Del Vecchio G., Labuz D., Rodriguez-Gaztelumendi A., Massaly N., Temp J., et al. 2017. A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations. *Science.* 355(6328): 966-9.
  41. Camilleri M. 2018. Toward an effective peripheral visceral analgesic: responding to the national opioid crisis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 314(6): G637-46.
  42. Stötzner P., Spahn V., Celik M.Ö., Labuz D., Machelska H. 2018. Mu-Opioid Receptor Agonist Induces Kir3 Currents in Mouse Peripheral Sensory Neurons – Effects of Nerve Injury. *Front Pharmacol.* 9: 1478.
  43. Dembla S., Behrendt M., Mohr F., Goecke C., Sondermann J., Schneider F.M., Schmidt M., et al. 2017. Anti-nociceptive action of peripheral mu-opioid receptors by G-beta-gamma protein-mediated inhibition of TRPM3 channels. *eLife.* 6: e26280.
  44. Fürst S., Zádori Z.S., Zádor F., Király K., Balogh M., László S.B., et al. 2020. On the Role of Peripheral Sensory and Gut Mu Opioid Receptors: Peripheral Analgesia and Tolerance. *Molecules.* 25(11): 2473.
  45. Pergolizzi J.V.Jr, Christo P.J., LeQuang J.A., Magnusson P. 2020. The Use of Peripheral  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonists (PAMORA) in the Management of Opioid-Induced Constipation: An Update on Their Efficacy and Safety. *Drug Des Devel Ther.* 14: 1009-25.

46. Snyder L.M., Chiang M.C., Loeza-Alcocer E., Omori Y., Hachisuka J., Sheahan T.D., et al. 2018. Kappa Opioid Receptor Distribution and Function in Primary Afferents. *Neuron*. 99(6): 1274-88. e6.
47. Suzuki S., Sugawara Y., Inada H., Tsuji R., Inoue A., Tanimura R, et al. 2017. Discovery of Peripheral  $\kappa$ -Opioid Receptor Agonists as Novel Analgesics. *Chem Pharm Bull*. 65(11): 1085-8.
48. Beck T.C., Dix T.A. 2019. Targeting peripheral  $\kappa$ -opioid receptors for the non-addictive treatment of pain. *Future Drug Discov*. 1(2): FDD17.
49. Jacobs B.A., Pando M.M., Jennings E., Chavera T.A., Clarke W.P., Berg K.A. 2018. Allosterism within  $\delta$  Opioid- $\kappa$  Opioid Receptor Heteromers in Peripheral Sensory Neurons: Regulation of  $\kappa$  Opioid Agonist Efficacy. *Mol Pharmacol*. 93(4): 376-86.
50. Harland A.A., Yeomans L., Griggs N.W., Anand J.P., Pogozheva I.D., Jutkiewicz E.M., et al. 2015. Further Optimization and Evaluation of Bioavailable, Mixed-Efficacy  $\mu$ -Opioid Receptor (MOR) Agonists/ $\delta$ -Opioid Receptor (DOR) antagonists: Balancing MOR and DOR Affinities. *J Med Chem*. 58(22): 8952-69.
51. Toll L. 2013. The use of bifunctional NOP/ $\mu$  and NOP receptor selective compounds for the treatment of pain, drug abuse, and psychiatric disorders. *Curr Pharm Des*. 19(42): 7451-60.
52. Gomes I., Ayoub M.A., Fujita W., Jaeger W.C., Pflieger K.D., Devi L.A. 2016. G Protein-Coupled Receptor Heteromers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 56: 403-25.
53. Fujita W., Gomes I., Devi L.A. 2015. Heteromers of  $\mu$ - $\delta$  opioid receptors: new pharmacology and novel therapeutic possibilities. *Br J Pharmacol*. 172(2): 375-87.
54. Kabli N., Martin N., Fan T., Nguyen T., Hasbi A., Balboni G., et al. 2010. Agonists at the  $\delta$ -opioid receptor modify the binding of  $\mu$ -receptor agonists to the  $\mu$ - $\delta$  receptor hetero-oligomer. *Br J Pharmacol*. 161(5): 1122-36.
55. Massotte D. 2015. In vivo opioid receptor heteromerization: where do we stand? *Br J Pharmacol*. 172(2): 420-34.

56. Daniels D.J., Lenard N.R., Etienne C.L., Law P.Y., Roerig S.C., Portoghese P.S. 2005. Opioid-induced tolerance and dependence in mice is modulated by the distance between pharmacophores in a bivalent ligand series. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102(52): 19208-13.
57. Schmid C.L., Streicher J.M., Groer C.E., Munro T.A., Zhou L., Bohn L.M. 2013. Functional selectivity of 6'-Guanidinonaltrindole (6'-GNTI) at  $\kappa$ -opioid receptors in striatal neurons. *J Biol Chem*. 288(31): 22387-98.
58. Le Naour M., Lunzer M.M., Powers M.D., Kalyuzhny A.E., Benneyworth M.A., Thomas M.J., et al. 2014. Putative kappa opioid heteromers as targets for developing analgesics free of adverse effects. *J Med Chem*. 57(15): 6383-92.
59. Atigari D.V., Uprety R., Pasternak G.W., Majumdar S., Kivell B.M. 2019. MP1104, a mixed kappa-delta opioid receptor agonist has anti-cocaine properties with reduced side-effects in rats. *Neuropharmacology*. 150: 217-28.

## **8. EVIDENCIAS EN EL USO RACIONAL DE OPIOIDES**

**Dra. Elisa Arbonés Aran**

- El dolor crónico, un problema de salud que precisa tratamiento
- Evidencias en el uso de opioides en dolor crónico no oncológico
- Efectos a corto y largo plazo del tratamiento con opioides
- Posibles indicaciones y contraindicaciones de los opioides a largo plazo en dolor crónico no oncológico. Recomendaciones
- Selección de pacientes y seguimiento
- Uso racional de opioides
- Cuando interrumpir el tratamiento con opioides
- Conclusiones
- Puntos clave a recordar

### **El dolor crónico, un problema de salud que precisa tratamiento**

El dolor crónico, en las encuestas de salud pública, es el principal problema de salud y calidad de vida<sup>(1)</sup>. Su prevalencia aumenta con el envejecimiento poblacional, ya que suele relacionarse con la patología degenerativa osteoarticular (columna, cadera y rodilla) y genera una enorme demanda de atención médica, que precisa recursos terapéuticos de elevado coste social y económico. En 2003 y coincidiendo con el año del dolor musculoesquelético de la IASP (International Association for the Study of Pain), la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaba un documento<sup>(2)</sup>, que analizaba el coste socioeconómico que representaría en el tiempo este tipo de dolor para los individuos, los sistemas de salud y de asistencia social. Relacionando prevalencia, envejecimiento poblacional y esperanza de vida, predijo que la osteoartritis de cadera y rodilla, patologías en las que la cirugía de reemplazo articular cuando es viable proporciona un alivio eficaz, sería la cuarta causa de discapacidad

en 2020. En la osteoporosis, factor de riesgo de fracturas (cadera, columna y extremidades), la fractura de cadera se asocia a una mortalidad del 20% y a una pérdida funcional permanente en el 50% de los casos. La lumbalgia es el trastorno musculoesquelético más frecuente y afecta a casi toda la población en algún momento de la vida y aproximadamente al 4-33% de la población en un momento dado. Las estimaciones de este documento coinciden plenamente con la situación actual. En España, según diversos estudios epidemiológicos, la prevalencia del dolor crónico en la población general adulta es del 12%, pero en la población con edad superior a los 70 años llega al 70%<sup>(3,4)</sup>. Según datos del estudio Pain Proposal<sup>(5)</sup>, los pacientes con dolor crónico están durante 1,6 años en espera de recibir un tratamiento adecuado y el 21% se ve incapaz de trabajar por la intensidad del dolor. La mayoría de estos pacientes presentan dolor musculoesquelético, en el que influyen, aspectos psicológicos y sociales.

Esta enorme demanda de atención médica generada por el dolor crónico y que requiere un abordaje multifactorial, recae inicialmente en la atención primaria que inicia su gestión y establece la derivación a la atención especializada en casos de difícil control. El principal objetivo en la gestión del proceso, no debería ser la desaparición total del dolor, sino mantener la funcionalidad y mejorar la calidad de vida, con un plan terapéutico óptimo e individualizado que combinara, estrategias no farmacológicas junto a las farmacológicas. La intervención psicoeducativa, el ejercicio físico y la rehabilitación deben siempre acompañar al tratamiento con fármacos, que faciliten un abordaje multimodal de los distintos mecanismos implicados en el dolor. En general, el dolor predominantemente periférico nociceptivo puede responder de forma efectiva a los opioides en monoterapia, pero en la mayoría de pacientes con dolor crónico se producen fenómenos de sensibilización central y periférica que requieren combinar fármacos antiinflamatorios y/o coadyuvantes como antidepresivos o antiepilépticos junto con técnicas intervencionistas de control del dolor.

**La cuestión que se plantea, es si la dificultad o imposibilidad de poder acceder a este plan integral, ha favorecido un incremento en la terapia farmacológica como primera opción y si este incremento se ha traducido en una mayor prescripción de opioides en dolor musculoesquelético en un momento en que se cuestiona su eficacia**



**y seguridad fundamentalmente en el Dolor Crónico No Oncológico (DCNO).**

## **Evidencias en el uso de opioides en DCNO**

En las dos últimas décadas se han producido cambios importantes en la prescripción de fármacos, con un aumento en la dispensación de analgésicos opioides y un descenso paralelo en la de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), favorecido por la aplicación de nuevos estándares en la gestión del dolor <sup>(6)</sup> y la aparición de numerosas guías de práctica clínica avaladas por sociedades científicas, que recomendaban su utilización en dolor crónico frente a los AINE, fármacos de uso habitual y con importantes efectos adversos (toxicidad gastrointestinal, renal y cardiovascular), como una alternativa más segura para el tratamiento del DCNO en gente mayor <sup>(8-11)</sup>. La seguridad de los analgésicos varía en función del evento de seguridad estudiado, y los opioides pueden tener un riesgo relativo en algunos de estos eventos, mayor cuando se comparan con los AINE. En este estudio <sup>(12)</sup>, el uso de opioides pero no de coxibs, se asoció a un mayor riesgo de eventos de seguridad graves con los opioides, con un aumento del riesgo de mortalidad respecto a los AINE.

**Este aumento sustancial de la prescripción de opioides en los últimos 20 años**, sobre todo en el tratamiento del DCNO, se ha traducido en un incremento del consumo de opioides que nos sitúa a niveles similares a los países de nuestro entorno. El consumo de opioides en España ha pasado de 7,25 DHD en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015 lo que supone un incremento del 83,59%. En 2015, los opioides más prescritos en España fueron el tramadol en combinación (42%), el tramadol solo (22,82%) y el fentanilo (22,82%) <sup>(13)</sup>. Este incremento de consumo, **ha creado alarmas generalizadas con preocupación por la posible aparición de efectos adversos graves y de seguridad relacionados con los opioides.**

Los analgésicos opioides son un componente fundamental del tratamiento del dolor agudo, del dolor quirúrgico y del dolor crónico de origen oncológico. Son por tanto, analgésicos potentes con eficacia demostrada y ampliamente utilizados en el control del dolor agudo intenso y en el dolor oncológico de moderada/elevada intensidad que no responde al

tratamiento con otros fármacos analgésicos. Sin embargo, la utilización en el DCNO es controvertida ya que no hay datos consistentes de seguridad y eficacia a largo plazo de los opioides y solamente deberían utilizarse cuando el dolor es intenso, continuo y no responde a otras terapias. Una revisión reciente de la Cochrane sobre *efectos adversos* a medio y largo plazo de los opioides en DCNO (61 estudios con más de 18.000 pacientes)<sup>(14)</sup>, encuentra un aumento significativo del riesgo de presentar cualquier evento adverso cuando se los compara con placebo. En esta revisión, los pacientes en tratamiento con opioides, presentan un mayor riesgo de efectos secundarios como estreñimiento, mareos y náuseas, así como un efecto secundario importante, pero no encuentra información acerca de muchos de los conocidos y graves efectos secundarios de los opioides como adicción, depresión y problemas del sueño. Sitúa, la tasa absoluta de eventos adversos con los opioides en un 78%, con una tasa absoluta de cualquier evento adverso grave del 7,5%. Concluye, que la falta de datos sobre efectos adversos representa una grave limitación de la evidencia relacionada con los opioides y recomienda prolongar el seguimiento de los estudios para poder establecer efectos beneficiosos claramente relevantes antes de poder considerar el uso prolongado de opioides en la práctica clínica habitual.

Paralelamente a esta baja comunicación o evidencia, de efectos adversos a medio y largo plazo de los opioides, se han publicado artículos que cuestionan también su *seguridad* en el tiempo, alertados por las publicaciones sobre el riesgo de sobredosis, dependencia, mal uso y muerte, en Estados Unidos y Canadá<sup>(15-18)</sup>. La situación en estos países no es comparable a la producida en nuestro entorno, debido al control en la prescripción, pero existe temor al contagio con replicación de la problemática a nivel local, que ha motivado la revisión de la situación en distintos países dado el aumento progresivo de la prescripción de opioides. Sin embargo existe la paradoja, de que la disponibilidad de opioides es irregular, y mientras en determinados países existe preocupación por una sobredosificación, en otros no es posible aliviar el dolor por no disponer o no poder acceder a fármacos considerados esenciales como la morfina que además posee un bajo coste económico<sup>(19)</sup>.

Independientemente de los *efectos adversos y de seguridad* expuestos, también existen dudas razonables sobre su *efectividad*, ya que el seguimiento de la eficacia de los opioides a largo plazo tanto en dolor oncológi-

co como no oncológico es limitado y fundamentalmente lo es, en el caso del dolor musculoesquelético. Una revisión sistemática publicada en 2007 sobre su eficacia en la lumbalgia crónica <sup>(20)</sup>, ya concluía que los opioides podían ser útiles a corto plazo en el dolor raquídeo, pero que su eficacia a las 16 semanas no quedaba establecida y se requería una adecuada revisión del riesgo-beneficio, con una evaluación regular tanto de la eficacia como de los posibles efectos secundarios. Una revisión posterior de la American Pain Society en colaboración con la American Academy of Pain Medicine <sup>(21)</sup>, continúa encontrando escasos estudios que investiguen los beneficios de los opioides a largo plazo ( $\geq 6$  meses) y concretamente en dos estudios de alta calidad <sup>(22,23)</sup>, se discontinuaba el tratamiento debido a efectos adversos o insuficiente alivio del dolor. En estas guías se establece nuevamente, la necesidad de evaluar la prescripción y la gestión de los riesgos asociados con el abuso o mal uso de opioides, la adicción y la diversión, y proporciona recomendaciones desarrolladas por un equipo multidisciplinar con una revisión sistemática de la evidencia para una terapia con opioides en DCNO segura y efectiva.

Actualmente, persiste esta falta de evidencia en los estudios que soportan la efectividad en el tiempo de los opioides en DCNO. Noble y col. <sup>(23)</sup>, encuentran sólo evidencia débil en el alivio del dolor y esta es no concluyente en la mejoría de la calidad de vida o de la funcionalidad. Estudios posteriores <sup>(24)</sup> encuentran resultados similares. Lo cierto es que la investigación se centra en ensayos clínicos que son de corta duración y tienen estrictos criterios de selección <sup>(25-27)</sup>. Según Furlan y col. <sup>(28)</sup>, el 74% de los ensayos clínicos aleatorizados con opioides tuvieron una duración inferior a las 6 semanas. Además, entre los estudios transversales que han evaluado la efectividad a largo plazo, hay pacientes con opioides y DCNO, que reportan más dolor y discapacidad que los que no los utilizan <sup>(29-31)</sup>.

Moulin y col. <sup>(32)</sup>, en un estudio reciente concluyen también que la terapia con opioides a largo plazo, puede no ser beneficiosa en pacientes con dolor neuropático crónico, ya que los pacientes que estaban con dosis elevadas al inicio del estudio presentaron peores resultados a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, un subanálisis posterior de este estudio <sup>(33)</sup>, no confirma este deterioro de la funcionalidad/discapacidad.

En contraste, Watson y col. <sup>(34)</sup>, en un estudio que incluye pacientes al-

tamente seleccionados (84 pacientes) que utilizan opioides de forma regular, obtiene un 50% o más de alivio del dolor y una mejora moderada en la discapacidad. Los autores reconocen que sus resultados no son generalizables a todos los pacientes con DCNO.

Se ha publicado recientemente en Canadá <sup>(35)</sup>, un estudio longitudinal en el contexto de la práctica diaria habitual, que valora la efectividad durante un periodo de un año, de la terapia con opioides en DCNO tanto en lo que se refiere a reducción del dolor (intensidad e interferencia) como en mejoría de la salud y funcionalidad (física y mental). Un 60% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con opioides por efectos adversos y/o falta de alivio del dolor. Sin embargo, más del 20% de los pacientes, experimentaron una mejora significativa en la intensidad del dolor, interferencia y calidad de vida y solo en un 8% empeoró la calidad de vida. Los autores concluyen, que **hay un grupo significativo de pacientes que puede beneficiarse de la terapia con opioides a largo plazo en términos de intensidad de dolor y funcionalidad, pero no la mayoría de la población.**

El desafío al que nos enfrentamos como clínicos, es cómo **identificar a estos respondedores en nuestra práctica diaria habitual.** Los analgésicos opioides tienen beneficios indudables, pero también son responsables de numerosos efectos adversos prevenibles, por lo que es necesario implementar prácticas seguras para minimizarlos y evitar daños innecesarios a los pacientes, pero no deberían quedar excluidos del tratamiento prolongado con opioides, aquellos pacientes seleccionados de forma cuidadosa, con un seguimiento adecuado de la efectividad tanto en el control del dolor como en la funcionalidad. El tratamiento con opioides debe ser siempre individualizado y puede ser adecuado iniciarlo en pacientes con dolor intenso y continuo que no responde a otros tratamientos. Pero, antes de iniciarlo, siempre debemos asegurarnos que se ha optimizado el tratamiento farmacológico con paracetamol y/o AINE y/o opioide débil, con una dosis, duración y adherencia al tratamiento correctas y plantear la posibilidad de la aparición de efectos a corto y medio plazo.

## **Efectos a corto y largo plazo del tratamiento con opioides**

Los opioides producen analgesia por su acción sobre receptores ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) localizados a nivel central y periférico, inhibiendo la transmisión de la señal dolorosa y la percepción del dolor. Utilizando como criterio de clasificación su afinidad/eficacia sobre los receptores opioides, podemos clasificarlos en:

- Agonistas puros: Son opioides agonistas, fundamentalmente del receptor  $\mu$ , con elevada eficacia (actividad intrínseca). Pertenecen a este grupo: Morfina, Oxiconona, Meperidina, Diamorfina, Hidromorfona, Levorphanol, Metadona, Fentanilo, Sufentanilo, Remifentanilo, Tapentadol\*, Tramadol\* (opioide débil).
- Agonistas parciales: Actúan sobre receptores  $\mu$  con eficacia inferior a la de los agonistas puros. Son analgésicos cuando se administran solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro. El fármaco más característico es la Buprenorfina.
- Antagonistas puros: Poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos. Pertenecen a este grupo la naloxona y naltrexona.

\*Tramadol y Tapentadol, son opioides que presentan como característica diferencial, la asociación de un doble mecanismo de acción, que combina una acción sobre los receptores  $\mu$  y un efecto sobre la recaptación de monoaminas (serotonina y noradrenalina) que aporta ventajas adicionales.

Atendiendo a su formulación pueden clasificarse como: 1) opioides de acción corta o liberación inmediata (IR/SA immediate release/short acting) y 2) opioides de acción prolongada o liberación retardada (ER/LA extended release/long acting). Existen formulaciones de acción corta y prolongada para un mismo opioide como la morfina o la oxiconona. Fentanilo transdérmico por el contrario, es una formulación de acción prolongada, pero se han desarrollado formulaciones transmucosas de inicio rápido y acción corta o fentanilos ultrarrápidos que solo tienen indicación en el dolor irruptivo oncológico.

Paralelamente a su acción analgésica, asocian efectos a nivel central y periférico, relacionados con el uso crónico <sup>(14,21-24,36-39)</sup>. Algunos de ellos,

disminuyen tras la administración repetida (tolerancia), pero la administración continuada puede producir adicción (dependencia de opioides) que cursa con dependencia física y síndrome de abstinencia, tolerancia, deseo irrefrenable de consumo a pesar del daño, así como el abandono de actividades personales, familiares y sociales diferentes de las relacionadas con la obtención y consumo de la sustancia. Más adelante incidiremos de nuevo en estos aspectos.

Debemos conocer los efectos que acompañan al tratamiento con opioides, realizando un seguimiento continuado de los tratamientos prescritos, para poder identificar los efectos asociados y tratarlos:

- **Depresión respiratoria y sobredosis accidental:**

La depresión respiratoria es dosis dependiente y el riesgo aumenta en pacientes geriátricos, en pacientes con patología respiratoria, hepática y renal, en alcohólicos y fundamentalmente en los que utilizan dosis elevadas y polifarmacia <sup>(36-39)</sup>. La administración simultánea de otros depresores del SNC favorece la sedación y depresión respiratoria. La sobredosis accidental y la muerte son directamente proporcionales a la dosis prescrita, con incremento significativo en dosis equivalentes de morfina (DEM) superiores a 100 mg. El mayor riesgo se produce con el uso simultáneo de benzodiazepinas y antidepresivos <sup>(40,41)</sup>. La FDA en 2016 publica una alarma para evitar la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas <sup>(42)</sup>. También se ha relacionado el incremento de mortalidad, con la utilización concomitante de gabapentina o pregabalina <sup>(43-45)</sup>. El CDC reportó en 2009, 500 mil visitas a los servicios de urgencia por mal uso de opioides <sup>(17)</sup>.

A nivel respiratorio, los opioides se relacionan con desórdenes del sueño: apnea central del sueño, respiración atáxica, hipoxemia y retención de CO<sub>2</sub> con la utilización prolongada (6 meses) y puede favorecer el desarrollo de infecciones respiratorias <sup>(46-51)</sup>. Se requieren más estudios para establecer la morbimortalidad relacionada con los desórdenes respiratorios relacionados con el sueño.

- **Síndrome de disfunción intestinal:**

El estreñimiento es un efecto adversos frecuente (50-60%) que se asocia

al tratamiento crónico por efecto sobre los receptores mu y kappa en el tracto gastrointestinal <sup>(52)</sup>. Acompaña al tratamiento con opioides y no se crea tolerancia. Limita su uso y es causa de interrupción del tratamiento. En casos graves, puede producir obstrucción intestinal que precise ingreso. La utilización de laxantes tiene escasa eficacia. Los fármacos dirigidos a antagonizar la acción opioide en el tubo digestivo (antagonistas mu) como metilnaltrexona, naloxona, almivopan, o naloxegol (polímero conjugado de naloxona), han mostrado efectividad frente a placebo en la constipación inducida por opioides <sup>(53)</sup>.

La náusea y vómito también suelen presentarse inicialmente, pero suelen desaparecer con el uso continuado, se producen por la estimulación de quimiorreceptores del aparato vestibular y del tracto gastrointestinal. Kalso <sup>(22)</sup> reporta, que aproximadamente un 80% de pacientes en tratamiento con opioides experimentan al menos un efecto adverso y que de estos el 32% presentan náuseas y un 15% vómitos.

- **Cardiovascular:**

Posee un efecto cardioprotector o de preconditionamiento isquémico en pacientes coronarios, pero se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (mayores índices de IAM y de revascularización) en pacientes en tratamiento con opioides frente a la población general <sup>(55)</sup>. Requiere estudios para poder establecer su incidencia.

Metadona es el opioide que muestra en los estudios epidemiológicos, mayor mortalidad por su efecto de prolongación del intervalo QTc, efecto que no sería equiparable al producido por otros opioides <sup>(56)</sup>.

- **Endocrinos:**

Impacto sobre el sistema endocrino masculino y femenino por interacción en el eje hipotálamo-hipofisis-suprarenal que se traduce en efectos sobre hormona de crecimiento, prolactina, TSH, ACTH y LH (57,58). La terapia prolongada con opioides induce hiperfunción hipotálamo-hipofisis-suprarenal y disminución en la liberación de hormona liberadora de gonadotropinas o hipogonadismo hipogonadotrófico que se manifiesta en ambos sexos:

- **Hombres:** La deficiencia androgénica con disminución en los niveles

de testosterona, se traduce en disfunción sexual, infertilidad, fatiga, incrementa el riesgo de síndrome metabólico y resistencia a la insulina, osteopenia, trastornos dentales, depresión, anemia.

- **Mujeres:** La disminución de LH y FSH, disminuye los niveles circulares de estrógenos e incrementa la prolactina produciendo mayor osteoporosis, oligomenorrea y galactorrea con disminución de la libido, alteraciones menstruales, alteraciones de la ovulación, deficiencia androgénica (fatiga, depresión, anemia, osteopenia), trastornos dentales.

La endocrinopatía opioide parece ser común, pero muchos pacientes no informan de sus síntomas, lo que hace que este efecto adverso pase desapercibido y sin monitorización clínica, está descrito en pacientes que toman crónicamente el equivalente de  $\geq 100$  mg de morfina al día. De hecho, diagnosticar el hipogonadismo como relacionado con los opioides puede verse dificultado por otras influencias sobre la función endocrina, como la fisiopatología del dolor, las comorbilidades, otras terapias farmacológicas y la edad del paciente. Las opciones de manejo para la endocrinopatía por opioides incluyen la interrupción de la terapia con opioides, la reducción de la dosis, el cambio a un opioide diferente y la suplementación hormonal. Debería evaluarse la función del sistema endocrino en tratamientos prolongados con opioides (testosterona, estrógenos, progesterona, LH, FSH, DHEA, estradiol...).

- **Sistema inmune:**

Morfina y fentanilo tienen efectos inmunosupresores intrínsecos, al actuar sobre receptores mu de las células inmunológicas<sup>(59)</sup>. Además, los opioides modulan indirectamente la función inmune a través de la liberación de glucocorticoides por el eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal y por liberación de noradrenalina por el sistema nervioso simpático. Se ha estudiado en pacientes en programa de dependencia con metadona y buprenorfina<sup>(60)</sup>. La naloxona, puede inhibir este efecto inmunosupresor. También se ha visto que la morfina promueve la angiogénesis y que podría contribuir al crecimiento tumoral<sup>(61)</sup>. Se ha planteado como hipótesis, que dosis elevadas de opioides en el perioperatorio podrían influir en la progresión de la enfermedad tumoral y algunos estudios retrospectivos, sugieren peores resultados en neoplasias, fundamentalmente de mama y colorectal<sup>(62-65)</sup>. Prospectivamente, no se ha demostrado un



efecto significativo en la progresión del cáncer de mama <sup>(66)</sup>. La correlación de todos estos hallazgos no queda actualmente establecida en la clínica.

- **Efectos en SNC:**

Producen inicialmente euforia y sedación que obligan a un inicio lento. Pueden producir neurotoxicidad que se caracteriza por la triada de mioclonias/convulsiones, hiperalgesia y delirio. Los efectos depresores pueden exagerarse y prolongarse con el uso simultáneo de fenotiazinas, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y antidepresivos <sup>(67)</sup>. Presenta una mayor incidencia en población geriátrica con insuficiencia renal y deshidratación, se relaciona con acumulo de metabolitos neurotóxicos. La hidratación y rotación a otro opioide, puede mejorar la sintomatología. Los mareos y la sedación pueden motivar caídas y facturas.

- **Abuso y mal uso de opioides. Conductas aberrantes:**

Es el principal problema, en la crisis provocada por los opioides en Estados Unidos y Canada.

Los pacientes con abuso de opioides, tienen una mayor prevalencia de depresión, ansiedad y trastornos bipolares. Baldacchino <sup>(68)</sup>, en una revisión sistemática sobre los efectos neuropsicológicos, observa que la exposición crónica a opioides está asociada con déficits en una variedad de dominios neuropsicológicos diferentes y encuentra una mayor alteración en la memoria de trabajo verbal, la impulsividad cognitiva (toma de riesgos) y la flexibilidad cognitiva (fluidez verbal). La magnitud del efecto en estos dominios cognitivos fue media según los criterios de referencia de Cohen.

En las conductas aberrantes <sup>(64)</sup> influyen: factores sociodemográficos (mayor en jóvenes que en la edad avanzada, en mujeres se relaciona con problemas emocionales y afectivos, y en hombres con conductas problemáticas o ilegales, pero en ambos casos con antecedentes de consumo de tóxicos y sustancias ilegales), percepción del dolor, comorbilidad psicopatológica, antecedentes de trastornos por uso de sustancias de abuso (alcohol, cannabis, cocaína, benzodiacepinas), factores genéticos y factores relacionados con las características farmacológicas de

los opioides.

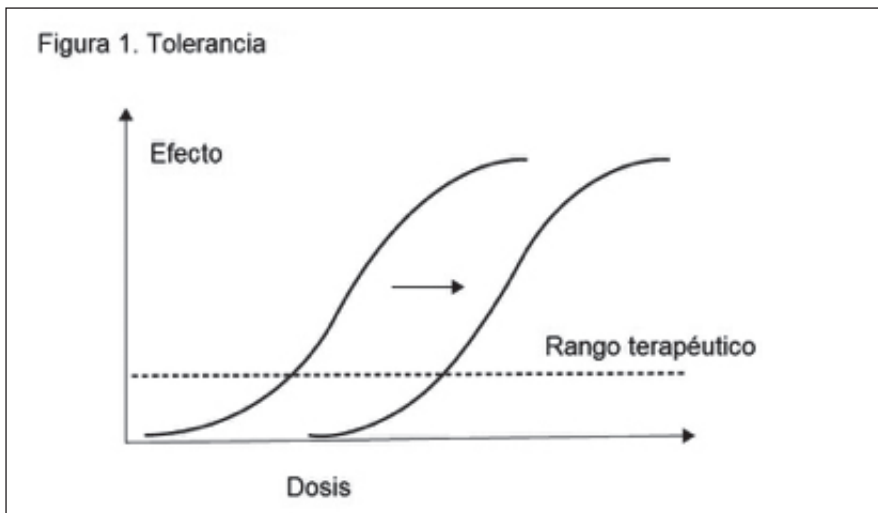
Para detectar pacientes con riesgo de desarrollar abuso y mal uso de opioides, la principal herramienta es la historia clínica y el seguimiento estricto para establecer posibles conductas aberrantes (escaladas de dosis, incumplimiento terapéutico, peticiones frecuentes de renovación de prescripciones, resistencia a los cambios de opioide o rotación de opioide, acaparamiento de fármaco o utilización de diversas “rutas médicas” para conseguir la prescripción), o la preocupación del entorno del paciente por conductas inadecuadas o episodios de sobredosis, entre otros.

Llegados a este punto, es importante conocer las diferencias en conceptos fundamentales que pueden asociarse al tratamiento como **adicción, dependencia, tolerancia, e hiperalgesia opioide**, para poderlas identificar precozmente y establecer un tratamiento con opioides eficaz y seguro:

- **Adicción.** La adicción es un trastorno neurobiológico crónico que conlleva un uso aberrante del opioide y un comportamiento social inadaptado que implica pérdida de autocontrol y que conduce a un uso compulsivo y en ocasiones autodestructivo. Este aspecto se desarrolla en un capítulo aparte en este manual.
- **Dependencia.** El término dependencia física describe las alteraciones en la respuesta fisiológica, ante un consumo crónico, producidas por la adaptación entre opioide y receptor y se caracteriza por la aparición de abstinencia tras su retirada o abandono y se revierte total o parcialmente al reintroducir el fármaco.

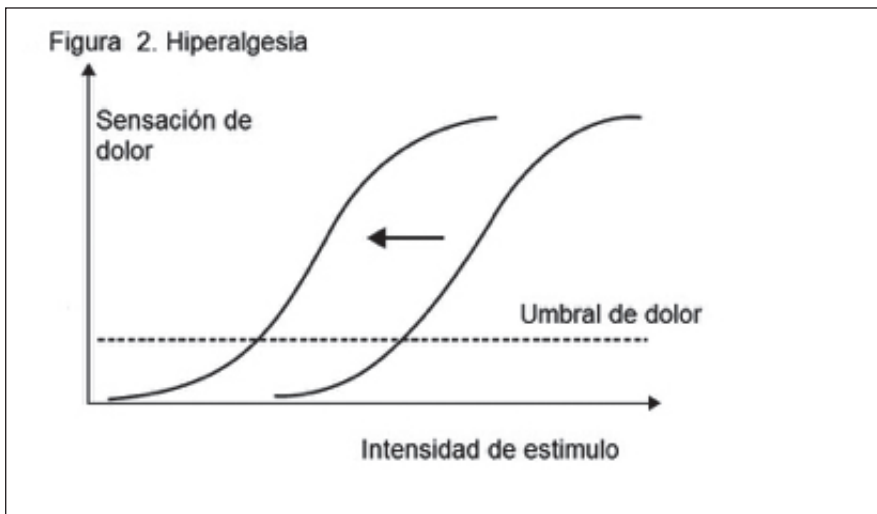
El síndrome de privación opioide se caracteriza por signos y síntomas debidos a la hiperactividad tanto del sistema simpático como parasimpático, mediados por el plexo mientérico y los núcleos vagal e hipotalámicos cerebrales. Se caracteriza por hipertensión, taquicardia, diaforesis, diarrea, temblores, mioclonias, y trastornos del comportamiento como sacudidas de extremidades y movimientos de giro corporales. El inicio de la sintomatología es variable y depende del tipo de opioide, entre 2-6 h para fentanilo y 6-18h para morfina. La metadona la presenta de forma más tardía (3-21 días)

- **Tolerancia.** La tolerancia opioide se produce por un mecanismo de adaptación farmacológica predecible, cuya principal consecuencia es que implica un aumento de la dosis requerida para conseguir el mismo efecto analgésico. Este efecto se desarrolla para la analgesia, la euforia, la sedación, las náuseas y la depresión respiratoria, pero no para la miosis y el estreñimiento. Consiste en un desplazamiento hacia la derecha de la curva dosis-respuesta, debida a una pérdida progresiva de actividad sobre el receptor por una exposición prolongada al agonista (Figura 1). Está en relación con el tiempo de exposición y la dosis requerida de opioide y con la cinética de asociación-disociación del receptor. Puede ser cruzada con otros opioides.



Tolerancia y dependencia trabajan juntas y son adaptaciones al uso continuado que pueden provocar una escalada de dosis continuada y peligrosa. La tolerancia (psicológica y/o farmacológica) puede provocar “síntomas de abstinencia” y empeoramiento de dolor que motive incremento de dosis. El aumento de dosis restaura la eficacia pero puede llevar a una escalada de dosis múltiples que conduce a un estado de “analgesia insuficiente”. La necesidad continuada de incrementar dosis, obliga a descartar otras causas como por ejemplo un progreso de la enfermedad de base o a un ajuste insuficiente del opioide basal y debe diferenciarse de la hiperalgesia opioide.

• **Hiperalgnesia opioide.** Es una desviación hacia la izquierda de la curva dosis-respuesta, de modo que se percibe mayor intensidad del estímulo doloroso (Figura 2). Puede deberse a una sensibilización del sistema nervioso por lesión tisular y nerviosa (hiperalgnesia nociceptiva) o a fármacos (hiperalgnesia farmacológica). Puede aparecer precozmente, incluso en casos con corta exposición al fármaco. La hiperalgnesia puede presentarse precozmente, por ejemplo en el dolor agudo postoperatorio, y comportar un mayor dolor postoperatorio con disconfort, que puede propiciar el desarrollo posterior de dolor crónico postquirúrgico. Se ha relacionado también con el síndrome de dolor regional complejo (SDRC).



Los opioides actúan modulando y activando los sistemas inhibitorios y facilitadores de las vías del dolor. Los fenómenos de tolerancia e hiperalgnesia se relacionan con predominio de los mecanismos pronociceptivos. Entre estos mecanismos se encuentran la disociación aguda de la unión opioide-receptor de la proteína G que conduce a una desensibilización e internalización de los receptores con una regulación al alza de la vía mediada por la adenilciclasa que provoca un aumento de neurotransmisores excitatorios presinápticos, la facilitación de las vías descendentes en las neuronas del asta posterior, la apoptosis celular de las neuronas del asta posterior y la liberación de péptidos con propiedades antagonistas opioides. Es mayor cuanto más rápida es la acción del opioide y menor su semivida (fentanilos de liberación ultrarrápida y remifentanilo).

Los agonistas kappa tienen menor actividad pronociceptiva que los mu. Entre las opciones de tratamiento para prevenir la hiperalgesia opioide, utilizadas fundamentalmente en el postoperatorio, está el empleo de ketamina por su acción antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA). También son útiles la clonidina (agonista alfa 2), los inhibidores de la ciclooxigenasa y la rotación de opioides. Serían opioides útiles en este sentido, la metadona y la buprenorfina-naloxona, ambos utilizados en el programa de pacientes con drogodependencia.

Independientemente de la hiperalgesia opioide, la rotación de opioides o sustitución de un opioide por otro, es una estrategia útil para conseguir un equilibrio adecuado entre la analgesia y la toxicidad y está también indicada en casos de mala respuesta a un opioide determinado en términos de analgesia y/o funcionalidad, en casos de necesidad de dosis muy elevadas de opioide o cuando se producen efectos adversos importantes <sup>(70)</sup>.

## **Posibles indicaciones y contraindicaciones de los opioides a largo plazo en dcno. Recomendaciones**

Hauser et al. <sup>(71)</sup> en una revisión de la evidencia científica de guías de tratamiento con opioides en DCNO en distintos procesos e intervalos de tiempo, valoran posibles indicaciones y contraindicaciones. En esta revisión, los opioides son una opción de tratamiento a corto (4 a 12 semanas), intermedio (13 a 25 semanas) y a largo plazo ( $\geq 26$  semanas) en la osteoartritis crónica, la polineuropatía diabética, la neuralgia postherpética y el dolor lumbar. Las contraindicaciones son cefaleas primarias, así como síndromes somáticos funcionales y trastornos mentales con el dolor como síntoma principal. Tramadol solo o en asociación debería utilizarse durante un tiempo no superior a 4-12 semanas en la fibromialgia y no deberían utilizarse opioides durante más de cuatro semanas en la pancreatitis crónica. Para todas las demás presentaciones clínicas, una terapia a corto y largo plazo con analgésicos que contienen opioides debe evaluarse de forma individual.

Tramadol y tapentadol por su doble mecanismo de acción, con inhibición de la recaptación de noradrenalina y de serotonina asociado a su efecto sobre receptores opioides, se les ha considerado fármacos con posible eficacia en dolor crónico con importante componente de sensi-

bilización central. En este sentido podrían considerarse fármacos de 2ª o 3ª línea en pacientes con fibromialgia que no han respondido a otros tratamientos, sin embargo el riesgo es elevado y deben ser limitados en el tiempo ya que esta eficacia no queda demostrada y no parece ser superior a la de los AINE y/o antidepresivos <sup>(36)</sup>. Una revisión de la Cochrane <sup>(73)</sup> que compara placebo, oxicodona y tapentadol en dolor musculoesquelético (osteoartritis de cadera y dolor lumbar) observan una reducción de intensidad de dolor pero no queda establecida una eficacia significativa en los resultados.

Un nuevo metaanálisis publicado en 2018 (96 ensayos randomizados en 26.200 pacientes con DCNO) <sup>(73)</sup>, encuentra en 42 ensayos de alta calidad que comparan opioides con placebo, que la utilización de opioides se asocia a escasa reducción del dolor (-0,69 cm en una escala de 10) con escasa mejoría funcional medida mediante SF-36 PCS (media de 2,8 puntos en una escala de 100), con un aumento significativo de vómitos (riesgo relativo de 3,44, 95% CI). Los opioides presentan un beneficio similar a los analgésicos no opioides con una evidencia baja-moderada, por lo que recomienda nuevamente cautela en la decisión de inicio de tratamiento con opioides.

Las indicaciones por tanto, deben ser valoradas individualmente, la mayoría de patologías en las que rutinariamente se indican, como es el caso de la lumbalgia o las cefaleas crónicas son poco respondedoras, pero pueden serlo patologías más limitantes como la artritis reumatoidea en fase de actividad <sup>(74)</sup>.

**Más que patologías concretas, debemos establecer una selección adecuada de pacientes, y plantear cuestiones que nos ayuden en el seguimiento a determinar si el tratamiento puede ser ÚTIL, EFICAZ, NECESARIO o NOCIVO.**

## **Selección de pacientes y seguimiento**

Los riesgos asociados al uso de opioides deben estratificarse de forma individualizada. Un plan de tratamiento eficaz y seguro con opioides, empieza con una selección adecuada de los pacientes. Existen cuestionarios de ayuda en la toma de decisiones pero la herramienta más útil es

la entrevista clínica dirigida a identificar antecedentes previos de uso de sustancias de abuso (opioides, alcohol, benzodicepinas, cocaína, cannabis y otras drogas) tanto a escala personal como familiar. El consumo de alcohol, drogas y también la polimedicación sugieren riesgo de conductas inapropiadas y, aunque no queden bien establecidas qué conductas predicen adicción, deben alertar al clínico del riesgo <sup>(69, 75,76)</sup>. En estos pacientes no están contraindicados los opioides, pero debe realizarse un control más estricto con monitorización periódica y educación, prescripciones de corta duración con titulación cuidadosa de dosis y detección precoz de signos de mal uso, contratos terapéuticos que incluyan controles de orina, evitar prescripciones por diferentes médicos y contemplar la opción de la derivación a especialistas (unidades de dolor y adicción o toxicomanías).

Como se describe en el próximo capítulo, hay cuestionarios de cribado para identificar pacientes con conductas de uso abusivo de opioides que pueden ser de ayuda para completar la entrevista clínica: COMM (Current Opioid Misuse Measure), ORT (Opioid Risk Tool), SOAPP (Screening and Opioids Assessment for Patients with Pain), Lista de conductas adictivas o ABC (Addiction Behaviors Checklist) <sup>(77-81)</sup>. La entrevista realizada por el clínico y el cuestionario SOAPP en su forma extensa, validado para la población hispana, son los métodos más efectivos para predecir qué pacientes pueden desarrollar conductas de uso abusivo de opioides <sup>(82)</sup>.

Independiente de este cribado de posibles conductas abusivas, existen factores de riesgo de sobredosis al inicio del tratamiento, que dependen tanto del paciente como del prescriptor:

- ✓ Propios del paciente: Edad avanzada, consumo habitual de benzodicepinas y alcohol, insuficiencia renal o hepática, EPOC, obesidad, SHAS, deterioro cognitivo.
- ✓ Propios del prescriptor: evaluación incompleta, ajuste rápido de dosis, combinaciones de opioides y sedantes, fallos en la monitorización de dosis o información insuficiente (paciente y familia).

En todo momento, debemos replantear cuestiones que nos permitan determinar si el tratamiento es ÚTIL, EFICAZ, NECESARIO o NOCIVO:

- Adecuación: ¿Está justificado o es adecuado el tratamiento para esta patología?
- Necesidad: ¿Es necesario y la causa que lo motiva está resuelta?
- Eficacia: ¿Se han establecido unos objetivos realistas?, ¿Esos objetivos, consensuados con el paciente, se están cumpliendo?
- Seguridad: ¿Han aparecido efectos adversos intolerables? ¿Puede haber desarrollado una hiperalgesia o existen signos de alerta tempranos de sobredosis?
- Autonomía: Una vez informado correctamente del balance riesgos/beneficios, ¿El paciente desea iniciar (o continuar) con el tratamiento?

## Uso racional de opioides

**Solo deberíamos iniciar el tratamiento con opioides en DCNO cuando han fracasado otras terapias de menor riesgo, cuando el dolor es intenso y afecta claramente la actividad diaria o la calidad de vida, cuando los beneficios superan los riesgos y cuando se ha valorado conjuntamente con el paciente, riesgos, beneficios y alternativas al tratamiento con opioides.**

Se han creado numerosas guías de práctica clínica con la idea de ayudar a una mejor prescripción. Las guías publicadas recientemente que abordan de forma más completa el problema son las del CDC (Center for Diseases Control and Prevention) “Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain” (EEUU, 2016) <sup>(83)</sup>, la CMAJ (Canadian Medical Association Journal) “Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain” (Canada 2017) <sup>(84)</sup> y a nivel nacional la “Guía de Consenso para el buen uso de analgésicos opioides” elaborada por Socidrogalcohol, junto con la SEMfyc (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, la FAECAP (Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria) y la SECPAL (Sociedad Española de Cuidados Paliativos) financiada por el Ministerio de Sanidad ( España 2017). En 2017 se ha establecido también en Cataluña un documento de consenso “Consens català de dolor crònic no oncològic” elaborado por la SCD



(Societat Catalana de Dolor) i la CAMFiC (Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària) <sup>(86)</sup>. Son recomendaciones que ayudan en la titulación y seguimiento de la prescripción, y que resaltamos a continuación los aspectos más significativos y de ayuda en un ***USO RACIONAL DE OPIOIDES***:

- ✓ Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica posteriormente, deben establecerse objetivos, beneficios y riesgos de forma realista con el paciente. Todos los agentes implicados, profesionales y pacientes o sus cuidadores, deben garantizar un uso seguro de estos medicamentos, incidiendo especialmente en la formación y participación de los pacientes y cuidadores en la manera de utilizarlos. Los pacientes con riesgo de depresión respiratoria o con comorbilidad asociada, deben seguirse de forma más estrecha, pero no debemos discontinuar el seguimiento periódico de todas las titulaciones iniciadas y conocer dosis, frecuencia y resultado del tratamiento que prescribimos. Además, en la monitorización individualizada, debe considerarse la prescripción de opioides, sólo si los beneficios esperados tanto en alivio de dolor (por ejemplo, alivio del dolor de un 30 a 50%) como en la funcionalidad superan a los posibles riesgos y deben poder ser retirados bajo control en los casos en que no se produzca esta efectividad.
- ✓ No hay un opioide superior a otro y a dosis equianalgésicas la mayoría de opioides producen una analgesia similar. El fármaco prototipo es la morfina y en general, los agonistas puros son los más utilizados en el tratamiento del dolor debido a que no presentan dosis techo, pero no hay evidencia, incluyendo a la morfina, de que un opioide en particular sea superior a otro en términos de eficacia analgésica. La selección del opioide debe individualizarse en función de la experiencia del prescriptor, el estado de salud, la intensidad de dolor y experiencias previas en el tratamiento con opioides, entre otros.
- ✓ En el DCNO, la vía oral es la de elección, y la morfina oral, se considera el opioide de elección por su experiencia en el uso y su bajo coste económico. En el ajuste de dosis, se utilizarán las formulaciones de liberación inmediata (menor riesgo de sobredosis) y una vez establecida la dosis mínima eficaz, se pasará a las formulaciones de liberación prolongada (menor riesgo de adicción). Incidiremos de nuevo en este aspecto más adelante.

- ✓ Los opioides siempre deben pautarse a dosis fija, nunca a demanda. La dosis mínima eficaz debe ajustarse en función de la respuesta del paciente y deben ser retirados bajo control en los casos en que no se comprueba su efectividad.
- ✓ El escoger a un opioide en particular se debería basar en factores farmacocinéticos como vía de administración, duración de acción (vida media) o metabolismo (incluye la respuesta individual determinada por factores genéticos) y el desarrollo de efectos adversos. La morfina se considera el patrón a la hora de considerar la potencia comparada entre distintos opioides (DEM o Dosis Equivalente de Morfina), sin embargo las dosis equivalentes son variables y requieren monitorización y evaluación individual.
- ✓ El ajuste de dosis se hará siempre de forma individualizada, lenta y progresiva hasta conseguir la dosis mínima eficaz. La analgesia es dosis-dependiente y la respuesta a los agonistas no tiene efecto techo. La aparición de efectos indeseables es el factor que limita el incremento de dosis. Los analgésicos opioides poseen un índice terapéutico relativamente pequeño, por lo que para obtener un ligero incremento en la analgesia se puede producir con cierta facilidad depresión respiratoria. Se ha de advertir al paciente y a su entorno que puede tardar días en notar eficacia analgésica y que si no observa esta efectividad con las dosis que utilizaremos, no se debe escalar el tratamiento progresivamente, y que se deberán replantear otras opciones (derivación a otro nivel asistencial o a una unidad de dolor).
- ✓ Se recomienda iniciar la titulación con un opioide de liberación rápida por vía oral (morfina u oxicodona por ejemplo) a dosis bajas (DEM de 5 mg cada 4 h), ya que hay un menor riesgo de sobredosis. No deben utilizarse los nuevos opioides de acción ultrarrápida (diversas fórmulas galénicas de fentanilo) ya que estos fármacos solo tienen indicación en el dolor irruptivo oncológico como medicación de rescate y deben siempre acompañar a un opioide de base. Además, se asocian a riesgo de desarrollar conductas adictivas. Existe la opción de utilizar las formas retardadas de morfina a dosis baja (5 mg cada 12h) y aumentar progresivamente la dosis de 5 en 5. Los incrementos de dosis deben ser siempre lentos y se recomienda no superar en más de un 25-50% de la dosis total diaria previa.

- ✓ Al inicio del tratamiento hay que dejar siempre una ventana terapéutica para los posibles ajustes de dosis con el uso de medicación de rescate si fuese necesario. Puede utilizarse dosis de rescate por vía oral, de 10 mg de morfina de liberación inmediata. Los rescates no deberían superar un máximo de 2-3 veces al día, y en estos casos debe reconsiderarse incrementar la dosis de base.
- ✓ Cuando se logra un buen control del dolor con una dosis estable de opioide de liberación rápida, se recomienda pasar a una formulación de liberación prolongada, para mejorar el cumplimiento del tratamiento (calcular dosis morfina rápida utilizada en 24 horas/2 = dosis de morfina retardada cada 12 h). Las formulaciones retardadas presentan menor potencial adictivo.
- ✓ La titulación con fentanilo transdérmico, no debería ser práctica habitual.
- ✓ Debe evitarse la prescripción concomitante de opioides mayores y menores. También hay que evitar el uso de buprenorfina con otros opioides ya que por su efecto agonista parcial, puede provocar un síndrome de abstinencia y un consiguiente incremento de dolor. Buprenorfina asociada a naloxona, metadona o naltrexona, se utilizan en programa de mantenimiento de adicciones.
- ✓ En caso de aparecer efectos adversos no deberíamos plantearnos de entrada, el cambio a otro opioide o rotación, no es prudente realizarlo en esta fase de titulación. Hay que explicar al paciente la dificultad que comporta la fase de titulación, ya que no hemos establecido la utilidad del opioide, y por tanto, no conocemos la dosis eficaz. Debemos esperar un periodo adecuado, dado que la variabilidad entre pacientes y la dificultad de establecer dosis equianalgésicas puede conllevar problemas de seguridad o eficacia con fases de infradosificación o sobredosificación del nuevo opioide. En estos casos debemos informar de la necesidad de no progresar en la titulación hasta que se produzca la tolerabilidad inicial, con una escalada más lenta.
- ✓ Deben reevaluarse los beneficios y riesgos, entre 1 y 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento y posteriormente, cada tres meses valorando: Analgesia, Actividad, efectos Adversos y conductas de

uso Abusivo (regla nemotécnica de las 4 A). Si en el seguimiento no se demuestra estos beneficios, se debe disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento gradualmente. Debe mantenerse el tratamiento con las dosis mínimas efectivas, evitando administrar dosis superiores a 90 miligramos de morfina equivalente por día (MED). Hay que evitar la prescripción concomitante de opioides y de benzodiazepinas en la medida de lo posible.

- ✓ La dosis mínima eficaz debe ajustarse en función de la respuesta del paciente. Además, dado que los estudios publicados en DCNO no evalúan periodos superiores al año de seguimiento, en los pacientes que llevan más de dos años de tratamiento con opioides debería realizarse una reevaluación completa de los resultados, ya que el seguimiento puede ser inadecuado o las dosis utilizadas demasiado elevadas.
- ✓ Debemos contemplar siempre en DCNO, aspectos preocupantes con el uso de opioides referentes a **dosis, tolerancia y seguridad**. Solo hay estudios de eficacia a corto plazo, y cuando se prolongan los tratamientos, las dosis suelen ser elevadas y sus efectos adversos graves. El riesgo de muerte aumenta en pacientes que utilizan dosis elevadas y polifarmacia (benzodiazepinas, antidepresivos, antiepilépticos). Los opioides tienen efectos antidepresivos, ansiolíticos, euforizantes, para los que también se puede desarrollar tolerancia, riesgo de abuso, dependencia, hiperalgesia o neurotoxicidad. No se recomienda la utilización de meperidina o petidina por riesgo de neurotoxicidad (metabolitos neurotóxicos). Fentanilo, tapentadol y tramadol, pueden producir un síndrome serotoninérgico cuando se asocian a antidepresivos del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), combinación muy frecuente en la práctica clínica.

La tabla 1 resume estas recomendaciones.

**Tabla 1**

Los objetivos del tratamiento no deben ser solo aliviar el dolor. Se debe aliviar el dolor, mantener la funcionalidad física y mental, y mejorar la calidad de vida.
Se recomienda seguir la escalera analgésica de la OMS, incluyendo desde el inicio medidas no farmacológicas e iniciar con fármacos no opioides. <ul style="list-style-type: none"><li>• Dolor nociceptivo: de elección se han de utilizar las medidas no farmacológicas, paracetamol y/o AINE. Introducir tramadol en segunda línea y los opioides mayores en tercera línea.</li><li>• Dolor neuropático: de elección se ha de utilizar amitriptilina, gabapentina y, en caso de fracaso, pregabalina y/o duloxetina. Como tercera línea de tratamiento, se deben utilizar opioides débiles (tramadol) y, cuando estos no sean eficaces, opioides mayores.</li></ul>
Los opioides no son fármacos de elección en el DCNO y su uso sigue siendo controvertido. En general pueden ser eficaces a corto plazo en el dolor nociceptivo y solo parcialmente eficaces en el dolor neuropático. A medio y largo plazo (> 1 año) no hay datos claros de eficacia y seguridad. Solo deben emplearse, al menos, en dolor moderado.
Antes de iniciar el tratamiento con opioides, el médico y el paciente deben conocer los efectos secundarios, incluidos la hiperalgesia, la tolerancia, la abstinencia y el riesgo de abuso y adicción.
Cuanto más joven sea el paciente y el dolor más crónico y complejo, menos indicados están los opioides.
El ajuste de los opioides debe ser individualizado, lento y progresivo hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. La mayoría de los pacientes necesitan dosis inferiores a los 200 mg de dosis equivalente de morfina (DEM). La dosis habitual y más segura debe ser $\leq 60$ mg DEM para el dolor nociceptivo y $\leq 90$ DEM para el dolor neuropático. A dosis $> 100$ mg DEM la mortalidad se dobla y a $> 200$ mg DEM se triplica.
Es fundamental una revisión periódica (al menos trimestral si está estabilizado) y continuada de los pacientes para valorar la eficacia y seguridad. Si no se obtiene una respuesta adecuada con un opioide es mejor realizar rotación a otro de distinto grupo y evitar una escalada de dosis.
El fentanilo transdérmico debe utilizarse solo en los casos en que no se pueda usar la vía oral. Evitar el uso de buprenorfina (agonista parcial) juntamente con otros opioides porque puede precipitar un síndrome de abstinencia.
La utilización de opioides potentes, de liberación muy rápida y duración corta, distintas fórmulas galénicas de fentanilos ultrarrápidos, no está indicada en el DCNO por el peligro de tolerancia, escalada de dosis y adicción.
Se debe evitar la prescripción conjunta de opioides y benzodicepinas, antidepresivos sedantes y neurolépticos, sobre todo en ancianos.

## **Cuándo interrumpir el tratamiento con opioides**

- Si el paciente lo solicita
- Si la causa que provocaba el dolor se resuelve o se logran los objetivos terapéuticos mediante otras vías
- Si no se consiguen los objetivos consensuados con el paciente. El dolor persiste y/o hay una disminución importante de la funcionalidad.
- Si aparecen efectos adversos intolerables
- Si hay signos de alerta temprana de adicción. Alto riesgo en pacientes con más de 6 meses de tratamiento con dosis mayores o iguales a 90 mg DEM día.

La retirada de opioides debe realizarse de forma lenta y progresiva, maximizando el tratamiento del dolor con tratamientos con fármacos no opioides y terapias no farmacológicas. Se aconseja iniciar con reducciones de aproximadamente un 10% de la dosis que realiza en el momento de iniciar la desescalada, cada 1-2 semanas, o un 25% cada 3-4 semanas. Cuando se alcanza un tercio de la dosis inicial, la reducción debe ser más lenta y cuanto mayor es el tiempo de tratamiento, más lenta debe ser la retirada.

En caso de requerir dosis >120 mg DEM debe contemplarse la derivación a unidad de dolor, y también en aquellos casos de dolor intenso de difícil control como el dolor neuropático que no se controla con fármacos de 1ª y 2ª línea.

Debe valorarse también la derivación a una unidad de conductas adictivas, cuando existe un consumo activo de alcohol u drogas, antecedentes de abuso de otros fármacos de prescripción, tras un episodio de sobredosis con opioides o cuando se identifican la presencia de conductas aberrantes y signos o síntoma de abuso o adicción a opioides.

En caso de observar comorbilidad psiquiátrica, sintomatología ansioso-depresiva secundaria a dolor crónico, elevado componente emocional y dificultad en afrontar y aceptar el dolor con utilización de estrategias desadaptativas se debe plantear también la derivación a salud mental.

## Conclusiones

- Los opioides fuertes pueden ser eficaces en DCNO, pero deben combinarse con estrategias multimodales y no son los fármacos de primera opción.
- Los médicos deben considerar la posibilidad de iniciar el tratamiento con opioides sólo después de una evaluación cuidadosa de las condiciones médicas del paciente, confirmación de diagnóstico y evaluación de la relación beneficio-riesgo, y de informar al paciente sobre los riesgos de los medicamentos recetados.
- Se debe hacer siempre un seguimiento de la eficacia del tratamiento con opioides, idealmente entre 1 y 4 semanas en iniciar el tratamiento y, posteriormente, cada tres meses.
- Al iniciar un tratamiento con opioides en DCNO deben plantearse unas expectativas realistas (por ejemplo, alivio del dolor de un 30 a 50%), no efectuar escaladas de dosis sin un seguimiento estricto y no superar el equivalente a 90 miligramos de morfina al día. En caso de ineficacia del tratamiento, se establecerá un plan progresivo de retirada.
- Se deben considerar los factores de riesgo para el desarrollo de conductas de uso abusivo y de mal uso antes de iniciar un tratamiento con opioides.
- La historia clínica es el método más eficaz para el cribado de conductas de uso abusivo de opioides. Hay cuestionarios para completar el cribado.
- Nos deben alertar de mal uso: conductas con escaladas de dosis e incumplimientos terapéuticos, peticiones frecuentes de renovación de prescripciones y de quejas demandando una prescripción más alta, resistencia a los cambios de opioide (rotación opioide), acaparamiento de dosis sin motivo o utilización de diversas “rutas médicas” para obtener la prescripción, preocupación de los familiares ante conductas inadecuadas, episodios de sobredosis, etc.
- Los pacientes que tienen más riesgo de desarrollar conductas de uso

abusivo no deben ser excluidos de ser tratados, pero requieren una vigilancia estrecha con visitas frecuentes, menos unidades por prescripción, derivación a especialistas con experiencia en el tema y establecimiento de «contratos terapéuticos» en el que se indiquen los riesgos y beneficios de la terapia con analgésicos opioides.

- La prescripción de fentanilo de acción ultrarrápida debe realizarse en dolor irruptivo en pacientes con dolor oncológico controlado con un opioide de base. El tratamiento analgésico con opioides no debe basarse en la utilización de fentanilo de acción ultrarrápida como único opioide. No está contemplada la indicación de estos fármacos en dolor no oncológico y por tanto debe evitarse su prescripción, y en caso de realizarse debe contemplarse como un uso compasivo haciendo constar el riesgo de adicción.

### **Puntos clave a recordar**

- ✓ Los analgésicos opioides tienen beneficios indudables, pero también son responsables de numerosos efectos adversos prevenibles, por lo que es necesario implementar prácticas seguras para minimizarlos y evitar daños innecesarios a los pacientes. Los agentes implicados, profesionales y pacientes o sus cuidadores deben garantizar un uso seguro de estos medicamentos incidiendo especialmente en la formación y participación de los pacientes y cuidadores en la manera de utilizarlos.
- ✓ El ajuste de dosis se hará siempre de forma individualizada, lenta y progresiva hasta conseguir la dosis mínima eficaz. Los opioides siempre deben pautarse a dosis fija, nunca a demanda.
- ✓ No existe evidencia científica de calidad sobre el buen funcionamiento de los analgésicos opioides a dosis altas para el tratamiento del DCNO.
- ✓ No hay justificación basada en la evidencia para el uso de dosis de 120 mg DEM al día o superiores, aunque estas dosis se usan a menudo en la práctica clínica.



- ✓ El uso a medio /largo plazo de analgésicos opioides para el tratamiento del DCNO se asocia a una serie de efectos adversos (78%) que pueden ser graves en un 7.5%.
- ✓ Antes de considerar el uso a largo plazo, se debería demostrar claramente un beneficio que fuera clínicamente relevante.

## Bibliografía

1. Encuesta de salud de Cataluña. 2013. [Disponible en: [http://salut-web.gencat.cat/ca/el\\_departament/estadistiques\\_sanitaries/enquestes/enquesta\\_salut\\_catalunya/enquesta\\_salut\\_catalunyacontinua](http://salut-web.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/enquesta_salut_catalunya/enquesta_salut_catalunyacontinua)].
2. Woolf A.D., Pfleger B. 2003. Burden of major muskuloeskeletal conditions. Bull of the WHO. 81(9): 646-54.
3. Breivick H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. 2006. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain.10: 287-333.
4. Soares K., Sola I., Aromataris E., Tornero J., Pérez C., Margarit C., et al. 2010. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Spain. [Disponible en: <http://www.systematic-reviews.com/>]
5. Torralba A., Miquel A., Darba J. 2014. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa “Pain proposal”. Rev Soc Esp Dolor. 21(1): 16-22.
6. Phillips D.M. 2000. JCAHO pain management standards are unveiled. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. JAMA. 284(4): 428-9.
7. Katz J.D., Shah T. 2009. Persistent pain in the older adult: what should we do now in light of the 2009 American geriatrics society clinical practice guideline? Pol Arch Med Wewn. 119(12): 795-800.
8. Abdulla A., Adams N., Bone M., Elliott A.M., Gaffin J., Jones D., et al. 2013. British Geriatric Society. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing. 42 (1): i1-i57.
9. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog C.C., Benyamin R.M.,

- Boswell M.V., et al. 2012. American Society of Interventional PainPhysicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part I – Evidence Assessment Pain Physician. 15: S1-S66.
10. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog C.C., Benyamin R.M., Boswell M.V., et al. 2012. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part 2 - Guidance Pain Physician. 15: S67-S116.
  11. Kuehn B.M. 2009. New pain guideline for older patients: avoid NSAIDs, consider opioids. *JAMA*. 302(1):19.
  12. Solomon D.H., Rassen J.A., Glynn RJ, Lee J., Levin R., Schneeweiss S. 2010. The Comparative Safety of Analgesics in Older Adults With Arthritis. *Intern Med*. 170 (22): 1968-78.
  13. Informe de utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Fecha de publicación: 21/02/2017.
  14. Els C., Jackson T.D., Kunyk D., Lappi V.G., Sonnenberg B., Hagtvedt R., et al. 2017. Adverse events associated with medium- and long- term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 10. Art. No.: CD012299.
  15. Dart R.C., Severtson S.G., Bucher-Bartelson B. 2015. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. *N Engl J Med*. 372:241-8.
  16. Fischer B., Argento E. 2012. Prescription opioid related misuse, harms, diversion and interventions in Canada: A review. *Pain Physician*. 15: ES191-ES203.
  17. Centers for Disease Control and Prevention/National Center for Health Statistics. 2011. National Vital Statistics System. Drug poisoning deaths in the United States 1980-2008. NCHS Data Brief Number 81, December 2011 <http://www.cdc.gov/nchs/data/data-briefs/db81.htm>.
  18. Dunn K.M., Saunders K.W., Rutter C.M., Banta-Green C.J., Merrill J.O., Sullivan M.D., et al. 2010. Opioid prescriptions for chronic

- pain and overdose: a cohort study. *Ann Intern Med.* 152(2): 85-92.
19. Knaul F.M., Farmer P.E., Krakauer E.L., De Lima L., Bhadelia A., Kwete X.J., et al. Lancet Commission on Palliative C, Pain Relief Study G. 2018. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet* 391(10128): 1391-454.
  20. Martell B., O'Connor P.G., Kerns R.D., Becker W.C., Morales K.H., Kosten T.R., et al. 2017. Systematic review: Opioids treatment for Chronic Back Pain: Prevalence, Efficacy, and Association with Addiction. *Ann Intern Med.* 146:116-27.
  21. Chou R., Fanciullo G.J., Fine P.G., Adler J.A., Ballantyne J.C., Davies P., et al. 2009. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: evidence review. *The Journal of Pain.* 10 (2): 113-30.
  22. Kalso E., Edwards J.E., Moore R.A., McQuay H.J. 2004. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 112(3): 372-80.
  23. Noble M., Tregear S.J., Treadwell J.R., Schoelles K. 2008. Longterm opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage.* 35(2): 214-28.
  24. Chou R., Turner J.A., Devine E.B., Hansen R.N., Sullivan S.D., Blazina I., et al. 2015. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med.* 162(4):276-86.
  25. Reid M.C., Bennett D.A., Chen W.G., Eldadah B.A., Farrar J.T., Ferrell B., et al. 2011. Improving the pharmacologic management of pain in older adults: identifying the research gaps and methods to address them. *Pain Med.* 12(9): 1336-57.
  26. Bellows B.K., Kuo K.L., Biltaji E., Singhal M., Jiao T., Cheng Y., et al. 2014. Real-world evidence in pain research: a review of data sources. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 28(3): 294-304.
  27. McQuay H., Moore A. 2007. Utility of clinical trial results for cli-

nical practice. *Eur J Pain*. 11(2):123-4.

28. Furlan A., Chaparro L.E., Irvin E., Mailis-Gagnon A.. 2011. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Res Manag*. 16 (5):337-51.
29. Eriksen J., Sjogren P., Bruera E., Ekholm O., Rasmussen NK. 2006. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *Pain*. 125(1–2): 172-9.
30. Fredheim O.M., Mahic M., Skurtveit S., Dale O., Romundstad P., Borchgrevink P.C. 2014. Chronic pain and use of opioids: a population-based pharmacoepidemiological study from the Norwegian prescription database and the Nord–Trondelag health study. *Pain*. 155:1213-21.
31. Campbell G., Nielsen S., Bruno R., Lintzeris N., Cohen M., Hall W., et al. 2015. The Pain and Opioids IN Treatment Study: characteristics of a cohort using opioids to manage chronic non-cancer pain. *Pain*. 156(2): 231-42.
32. Moulin D.E., Clark A.J., Gordon A., Lynch M., Morley-Forster P.K., Nathan H., Smyth C., et al. 2015. Long-term outcome of the management of chronic neuropathic pain: a prospective observational study. *J Pain*. 16 (9): 852-61.
33. Bostick GP, Toth C, Carr EC, Stitt L.W., Morley-Forster P., Clark A.J., et al. 2015. Physical functioning and opioid use in patients with neuropathic pain. *Pain Med*. 16(7): 1361-8.
34. Watson CP, Watt-Watson J, Chipman M. 2010. The long-term safety and efficacy of opioids: a survey of 84 selected patients with intractable chronic noncancer pain. *Pain Res Manag*. 15(4): 213-7.
35. Saïdi H., Pagé M.G., Boulanger A., Ware M.A., Choinière M. 2018. Effectiveness of long-term opioid therapy among chronic non-cancer pain patients attending multidisciplinary pain treatment clinics: A Quebec Pain Registry study, *Canadian Journal of Pain*. 2 (1): 113-24.
36. Furlan A.D., Sandoval J.A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. 2006. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effective-

ness and side effects. *CMAJ*. 174(11):1589-94.

37. Vallejo R., Barkin R.L., Wang V.C. 2011. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician*. 14: E343-E60.
38. Benyamin R., Trescot A.M., Datta S., Buenaventura R., Adlaka R., Nalini Sehgal N., et al. 2008. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 11: S105-S20.
39. Ray W.A., Chung C.P., Murray K.T., Hall K., Stein C.M. 2016. Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in patients with Chronic Non Cancer Pain. *JAMA*. 315(22): 2415-23.
40. Jones C.M., McAninch J.K. 2015. Emergency department visits and overdose Deaths from combined Use of Opioids and Benzodiazepines. *Am J Prev*. 49:493-501.
41. Sun E.C., Dixit A., Humphreys K., Darnall B.D., Baker L.C., Mackey S., et al. 2017. Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ*. 356: J760.
42. FDA requires strong warnings for opioid analgesics, prescription opioid cough products, and benzodiazepine labeling related to serious risks and death from combined use. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2016
43. Gomes T., Juurlink D.N., Antoniou T., Mamdani M.M., Paterson J.M., van den Brink W. 2017. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related Death: A population-base nested case-control Study. *PLoS Med*. 14: e1002396.
44. Gomes T., Greaves S., Van den Brink W., Antoniou T., Mamdani M.M., Paterson J.M., et al. 2018. Pregabalin and the risk for Opioid-Related Death: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med*. 169 (10): 732-4.
45. Smith R.V., Havens J.R., Wals S.L. 2016. Gabapentine misuse, abuse and diversión: A sistematic review. *Addiction*. 111(7):1160-74.
46. Vozoris N.T., Wang X., Fisher H.D., Bell C.M., O'Donnell D.E., Austin P.C., et al. 2016. Incident opioid drug use and adverse respi-

- ratory outcomes among older adults with COPD. *Eur Respir J.* 48: 683-93.
47. Guilleminault C., Cao M., Yue H.J., Chawla P. 2010. Obstructive sleep apnea and chronic opioid use. *Lung.* 188(6): 459-68.
  48. Teichtahl H., Wang D. 2007. Sleep-disordered breathing with chronic opioid use. *Expert Opin Drug Saf.* 6(6): 641-9.
  49. Webster L.R., Choi Y., Desai H., Webster L., Grant B.J. 2008. Sleep-disordered breathing and chronic opioid therapy. *Pain Med.* 9(4): 425-32.
  50. Dublin S., Walker R.L., Jackson M.L., Nelson J.C., Weiss N.S., Von Korff M., et al. 2011. Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: A population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 59: 1899-907.
  51. Wiese A.D., Griffin M.R., Schaffner W., Stein M., Greevy R.A., Mitchel Jr E.F., et al. 2018. Opioid analgesic use and risk for invasive pneumococcal diseases: A nested case-control study. *Ann Intern Med.* 168: 396-404.
  52. Ducrotté P., Milce J., Soufflet C., Fabry C. 2017. Prevalence and clinical features of opioid induced constipation in the general population: a French study of 15,000 individuals. *United Eur Gastroenterol J.* 5: 588-600.
  53. Nee J., Zakari M., Sugarman M.A., Whelan J. Hirsch W., Sultan S., et al. 2018. Efficacy of treatments for opioid-induced constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 16: 1569-84.
  54. Smith H.S., Laufer A. 2014. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 722: 67-78.
  55. Li L., Setoguchi S., Cabral H., Jick S. 2013. Opioid use for non-cancer pain and risk of myocardial infarction amongst adults. *J Intern Med.* 273: 511-26.
  56. Chou R., Cruciani R.A., Fiellin D.A., Compton P., Farrar J.T., Haigney M.C., et al. 2014. Metadone safety: A clinical practice guideline from the American Pain Society and College on problems of

Drug Dependence, in collaboration with de Hearth Rhythm Society. *J Pain*. 15: 321-37.

57. Brennan M.J. 2013. The Effect of Opioid Therapy on Endocrine Function. *Am J Med*. 126: S12-S8.
58. Donegan D., Bancos I. 2018. Opioid induced Adrenal insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 93: 937-44.
59. Ninkovic J., Roy S. 2013. Role of the mu-opioid receptor in opioid modulation of immune function. *Amino Acids*. 45: 9-24.
60. Neri S., Bruno C.M., Pulvirenti D., Malaguarnera M., Italiano C., Mauceri B., et al. 2005. Randomized clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers. *Psychopharmacology*. 179: 700-4.
61. Bimonte S, Barbieri A, Rea D, Palma G, Luciano A, Cuomo A, et al. 2015. Morphine promotes Tumor Angiogenesis and Increases Breast Cancer Progression. *BioMed Res Int*. 2015: 161508.
62. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. 2008. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology*. 109: 180-7.
63. Gupta A, Björnsson A, Fredriksson M, Hallböök O, Eintrei C. 2011. Reduction in mortality after epidural anaesthesia and analgesia in patients undergoing rectal but not colonic cancer surgery: a retrospective analysis of data from 655 patients in central Sweden. *Br J Anaesth*. 107: 164-70.
64. Lin L, Liu C, Tan H, Ouyang H, Zhang Y, Zeng W. 2011. Anaesthetic technique may affect prognosis for ovarian serous adenocarcinoma: a retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 106: 814-22.
65. Wang K, Qu X, Wang Y, Shen H, Liu Q, Du J. 2015. Effect of mu Agonists on Long-Term Survival and Recurrence in Nonsmall Cell Lung Cancer Patients. *Medicine (Baltimore)*. 94: e1333.
66. Cronin-Fenton D.P., Heide-Jørgensen U., Ahern T.P., Lash T.L., Christiansen P.M., Ejlertsen B., et al. 2015. Opioids and breast cancer recurrence: A Danish population-based cohort study. *Can-*

cer. 121: 3507-14.

67. Koury K.M., Tsui B., Gulur P. 2015. Incidence of serotonin syndrome in patients treated with fentanyl on serotonergic agents. *Pain Physician*. 18(1): E27- E30.
68. Baldacchino A., Balfour D.J., Passetti F., Humphris G., Matthews K. 2012. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: a quantitative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 36(9): 2056-68.
69. Passik S.D., Kirsh K.L. 2004. Assessing aberrant drug-taking behaviors in the patient with chronic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 8: 289-94.
70. Vissers Z.C.P., Besse K., Hans G., Devulder J., Morlion B. 2010. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? *Pain practice*. 10 (2): 85-93.
71. Hauser W., Bock F., Engeser P., Hege-Scheuing G., Hüppe M., Lindena G., et al. 2015. Recommendations of the updated LONTS guidelines: Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Schmerz*. 29(1): 109-30.
72. Santos J., Alarcao J., Fareleira F., Vaz-Carneiro A., Costa J. 2015. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane database Syst Rev*: CD009923.
73. Busse J.W., Wang L., Kamadeli M., Craigie S., Riva J.J., Montoya L., et al. 2018. Opioids for Chronic Noncancer pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 320(23): 2448-60.
74. Cheung C.W., Qui Q., Choi S.W., Moore B., Goucke R., Irwin M. 2014. Chronic opioid therapy for chronic non cancer pain: a review and comparison of treatment guidelines. *Pain Physician*. 17: 401-14.
75. Passik S.D., Kirsh K.L., Whitcomb L., Dickerson P.K., Theobald D.E. 2002. Pain Clinicians' rankings of aberrant drug-taking behaviors. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 16(4): 39-49.
76. Turk D.C., Swanson K.S., Gatchel R.J. 2008. Predicting Opioid Misuse by Chronic Pain patients. A systematic review and literatu-



re synthesis. *Clin J Pain*. 24(6): 497-508.

77. Melzer E.C., Rybin D., Saitz R., Samet J.H., Schwartz S.L., Butler S.F., et al. 2011. Identifying prescription opioid use disorder in primary care diagnostic characteristics on the Current Opioid Misuse Measure (COMM). *Pain*. 152: 397-402.
78. Butler S.F., Budman S.H., Franciullo G.J., Jamison R.N. 2010. Cross validation of the current Opioid Misuse Measure (COMM) to monitor chronic pain patients on opioid Therapy. *Clin J Pain*. 26(9): 770-6.
79. Webster L.R., Webster R.M. 2005. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med*. 6(6): 432-42.
80. Butler S.F., Fernandez K., Benoit C., Budman S.H., Jamison R.N. 2008. Validation of the Revised Screener and Opioid Assessment for patients with pain (SOAPP-R). *J Pain*. 9(4): 360-72.
81. Wu S.M., Compton P., Bolus R., Schieffer B., Pham Q., Baria A., et al. 2006. The addiction behaviors checklist: of a new clinician-based measure of inappropriate opioid use in chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 32: 342-51.
82. Moore T.M., Jones T., Browder J.H., Daffron S., Passik S.D. 2009. A comparison of common screening methods for predicting aberrant drug-related behavior among patients receiving opioids for chronic pain management. *Pain Med*. 10(8): 1426-33.
83. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. 2016. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain -United States, 2016. *MMWR Recommendations and Reports*. March 18, 2016; Vol. 65: No. 1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>
84. Busse J., Craigie S., Juurlink D., Buckley D.N., Wang L., Couban R.J., et al. 2017. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 2017 May 8; Vol. 189(18): E659-66. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/189/18/E659.full.pdf+html>
85. Socidrogalcohol, semFYC, FAECAP, SECPAL. 2017. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de ries-

gos y beneficios. Valencia: Socidrogalcohol. Disponible en: [http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017\\_GUIA\\_Buen\\_uso\\_opioides\\_Socidrogalcohol.pdf](http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrogalcohol.pdf)

86. <http://www.academia.cat/files/204-5742-FITXER/Consenscatala-Dolorcronic.pdf>

# **9. RIESGO DE ADICCIÓN POR OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR**

**Dr. Fernando Nicolás Dinamarca**

**Dra. Francina Fonseca**

**Dr. Magi Farré**

**Dra. Marta Torrens**

## **1. Introducción**

Una de las complicaciones más temidas en el manejo terapéutico de analgésicos opioides es la posibilidad de desarrollar una adicción lo que muchas veces genera limitaciones en la prescripción de estos fármacos con el consiguiente mal control analgésico. En este capítulo se revisan conceptos fundamentales respecto al fenómeno adictivo; factores de riesgo, epidemiología y clínica del trastorno por consumo de opioides, haciendo hincapié en los aspectos farmacológicos. Se revisan también las herramientas de cribado frente a la sospecha de un uso fuera de indicación médica y las estrategias disponibles para el manejo de los pacientes.

## **2. Qué es una adicción: Definición y proceso diagnóstico**

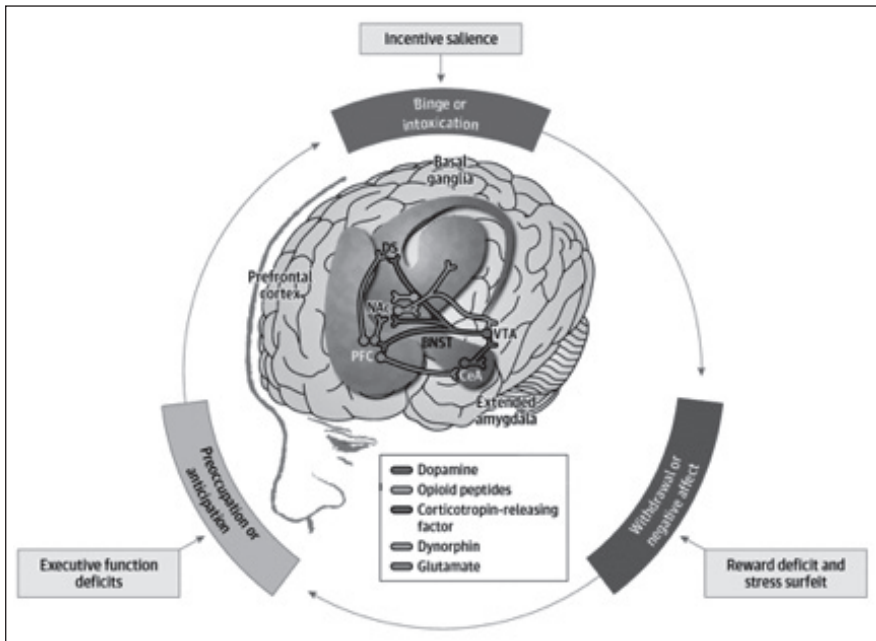
**La adicción puede definirse como una enfermedad recidivante y crónica que se caracteriza por una búsqueda y consumo compulsivo de una sustancia que produce inicialmente un refuerzo positivo, con pérdida de control en la limitación del consumo y la aparición de un**

**estado emocional negativo (disforia, ansiedad, irritabilidad, entre otros) cuando el acceso a la sustancia es limitado.** <sup>(1)</sup> Esta definición que hace hincapié en la *pérdida del control* en el uso de una sustancia como eje central, la distingue de la dependencia física, o la aparición de clínica de síndrome de abstinencia frente a la suspensión brusca de un fármaco, que es un fenómeno esperable en los tratamientos que se mantienen en el tiempo, como los opioides en dolor crónico, y que reflejan diferentes procesos de neuroadaptación. <sup>(2)</sup>

Desde un punto de vista neurobiológico la adicción representaría una disregulación de los circuitos motivacionales que se produciría en tres etapas: <sup>(1)</sup>

1. En las fases iniciales de consumo e intoxicaciones (“*binge or intoxication*”) existe un componente impulsivo en la búsqueda de placer mediada por conexiones dopaminérgicas en núcleos mesencefálicos, conocido como “circuito de la recompensa” que incluye fundamentalmente al núcleo accumbens y tegmental ventral.
2. Con los consumos sucesivos se desarrollaría un estado emocional negativo ligado a la abstinencia en los momentos que no se tiene acceso a la sustancia, que involucra a la amígdala y sus conexiones eferentes (“*withdrawal negative affect*”).
3. Por último, estaría la fase de pérdida de control o de búsqueda compulsiva que se asocia un déficit en el control ejecutivo por el córtex frontal (“*preoccupation or anticipation*”).

**Figura 1. Circuitos implicados en la adicción (tomado en parte de Volkow y cols) <sup>(3)</sup>**



\*Leyenda: PFC: Corteza prefrontal; DS: Estriado dorsal; NAc: Núcleo accumbens; BNST: Núcleo del lecho de la estriá terminal; VTA: Núcleo tegmental ventral; CeA: Núcleo central de la amígdala.

A partir de 2013, en la quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) <sup>(4)</sup>, se sustituyen los diagnósticos de abuso y de dependencia por el de trastorno por consumo de sustancias. Este cambio se produce con el fin de evitar la confusión con “dependencia física” y en segundo lugar para disminuir el estigma asociado al uso de palabras “abuso” o “dependencia” con connotación más negativa, acercando el diagnóstico de “trastorno” al terreno biomédico. Por ello dentro del capítulo de “Trastornos relacionados con sustancias”, los conceptos previos de “abuso” y “dependencia” de opiáceos quedan incluidos dentro del diagnóstico “Trastorno por consumo de opiáceos” clasificado por gravedad (305.50 Leve; 304.00 Moderado y Grave), de acuerdo con el

número de criterios presentes especificados.

Respecto a los criterios del proceso diagnóstico en el DSM-5 (*Tabla 1*), es necesario que la persona cumpla al menos 2 de ellos para realizar el diagnóstico, por un periodo de 12 meses. Los criterios se pueden englobar en 4 dominios: pérdida de control del consumo de la sustancia (criterios 1, 2, 3 y 4), deterioro psicosocial por el consumo de la sustancia (criterios 5, 6 y 7), consumo de riesgo (criterios 8 y 9) y efectos farmacológicos propios del mecanismo de acción de la sustancia en concreto sobre las distintas áreas del sistema nervioso (criterios 10 y 11). La mayor representación del dominio “pérdida de control” refleja, como se mencionaba previamente, la relevancia de este hecho como aspecto principal en el trastorno, con la mención específica en el cuarto dominio que la abstinencia y tolerancia no se consideran como criterios suficientes cuando están presentes en individuos que toman opioides bajo supervisión médica adecuada.

*Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de trastorno por consumo de opiáceos (DSM-5)*

Un modelo problemático de consumo de opiáceos que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consumen opiáceos con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de opiáceos.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir opiáceos, consumirlos o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir opiáceos.
5. Consumo recurrente de opiáceos que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de opiáceos a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de opiáceos provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de opiáceos en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de opiáceos a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ellos.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
  - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de opiáceos para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
  - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un opiáceo.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes:
  - a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de los opiáceos.
  - b. Se consumen opiáceos (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

*Nota: No se considera que se cumple este criterio en aquellos individuos que sólo toman opiáceos bajo supervisión médica adecuada.*

*Nota: No se considera que se cumple este criterio en aquellos individuos que sólo toman opiáceos bajo supervisión médica adecuada.*

Otro punto importante a mencionar en relación a los opioides es el fenómeno descrito como “*pseudoadicción*” que imita la conducta de búsqueda de una adicción, pero motivada por el mal control analgésico, sin la pérdida de control y sin la finalidad recreativa o de búsqueda de placer. <sup>(5)</sup>

### **3. Qué factores están asociados a desarrollar un trastorno por consumo de opioides**

La adicción es un fenómeno complejo en el que no se ha identificado un elemento causal único y más bien se produciría entre la suma e interacción de factores que confieren mayor riesgo y que pueden clasificarse en: propios del individuo, sociales y del ambiente, y características farmacológicas propias de la sustancia.

1) Entre los factores de riesgo del propio individuo se describen los trastornos externalizantes en la infancia y un bajo nivel educativo. Existe también una vulnerabilidad genética que probablemente confiere riesgo de desarrollar trastornos por consumo de sustancias en general y no particularmente de opioides. <sup>(6)</sup> En los pacientes que desarrollan un trastorno por consumo de opioides existe mayor prevalencia de psicopatología, en especial de trastornos de personalidad, trastorno por déficit atencional, depresión y ansiedad. Respecto a posibles factores de protección, no existen datos concluyentes con excepción de la ausencia de trastornos afectivos. <sup>(7)</sup> Respecto al sexo existe mayor prevalencia de adicción en hombres para casi todas las sustancias sin embargo las mujeres presentan una mayor progresión desde el primer contacto con la sustancia al desarrollo de la adicción (efecto telescoping), siendo más rápida que en los hombres a todas las sustancias, y por tanto también a fármacos de prescripción como hipnosedantes y opioides. <sup>(8)</sup>

2) Entre los factores sociales y ambientales, en el caso del uso fuera de la indicación médica de opioides de prescripción y de opioides ilícitos, se incluyen: disponibilidad de la sustancia, consumo por los pares, normas sociales respecto al consumo y experiencias adversas en la infancia, incluyendo el bajo nivel socioeconómico, historia familiar de uso de opioides con finalidad recreativa, maltrato infantil y relaciones parentales conflictivas. <sup>(6)</sup>



3) Respecto a la sustancia, **en los opioides, al igual que en otras sustancias que pueden crear adicción, este riesgo está relacionado con sus características farmacológicas, tanto farmacodinámicas como farmacocinéticas. Mayor potencia y rapidez de acción favorecerá el refuerzo y probabilidad de desarrollo del trastorno.**

No obstante, es importante volver a recalcar que estos factores no son condición suficiente y necesaria para el desarrollo de una adicción ya que con el tiempo se ha develado que ciertas creencias respecto al uso y riesgo de adicción de opioides son falsas, como el hecho de que el dolor es un factor protector, o que exclusivamente ciertos pacientes y con determinados opioides desarrollaran una adicción. En la tabla 2 se exponen estos y otros mitos abordados en este capítulo.

*Tabla 2: Mitos respecto a la adicción a opioides (adaptado de Volkow y Thomas, 2016) <sup>(2)</sup>*

- 1- Adicción es igual a dependencia y tolerancia:** Esta creencia puede llevar a los clínicos a evitar la prescripción de opioides en pacientes que se beneficiarían y al temor a tomarlos por parte de los pacientes.
- 2- La adicción es el resultado de “malas decisiones”:** Esta creencia puede llevar a la discriminación de pacientes con adicción y fomentar el desconocimiento de los tratamientos. También produce desconfianza por parte del paciente, por lo que puede evitar que busquen tratamiento.
- 3- La presencia de dolor protege para el desarrollo adicción:** Esta creencia puede llevar a una sobreprescripción de opioides y a fallos en reconocer la conducta adictiva e intervenir cuando aparezca.
- 4- La adicción sólo aparece en tratamientos prolongados y con ciertos tipos de opioides:** Esta creencia puede producir sobreprescripción de ciertos opioides que pueden presentar el mismo riesgo que los más prescritos. Es necesario optimizar la prescripción en dolor para limitar el uso recreativo. La evidencia sugiere que la sobreprescripción en el dolor agudo es la principal fuente de abuso de opioides.
- 5- Sólo pacientes con características determinadas son vulnerables a desarrollar una adicción:** Existen ciertos factores que confieren más vulnerabilidad como el antecedente de otra adicción, la etapa del desarrollo (adolescentes más riesgo que adultos), antecedentes psicopatológicos (trastorno por déficit atencional y depresión); sin embargo, nadie es inmune a desarrollar una adicción.
- 6- Los tratamientos sustitutivos sólo son sustitutos de los opiáceos ilegales:** A pesar de que en los tratamientos se utilizan agonistas opioides, las características farmacológicas, con un paso más lento por la BHE y concentraciones del fármaco más estables, ayudan a estabilizar en la adicción la disregulación por el consumo intermitente de opioides, lo que protege frente a conductas de riesgo y morbilidad asociada.

## 4. Epidemiología del trastorno por consumo de opioides de prescripción

Gran parte de la bibliografía respecto a epidemiología es procedente de Estados Unidos por la conocida reciente crisis de opioides, registrando un aumento de mortalidad de casi un 300% asociado a los opioides sintéticos, en particular de Fentanilo de fabricación en laboratorios clandestinos. Sólo en el 2018 se registraron 47.590 fallecimientos relacionados con el uso de opioides. Esta situación se piensa que es una consecuencia de la dinámica de demanda y abastecimiento de opioides que se produjo con el aumento de prescripciones desde el año 2000 llegando a presentar los niveles de consumo más altos globalmente. <sup>(9)</sup> Con el transcurso del tiempo, y coincidiendo con la restricción de la prescripción, y la aparición de heroína en el mercado ilegal, un porcentaje de la población adicta a opioides de prescripción realizaron transición a consumo de heroína; se calcula que 3 de cada 4 individuos que iniciaron el consumo de heroína el año 2000 lo habían iniciado con opioides de prescripción. <sup>(3)</sup>

La proporción de pacientes que están en tratamiento con opioides y desarrollarán una adicción es muy variable en los diferentes estudios debido a que la metodología y las definiciones utilizadas son heterogéneas. En una revisión sistemática realizada por Minozzi, <sup>(10)</sup> que incluía 17 estudios de personas que recibían tratamiento con opioides por dolor crónico, sin excluir a pacientes con adicción a opioides, se encontró que los rangos de incidencia iban de 0 a 24% con una mediana de 0,5% y los rangos de prevalencia entre 0 y 31% con una media de 4,5%. <sup>(10)</sup> En un metaanálisis reciente que selecciona tres estudios de pacientes con dolor, la incidencia de desarrollar un trastorno por consumo fue del 2,5%, sin poder realizar conclusiones respecto al tipo de opioide y la vía utilizada. <sup>(7)</sup>

Los estudios de prevalencia en Europa del uso sin finalidad terapéutica de opioides de prescripción son escasos y poco representativos ya que están realizados mayoritariamente a través de encuestas, debido a que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no monitoriza este uso alternativo y el “*European Monitoring Centre in Drugs and Drug Abuse*” (EMCDDA) está enfocado principalmente en el uso de heroína y opioides ilegales. <sup>(11)</sup>

En España, según el informe de la AEMPS, entre el periodo comprendido del 2010 al 2018, se aprecia un incremento sostenido en la prescripción de opioides desde una dosis diaria por cada 1000 habitantes (DHD) de 0,41 a 1,016; siendo el Tramadol el opioide de mayor uso, especialmente en las formulaciones combinadas con fármacos no opioides como el paracetamol; le siguen en frecuencia el fentanilo, la codeína (en asociación con paracetamol), tapentadol, buprenorfina y oxicodona en asociación con naloxona. <sup>(12)</sup>

## **5. Aspectos farmacológicos de los opioides y su relación con la adicción**

Los opioides ejercen sus efectos farmacológicos a través del sistema opioide endógeno que está constituido por los receptores opioides: mu, kappa y delta, ampliamente distribuidos en el cerebro; y los opioides endógenos que incluyen diferentes péptidos como endorfinas, encefalinas y dinorfinas, que son los ligandos naturales de estos receptores y desempeñan un papel central en el establecimiento de hábitos y respuestas para la supervivencia y el alivio del dolor. Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores unidos a proteína G con 7 dominios transmembrana llamados metabotropos. Los agonistas se unen a estos receptores produciendo cambios conformacionales, que generan una cascada de eventos mediados por la enzima adenilato ciclasa y los canales iónicos  $Ca^{2+}/K^{+}$  con una disminución del AMPc intracelular, inhibición de la corriente de calcio y el aumento de la corriente de potasio extracelular, <sup>(13)</sup> que conduce a una inhibición de la actividad neuronal.

El sistema endógeno opioide juega un papel importante en la adicción a los opioides, <sup>(3)</sup> y también se ha implicado en la fisiopatología de la dependencia del alcohol y la cocaína. <sup>(14)</sup> La mayoría de la investigación en adicciones había estado enfocada en el receptor mu (involucrado en el efecto euforizante y en la abstinencia), sin embargo, en los últimos años existe evidencia de la importancia del receptor kappa en la regulación de las vías dopaminérgicas y del componente emocional asociado al refuerzo, existiendo un alivio de la disforia y un posible efecto antidepresivo con fármacos antagonistas kappa como la buprenorfina. <sup>(15)</sup>

Los opioides pueden clasificarse de acuerdo a su origen (naturales, se-

misintéticos y sintéticos), su estructura química, y de acuerdo a su afinidad y eficacia (actividad intrínseca) en los receptores opioides que es la más utilizada, separando a los opioides exógenos en:

- 1- Agonistas completos: presentan afinidad por el receptor y eficacia completa, activando principalmente en el receptor  $\mu$ . En este grupo se encuentran la mayoría de los opioides como la morfina, fentanilo, metadona, o heroína entre otros.
- 2- Agonistas-antagonistas mixtos: presentan afinidad y actúan como agonistas en ciertos receptores ( $\kappa$ ) y como antagonistas o agonistas parciales (menor actividad intrínseca) en receptores  $\mu$ . Esto último determina que cuando se administra en presencia de un agonista completo pueden provocar un síndrome de abstinencia. En este grupo se incluyen opioides como la pentazocina.
- 3- Agonistas parciales: presentan afinidad y actúan sobre los receptores  $\mu$  con menor eficacia que los agonistas completos, es decir no producen una respuesta completa y por ello tienen un efecto techo. Si se administran junto a agonistas completos pueden antagonizar los efectos de estos opioides. El fármaco más característico de este grupo es la buprenorfina.
- 4- Antagonistas completos: poseen afinidad por los receptores opioides pero sin capacidad para activarlos. En sujetos que estén en uso prolongado de un agonista completo pueden desencadenar un síndrome de abstinencia. Se utilizan principalmente en intoxicaciones por opioides en especial la naloxona; y como fármacos para el control del efecto de deseo imperativo de consumir o “craving” o, en el trastorno por consumo de alcohol (naltrexona y nalmefeno).

El riesgo de adicción de un opioide dependerá de aspectos farmacodinámicos, como la afinidad agonista en el receptor  $\mu$ , pero también de factores farmacocinéticos, en particular la latencia o el tiempo que tarda el inicio del efecto desde el consumo, lo que está determinado por la lipofilia de la molécula (rapidez para traspasar la barrera hematoencefálica) y la vía de consumo, siendo la vía parenteral y fumada las más rápidas y de riesgo. Otro factor relevante es una semivida de eliminación reducida que desencadenará clínica abstinencial en menor tiempo y

un estado afectivo negativo que promoverá la búsqueda y consumo del opioide para aliviar el malestar.

El principal opioide de uso ilícito es la heroína o diacetilmorfina (diacilmorfina), que cumple con todas las características mencionadas previamente: es un profármaco que penetra rápidamente la barrera hematoencefálica (BHE) ejerciendo su efecto a través de sus metabolitos 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y morfina. Su consumo se realiza por vía esnifada, fumada (biodisponibilidad de 80 y 89% respectivamente) o inyectada, lo que disminuye aún más la latencia de efecto y produciendo mayor asociación del refuerzo con la sustancia. Los problemas relacionados con la adicción a heroína son el deterioro del funcionamiento psicosocial, ya que dedican recursos y tiempo excesivo a la búsqueda de la sustancia, y por otra parte el riesgo de morbimortalidad producto de las intoxicaciones y las conductas de riesgo asociadas a la vía de consumo (infecciones por VIH, VHC y VHB).

A continuación, se revisarán de manera individual los aspectos farmacológicos y el riesgo de abuso de los opioides más utilizados. En la *tabla 3* se describe el perfil receptorial de cada uno de los opioides y en la *tabla 4* se resumen las características farmacocinéticas y equivalencia analgésica (Traducido de Torrens y cols, 2014).<sup>(15)</sup>

*Tabla 3. Clasificación farmacológica de ligandos opioides de acuerdo con su afinidad por receptores opioides (mu, delta y kappa)*

	<b>Mu</b>	<b>Delta</b>	<b>Kappa</b>	<b>Otros</b>
Morfina	Ag+++	Ag+	Ag+	
Diacetilmorfina	Ag+++	Ag+	Ag+	
Metadona	Ag+++	Ag+	Ag++	Antagonista NMDA
Codeína	Ag++			
Buprenorfina	AP	An+++	An+++	
Fentanilo	Ag+++			
Oxicodona	Ag+++			
Hidromorfona	Ag+++		Ag+	
Hidrocodona	Ag+++			
Meperidina (petidina)	Ag+++	Ag+	Ag+	Actividad serotoninérgica

Pentazocina	An+	Ag+	Ag+	Actividad serotoninérgica y noradrenérgica
Tramadol	Ag+			Actividad serotoninérgica y noradrenérgica
Tapentadol	Ag+			Inhibidor de la receptación de noradrenalina
Naloxona	An+++	An+	An++	
Naltrexona	An+++	An+	An+++	
Nalmefeno	An+++	An+	AP	

El número de símbolos “+” es un indicador de potencia  
 Ag agonista, AP agonista parcial, An antagonista

*Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de los opioides*

Opioide	Biodisponibilidad oral (%)	Semivida eliminación (h)	Unión a proteínas plasmáticas (%)	Duración de la acción (h)	Equivalencia con 10mg de Morfina (analgesia)	
					im	vo
Morfina	35-75	2-3	35	4-6	10	30-60
Morfina de liberación lenta	35-75	2-3	35	12-24h		
Diacetilmorfina	20-50	0.1	35	3-6	5	20
Metadona	70-80	15-40	80	24	10	20
Codeína	50	2-4	7	4	130	75
Buprenorfina	50(sl)/90(td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8 (sl)
Fentanilo	20-50(vo)/90(td)	2-4	80-85	1-2(im)	0.002	
Oxicodona	60-87	3-4	45	12	-	6.7
Hidromorfona	30-40	5	8-19	3-5	1.5	7.5
Hidrocodona	25	4-6	20-50	4-8	-	30
Meperidina (petidina)	50	3	60	1.5-3	100	300
Pentazocina	10	2-3	60	3-6	60	150

Tramadol	68	6	4	4-6	100	100
Tapentadol	32	4-5	20	4-6	-	100-200
Naloxona	5-10	1-2	NA	0.5-2	-	-
Naltrexona	5-20	4-13a	20	24-72	-	-
Nalmefeno	41	13	30	24	-	-

\*vo: vía oral; sl: sublingual; td: transdérmico; im: intramuscular

## 5.1. Morfina

Es un alcaloide producto natural de las semillas de la adormidera, aislado por primera vez en 1803 por F.W. Sertümer. Es un opiáceo prototípico del agonismo de receptores opioides y uno de los tratamientos de primera línea en dolor agudo (infarto del miocardio, dolor post-quirúrgico). Respecto al tratamiento crónico, uno de los inconvenientes de la morfina es el desarrollo de tolerancia analgésica y la necesidad de aumentar la dosis con el riesgo de desarrollar adicción. El motivo de este efecto es aún controvertido y está relacionado probablemente con endocitosis de receptores  $\mu$ , activación de receptores NMDA, aumento del calcio intracelular y otros mecanismos de neuroadaptación.<sup>(16)</sup> Una de las teorías es el índice RAVE (*Relative Agonist signaling Versus Endocytosis*) que considera el grado de señalización del agonista, los cambios en el nivel intracelular, comparado con el grado de endocitosis del receptor; la morfina tendría un alto índice RAVE a diferencia de la metadona por ejemplo, porque produce menor internalización del receptor, aumentando la señalización intracelular e induciendo al sistema a producir mecanismos de adaptación más difíciles de superar.<sup>(17)</sup> El uso de otros opioides para el dolor crónico con un índice RAVE menor o que asegure dosis estables evitando picos y valles será probablemente más favorable en términos de tolerancia y riesgo de desarrollar de una adicción.

Fuera del uso analgésico, la morfina oral de liberación lenta se utiliza como una alternativa en el tratamiento de la adicción a opioides en pacientes con un intervalo QTc prolongado con una buena eficacia y niveles de retención en el tratamiento similares a otros tratamientos sustitutivos.<sup>(15)</sup>

## 5.2. Codeína

Es uno de los varios alcaloides naturales presentes en el opio. Tiene

mejor biodisponibilidad oral y es más lipofílico que la morfina, por lo que penetra la BHE más rápido. Tiene una baja afinidad por los receptores opioides, ejerce su acción a través de su metabolito activo que es la morfina (aproximadamente un 10% de la dosis) a través del citocromo P-450 2D6. Las personas que tienen un déficit genético de esta enzima no producen morfina, se denominan metabolizadores lentos y entre los caucásicos son un 5-10% de la población. Se utiliza en combinación con antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol para dolor leve y moderado. En dosis menores a las analgésicas se ha utilizado habitualmente como antitusivo. <sup>(18)</sup> Artículos de revisión en Australia y Estados Unidos relacionan el abuso de codeína al aumento de dispensación por farmacias sin requerir una receta por ser un opioide débil especialmente en combinación con antiinflamatorios; generando en el contexto de automedicación, adicción a codeína especialmente en pacientes mujeres con dolor crónico. <sup>(19)</sup>

### **5.3. Tramadol**

Es un opioide sintético de acción central sintetizado en Alemania en la época de los setenta. Se describe como un opioide con menor riesgo de producir depresión respiratoria lo que ha promovido el mayor uso a nivel hospitalario y de forma ambulatoria. Su indicación es para el control del dolor leve y moderado, con menor eficacia en el dolor severo. <sup>(18)</sup> Tiene una acción serotoninérgica y noradrenérgica por lo que el cese brusco de este fármaco puede generar clínica abstinencial a opiáceos y síndrome de retirada por menor disponibilidad de estas monoaminas. Por el mismo motivo también existe riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se asocia a otros fármacos como antidepresivos; y de convulsiones, en especial al asociar con naloxona. Se metaboliza a un metabolito activo con actividad opioide, el O-desmetiltramadol que presenta dos enantiómeros que tienen el efecto de inhibir la recaptación de monoaminas lo que probablemente también modula el control del dolor a nivel central. Este metabolismo se produce, como se ha comentado también para la codeína, por el citocromo P-450 2D6. Las personas que tienen un déficit genético de esta enzima no producen el O-desmetiltramadol, se denominan metabolizadores lentos y entre los caucásicos son un 5-10% de la población.

Inicialmente se pensaba que era un fármaco con poca capacidad adicti-



va, pero presenta un efecto euforizante y calmante describiéndose adicción especialmente en población con dolor crónico y en población sanitaria que tiene mayor disponibilidad de la sustancia. <sup>(20)</sup> Sin embargo, es inusual que sea la primera sustancia de abuso siendo más frecuente en sujetos que tienen antecedentes previos de adicción a otras sustancias. Existen comunicaciones que en pacientes con antecedentes de trastorno por consumo de opioides la indicación de este fármaco puede reactivar la adicción por lo que debe evitarse en estos individuos. <sup>(21)</sup> En África es uno de los opioides de mayor consumo ilegal.

#### **5.4. Tapentadol**

Es un opioide sintético indicado para el dolor agudo, moderado y severo. El efecto a nivel central es en parte desconocido, se sabe que ejerce efecto en los receptores mu sin embargo su capacidad de unión a estos receptores es 18 veces menor que la morfina y es menos efectivo en el control del dolor en modelos animales. Además, inhibe la recaptación de noradrenalina aumentando las concentraciones de esta monoamina. Al igual que otros opioides puede producir depresión respiratoria, tolerancia y adicción. <sup>(22)</sup>

#### **5.5. Metadona**

Es un opioide semisintético sintetizado por Bayer como analgésico, pero se utiliza desde los años sesenta principalmente como tratamiento de mantenimiento para el trastorno por consumo de opioides. <sup>(23)</sup>

Después de la administración vía oral se detecta en plasma a los 15-45 minutos con pico plasmático a las 2-4 horas. La biodisponibilidad oral es de un 70-80% en un rango de dosis entre 10-60mg, con gran variabilidad interindividual. <sup>(24)</sup>

El enantiómero L-metadona (o R-metadona) es el componente activo de la metadona racémica que se comercializa como Polamidon ® en Alemania como tratamiento de mantenimiento. Presenta mayor afinidad que la S-metadona por receptores opioides, con resultados comparables respecto a la eficacia como tratamiento en comparación a la mezcla racémica y mayor perfil de seguridad a nivel cardiológico. <sup>(25)</sup> Aspectos genéticos respecto al metabolismo diferenciado de estos enantiómeros

están asociados a la respuesta y tolerancia del tratamiento. <sup>(26)</sup>

Los dos efectos adversos principales relacionados con la metadona son: el riesgo de depresión respiratoria, que puede producirse por la acumulación del fármaco dada su prolongada vida media; y el riesgo de arritmias asociadas a la prolongación del intervalo QT, existiendo un riesgo elevado de taquicardia ventricular polimórfica o “Torsade de pointes” cuando este intervalo es superior a 450ms en hombres y 470ms en mujeres. <sup>(27)</sup>. Los factores asociados a mayor riesgo son: dosis altas de metadona, infección por VIH y cirrosis por VHC. <sup>(28)</sup> En aquellos pacientes con un intervalo QT prolongado debe valorarse de manera cuidadosa la indicación valorando también las interacciones con otros fármacos que afectan la conducción cardíaca o alteran el metabolismo de la metadona, en aquellos pacientes que el QTc es mayor a 500ms se considerará el uso de otro tratamiento alternativo como la morfina de liberación lenta. <sup>(15)</sup>

Algunos autores recomiendan que debe separarse la utilización de la metadona como tratamiento analgésico respecto al tratamiento de mantenimiento en el trastorno por consumo de opioides, principalmente por la posible sobreprescripción en aquellos pacientes que se consideren con mayor riesgo de desarrollar una adicción existiendo incluso mayor morbimortalidad por la prolongada vida media y riesgo de acumulación. Respecto a esto, es importante mencionar aspectos de la dosificación. El control del dolor depende la acción de la metadona en la primera fase de distribución que es de aproximadamente 6 a 8 horas de duración, esto explica la necesidad de administrar en 3 a 4 dosis diarias para el control analgésico; en cambio el control de la abstinencia se prolonga en relación con la segunda fase de eliminación de hasta 24 o más horas lo que fundamenta la inducción cuidadosa por el riesgo de acumulación y depresión respiratoria. <sup>(29)</sup>

En los apartados siguientes se revisará con más detalle el tratamiento con metadona en la adicción a opioides

## **5.6. Buprenorfina**

La buprenorfina es un opioide semisintético con agonismo parcial mu y antagonismo de los receptores kappa. Tiene una alta afinidad por los receptores mu pero una baja actividad intrínseca, esto puede determinar

que su administración bajo el efecto previo de un agonista completo pueda desencadenar un síndrome de abstinencia. Por este agonismo parcial presenta un efecto techo, tanto en el control de la abstinencia como del dolor, no existiendo mayor efecto por encima los 32mg sublinguales. Dos propiedades importantes de la buprenorfina son relevantes a) su aparente menor intensidad y retraso de la clínica abstinencial al suprimir su administración, en comparación con la heroína y la metadona, y b) su potencial reducido para producir una sobredosis cuando se utiliza en individuos sin tratamiento previo con buprenorfina u otros opioides. Sin embargo, no está claro si existe un límite para este efecto; la depresión respiratoria y otros efectos de la buprenorfina pueden prevenirse mediante la administración previa de naloxona, pero no se revierten fácilmente con altas dosis de naloxona una vez que ya se han producido. <sup>(30)</sup> De acuerdo con los estudios la analgesia es de eficacia similar a la morfina y presenta un buen control de la abstinencia, <sup>(31)</sup> que probablemente esté modulado por el antagonismo kappa, que alivia el componente disfórico y que también se ha propuesto como una diana farmacológica en el componente anhedónico del trastorno depresivo lo que puede suponer una ventaja en pacientes con dolor crónico que asocien esta patología. <sup>(32)</sup>

En España está disponible en parches, como analgésico, y en comprimidos sublinguales en asociación con naloxona, siendo esta formulación indicada como tratamiento de mantenimiento en pacientes con trastorno por consumo de opioides. La buprenorfina presenta escasa biodisponibilidad vía oral pero adecuada biodisponibilidad sublingual (50%), en cambio la naloxona presenta una biodisponibilidad mínima por vía sublingual y cumple la función, en esta presentación, de evitar el uso parenteral de la buprenorfina que se asocia al efecto “*high*” o de recompensa y adicción. <sup>(33)</sup>

## 5.7. Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético sintetizado en 1974 por Paul Janssen. Las acciones del fentanilo y sus congéneres (sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo) son similares a otros agonistas de los receptores opioides  $\mu$ , aunque su potencia es 50-100 veces más potente que la morfina y 24-40 veces que la heroína. Produce analgesia, somnolencia y euforia, este último efecto menor que la heroína y la morfina. Su semivida de eli-

minación no se ve afectada significativamente en el caso de insuficiencia hepática y en la insuficiencia renal en comparación a otros opioides. <sup>(34)</sup> Existen varias formulaciones de fentanilo, que incluyen tabletas sublinguales, aerosoles nasales, pastillas transmucosales, parches transdérmicos e inyectables, que se utilizan en anestesia, como tratamiento para el dolor crónico y medicamentos complementarios para el dolor disruptivo en pacientes oncológicos. <sup>(35)</sup> A pesar de que es un opioide con menos efecto euforizante que la heroína, el uso de formulaciones de efecto más rápido, como las pastillas transmucosales o formulaciones nasales, serán de mayor riesgo de adicción en comparación a los parches.

En los últimos años existe una creciente preocupación en relación con el uso de fentanilo fabricado ilícitamente en los Estados Unidos como adulterante de la heroína, por el menor costo de producción y de transporte debido a su alta potencia en menores dosis, con un aumento de las muertes por sobredosis. <sup>(36)</sup> El fentanilo, los análogos de fentanilo y otros nuevos opioides sintéticos (NSO) han llegado al mercado de drogas ilegales como nuevas sustancias psicoactivas (NPS). Estos derivados son aún más potentes que el fentanilo y representan un tercio de los opioides que causan intoxicación aguda en los EE. UU. (Crisis de sobredosis de opioides). A pesar de su semivida de eliminación reducida, por la afinidad y actividad intrínseca para activar los receptores mu es necesario utilizar dosis más altas de naloxona para revertir las intoxicaciones en comparación a otros opioides. <sup>(3)</sup>

## **5.8. Oxycodona**

La oxycodona es un opioide semisintético derivado de la tebaina, con actividad agonista, principalmente en los receptores mu. En términos de lipofilia es similar a la morfina. Se combina con aspirina o paracetamol para el dolor moderado y está también disponible por vía oral sin co-analgésico para el dolor intenso. Es una droga de abuso popular en Estados Unidos, especialmente en la formulación de liberación controlada, que puede ser machacada produciendo un “high” rápido y potencialmente tóxico, comparable a los efectos de la formulación de liberación inmediata. <sup>(37)</sup>

## **6. Sospecha de posible adicción y manejo: cómo identificar**

## **pacientes de riesgo o con consumo problemático y qué hacer.**

Para la identificación de pacientes con potencial riesgo de desarrollar un trastorno por consumo es fundamental la correcta anamnesis; identificando factores de riesgo mencionados en este capítulo, como el antecedente de adicción al alcohol, a hipnosedantes u a otras sustancias de abuso.

**La indicación adecuada y controlada de los opioides es de vital importancia para prevenir y detectar el uso inapropiado de estos fármacos.** Los pacientes por lo general tienden a limitar la dosis de los opioides con el fin de evitar efectos adversos como el estreñimiento y la sedación; y logran mejorar su funcionamiento psicosocial, previamente mermado por el dolor. En este último punto puede resultar esencial la información aportada por terceros respecto al control del dolor y la conducta del paciente. Situaciones reiteradas de pérdidas de los medicamentos o de las recetas o una excesiva preocupación por la prescripción, deben hacer sospechar la posibilidad de descontrol en el uso.

En las unidades de dolor, el manejo multidisciplinar con la participación de psicólogos y psiquiatras puede ser de gran ayuda tanto para optimizar el tratamiento, trabajando en la esfera más subjetiva del dolor del paciente, indicando psicofármacos coadyuvantes en el manejo del dolor y tratando trastornos mentales subyacentes; como también para la valoración de la respuesta al tratamiento con opioides, respecto a esto último existe disponible la escala “Pain Assessment and Documentation Tool” o PADT que es una entrevista estructurada, habitualmente administrada por un psicólogo, que valora la progresión del tratamiento crónico con opioides en 4 dimensiones: 1) Analgesia o dolor percibido, 2) capacidad funcional del paciente, 3) efectos secundarios del tratamiento y 4) presencia de comportamientos de riesgo de abuso; incluyendo en este último la sedación excesiva, reportes del paciente de medicación perdida o robada entre otros. <sup>(38)</sup>

Existen diferentes cuestionarios de valoración de riesgo de desarrollar una adicción a opioides, pero ninguno completamente validado para situaciones clínicas diversas pudiendo tener alta sensibilidad, pero un número elevado de falsos positivos. <sup>(39)</sup> Respecto al seguimiento existen escalas de cribado como la de “Medición del uso indebido actual de

opioides” (“Current Opioid Misuse Measure” - COMM), escala autoaplicada para identificar a pacientes que, en el contexto de un tratamiento por dolor crónico, presentan signos de un trastorno por consumo de opioides, con una sensibilidad y especificidad cercanas a 0,7. El “Opioid Risk Tool” es otra escala que también está específicamente desarrollada para pacientes con dolor y es la más rápida y sencilla de administrar con sólo 5 ítems. Otra escala es la “Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-revised versión” (SOAPP-R) que en conjunto con la evaluación clínica es la que tiene mayor sensibilidad de predecir el riesgo de abuso o adicción.<sup>(40)</sup> Estas escalas por si solas no realizan el diagnóstico siendo necesario valorar cada contexto clínico.

Ninguna de estas escalas está validada al español, pero están disponibles las versiones traducidas en la Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios.<sup>(40)</sup>

*Tabla 5. Instrumentos de evaluación de conductas de riesgo en el tratamiento crónico con opioides.*

<b>Herramienta</b>	<b>Nº de ítems</b>	<b>Indicaciones en terapia crónica con opioides</b>	<b>Tipo y tiempo de administración (minutos)</b>
COMM <sup>a</sup>	17	Evaluación de control. Útil en población de riesgo.	Autoaplicada (5 minutos)
PADT <sup>b</sup>	41	Evaluación de control. Pacientes en tratamiento por dolor crónico.	Entrevista estructurada (10 minutos)
ORT <sup>c</sup>	5	Valoración inicial, estratifica riesgo en leve, moderado y severo.	Autoaplicada (1 minuto)
SOAPP-R <sup>d</sup>	24	Valoración inicial, uso en atención primaria	Autoaplicada (5 minutos)

<sup>a</sup> COMM: “Current Opioid Misuse Measure” (Manejo del uso indebido de opioides); <sup>b</sup> PADT: “Pain Assessment and Documentation Tool” (Herra-

mienta para la valoración y documentación del dolor); ° ORT: “*Opioid Risk Tool*” (Escala de valoración del riesgo potencial de opioides); <sup>d</sup> SOAPP-R: “*Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain-revised versión*” (Detección y evaluación de riesgo para pacientes con dolor, versión revisada).

El manejo recomendado frente a la sospecha es una monitorización más estrecha disminuyendo el intervalo entre las visitas y limitar la disponibilidad de medicamento entre cada control. Si se confirma el comportamiento adictivo, se recomienda la consulta con expertos en adicciones. <sup>(5)</sup>

## **7. Tratamientos disponibles para la adicción a opioides**

Existen dos estrategias terapéuticas principales en la adicción a los opioides: el tratamiento orientado a la abstinencia y el tratamiento asistido con medicamentos

### **7.1. Tratamientos orientados a la abstinencia**

El objetivo es suprimir el opioide de manera controlada lo que se logra en dos etapas: desintoxicación y abstinencia total continuada.

#### **7.1.1. Desintoxicación**

**La desintoxicación implica la sustitución del opioide de abuso por otro agonista opioide completo o parcial de semivida de eliminación más prolongada (metadona o buprenorfina, por lo general) o un agonista adrenérgico alfa2 (clonidina o lofexidina) y una reducción progresiva para reducir la intensidad de la abstinencia.** <sup>(41-43)</sup>

En general, se recomienda el uso de opioides de acción prolongada (como la metadona) en la desintoxicación de opioides, con una disminución gradual y lenta, adecuada supervisión médica, uso medicamentos auxiliares y un tratamiento psicosocial, con el fin de mejorar los resultados y reducir el riesgo de recaídas. Ofrecer a los pacientes la supresión del opioide como una opción independiente no es suficiente ni apropiado. Los protocolos rápidos y ultrarrápidos para la desintoxicación tampoco se recomiendan. Las pautas de desintoxicación con metadona

recomiendan comenzar con una dosis inicial de 10 a 45 mg / día, por vía oral, dependiendo de la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides. Es necesario evaluar la intensidad de la clínica abstinencial cada 2 horas y evitar que la dosis sea superior a 60 mg / día. La misma dosis del primer día debe administrarse durante 2-3 días y luego reducirse a 5-10 mg / día hasta la supresión total. La desintoxicación generalmente dura entre 10 a 20 días.

Cuando se utiliza buprenorfina (o buprenorfina/naloxona) en el tratamiento de desintoxicación, se recomiendan dosis iniciales de 4 a 6 mg de buprenorfina sublinguales, y luego aumentar la dosis hasta 8-10 mg / día. Después de 2 a 3 días, la recomendación es reducir la dosis a 2 mg cada 1 a 2 días hasta la supresión completa. Es importante administrar la primera dosis al menos 24 h después del último uso de heroína (o de acuerdo con el tiempo de lavado del opioide de abuso), cuando aparecen los primeros síntomas de abstinencia, para evitar una abstinencia precipitada.

Los agonistas alfa2-adrenérgicos, como la clonidina o lofexidina (este último no disponible en Europa) también son eficaces para reducir la gravedad de los síntomas de abstinencia de opioides y aumentar la probabilidad de completar el tratamiento de la abstinencia, pero en comparación con la metadona, los agonistas alfa2-adrenérgicos son algo menos efectivos para mitigar los síntomas de abstinencia, siendo más probable que presenten efectos adversos molestos como la hipotensión, especialmente con la clonidina (no aprobada por la FDA de EE. UU. para la abstinencia), por lo que podrían utilizarse más bien como tratamiento complementario. <sup>(44)</sup>

### **7.1.2. Abstinencia total continuada:**

Después de la desintoxicación completa de opioides, la naltrexona por su acción antagonista es una alternativa farmacológica para mantener la abstinencia. Las principales ventajas de la naltrexona incluyen las siguientes: 1) disminución del “craving “de opioides; 2) se puede administrar en un consultorio ambulatorio estándar y 3) ausencia de potencial de abuso. Además, se tolera bien con pocos efectos adversos, excepto por el riesgo de aumento de las enzimas hepáticas. A pesar de todas estas ventajas, la naltrexona ha mostrado bajas tasas de eficacia, con baja retención y altas tasas de recaída y el potencial riesgo de sobredosis al inducir sobreexpresión de receptores opioides por la exposición a un



antagonista de forma continuada.

Para mejorar los problemas descritos con la retención y la recaída con naltrexona, se ha desarrollado una formulación inyectable de liberación sostenida que en un ensayo reciente muestra una seguridad y eficacia similares al tratamiento con buprenorfina, sin embargo, la naltrexona tuvo un menor número de participantes que lograron completar la inducción. <sup>(45)</sup> Las formulaciones de depósito de naltrexona parecen ser prometedoras para mejorar los resultados en el trastorno por consumo de opioides en sujetos menos integrados con una fuerte motivación para mantener abstinencia.

## **7.2. Tratamiento asistido con medicamentos: tratamientos de sustitución de opioides (TSO)**

El objetivo es estabilizar la neuroquímica cerebral reemplazando un opioide de acción corta por uno de acción de larga duración que tenga una farmacocinética relativamente estable. El tratamiento de mantenimiento con agonistas opioides de semivida de eliminación prolongada tiene un efecto eufórico mínimo, bloquea la euforia asociada con la administración de opioides exógenos y elimina el fenómeno de la abstinencia de opioides. <sup>(3)</sup> Los medicamentos más frecuentemente estudiados para el tratamiento de mantenimiento son la metadona y la buprenorfina y, en menor medida, la morfina de liberación sostenida, la diacetilmorfina (heroína) y la (R) -metadona.

### **7.2.1. Tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM).**

En general, el tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM) se ha considerado el tratamiento de primera línea para la adicción de opioides. El TMM ha demostrado su eficacia para retener pacientes en tratamiento y disminuir el uso ilícito de opioides, disminuir los comportamientos de riesgo relacionados con el VIH / VHC / enfermedades de transmisión sexual, disminuir el comportamiento criminal relacionado con el uso de drogas, reducir el riesgo de sobredosis mortal y mejorar la calidad de vida. El principal problema con la metadona, como se ha descrito anteriormente, está relacionado con un mayor riesgo de prolongación de QTc, por lo que el control del electrocardiograma previo a su inicio es obligatorio en estos pacientes. La dosificación de metadona debe basarse en la titulación de dosis guiada clínicamente por los sín-

tomas de abstinencia. Algunos estudios sugieren que las dosis de metadona de 60 a 100 mg / día o más, que son las dosis de mantenimiento recomendadas en guías clínicas actualmente, son más efectivas que dosis inferiores para reducir o detener la autoadministración ilegal de opioides en pacientes con una adicción opioide. En cuanto a la duración del tratamiento de mantenimiento, no hay recomendaciones claras; sin embargo, la literatura muestra mayor soporte de tratamientos prolongados, por lo que el consejo es favorecer los tratamientos indefinidos y comenzar la supresión cuando se hayan realizado cambios significativos en el estilo de vida. <sup>(46)</sup>

### **7.2.2. Tratamiento de mantenimiento con (R) -metadona**

La (R) -metadona (o L-metadona o Polamidon®) es el componente activo de la metadona racémica, y se usa en Alemania como tratamiento de mantenimiento del trastorno por consumo de opioides. Como se describió anteriormente, la (R) -metadona muestra más afinidad de los receptores  $\mu$  y tiene más potencia analgésica que la racémica (R, S) -metadona. Los estudios de eficacia no muestran diferencias entre el enantiómero (R) y la mezcla racémica. <sup>(47)</sup> Como los efectos secundarios cardíacos de la metadona residen en el enantiómero (S), la sustitución de la metadona racémica por la (R) -metadona ha demostrado una reducción en el intervalo QTc, <sup>(25)</sup> reduciendo el riesgo de muerte súbita en pacientes mantenidos con metadona. Desafortunadamente, los costos directos del tratamiento con (R) -metadona son mucho más elevados que los de la metadona racémica.

### **7.2.3. Tratamiento de mantenimiento con buprenorfina**

La buprenorfina es, después de la metadona, el opioide más utilizado para el mantenimiento. La buprenorfina es un agonista opioide parcial, con un efecto techo para la depresión respiratoria y con un potencial de abuso reducido. <sup>(47)</sup> La buprenorfina se comercializa sola o en combinación con naloxona, para disminuir el riesgo de abuso por vía intravenosa. La comercialización de buprenorfina en combinación con naloxona es como tabletas sublinguales (proporción 4:1, tabletas sublinguales que contienen buprenorfina 2 y 8 mg y naloxona 0.5 y 2 mg respectivamente), o como película soluble (película sublingual que contiene buprenorfina 2, 4, 8 o 12 mg y naloxona 0.5, 1, 2 o 3 mg).

Para iniciar con éxito el tratamiento con buprenorfina o buprenorfina-

naloxona y para evitar una abstinencia precipitada, es esencial determinar que el paciente esté libre de opioides durante al menos 24 h (en caso de opiáceos de acción corta) y observar la presencia de síntomas de abstinencia de opioides. La dosis inicial recomendada es de 4 mg por vía sublingual, la primera dosis se recomienda que sea en el centro asistencial permaneciendo el paciente en observación durante al menos 2 h. Se pueden administrar dosis suplementarias si los síntomas de abstinencia persisten, con una dosis máxima recomendada para el primer día de 8 mg. La dosis puede aumentarse en incrementos de 2 a 4 mg durante los próximos 2 a 3 días. Las dosis de 12-24 mg son las recomendadas para el tratamiento de mantenimiento. Las dosis no deben exceder una dosis máxima diaria única de 24 mg. Debido al efecto techo, no hay justificación farmacológica para dosis diarias superiores a 32 mg.

Las principales ventajas de la buprenorfina, en comparación con el tratamiento de mantenimiento con metadona, son el menor riesgo de depresión respiratoria mortal durante la intoxicación, la inducción rápida a dosis completas, su seguridad cardíaca porque no tiene ningún efecto sobre el intervalo QTc, el menor riesgo de interacciones y la desestigmatización de pacientes en comparación con metadona.<sup>(47)</sup>

#### **7.2.4. Morfina oral de liberación lenta o retardada (“*Slow-Release Oral Morphine*” - *SROM*)**

En los últimos años, el tratamiento de mantenimiento con SROM para el trastorno de consumo de opioides ha captado un mayor interés como alternativa a la metadona, con un mejor perfil de seguridad (prolongación sin QTc y menor riesgo de interacciones farmacológicas), buena tolerabilidad, satisfacción con el tratamiento y retención.<sup>(48)</sup> Se ha incluido en las guías de tratamiento canadienses.<sup>(40)</sup> Sin embargo, en términos de eficacia, existen resultados contradictorios en los estudios publicados.<sup>(10,49)</sup> Las principales preocupaciones con el tratamiento con SROM son el riesgo de mal uso, sobredosis, y el desvío al mercado ilegal. Otro problema asociado con el tratamiento con SROM es la dificultad para controlar la abstinencia ilícita de opioides, ya que SROM y heroína darán un resultado positivo en las pruebas de detección.

#### **7.2.5. Mantenimiento de diacetylmorfina (*diamorfina*, *heroína*)**

El mantenimiento con diacetylmorfina también se ha estudiado en pacientes con antecedentes de fracaso repetido en tratamiento con agonis-

tas, en programas específicos en algunos países con buena aceptación por parte de los pacientes y la opinión pública. <sup>(50)</sup> El tratamiento generalmente se ha prescrito junto con la metadona y ha demostrado un aumento en la retención del tratamiento y la reducción de la participación en actividades ilegales en pacientes que previamente fallaron en otros programas de mantenimiento. El principal problema está relacionado con la tasa de eventos adversos graves, principalmente el riesgo de sobredosis; por esa razón, el tratamiento solo se recomienda en pacientes refractarios a otros tratamientos de sustitución y debe proporcionarse en entornos con asistencia médica adecuada en centros de administración supervisada. <sup>(49)</sup>

### **7.3. Intervenciones psicosociales en el trastorno por consumo de opioides.**

Los tratamientos psicosociales son aquellos que utilizan cualquier estrategia psicológica o social para lograr una mejora o un cambio de comportamiento. Las pautas de tratamiento con opioides (como las guías de la OMS 2009) recomiendan el uso de tratamientos psicosociales. <sup>(42)</sup>

Las intervenciones a nivel psicológico van desde psicoterapia de apoyo no estructurada y técnicas de entrevista motivacional hasta técnicas psicológicas altamente estructuradas. Las principales estrategias psicológicas en la adicción a opioides son la terapia cognitivo conductual (TCC) y el manejo de contingencias. Los enfoques cognitivos apuntan principalmente a cambiar comportamientos adictivos cambiando cogniciones erráticas que sirven para mantener el comportamiento o promoviendo cogniciones positivas o la motivación para cambiar el comportamiento. Los enfoques conductuales apuntan principalmente a modificar comportamientos sustentados por el aprendizaje condicionado, es decir, por el condicionamiento clásico y operante. La gestión de contingencias recompensa o castiga tipos específicos de comportamientos utilizando un enfoque estructurado y transparente que aumenta el aprendizaje de los comportamientos deseados.

Existe escaso conocimiento sobre la efectividad de las intervenciones psicosociales solas o en combinación con estrategias farmacológicas y qué intervención es la más efectiva. Una revisión Cochrane realizada por Amato y cols. <sup>(51)</sup> no mostró evidencia de que ninguna intervención

mejore los resultados con la terapia con agonistas opioides. Pero en una publicación reciente, el grupo de Marsden presenta los resultados de un estudio controlado y aleatorizado donde 273 pacientes en tratamiento con metadona o buprenorfina fueron asignados aleatoriamente a un grupo con intervenciones psicosociales semanales (con un enfoque flexible asistido por psicólogos formados) y manejo médico, o para un grupo de tratamiento habitual; estableciendo como objetivo la ausencia de uso de sustancias fuera de prescripción. <sup>(52)</sup> Menos del 20% de los participantes cumplieron ese objetivo, pero las diferencias fueron significativas (siendo mejores para el grupo de intervención psicosocial) y los autores concluyen que, en general, la intervención fue rentable.

En términos de intervenciones sociales, las principales intervenciones utilizadas en los trastornos por uso de sustancias son las siguientes: formación profesional, que incluye una gama de programas diseñados para ayudar a los pacientes a encontrar y retener un empleo; servicios de vivienda que pueden variar desde alojamiento grupal para personas sin hogar hasta alojamiento más estable, asequible y a largo plazo; la promoción para participar en actividades de ocio de su elección; y los grupos de autoayuda, que, en el contexto del trastorno por consumo de opioides, son estructuras voluntarias de grupos pequeños formados por pares para ayudarse mutuamente en su lucha contra la dependencia de los opioides. Generalmente orientados a la abstinencia, a menudo brindan asistencia y apoyo emocional y promulgan una ideología o valores a través de los cuales los miembros pueden lograr un mayor sentido de identidad personal. El entrenamiento en habilidades sociales se refiere a métodos que utilizan los principios de la teoría del aprendizaje para promover la adquisición, generalización y durabilidad de las habilidades necesarias en situaciones sociales e interpersonales. La capacitación debe llevarse a cabo en el contexto de experiencias de la vida real de todos los días, no en entornos cerrados y poco realistas.

En el trastorno por uso de opioides, la eficacia de las intervenciones psicosociales tiene poca evidencia debido a la dificultad en el diseño de ensayos controlados.

#### **7.4. Estrategias de reducción de daños**

En términos generales, la reducción de daños se refiere a políticas, pro-

gramas y prácticas que apuntan a reducir las consecuencias adversas para la salud, sociales y económicas del uso de sustancias lícitas e ilícitas. Incluye programas de intercambio de agujas / jeringas, prevención de sobredosis con naloxona para llevar a casa y servicios supervisados de inyección o consumo. Los pacientes o el público en general pudiera percibir las estrategias de reducción de daños con preocupación e interponer posibles barreras, pero no existe evidencia de que estas políticas puedan promover el consumo, sino que, por el contrario, la investigación ha demostrado que este enfoque podría incluso promover el ingreso a tratamientos de adicción además de la reducción de conductas de riesgo, infección por VIH y VHC y muertes por sobredosis. <sup>(41)</sup>

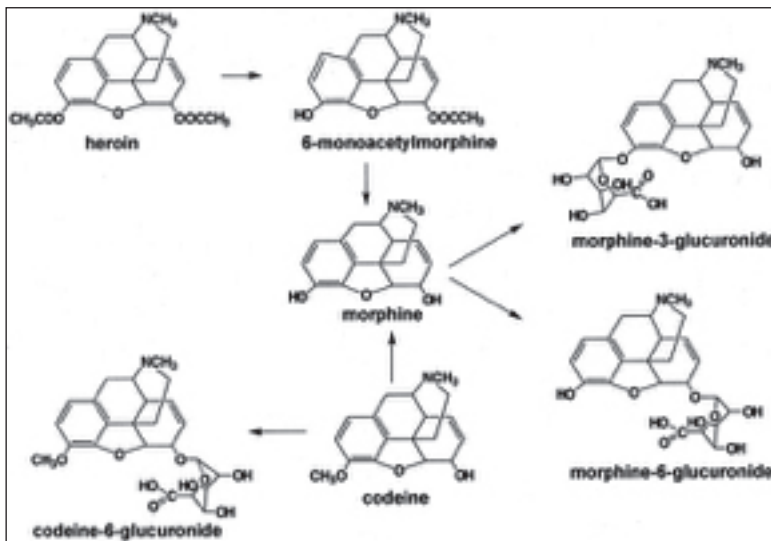
## **8. Tratamiento del dolor en pacientes en TSO**

El tratamiento del dolor agudo en pacientes en programa de mantenimiento de opiáceos es una situación compleja que generalmente produce limitaciones en los profesionales asociado al estigma de la adicción, lo que conlleva a un mal control analgésico en estos pacientes. En primer lugar, la evidencia sugiere que el abordaje del dolor en estos pacientes debe ser multimodal, incorporando analgésicos no opioides y coadyuvantes siguiendo las recomendaciones generales del tratamiento del dolor escalonado. En el caso de los pacientes en tratamiento con metadona, una opción es aumentar temporalmente la dosis de metadona, repartiéndola en 3 o 4 tomas al día; aunque existe la posibilidad de que por la tolerancia e incluso hiperalgesia inducida por opiáceos en el tratamiento crónico, la analgesia en el dolor grave no sea suficiente, en estos casos se puede optar por incorporar agonistas completos como morfina, manteniendo o incrementando levemente la dosis de metadona. En los pacientes en terapia de mantenimiento con buprenorfina es algo más complejo, dado que la alta afinidad por el receptor  $\mu$  y la baja actividad intrínseca de la molécula puede hacer difícil la suplementación con agonistas que compitan con la ocupación del receptor. En estos casos se plantea la opción de repartir en 3 o 4 dosis y suplementar con agonistas completos como con la metadona, si esto no fuera suficiente otra opción es suprimir el tratamiento con buprenorfina de forma temporal hasta el control analgésico. <sup>(53-54)</sup>

Otro aspecto importante para tener en cuenta en estos pacientes, en es-

pecial en aquellos que están en tratamiento con metadona de forma controlada en un centro de adicciones, es que la mayoría realizan controles periódicos de orina para corroborar la abstinencia, que es uno de las exigencias para estar en modalidad de “take home” en la que pueden retirar la dosis de varios días de acuerdo a la disponibilidad y necesidad de control del paciente; y como los test de orina miden los metabolitos de heroína, existirá reactividad cruzada si se indica para el dolor morfina o codeína (Figura 2).

Figura 2. Metabolismo de opiáceos heroína, codeína y morfina (de Dienes Nagy y cols) <sup>(55)</sup>



En pacientes exadictos a opioides se observa una mayor tolerancia a los efectos analgésicos de estas sustancias y por ello se requieren dosis mayores de las habituales. Se debe ser muy prudente en su uso ya que puede aparecer de forma rápida de nuevo la adicción al cesar el tratamiento, deberá realizarse una retirada controlada para evitar esta complicación.

## 9. Conclusiones

**La adicción a opioides** es una complicación posible dentro del tratamiento con estos fármacos y que se expresa fundamentalmente en la

pérdida de control y búsqueda de opioides con afectación psicosocial y morbimortalidad. Como hemos revisado en el capítulo, **es un fenómeno complejo con tendencia a la cronicidad en donde intervienen aspectos relacionados con el paciente, el ambiente y la sustancia, destacando en este último la lipofilia y la vida media, que deberemos considerar en la indicación con fines analgésicos de estos fármacos.**

**El tratamiento para el dolor con opioides no debe evitarse cuando sea necesario, pero debe controlarse de forma adecuada para prevenir esta u otras complicaciones utilizando formas farmacológicas menos riesgosas en pacientes con mayor vulnerabilidad.**

**Existen tratamientos farmacológicos y psicosociales eficaces disponibles para la adicción a opioides que deben ser indicados por unidades especializadas en coordinación con las unidades del dolor para optimizar el manejo de estos pacientes.**

## **Agradecimientos**

Este trabajo se ha realizado gracias a los siguientes proyectos: Red de Trastornos Adictivos-RTA RD16/0017/0003, y RD16/0017/0010, financiados por el ISCIII y el Fondo De Desarrollo Europeo Regional (FEDER), la Comisión Europea de European Action Grants (Directorate-General Migration and Home Affairs, Grant Agreement number: 806996 – JUSTSO – JUST-2017-AGDRUG), y por becas de Suport Grups de Recerca AGAUR Gencat (2017SGR 316, and 2017SGR 530)



## Bibliografía

1. Koob G. F., Volkow N.D. 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*. 3(8): 760–73. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
2. Volkow, N. D., & Thomas McLellan, A. (2016). Opioid abuse in chronic pain-misconceptions and mitigation strategies. *New England Journal of Medicine*, 374(13), 1253–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1507771>
3. Volkow N.D., Jones E.B., Einstein E.B., Wargo E.M. 2019. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry*. 76(2): 208–16. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.3126>
4. American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, DC: Author.
5. Weaver M., Schnoll S., Jamison R.N. 2002. Abuse liability in opioid therapy for pain treatment in patients with an addiction history. *Clinical Journal of Pain*, Vol. 18. <https://doi.org/10.1097/00002508-200207001-00007>
6. Degenhardt L., Grebely J., Stone J., Hickman M., Vickerman P., Marshall B. D.L., Larney S. 2019. Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *The Lancet*. 394(10208), 1560–79. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32229-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32229-9)
7. Klimas J., Gorfinkel L., Fairbairn N., Amato L., Ahamad K., Nolan S., Simel D. L., Wood E. 2019. Strategies to Identify Patient Risks of Prescription Opioid Addiction When Initiating Opioids for Pain: A Systematic Review. *JAMA network open*, 2(5), e193365. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3365>
8. Greenfield S.F., Back S.E., Lawson K., Brady K.T. 2010. Substance Abuse in Women. *Psychiatric Clinics of North America*. 33(2): 339–55. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2010.01.004>
9. Fischer B., Pang M., Jones W. 2020. The opioid mortality epidemic in North America: Do we understand the supply side dynamics of

this unprecedented crisis? *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy*. 15(1): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13011-020-0256-8>

10. Minozzi S., Amato L., Davoli, M. 2012. Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review. *Addiction*. 108(4): 688–98. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04005.x
11. Van Amsterdam J., Van den Brink W. 2015. The misuse of prescription opioids: A threat for Europe? *Current Drug Abuse Reviews*. 8(1): 3–14. <https://doi.org/10.2174/187447370801150611184218>
12. AEMPS (2019). Utilización de medicamentos opiode en España durante el periodo 2010-2018. Recuperado de <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
13. Schäfer M. 2011. Essential drugs in anesthetic practice. Mechanism of action of opioids. In: Evers AS, Maze M, Kharasch ED (eds) *Anesthetic pharmacology*, 2nd edn. Cambridge University Press, New York, pp 493–508.
14. Kreek M.J., Zhou Y., Butelman E.R, Levran O. 2009. Opiate and cocaine addiction: from bench to clinic and back to the bench. *Curr Opin Pharmacol*. 9(1):74–80.
15. Torrens M., Fonseca, F., Galindo, L., arre, M. 2015. Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives. In *Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives*. <https://doi.org/10.1007/978-88-470-5322-9>
16. Zhang T.J., Qiu Y., Hua Z. 2019. The Emerging Perspective of Morphine Tolerance: MicroRNAs. *Pain Research and Management*. 2019, 8–10. <https://doi.org/10.1155/2019/9432965>
17. Whistler J.L., Chuang H., Chu P., Jan L.Y., von Zastrow M. 1999. Functional Dissociation of Opioid Receptor Signaling and Endocytosis: Implications for the Biology of Opiate Tolerance and Addiction of receptors causes profound effects on drug-induced. *Neuron*. 23: 737–46.

18. Yaksh T.L., Wallace M.S. 2018. Opioids, analgesia and pain management. In: Brunton LL, Hi-lal-Dandan R, Knollmann BC (eds) Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 13th ed. McGraw Hill, New York.
19. Bergin M., Norman I., Foley M., Harris R., Rapca A., Rich, E., Van Hout M. C. 2015. Practice implications and recommendations for managing codeine misuse and dependence. *Acta Pharmaceutica*. 65(4): 351–64. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0040>
20. Miotto K., Cho A.K., Khalil M.A., Blanco K., Sasaki, J.D., Rawson R. 2017. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesthesia and Analgesia*. 124(1): 44–51. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001683>
21. Mayor S. 2013. Drug experts call for stronger regulation of tramadol to reduce misuse. *BMJ (Clin Res Ed)* 346: f1264.
22. Hartrick C.T., Rozek R.J. 2011. Tapentadol in pain management: a m-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs*. 25(5): 359–70.
23. Dole V.P., Nyswander M.E., Kreek M.J. 1966. Narcotic blockade. *Arch Intern Med*. 118(4): 304–9.
24. Eap C.B., Buclin T, Baumann P. 2002. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 41(14): 1153–93.
25. Ansermot N., Albayrak O., Schläpfer J., Crettol S., Croquette-Krokar M., Bourquin M., et al. 2010. Substitution of (R, S)-methadone by (R)-methadone: impact on QTc interval. *Arch Intern Med*. 170(6): 529–36.
26. Fonseca F., Torrens M. 2018) Pharmacogenetics of Methadone Response. *Mol Diagn Ther*. 22(1): 57–78.
27. Bart G., Wyman Z., Wang Q., Hodges J. S., Karim R., Bart B.A. 2017. Methadone and the QTc Interval. *Journal of Addiction Medicine*. 11(6): 489–93. <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000353>
28. Fonseca F., Marti-Almor J., Pastor A., Cladellas M., Farre M., de la

- Torre R., et al. 2009. Prevalence of long QTc interval in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 99(1–3): 327–32.
29. Reisfield G.M., Friedman C.K. 2012. Methadone in the chronic pain patient with a substance use disorder. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy.* 26(4): 368–70. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.734906>
  30. Wiegand T.J. 2016. The New Kid on the Block — Incorporating Buprenorphine into a Medical Toxicology Practice. *J Med Toxicol.* 12(1): 64–70.
  31. Cowan A. 2007. Buprenorphine: the basic pharmacology revisited. *J Addict Med.* 1(2): 68–72.
  32. Chartoff E., Sawyer A., Rachlin A., Potter D., Pliakas A., Carlezon WA. 2012. Blockade of kappa opioid receptors attenuates the development of depressive-like behaviors induced by cocaine withdrawal in rats. *Neuropharmacology.* 62(1): 167–76.
  33. Mendelson J., Jones R.T. 2003. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations: why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend.* 70(2 Suppl): S29–S37.
  34. Pérez-Mañá C., Papaseit E., Fonseca F., Farré A., Torrens M., Farré M. 2018. Drug Interactions With New Synthetic Opioids. *Front Pharmacol.* 9:1145.
  35. Coe M.A., Lofwall M.R., Walsh S.L. 2019. Buprenorphine Pharmacology Review: Update on Transmucosal and Long-acting Formulations. *J Addict Med.* 13(2): 93–103.
  36. Comer S.D., Cahill CM. 2018. Fentanyl: Receptor Pharmacology, Abuse Potential, and Implications for Treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* pii: S0149-7634(18)30207-0.
  37. Webster L.R., Bath B., Medve R.A., Marmon T., Stoddard G.J. 2012. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the abuse potential of different formulations of oral oxycodone. *Pain Med.* 13(6):790–801.
  38. Carballo J.L., Coloma-Carmona A., Mrozowicz-Gaudyn D., Vidal-Arenas V, van-der Hofstadt C., Rodríguez-Marín J. 2016. Psycho-

- logical assessment of opioid drug abuse. *Papeles del Psicólogo*. 37(1): 45-51.
39. Webster L.R. 2017. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. *Anesthesia and Analgesia*. 125(5): 1741–8. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002496>
  40. Guardia J. (coord.), et al. 2017. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. Valencia, Socidrogalcohol, 2017, 180 p. [https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017\\_GUIA\\_Buen\\_uso\\_opioides\\_Socidrigalcohol.pdf](https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf)
  41. BC Centre on Substance Use and the BC Ministry of Health. 2017. A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder.
  42. World Health Organization. 2009. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva. [http://www.who.int/substance\\_abuse/publications/opioid\\_](http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_)
  43. Kampman K., Jarvis M. 2015. American Society of Addiction Medicine (ASAM) National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use. *J Addict Med*. 9(5): 358-67.
  44. Gowing L., Farrell M., Ali R., White JM. 2016. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*, 5:CD002024.
  45. Lee J.D., Nunes E.V. Jr., Novo P., Bachrach K., Bailey GL., Bhatt S., et al. 2018. Comparative effectiveness of extended-release naltrexone versus buprenorphine-naloxone for opioid relapse prevention (X:BOT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 391(10118): 309-18.
  46. Dematteis M., Auriacombe M., D’Agnone O., Somaini L., Szerman N., Littlewood R., et al. 2017. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus, *Expert Opin Pharmacother*. 18(18): 1987-99.
  47. de Vos J.W., Ufkes J.G., Kaplan C.D., Tursch M., Krause J.K., van Wilgenburg H., et al. 1998. L-Methadone and D, L-methadone in methadone maintenance treatment: a comparison of therapeutic effec-

- tiveness and plasma concentrations. *Eur Addict Res.* 4(3): 134–41.
48. Boyer E.W. 2012. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med.* 367(2): 146–55.
  49. Ferri M., Davoli M., Perucci C.A. 2011. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD003410.
  50. Strang J., Groshkova T., Uchtenhagen A., van den Brink W., Haasen C., Schechter MT., et al. 2015. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry.* 207(1): 5-14.
  51. Amato L., Minozzi S., Davoli M., Vecchi S. 2011. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD004147.
  52. Marsden J., Stillwell G., James K., Shearer J., Byford S., Hellier J., et al. 2019. Efficacy and cost-effectiveness of an adjunctive personalised psychosocial intervention in treatment-resistant maintenance opioid agonist therapy: a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 6(5): 391-402.
  53. Alford D.P., Compton P., Samet J.H. 2006. Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy. *Annals of Internal Medicine.* 144(2): 127–34. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00010>.
  54. Ward E.N., Quaye A.N., Wilens T.E. 2018. Opioid Use Disorders. *Anesthesia & Analgesia.* 127(2): 539–547. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003477>
  55. Dienes-Nagy A., Rivier L., Giroud C., Augsburg M., Mangin P. 1999. Method for quantification of morphine and its 3- and 6-glucuronides, codeine, codeine glucuronide and 6-monoacetylmorphine in human blood by liquid chromatography–electrospray mass spectrometry for routine analysis in forensic toxicology. *Journal of Chromatography A.* 854(1-2): 109–18. doi:10.1016/s0021-9673(99)00750-5

# 10. GUIAS Y RECOMENDACIONES DEL USO DE OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

**Dra. Marta Ferrándiz Mach**

Los analgésicos opioides continúan siendo uno de los grupos de fármacos con mayor efectividad en el control del alivio del dolor de moderado a intenso, si bien se rodean de efectos adversos deletéreos importantes, entre los que se encuentran el uso inadecuado y la sobredosis de los mismos. Su uso está ampliamente aceptado en el tratamiento del dolor agudo severo y en el dolor oncológico que no responde a otros tratamientos, siendo su uso controvertido en el dolor crónico no oncológico (DCNO).<sup>(1-4)</sup>

Sin embargo, en las décadas de los 2000, el consumo de opioides fuertes ha sufrido un notable aumento sobre todo en lo que respecta al uso de los mismos en el DCNO. Concretamente, en la última década, en diferentes países como Estados Unidos (EEUU) o Canadá, el consumo de estos fármacos se ha visto incrementado de manera importante, hasta el punto de haberse creado una alarma social en torno al número de fallecimientos asociados al consumo indiscriminado de estos fármacos. Todo ello ha conducido a un cambio en las percepciones de los facultativos respecto al uso de estos fármacos, y a una gran preocupación en acotar una buena praxis de su uso.

**Desde numerosas y diversas instituciones, organizaciones, sociedades científicas, tanto en nuestro ámbito territorial, como en el ámbito estatal, europeo o mundial, se han intentado elaborar numerosas guías y recomendaciones para el buen uso de estos fármacos.** No obstante se ha de remarcar que la “epidemia de opioides” en EEUU del año 2014 no se extrapoló ni a Europa ni al ámbito estatal español.

“Las pautas recientemente publicadas de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de los EEUU para la prescripción de opioides han sido controvertidas. Muchas de estas preocupaciones surgen de la subestimación de la magnitud de la crisis de los opioides, así como de la incomprensión de lo que en realidad dicen las directrices. Las directrices estrictas deben ser bien recibidas como un enfoque constructivo para manejar un problema de salud pública muy peliagudo” (Ballantyne y cols 2018).<sup>(5)</sup>

Se revisarán cronológicamente las Guías y Recomendaciones más relevantes, o las que han tenido mayor repercusión en nuestra práctica clínica habitual, en el ámbito del Dolor Crónico No Oncológico, Dolor en General, Dolor Oncológico, Dolor Agudo No Oncológico y finalmente, una pincelada de los Opioides de Acción Ultrarrápida.

## **DOLOR CRONICO NO ONCOLOGICO**

### **1.- Recomendaciones basadas en las guías de practica clinica en el uso de opioides en el tratamiento del DCNO<sup>(6)</sup>**

Se trata de una Revisión Sistemática realizada por el grupo de **Català y cols en el 2011**, en el que basándose en las guías existentes relacionadas con el uso de opioides en el tratamiento del DCNO, mediante el instrumento AGREE, elaboraron unas Recomendaciones específicas extraídas de las guías basadas en la evidencia.

Las Recomendaciones se agrupan en 3 apartados en relación al uso secuencial del opioide:

#### **- *Al Inicio del Tratamiento:***

- Realizar una exhaustiva historia clínica y exploración física, identificando factores que puedan interferir en el uso de los opioides.
- Evaluación del dolor: intensidad, factores que lo agravan, localización, tipo de dolor, tratamientos previos...



- Evaluación de la funcionalidad a corto y a largo plazo, relacionándola con la función cognitiva, el distress emocional, el sueño, y la actividad/calidad sexual.
  - Evaluar posibles contraindicaciones relativas al uso de opioides: enfermedades respiratorias crónicas, trastornos cognitivos, dificultades sociales...
  - A pesar de que la prescripción inicial del opioide puede ser realizada por un facultativo que conozca el historial del paciente, aquel paciente con un dolor complejo debe ser remitido a una Unidad de Dolor para evaluarlo desde una perspectiva multidisciplinaria.
  - Debe informarse tanto al paciente como a sus familiares de los efectos beneficiosos y adversos de estos fármacos.
  - Deben evitar conducir y manejar maquinaria al inicio del tratamiento.
- ***Durante el Tratamiento:***
- La prescripción debe encontrar la dosis adecuada que produzca un buen alivio del dolor, sin interferir con la funcionalidad del paciente y mejorando su calidad de vida.
  - El opioide debe ser de liberación normal para el dolor intermitente y de liberación retardada para el dolor continuo.
  - Debe iniciarse con la menor dosis.
  - Debe hacerse profilaxis de los efectos adversos más comunes (náuseas y constipación).
  - El ajuste de dosis se hará gradualmente (25-50% en cada control), y al alcanzar la dosis mínima efectiva, debe mantenerse el máximo tiempo posible.
  - Si con la dosis prescrita no se obtiene el beneficio esperado, o existen muchos efectos adversos, debe pensarse en un cambio de vía de administración, o en una rotación del opioide.
  - Siempre debe prescribirse analgesia de rescate.

- Los pacientes deben ser controlados y visitados cada 6-9 semanas por el mismo equipo médico. Debe interrogarse acerca de la dosis administrada, de la intensidad de dolor, de los efectos adversos...y toda esta información, debe quedar registrada en la historia clínica del paciente.

- ***Retirada del Tratamiento:***

- Se debe pensar en retirar el tratamiento con opioides orales cuando no haya alivio del dolor, o este sea escaso, cuando la causa del dolor se haya resuelto, o cuando haya intolerancia a los efectos adversos.
- El planteo de retirada debe ser lento. Se recomienda ir reduciendo las dosis un 25 % en cada visita médica, siempre sujeto a las necesidades del paciente.

## **2.- Guías de la American Society of International Pain Physicians (ASIPP) para una prescripción responsable de opioides en el DCNO <sup>(7)</sup>**

El objetivo de estas pautas es reducir el uso indebido de opioides sin poner en peligro el tratamiento del DCNO.

En el 2012, el grupo de Manchikanti realizó una revisión sistemática de toda la evidencia hasta el momento, y se establecieron unas conclusiones, que llevaron a desarrollar unas recomendaciones de uso.

- Existe una **Fuerte** evidencia de que el uso no médico de opioides es extenso.
- Existe una **Fuerte** evidencia de que las prescripciones de opioides están aumentando considerablemente. Muchas de estas prescripciones se realizan por médicos no especialistas en dolor: pacientes en tratamiento con opioides de acción prolongada y otros con combinaciones de opioides de acción corta y prolongada.
- Existe una **Fuerte** evidencia de que el aumento en el suministro de opioides, el uso de altas dosis de opioides, el “doctor shopping”, y los pacientes con múltiples comorbilidades, contribuyen a aumentar el

índice de fallecimientos.

- Existe una **Débil** evidencia de que los opioides de acción prolongada o una combinación de opioides de acción prolongada y de acción rápida, contribuyen a aumentar la mortalidad de los pacientes. Incluso existe **Débil** evidencia de que las dosis de 40-50 mg, dosis equivalente de morfina al día (DEM) pueden ser responsables de ingresos en urgencias y posteriores fallecimientos.
- Existe una **Fuerte** evidencia de que un 60% de los fallecimientos secundarios a opioides son secundarios a los opioides recetados siguiendo las Guías, representando un 40% de los fallecimientos que ocurren en un 10% de los toxicómanos.
- Existe una **Débil** evidencia entre la efectividad de los opioides de acción prolongada y los de acción corta: la efectividad de los opioides a corto plazo es débil, y a largo plazo es limitada por falta de estudios de alta calidad.
- A nivel individual, existe una **Débil** evidencia de la eficacia de los opioides a corto y a largo plazo por falta de estudios de alta calidad.
- Existe una limitada o **Débil** evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento con opioides de manera crónica en el DCNO por no existir estudios de alta calidad, en ancianos, en niños y adolescentes, en pacientes con comorbilidades, y en embarazadas.
- Existe una **Limitada** evidencia en cuanto a la fiabilidad y precisión de las pruebas de detección para el abuso de opioides, debido a la falta de estudios de alta calidad.
- Existe una **Débil** evidencia que apoye la identificación de los pacientes que abusan o no cumplen con las prescripciones recetadas, a través de pruebas de orina o de programas de monitorización.

Los autores consideraron en su momento que estas Guías no eran unas “Recomendaciones Inflexibles”, ni tampoco “un estándar de terapia analgésica”

### 3.- Butlletí d'informació terapèutica. Cat Salut 2015 <sup>(8)</sup>

El aumento del consumo de analgésicos opioides es una cuestión que preocupa especialmente en los países industrializados. El origen de este cambio en el patrón de uso, podría ser el fruto de diversos factores como son cambios en la sociedad, dificultades en la accesibilidad a otras opciones terapéuticas, y también por el incremento de la utilización de opioides en indicaciones no oncológicas y también por la cronificación de los tratamientos.

El objetivo del tratamiento del DCNO es la mejoría del dolor, la funcionalidad y la calidad de vida. Si bien es bastante improbable conseguir un alivio completo del dolor, se debería aspirar a una disminución de al menos un 30%.

En el DCNO, los opioides se consideran medicamentos de 2ª Línea cuando han fracasado otras terapias.

A pesar de haber disminuido el consumo de analgésicos en dosis por 1000 habitantes y día (DHD) comparando el año 2009 con el 2014 (75,90 DHD a 71,68 DHD), el Departament de Salut elaboró estrategias para controlar esta situación en Catalunya.

Con los datos que se tenían hace 15 años, se concluyó que la selección de los analgésicos opioides no era la más adecuada, las dosis que se utilizaban eran demasiado altas, y la duración de los tratamientos demasiado largos.

En este Butlletí d'Informació Terapèutica elaboraron 12 *Recomendaciones* para mejorar el balance riesgo-beneficio de los opioides en el DCNO:

- El manejo eficiente del DCNO implica un abordaje holístico que requiere algo más que prescribir medicamentos aisladamente.
- No está bien establecida la eficacia y seguridad de los opioides a largo plazo. Por ello se consideran tratamientos de **2ª Línea** y sólo deberían utilizarse cuando las medidas farmacológicas y no farmacológicas hayan fracasado.

- El objetivo del Tratamiento con opioides la mejoría del dolor, de funcionalidad y de calidad de vida. Se recomienda aspirar a una mejora al menos del **30%**.
- El tratamiento debería iniciarse como una prueba y sólo continuarlo si es posible documentar una mejoría en la funcionalidad. Se recomienda en cada visita utilizar instrumentos de **medida** que nos permitan objetivar la respuesta al tratamiento.
- La respuesta analgésica varía considerablemente. Se recomienda aceptar una elevada tasa de fracaso en el tratamiento con opioides de cara a mejorar su buen uso.
- Antes de iniciar el tratamiento se recomienda investigar el riesgo de abuso y de patología mental grave. Se recomienda **evitar** los opioides en pacientes con **dolor crónico central o visceral**, como la fibromialgia, las cefaleas o el dolor abdominal.
- Es recomendable adecuar las **expectativas** de los pacientes a cerca de su tratamiento, e informar tanto de sus riesgos como de sus beneficios. La información ha de incluir recomendaciones específicas sobre el buen uso y las precauciones con el medicamento prescrito.
- Se recomienda retirar las **benzodiacepinas** cuando se inicia un tratamiento con opioides: la prescripción concomitante se ha asociado a un incremento del riesgo de sobredosis.
- Las dosis de más de **100 mg/día en DEM** (Dosis Equivalente de Morfina al Día), incrementan el riesgo de sobredosis. Se recomienda intensificar el control en estos pacientes. Si no se consigue controlar el dolor con una dosis de 180 mg/día en DEM, se recomienda derivar al paciente a una Unidad de Dolor.
- Además de los efectos secundarios más frecuentes, a largo plazo, aumenta el riesgo de hiperalgesia, abuso, sobredosis y afectación endocrina y cardiovascular.
- El dolor irruptivo en el DCNO es un tema controvertido. Se recomiendan restringir las formas de liberación **ultrarrápidas** a los pacientes

oncológicos, ya que es la única indicación que tienen aprobada.

- Se recomienda reevaluar periódicamente la necesidad de mantener estos tratamientos. Los criterios de retirada incluyen:
    - la resolución de la patología de base
    - los efectos adversos no tolerables
    - la respuesta insuficiente
- La retirada debe hacerse de forma gradual, para evitar un síndrome de abstinencia.

#### **4.- Recomendaciones del CDC (center for disease control and prevention) de EEUU 2016 <sup>(9-12)</sup>**

Desde 1999 hasta el 2014, más de 165000 personas fallecieron por sobredosis relacionadas con las prescripciones de opioides en los EEUU. Únicamente durante el 2013, se estima que unos 1,9 millones de personas abusaron o fueron dependientes de una prescripción de opioides. Los médicos de atención primaria refieren una gran preocupación por el uso indebido de fármacos opioides para el dolor, y consideran estresante el manejo de pacientes con dolor crónico, expresando una gran preocupación por su posible adicción.

Esta Guía está destinada a los médicos de Atención Primaria que están tratando a pacientes con dolor crónico en entornos ambulatorios: mayores de 18 años y que estén fuera del ámbito del dolor oncológico o de los cuidados paliativos en las fases finales de la vida.

Las Guías incluyen **12** recomendaciones agrupadas en 3 apartados:

- ***Determinar cuando iniciar o continuar con el tratamiento con opioides en el DCNO:***
  - En el DCNO es recomendable la terapia no farmacológica o la terapia farmacológica no opioide. Los facultativos deben utilizar el tratamiento con opioides únicamente si se prevé que los beneficios esperados para el alivio del dolor y de la funcionalidad, superen los riesgos para el paciente. Si se utilizan opioides, deben combinarse con tratamientos no farmacológicos o con tratamientos farmacológicos no opioides.

- Antes de iniciar el tratamiento con opioides para el DCNO, se recomienda que los facultativos establezcan unos objetivos de tratamiento con los pacientes, incluidos objetivos realistas para el dolor y la funcionalidad, considerando asimismo como se suspenderá el tratamiento si los beneficios no superan los riesgos.
  - El facultativo continuará con el tratamiento con opioides sólo si hay una mejoría clínicamente significativa tanto en el dolor como en la funcionalidad, que supere los riesgos de la seguridad del paciente.
  - Se recomienda que antes de iniciar el tratamiento con opioides y periódicamente, los médicos deben discutir con los pacientes los posibles riesgos y los beneficios realistas de este tratamiento, así como las responsabilidades tanto del médico como del paciente en este tipo de terapia.
- ***Selección del Opiode, Dosis, Duración, Seguimiento y Suspensión:***
- Al iniciar el tratamiento con opioides para el dolor crónico, se recomienda que los facultativos prescriban opioides de liberación inmediata en lugar de opioides de liberación prolongada.
  - Se recomienda que al iniciar los opioides, los médicos deben recetar la dosis efectiva más baja (dosis mínima efectiva).
    - Deben tener precaución al recetar opioides a cualquier dosis,
    - Deben reevaluar cuidadosamente la evidencia de los beneficios y riesgos individuales al aumentar la dosis a 50 mg DEM o más por día
    - Deben evitar el aumentar la dosis a 90 mg DEM o más por día, o bien justificar cautelosamente la decisión de valorar la prescripción de la dosis de 90 mg DEM o más por día.
  - El uso de opioides a largo plazo a menudo comienza con el tratamiento del dolor agudo. Se recomienda que cuando se usan opioides para el dolor agudo, los médicos deben recetar la dosis efectiva más baja de opioides de liberación inmediata y no deben recetar una cantidad mayor que la necesaria para la duración esperada del dolor lo suficientemente intenso como para requerir opioides. Tres días o menos a menudo serán suficientes; excepcionalmente se necesitarán más de 7 días.

- Se recomienda que los médicos evalúen los beneficios y daños de este tratamiento en los pacientes en las primeras 1-4 semanas tras iniciar el opioide para el DCNO o tras realizar una escalada de dosis. También se recomienda evaluar los beneficios y los daños del tratamiento continuo con opioides cada 3 meses o menos. Si la balanza beneficio/riesgo de los opioides no es a favor de los beneficios, los médicos deben optimizar los tratamientos y trabajar con los pacientes con el objetivo de disminuir las dosis del opioide y/o llegar a suspenderlo.
- ***Evaluar el riesgo y abordar los daños del uso de opioides:***
- Antes de iniciar el tratamiento con opioides durante el tratamiento continuado se recomienda que los médicos evalúen los factores de riesgo de los efectos secundarios relacionados con los opioides. Se aconseja incorporar al plan terapéutico estrategias para disminuir el riesgo, incluida la posibilidad de ofrecer naloxona cuando coexisten factores que aumentan el riesgo de sobredosis de opioides, como son antecedentes de sobredosis, antecedentes de trastorno por uso de sustancias, dosis superiores a 50 mg DEM o uso concomitante de benzodicepinas.
  - Se recomienda que los médicos revisen el historial clínico del paciente relacionado con las prescripciones de sustancias controladas utilizando los datos del programa estatal de monitoreo de medicamentos recetados (PDMP) para determinar si el paciente está recibiendo dosis de opioides o combinaciones peligrosas que lo ponen en alto riesgo de sobredosis. También se aconseja que los médicos revisen los datos de PDMP al comenzar el tratamiento con opioides y periódicamente cada 3 meses.
  - Se recomienda utilizar análisis de detección de drogas en orina antes de iniciar la terapia con opioides y considerar el repetir estas pruebas al menos anualmente para evaluar los opioides prescritos, así como otros fármacos controlados y drogas ilícitas.
  - Se recomienda evitar en la medida en que sea posible, recetar opioides con fines analgésicos y benzodicepinas al mismo tiempo.
  - Se recomienda ofrecer u organizar un tratamiento basado en la eviden-



cia en pacientes con un trastorno por consumo de opioides: buprenorfina o metadona en combinación con terapias conductuales.

Todas las recomendaciones están categorizadas con un nivel A de evidencia, excepto la n° 10 referente al análisis de opioides en orina, que se categoriza con un nivel de evidencia B.

El objetivo de la guía es mejorar la comunicación entre los médicos y los pacientes sobre los riesgos y beneficios de los opioides en el DCNO: mejorar la seguridad y la efectividad de este tratamiento, reducir los riesgos asociados a largo plazo, incluido el trastorno por uso de opioides, sobredosis y muerte. Los miembros del CDC se comprometieron a ir evaluando las directrices para identificar los efectos en los resultados del médico y del paciente, tanto intencionados como no intencionados, y volverán a examinarlas para determinar si se ha abordado la evidencia correctamente para garantizar una fiable revisión de las recomendaciones en futuras actualizaciones.

En el 2018, un grupo de expertos del CDC, elaboraron un documento <sup>(11)</sup> cuyo propósito fue el de fomentar el uso cuidadoso y selectivo de los opioides en el manejo del DCNO a través de:

- Una guía de prescripción basada en la evidencia.
- Medidas de mejora de calidad para avanzar en la integración de la Guías de la CDC <sup>(8)</sup> en la práctica clínica.
- Estrategias a nivel de la práctica para mejorar la coordinación de atención al paciente.

Estas medidas de calidad están destinadas a interconectar la calidad científica de las Guías con el flujo del trabajo clínico.

Bonhert y cols, en el 2018, <sup>(12)</sup> hicieron una revisión en EEUU desde el 2012 al 2017, para comprobar o probar la hipótesis de que la publicación de la Guía de la CDC correspondiera a disminuciones en las prácticas específicas de prescripción de opioides. Sus conclusiones fueron que varias prácticas de prescripción de opioides estaban disminuyendo antes de la directriz de la CDC del 2016, pero a partir de su publicación, se asoció aún una mayor disminución. Las pautas han sido, pues, efectivas para cambiar las prácticas de prescripción.

## 5.- Las guías canadienses para el uso de opioides en el DCNO 2017 <sup>(13-16)</sup>

Se desarrollaron como respuesta a las preocupaciones de los canadienses ante la problemática de que Canadá tenía la segunda tasa más alta per cápita de prescripción de opioides a nivel mundial (después de EEUU), cuando se definía usando dosis diarias definidas, y la más alta cuando se definía usando equivalentes de morfina dispensados, con más de 800 equivalentes de morfina per cápita en el año 2011.

Estas recomendaciones de la Guía de Práctica Clínica han sido desarrolladas por un equipo internacional de médicos, investigadores y pacientes, dirigido por el Centro Nacional del Dolor Michael G. DeGroot en la Universidad McMaster y financiado por Health Canada y los Institutos Canadienses de Investigación en Salud. La guía fue publicada por el Canadian Medical Association Journal (CMAJ).

La Guía incorpora evidencia médica publicada desde que la Guía nacional anterior de uso de opioides se puso a disposición en 2010. Son *recomendaciones* para los médicos, pero no son requisitos reglamentarios.

No analiza el uso de opioides para el dolor agudo, ni para pacientes con dolor debido a cáncer o en cuidados paliativos, o aquellos bajo tratamiento por trastorno por uso de opioides o adicción a los opioides.

Son **10** Recomendaciones y se agrupan en 2 apartados:

### - *Inicio y Dosificación de Opioides en pacientes con DCNO:*

- Tratamiento de 1ª Línea:

Cuando se considera el tratamiento con opioides como 1ª Línea de Tratamiento en el DCNO, se recomienda previamente optimizar la farmacoterapia no opioide y los tratamientos no farmacológicos.  
**Recomendación Fuerte.**

- Dolor persistente a pesar de la optimización del tratamiento no opioide:

En los pacientes con DCNO, sin antecedentes de adicción a sustancias o trastornos psiquiátricos, con dolor no controlado y persistente a pesar de los tratamientos no opioides, se recomienda probar el tra-

tamiento con opioides en lugar de seguir el tratamiento sin opioides.

**Recomendación Débil.**

Ello significa iniciar, titular y revisar la respuesta del paciente, y suspender el tratamiento con opioides en el caso de que no se consiga una importante mejoría del dolor o de la funcionalidad.

- Tratamiento complementario con opioides en pacientes con trastorno adictivo a sustancias activas:

En pacientes con DCNO y con un trastorno adictivo a sustancias activas, se recomienda la contraindicación del uso de opioides. **Recomendación Fuerte.**

- Tratamiento complementario con opioides en pacientes con trastorno psiquiátrico activo:

En pacientes con DCNO y con un trastorno psiquiátrico activo, en quienes tras optimizar el tratamiento no opioide persiste el dolor, se recomienda estabilizar el trastorno psiquiátrico antes de considerar una prueba de tratamiento con opioides. **Recomendación Débil.**

- Tratamiento complementario con opioides en pacientes con antecedentes de trastorno por uso de sustancias:

En pacientes con DCNO con historia de trastorno adictivo a sustancias (dependencia y abuso de alcohol y dependencia y abuso de otros narcóticos), en quienes tras optimizar el tratamiento no opioide persiste el dolor, se recomienda continuar con el tratamiento no opioide en lugar de hacer una prueba de tratamiento con opioides. **Recomendación Débil.**

- Restricción de dosis recomendada en pacientes que inician un tratamiento con opioides:

En pacientes con DCNO que están iniciando un tratamiento a largo plazo con opioides, se recomienda restringir la dosis prescrita a menos de 90 mg DEM, en lugar de no tener una dosis máxima de dosificación. **Recomendación Fuerte.**

En el caso en que se considere que algún paciente pueda obtener un beneficio importante con una dosis superior a 90 mg DEM, se justificaría la derivación a un colega para una segunda opinión.

- Restricción de dosis sugerida para pacientes que comienzan la tera-

pia con opioides:

En pacientes con DCNO que están iniciando el tratamiento con opioides, se recomienda restringir la dosis prescrita diaria a menos de 50 mg DEM. **Recomendación Débil.**

Es probable que haya algunos pacientes que estén dispuestos a aceptar los mayores riesgos asociados con una DEM superior a 50 mg para lograr un mejor control del dolor.

- ***Rotación y disminución gradual de los opioides, en pacientes con DCNO:***

• Rotación de Opioides:

En pacientes con DCNO que están tomando opioides y tienen dolor rebelde persistente y / o efectos adversos, se recomienda la rotación a otros opioides en lugar de mantener el mismo opioide. **Recomendación Débil.**

La rotación en estos pacientes puede realizarse en paralelo como una manera de facilitar la disminución de la dosis.

• Disminución de Opioides:

En pacientes con DCNO que están tomando una DEM de 90 mg o más, se recomienda disminuir el opioide a la dosis efectiva más baja, lo que podría llevar a la interrupción del tratamiento, en lugar de no hacer ningún cambio en la terapia con opioides. **Recomendación Débil.**

Ciertos pacientes pueden tener un aumento importante de dolor o una disminución de su funcionalidad que persiste durante más de un mes después de una pequeña reducción de la dosis. La disminución gradual puede ser pausada o potencialmente abandonada en tales pacientes.

• Programas Multidisciplinarios de reducción de opioides:

En pacientes con DCNO que toman opioides y experimentan serios problemas para disminuir las dosis gradualmente, se recomienda un Programa formal Multidisciplinario. **Recomendación Fuerte.**

Dado el enorme coste económico de los programas formales multidisciplinarios de reducción de opioides y su limitada disponibilidad/capacidad actual, una alternativa sería una colaboración coordinada multidisciplinaria que incluyera varios profesionales de la salud a

los que los médicos pudieran acceder según su disponibilidad: médico de atención primaria, enfermera, farmacéutico, fisioterapeuta, quiropráctico, kinesiólogo, terapeuta ocupacional, especialista en medicina de adicciones, psiquiatra y psicólogo, entre otros.

La conciencia y la adhesión de los facultativos canadienses a las Recomendaciones de las Guías Canadienses del 2010 para el uso de Opioides en el DCNO han sido limitadas. <sup>(13-15)</sup> Se evaluaron formalmente las barreras para su implementación (excesiva longitud de las guías, por ejemplo) y se utilizaron sus resultados para conducir el diseño y formato de las publicadas en el 2017. Planean actualizar estas guías cada 5 años como mínimo, lo que haría una estimación de próxima publicación en el 2022. <sup>(12)</sup>

Los autores de las Guías Canadienses, creen que las CDC Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain (United States 2016), han sido de gran utilidad pero han presentado muchas limitaciones como son el haber restringido la colaboración a expertos con poca afinidad al uso de opioides en el DCNO, participación limitada de los pacientes, restricciones excesivas en el ámbito de la evidencia, aplicación subóptima del sistema de calificación GRADE, uso excesivo de recomendaciones fuertes con evidencia de baja calidad, y vaguedad en algunas recomendaciones. <sup>(16)</sup>

## **6.- Recomendaciones para una prescripción segura en el tratamiento con opioides en el dolor crónico benigno <sup>(17)</sup>**

El Dr. Torres y el Dr. Calvo, en el 2017, revisaron las principales Guías de Práctica Clínica, revisiones sistemáticas, recomendaciones y estrategias para minimizar los riesgos de los opioides en el tratamiento del DCNO. Cualquier facultativo prescriptor de estos fármacos debería conocer las herramientas disponibles para identificar a aquellos pacientes con riesgo elevado de un mal uso de opioides.

En relación al trastorno por consumo de sustancias opioides, los autores defienden que los síntomas de la dependencia a los opioides y el abuso de opioides (entidades antes separadas), actualmente en el “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5<sup>th</sup> Edition” (DSM-IV) se

integran en una nueva definición, considerándolas una sola enfermedad. El paciente que presente más de dos síntomas de un total de 10, padece un trastorno asociado al consumo de opioides.

Establecieron unas recomendaciones y las agruparon en **5** apartados:

- ***Estrategias de Gestión de Riesgos en el Consumo de Opioides:***

- Evaluación inicial del paciente mediante una completa historia clínica de su dolor, exploración física, factores desencadenantes, características, tratamientos farmacológicos o intervencionistas previos. Evaluación del dolor, y como afecta éste en su calidad de vida y en su funcionalidad. Valoración psicosocial dirigida a detectar mal uso o abuso de opioides. Cuestionarios de valoración de antecedentes de consumo de tóxicos y sustancias.
- Se recomienda fase de prueba al opioide, para decidir si se sigue o no con el tratamiento.
- Proporcionar al paciente información sobre los beneficios que se esperan conseguir, y posibles riesgos. Se obtendrá un consentimiento informado.
- Por regla general se recomienda reservar los opioides como tratamiento de segunda línea cuando el resto de tratamientos farmacológicos e intervencionistas no hayan sido eficaces.
- La selección del opioide, vía de administración y dosis de mantenimiento, se harán en función del paciente y de su respuesta al tratamiento.
- El tratamiento se iniciará con la menor dosis requerida para obtener un alivio significativo del dolor y/o mejorar su funcionalidad (superior a un 30%), con los mínimos efectos secundarios. Las dosis se titularán preferentemente con formulaciones de acción rápida o corta hasta llegar a la dosis necesaria eficaz y segura.
- Tras iniciar el tratamiento se realizarán controles periódicos para detectar una disminución de la eficacia, aparición de efectos adversos y de conductas aberrantes asociadas.

- Si bien los opioides fuertes no tienen techo terapéutico, en casi todas las guías se recomienda una dosis máxima (“dosis de estancamiento” con la que no aumenta la mejoría del dolor/funcionalidad y sí los efectos adversos), que ha oscilado en los últimos tiempos según autores entre 200 mg DEM hasta las más recientes y restrictivas de 90 mg DEM.
  - El análisis de opioides en orina se recomienda realizarlo desde previamente al inicio del tratamiento y de forma rutinaria, hasta únicamente en aquellos pacientes con riesgo de conductas aberrantes.
  - Debe considerarse la rotación de opioide cuando el anterior haya perdido eficacia, o en función de efectos secundarios, necesidad de dosis máxima o aparición de conductas aberrantes.
- **Herramientas para valorar el Riesgo de Adicción:**
- “Opioid Risk Tool” (ORT) que valora 4 parámetros.
  - “Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain” (SOAPP), tanto la versión inicial como la revisada. Valoran 24 parámetros.

Los autores apuntan que no hay evidencia que soporte que estos cuestionarios aporten más información que un interrogatorio exhaustivo al paciente.

- **Seguimiento del paciente en Tratamiento con Opioide:**
- Se recomienda la Escala de Medición del Uso Indebido actual de Opioides (Current Opioid Measure to Monitor (COMM)). Ayuda a identificar pacientes tratados con opioides que los están usando de manera incorrecta. Consta de 17 ítems: >9 es indicativo de riesgo de adicción.
  - “Doctor shopping”: es la informatización de la dispensación de opioides.
  - Reevaluación de las “4 A”:
    - Analgesia
    - Actividades cotidianas
    - Efectos Adversos

- Conductas Aberrantes

- ***Selección de Opioides en función de su potencial adictivo:***

- Si la intensidad del dolor es moderada, se recomienda escoger un opioide de 2º escalón.
- En caso de dolor severo, se seleccionará un opioide fuerte. La morfina sigue siendo el patrón de referencia.
- Buprenorfina: único agonista opioide parcial. Eficaz en el dolor agudo, crónico y oncológico. Buen perfil de seguridad en la insuficiencia renal y también en programas de deshabituación de opioides.
- Tapentadol: Menor potencial adictivo probablemente secundario a la menor actividad intrínseca y menor potencia sobre los receptores opioides en el *locus coeruleus* cerebrales.

- ***Opciones Terapéuticas en el paciente con conductas aberrantes a opioides.***

- Se recomienda referirse al consentimiento informado, en el que debe constar que “...*ante incumplimiento del tratamiento se puede suspender la prescripción de opioides* “, y remitir al paciente a un Centro de Deshabituación.
- Reconsiderar el tratamiento y realizar los cambios que se consideren: aumentar la cadencia de las visitas, controles de orina, rotar a otro opioide....
- La metadona se recomienda como analgésico únicamente en profesionales con experiencia en su manejo.
- En el caso de rotación de opioide se recomienda tener presente el tramadol en dolor moderado y el tapentadol en dolor moderado-severo, por su doble mecanismo de acción sinérgico.
- Se recomienda reevaluar el tratamiento, valorando de nuevo la causa del dolor, la medicación farmacológica no opioide (AINE, coadyuvantes...), posibilidad de técnicas percutáneas intervencionistas, tratamiento psicológico...



Los autores concluyen que, debido al incremento de la prescripción de opioides en las últimas décadas, las dudas sobre su seguridad a largo plazo, y el desarrollo de conductas aberrantes asociadas a opioides, deben establecerse unas Recomendaciones para disminuir estos riesgos y mejorar el tratamiento del DCNO (Tabla I).

*TABLA I. Pautas recomendadas para pacientes con conductas aberrantes asociadas a opioides.*

<b>Categoría</b>	<b>Pauta recomendada</b>
Evaluación del Paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación exhaustiva de todos los pacientes a los que se prescribe un opioide para tratar el DCNO.</li> <li>- Evaluar factores de riesgo conocidos como tabaquismo, trastornos psiquiátricos o historia familiar o personal de adicciones.</li> </ul>
Estrategia Terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administración de medicamentos por un solo médico</li> <li>- Ajuste cuidadoso de las dosis</li> <li>- Recetar menos unidades de prescripción</li> <li>- Visitas más frecuentes.</li> </ul>
Seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reevaluar de forma periódica efectividad del tratamiento, efectos adversos y cumplimiento.</li> <li>- Análisis de orina periódicos.</li> <li>- Seguimiento del posible uso indebido de opioides (escalas)</li> </ul>
Educación del Paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Educación del paciente sobre el uso correcto del fármaco</li> <li>- Pactos terapéuticos donde se expliquen los posibles riesgos/beneficios del tratamiento.</li> </ul>

## **7.- Guías para la prescripción de opioides en el DCNO en Corea <sup>(18)</sup>**

El tratamiento del DCNO está aumentando gradualmente en Corea, motivo por el cual los médicos tienen más oportunidades de prescribir

opioides. La prescripción de estos fármacos en el DCNO en los coreanos es diferente a la de los europeos y estadounidenses, por lo que son necesarias pautas de prescripción propias para los coreanos, adaptadas a sus necesidades. Por este motivo, el Grupo de Investigación de Opioides de la Sociedad Coreana del Dolor preparó en el año 2017 pautas para recetar opioides para el DCNO por primera vez en Corea. No descartaron que estas directrices deban revisarse y modificarse continuamente a medida que se obtenga más información tras la aplicación crítica de la guía.

Las agrupan en **8** apartados, y enfatizan en que están basadas en la evidencia recogida, aplicada a las costumbres y disponibilidades de los médicos coreanos.

**- Consideraciones Previas a la Prescripción del Opiode y Recomendaciones:**

- Historia Clínica
  
- Valoración Física y Psicológica
  
- Detección del Riesgo de Adicción: antecedentes concretos y cuestionarios.
  
- Valoración de las Necesidades Médicas e Indicaciones: no deben considerarse los opioides como una 1ª Línea de Tratamiento.
  
- Programa de Monitorización de los Fármacos Recetados
  
- Se recomienda Análisis de sangre y orina
  
- Se recomienda realizar un Proceso de Determinación de la Prescripción:
  - La dosis de inicio, de mantenimiento y de discontinuidad será prescrita por el médico.
  - El objetivo del tratamiento con opioide es mejorar la Calidad de Vida.
  - El propósito del tratamiento con opioide debería ser claramente descrito.
  - El paciente debería comprender el propósito de su tratamiento con opioide.
  - El paciente debería recibir regularmente el tratamiento prescrito por su médico.

- El paciente no debe recibir uno o más tratamientos con opioides por más de una institución.
- La administración de opioides a largo plazo, pueden causar efectos secundarios.
- El tratamiento con opioides no debe ser una administración a largo plazo.
- Los opioides no deben darse a otra persona.
- La formulación y la vía de administración, no deben cambiarse.
- Cuando se disminuye la dosis o se suspende el tratamiento, los opioides no necesarios deben devolverse al médico responsable.
- Se recomienda firmar un consentimiento informado para este tipo de tratamiento.

- **Objetivos del Tratamiento:**

- La efectividad del tratamiento debe ser valorada midiendo la intensidad del dolor con una escala visual numérica (EVN) o una escala visual analógica (EVA), y valorando la funcionalidad del paciente con el cuestionario de Oswestry y el Cuestionario de Neck.
- El objetivo recomendado es disminuir el dolor en un 30% o más y mejorar la funcionalidad en un 30% o más.

- ***Opioides Usados en Corea:***

- **Clasificación de los Opioides**

A pesar que la codeína y los compuestos de codeína y tramadol en Corea no se consideran como opioides, sí que son considerados en otras Guías. Así pues, se clasificarán como análogos de los opioides en estas Guías.

- **Vías de Administración:**

Oral, Rectal, Transdérmica, Intranasal, Transmucosa, Intramuscular, Intravenosa, Subcutánea, Epidural, Intratecal, Intraventricular.

- ***Inicio del Tratamiento con Opioides:***

- **Elección del Fármaco:**

- Diferenciar si el dolor es oncológico o DCNO: En el primer caso se inicia el opioide y se incrementa la dosis en un corto periodo de tiempo. Y en el DCNO, primero se inicia un tratamiento no opioide.
- Deben considerarse cuando el paciente tiene dolor intenso.

- Considerando la relación coste/efectividad, la morfina es el fármaco de elección. Oxycodona e Hidromorfona se utilizarán como alternativas.
  - No se recomienda utilizar mezclas de agonistas con antagonistas.
  - No se recomienda iniciar un tratamiento con fentanilo transdérmico por miedo a una sobredosis.
- Dosis Inicial:
    - Depende de cada individuo en concreto: estado de salud, medicaciones concomitantes, cumplimiento de los objetivos del tratamiento y predicción de efectos secundarios.
    - Debe iniciarse con la mínima dosis que sea efectiva.
    - Se recomienda iniciar el tratamiento con tramadol o tramadol/paracetamol, codeína o codeína/paracetamol.
    - La dosis inicial de morfina oral sería de 5-10 mg cada 4-6 horas, sin excederse de 20 mg al día.
- Periodo de Tratamiento Inicial:
    - Respecto a la continuación del tratamiento se recomienda que no sólo dependa de mejoría analgésica, sino también de la mejoría de la calidad de vida.
- Prescripciones coadyuvantes:
    - En ocasiones se recomienda añadir otro tipo de fármacos: la ketamina puede ser de utilidad; los corticoides con cautela, acompañando a los opioides también pueden ser de utilidad en ciertos tipos de dolor.
    - Se recomienda que si se debe utilizar una benzodizepina, se disminuya la dosis de opioide hasta suspenderla.
- Titulación del Opioide y Dosis Máxima Diaria:
    - Se recomienda un periodo de observación de 1-4 semanas que permita la valoración de los beneficios/riesgos de los opioides.
    - En aquellos pacientes que precisen un tratamiento a largo plazo, se deberá hacer una revisión de tratamiento cada 1-2 meses, o incluso menos.
  - Dosis máximas recomendadas en el DCNO por las siguientes Guías:
    - American Pain Society 2009: 200 mg morfina /día
    - Japan Society of Pain Clinicians: 120 mg morfina /día
    - CDC EEUU en 2016: 90 mg morfina / día.

- Administración de Opioides en Enfermedades concretas:
  - Dolor Neuropático
  - Dolor Crónico Musculoesquelético
  - Síndrome de Dolor Postoperatorio Persistente
  - Lumbalgia
  - Cervicalgia
  - Cefalea y Dolor orofacial

**- Rotación de Opioides:**

El grado de los efectos analgésicos o adversos de los opioides utilizados en entornos clínicos depende de los pacientes a nivel individual y de los medicamentos utilizados. En base a este hecho, un tipo de opioide utilizado en un momento dado, puede ser reemplazado por otro para mejorar la calidad del control del dolor al mejorar los efectos analgésicos y reducir los efectos adversos. Este reemplazo se llama **rotación de opioides**.

- Cuando considerar una Rotación de Opioides:
  - Cuando un efecto adverso no pueda controlarse a pesar de tomar las medidas suficientes para ello.
  - Cuando no se consiguen efectos analgésicos a pesar de apropiados incrementos de dosis.
  - Cuando aparezca somnolencia o neurotoxicidad debido a disminución de la función renal.
  - Cuando no podamos cambiar la vía de administración si no cambiamos el fármaco empleado.
- Cálculo de la Dosis Equianalgésica:
  - El fármaco nuevo debe iniciarse al 50-75% de la dosis equianalgésica.
  - Se recomienda usar tablas de cambios de dosis equianalgésicas.

**- Evaluación de los Efectos del Tratamiento:**

- Titulación de la Dosis y Monitorización:
  - Se recomienda determinar la dosis mínima efectiva que produzca los menores efectos secundarios.
  - Se recomienda determinar las dosis necesarias semanalmente cuando se inicia el tratamiento o cuando se realizan cambios de dosis.
  - Si el paciente tiene riesgo de conductas aberrantes, deben hacerse controles muy frecuentes.

- El riesgo de administración excesiva es de 1,6-4,6 veces más en pacientes a quien se administran 50-100 mg DEM, que a quienes se administran 20 mg DEM.

**- Efectos Adversos:**

- Náuseas y vómitos
- Constipación
- Síntomas Psiquiátricos y Somnolencia
- Depresión Respiratoria
- Prurito
- Neurotoxicidad

**- Trastorno del Uso de Opioides:**

- Se recomienda una estrecha vigilancia para garantizar el uso adecuado de los opioides y para prevenir su abuso.
- Los cuestionarios de detección de drogas, las visitas ambulatorias regulares y las pruebas de drogas en orina pueden ser útiles. Estos métodos se recomiendan, y han reducido el abuso de drogas en aproximadamente un 50%.
- Se recomienda vigilar cuidadosamente la tolerancia a los opioides: por ejemplo, si un paciente requiere más medicamentos para obtener el mismo nivel de efecto analgésico. Debe verificarse si el paciente está tomando los medicamentos de acuerdo con las instrucciones y si también se está desarrollando tolerancia debido al uso de otro tipo de opioide.

**- Disminución de la Dosis y Discontinuación de la administración:**

- Disminución de la Dosis de Opiode:
  - Se recomienda realizar una monitorización cuidadosa cuando se disminuye la dosis del opioide.
  - Se recomienda proporcionar una explicación suficiente a los pacientes y sus familias.
- Métodos para disminuir la dosis:
  - Se recomienda una disminución lenta de la dosis del opioide para evitar los síntomas del Síndrome de Abstinencia.
  - Se recomienda disminuir un 10% de la dosis total administrada

semanalmente.

- Cuando se consigue que el paciente tome una única dosis diaria, se recomienda discontinuar el tratamiento.

- Discontinuación de la administración:
  - Se recomienda en diferentes circunstancias.

## **8.- Guía de actuación en el tratamiento de opioides en el DCNO unidad de dolor. hospital de la santa creu i sant pau 2018 <sup>(19)</sup>**

Son unas Guías muy Prácticas de Actuación, más que unas Recomendaciones.

Se dividen en **3** apartados:

### **- Perfil del Paciente. Contraindicaciones para el Tratamiento a Largo Plazo con Opioides:**

- *No Candidatos a Opioides:* Fibromialgia, Síndromes Funcionales, Cefaleas, Pancreatitis Crónica, Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Dolor Crónico como manifestación de un trastorno mental, Embarazadas, Trastorno afectivo grave, Historia de abuso de drogas, Dudas sobre la responsabilidad del uso de opioides.

- *Grupo Poblacional de Riesgo:* Niños, Adolescentes, Edad avanzada.

### **- Inicio del Tratamiento:**

- Antes de Iniciar el Tratamiento:
  - Debe Comprobarse:
    - Prescripción. Receta Electrónica (analgésicos y psicofármacos)
    - Asegurar correcta administración analgésicos prescritos
  - Debe Optimizarse:
    - Otros tratamientos farmacológicos y no farmacológicos.
    - Psicoterapia
  - Debe Mantenerse:
    - Terapia Multimodal
    - NO Opiode como monoterapia
    - NO Opiode como Fármaco de 1ª Línea

- Decisión Conjunta Médico/Paciente, comentando riesgos/beneficios:
  - Beneficios:
    - Establecer metas realistas individualizadas: disminuir el dolor al menos un 30%, o mejoras en su calidad de vida.
    - Advertir que se puede suspender el tratamiento si los riesgos superan los beneficios.
  - Riesgos:
    - Hacer un resumen de los riesgos a comentar con el paciente
    - Advertir de los efectos adversos principalmente al inicio o con los cambios de tratamiento.
    - Detección del mal uso/adicción
  
- Cuestionarios 1ª visita:
  - Determinación Intensidad del Dolor: EVN, EVA, BPI (Brief Pain Inventory)
  - Calidad de Vida: EuroQuol, SF-12 (Cuestionario corto de calidad de vida)
  - Valoración del Perfil Biopsicosocial: HAD (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria), MOS (Medical Outcomes Study Sleep Scale)
  - Valoración del riesgo de mal uso/adicción: Entrevista específica riesgo adicciones, Riesgo mal uso de opioides (SOAAP-R), Determinación de opioide en orina.
  - Consentimiento Informado a criterio del Facultativo
  
- Elección del Opioide
 

NO hay evidencia de superioridad de un opioide respecto a otro. El tipo de opioide se decidirá teniendo en cuenta al paciente y sus comorbilidades. Deben conocerse las DEM para cada opioide.

  - Dosis Inicial:
    - Valorar prescribir sólo un opioide de liberación inmediata (NO ultrarápida, NO retardada), puntual, sin dosis basal, para una actividad álgida determinada (1-2 dosis días)
    - Si precisa dosis basal: 20-40 mg DEM / diario.
    - Dosis mínima eficaz.
    - Incrementos: no más de 5-10 mg DEM /semana
  - Dosis de Rescate:
    - Siempre opioides de liberación inmediata.



- NO opioides de liberación ultrarrápida
- No superar el 10-20% de la dosis total diaria, en el caso en que se necesite.
  
- Dosis Total:
  - Dosis Óptima < 50 mg DEM / día
  - Dosis Máxima: 90-100 mg DEM / día.
  - Justificar exhaustivamente una dosis > 100 mg DEM / día.  
Requerirá un seguimiento especial.
  - Se recomienda PRECAUCION: asociar formulaciones de liberación prolongada con las de liberación corta, puede conducir a una escalada rápida de dosis.
  
- **Seguimiento:**
  - Visita Inicial < 1 mes:
    - Si eficacia <30%, o efectos secundarios intratables, debe suspenderse el tratamiento mínimo un 10% de la dosis inicial / semana.
    - Si el paciente responde, se debe mantener el opioide, y añadir estrategias de prevención y tratamiento de los efectos secundarios.
  
  - Visitas de Seguimiento y Revaloración cada 3 meses:
    - Replantear objetivos y situaciones en las que debería suspenderse el tratamiento.
    - Intentar disminuir las dosis, explorando terapias alternativas.
    - Mantener dosis de seguridad: únicamente algunos pacientes podrán beneficiarse de un aumento de la dosis.

## **SI RIESGO / BENEFICIO NO FAVORABLE, SE RECOMIENDA SUSPENDER EL OPIOIDE**

### **9.- Guía de atención a los pacientes con dcno utilizando analgesicos opioides. AQUAS 2018 <sup>(20)</sup>**

Las Guías de Atención son útiles para mejorar la calidad asistencial y los resultados en los pacientes. Uno de los retos actuales es lograr que los diferentes usuarios a los que va dirigida la presente guía de atención, adopten sus recomendaciones y las apliquen en su contexto específico. (AQUAS es una Institución que depende del Departament de Salut de la

Generalitat de Catalunya: “Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya”. Su misión es velar por la Calidad en la toma de decisiones por parte de los diferentes participantes del Sistema de Salud de Catalunya).

Estas guías se centran en el dolor nociceptivo de origen artrósico y generalmente causado por la lumbalgia crónica, y también en otro capítulo, el dolor neuropático. Son de aplicación a pacientes adultos (mayores de 18 años), con DCNO que persiste tras la aplicación de las pautas del primer escalón de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), o bien a pacientes en los que se ha de pasar directamente al segundo escalón por intolerancia o contraindicación de los fármacos del primer escalón.

El grupo redactor de estas guías formuló unas recomendaciones en respuesta a unas preguntas planteadas. Tanto la gradación de la evidencia como la formulación de recomendaciones ha seguido los criterios del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). En caso de evidencia científica insuficiente, la presente guía de atención presenta “prácticas recomendadas”, basadas en la experiencia clínica y en el consenso del equipo redactor.

- ***¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO?***

- Los opioides están recomendados como tratamiento a corto plazo (< 3 m) en el manejo del DCNO originado por artrosis o lumbalgia en pacientes en los que otros analgésicos/antinflamatorios están contraindicados o son ineficaces.
- En estos casos, se recomienda reevaluar el tratamiento periódicamente y mantener sólo si observa beneficio clínico.

- ***¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides débiles?***

- En el tratamiento del DCNO de moderado a severo, se recomienda el tramadol como opioide débil de elección, o el tratamiento del dolor de origen artrósico y en la lumbalgia crónica.
- Al no haber evidencia a partir de los 3 meses de tratamiento, se recomienda reevaluar el tratamiento y mantenerlo sólo si se observa beneficio clínico.

- ***¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides fuertes?***
  - Se recomienda la morfina como opioide fuerte de elección en el tratamiento del DCNO intenso, tanto en el de origen artrósico como en la lumbalgia crónica.
  - No existe evidencia más allá de un tratamiento de 3 meses.
  
- ***Eficacia y Seguridad de los Opioides en el Tratamiento del Dolor Neuropático***
  - No se recomienda el uso en 1ª Línea de los opioides en el dolor neuropático.
  - Si se contempla su uso, serán prescritos por un Especialista en Dolor.
  - Se recomienda el tramadol como rescate en situaciones agudas.
  
- ***¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con opioide en pacientes con DCNO?***
  - Se recomienda asegurar la optimización del tratamiento con paracetamol y/o AINE antes de iniciar el tratamiento con opioide.
  - Si el dolor persiste, con una intensidad moderada a pesar del tratamiento optimizado con paracetamol/AINE, se recomienda iniciar tratamiento con opioide débil.
  - En pacientes con DCNO y en quienes los AINE están contraindicados, se recomienda valorar el uso de tramadol como opioide de primera elección.
  
- ***¿Qué se debe hacer antes de iniciar tratamiento con un opioide? ¿Cómo se realiza la titulación de la dosis y cual es la mejor formulación?***
  - Se recomienda una evaluación integral del paciente antes de iniciar el tratamiento con opioide.
  - Se requiere valorar el riesgo potencial de abuso o de dependencia a opioides fuertes antes de iniciar el tratamiento.
  - Se recomienda realizar una titulación paulatina de la dosis hasta alcanzar la mínima dosis eficaz tolerada con una formulación de liberación inmediata.

- Durante la titulación, se recomiendan aumentos semanales, hasta alcanzar la dosis mínima eficaz con buena tolerancia.
  - En ciertos pacientes se recomiendan dosis iniciales más bajas, o incrementos más lentos.
  - Si se titula con opioides de liberación inmediata, cuando se alcance la dosis mínima eficaz, se escogerá la formulación que más se adapte a las necesidades del paciente.
- ***¿Cuáles son los objetivos terapéuticos de estos fármacos en pacientes con DCNO?***
- Se recomienda medir los cambios en la intensidad de dolor, en la funcionalidad y en la calidad de vida, para evaluar la eficacia del tratamiento.
  - Se recomienda establecer como objetivo del tratamiento, mejoras del 30% respecto al estado basal.
  - Se recomienda establecer visitas periódicas de al menos cada 3 meses.
  - Se recomienda observar y monitorizar conductas de mal uso a abuso de opioides.
- ***¿Cómo se manejan las complicaciones y los efectos adversos generados por los opioides?***
- Se recomienda valorar la necesidad de hacer ajustes de dosis a lo largo de todo el tratamiento, para optimizar la relación riesgo/beneficio.
  - Se recomienda ajustar la dieta hídrica y de fibra para prevenir la constipación. En pacientes con tendencia a este problema, se aconseja pautar un laxante de forma profiláctica.
  - Se aconseja que si aparece constipación, se prescriban laxantes.
  - El uso de antagonistas de opioides para tratar la constipación inducida por opioides, se considerará en pacientes en quienes hayan fracasado otros métodos.

- En pacientes con sensibilidad a náuseas y vómitos, se aconseja administrar un antiemético de manera profiláctica. Si aparece esta sintomatología, se aconseja administrar el antiemético.
  - Si efectos secundarios relacionados con el SNC, se recomienda disminuir y / o espaciar los incrementos de dosificación.
  - Se recomienda evitar el uso concomitante de opioides con otros fármacos depresores del SNC como las benzodiazepinas y el alcohol, para disminuir el riesgo de depresión respiratoria.
  - Se recomienda suspender progresivamente las dosis para evitar el síndrome de abstinencia.
- ***¿Qué hacer en caso de Intolerancia?***
- Se recomienda valorar de forma individualizada la manera a seguir.
  - Si aparece este efecto, se recomienda la reducción de las dosis y la posibilidad de rotación a otro opioide. Si se rota a otro opioide, se recomienda que la dosis inicial del nuevo fármaco no sea superior al 50-75% de la dosis equivalente.
- ***¿Qué hacer si existe control inadecuado del dolor a pesar del empleo de opioides?***
- Si el paciente está en tratamiento con un opioide débil, se recomienda valorar el cambio de escalón a un opioide fuerte.
  - Si el paciente ya está en tratamiento con un opioide fuerte, se valorará la rotación a otro opioide también fuerte.
  - Si a pesar de ello, persiste el dolor, NO se recomienda combinar diferentes opioides, y SI derivar al paciente a una Unidad de Dolor.
- ***¿Cómo se manejan las exacerbaciones de dolor?***
- Se recomienda el uso de analgésicos no opioides o de opioides de liberación inmediata.
  - NO deben utilizarse las formulaciones de fentanilo de liberación ultrarrápida.

- Se recomienda que la dosis total de opioides fuertes de liberación inmediata empleada para el control de las exacerbaciones, no debe ser superior al 10-20% de las dosis de mantenimiento.
- ***¿Con qué criterios se deben derivar los pacientes con DCNO a una Unidad de Dolor?***
- Se recomienda en:
    - Pacientes en los que existe un escalado rápido de la dosis y un control no adecuado del dolor.
    - Pacientes en los que se requieran dosis diarias superiores a 80-100 mg DEM.
    - Cuando el paciente sea tributario de algún tratamiento específico en la Unidad de Dolor.
- ***¿Cuáles son los criterios de retirada del tratamiento con opioides?***
- Cuando el tratamiento sea ineficaz, o aparezcan efectos indeseables, o cuando el dolor ya esté controlado.
  - Si se decide suspender el tratamiento, se recomienda hacerlo de manera gradual.
  - Se recomienda retirar semanalmente un 10 % de la dosis total.
  - Si durante el proceso de retirada aparecen síntomas de abstinencia, o empeora el dolor o la funcionalidad, se recomienda mantener la dosis o aumentarla según necesidades.
- ***Uso de Opioides en Situaciones Especiales***
- Insuficiencia Renal
  - Insuficiencia Hepática
  - Pacientes de edad avanzada
  - Embarazo y Lactancia
  - Pacientes con riesgo de conductas adictivas
  - Pacientes con Insuficiencia respiratoria y/o cardiaca

- Recomendaciones sobre la Información al paciente y a la Familia del buen uso del Tratamiento con Opioides.

## **10.- Actualización de la posición de la Federación Europea del capítulo de la International Association for the Study of Pain (EFIC-IASP) en el uso apropiado de los opioides en el dcno. 2020 <sup>(21)</sup>**

El objetivo de este documento de posición actualizado, es promover una toma de decisiones segura y justificar la prescripción de opioides para pacientes de cualquier edad con DCNO (persistente o recurrente > 3 meses). Los delegados del Grupo de Trabajo son 17 miembros de países europeos.

Este documento incluye 2 tipos de recomendaciones:

- Recomendaciones basadas en la evidencia y apoyadas por las revisiones sistemáticas
- Guías de Buena Práctica Clínica apoyadas por casos clínicos, o series de casos, con poca o ninguna evidencia.

### ***- Papel de los opioides en el manejo del DCNO:***

- Optimización del Tratamiento No Opiode: Se aconseja optimizar los tratamientos no farmacológicos y considerar los analgésicos no opioides antes de iniciar el tratamiento con opioides. Recomendación **Débil**.
- Cuando considerar el Tratamiento con Opioides: Se sugiere considerar el tratamiento con opioides si el tratamiento no farmacológico o el tratamiento con analgésicos no opioides son:
  - No efectivos o
  - No tolerados o
  - Contraindicados
  - Recomendación **Débil**
- Indicaciones Potenciales:

*- Se sugiere el uso de opioides para el dolor secundario a los síndromes siguientes:*

<b>Entidad clínica</b>	<b>Calidad evidencia</b>	<b>Fortaleza consenso</b>
Lumbalgia Crónica con mecanismos de dolor de predominio nociceptivo o neuropático	Baja	Consenso
Osteoartitis Crónica	Muy baja a baja	Consenso
Polineuropatía diabética crónica	Muy baja	Consenso
Neuralgia postherpética	Muy baja	Consenso

*- Los opioides deberían ser considerados para tratar el dolor crónico secundario a los síndrome siguientes:*

<b>Entidad clínica</b>	<b>Declaracion de practica clinica</b>	<b>Potencia de consenso</b>
Dolor Crónico tras Lesión Medular	Deberían	Consenso
Dolor Crónico por polineuropatía no diabética	Deberían	Consenso
Dolor Crónico de Miembro Fantasma	Deberían	Consenso
Dolor Crónico Radicular	Deberían	Consenso
Artritis Reumatoide	Deberían	Consenso
Síndrome Piernas Inquietas	Deberían	Consenso
Dolor Crónico secundario a Lesiones Cerebrales	Deberían	Consenso
Síndrome de Dolor Complejo Regional (I y II)	Deberían	Consenso
Cefalea Crónica secundaria (posthemorragia subaracnoidea)	Deberían	Consenso
Osteoporosis	Deberían	Fuerte Consenso
Dolor Crónico secundario a otros procesos inflamatorios	Deberían	Fuerte Consenso
Dolor Crónico Postquirúrgico	Deberían	Consenso
Enfermedad Arterial Isquémica o Inflamatoria	Deberían	Fuerte Consenso



Úlceras por decúbito grado III y IV	Deberían	Fuerte Consenso
Contracturas en pacientes dependientes	Deberían	Consenso
Neuralgia Trigémico Postraumática	Deberían	Consenso
Dolor Crónico Pélvico	Deberían	Consenso

**- *Contraindicaciones Potenciales:***

Los opioides *no deben ser utilizados* en Síndromes de Dolor Crónico Primario (mecanismo nociplástico). Declaración de **Buena** Práctica Clínica.

Cefalea Primaria
Otras Cefaleas Primarias crónicas o Cefaleas Orofaciales
Alteraciones Somáticas Funcionales (Fibromialgia, S. Colon Irritable)
Otros Síndromes Viscerales Primarios
Síndromes de Dolor Musculoesquelético Primarios
Dolor como manifestación de una Enfermedad Mental

**- *Buenas Prácticas Clínicas:***

- Objetivos Terapéuticos: los objetivos terapéuticos individuales y realistas deben establecerse junto con el paciente. Declaración de **Buena** Práctica Clínica. **Fuerte** Consenso.
- Información para el paciente: se debe proporcionar información a los pacientes mediante comunicación oral o escrita documentada, incluida información sobre la conducción, lugar de trabajo..., relevantes para el paciente (y potencialmente para la familia y / o el cuidador). Declaración de **Buena** Práctica Clínica. **Fuerte** Consenso.
- Seguridad en la conducción: se debe informar a los pacientes sobre las reglamentaciones legales nacionales sobre la conducción durante la fase de titulación o cuando se cambia su dosis. Declaración de **Buena** Práctica Clínica. **Fuerte** Consenso.
- Tratamiento con Opioides:
  - Los opioides solo deben ser recetados por un médico, o por un médico del mismo equipo designado. **Fuerte** Consenso.
  - Los tratamientos deben iniciarse con bajas dosis (< 50 mg morfina DEM). Declaración de **Buena** Práctica Clínica. **Fuerte** Consenso.

- Respondedores de opioides y dosis óptima: una dosis óptima es aquella que logra los objetivos terapéuticos predefinidos con eventos adversos simultáneos mínimos o tolerables. Declaración de **Buena Práctica Clínica. Fuerte** Consenso.
  - Dosis Máxima: se recomienda no exceder la dosis de 90 mg DEM. **Débil** Recomendación. **Fuerte** Consenso.
- Monitorización del Tratamiento:
    - En el tratamiento a largo plazo, debe comprobarse si los objetivos terapéuticos se cumplen, si no hay efectos secundarios, o mal uso del fármaco, al menos una vez cada 3 meses. Declaración de **Buena Práctica Clínica. Fuerte** Consenso.
- Interrupción del Tratamiento:
    - Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos individuales durante la fase de titulación (máximo 12 semanas) o después de la rotación a otro opioide, o se producen eventos adversos intolerables, el tratamiento debe interrumpirse de forma gradual. Declaración de **Buena Práctica Clínica.**
    - Interrupción si es un tratamiento de más de 12 semanas:
      - Si no se han conseguido los objetivos terapéuticos o si hay efectos secundarios intratables.
      - Si se han alcanzado los objetivos terapéuticos con otras medidas médicas o no médicas.
      - Si el paciente rechaza realizarse los cuestionarios de detección de drogas en orina, en el caso de sospecha de abuso de opioides.
      - Si el paciente usa el opioide prescrito de una manera abusiva, a pesar del tratamiento prescrito por un especialista en Dependencias. Declaración de **Buena Práctica Clínica. Fuerte** Consenso.
- “Vacaciones de Opioides”: Tras 6 meses de tratamiento con opioides con una buena respuesta, una disminución de la dosis o unas “vacaciones del Fármaco”, deberían consensuarse con el paciente, para decidir el continuar con el tratamiento o el añadir una terapia multimodal. Declaración de **Buena Práctica Clínica. Fuerte** Consenso.
- Situaciones Especiales:
    - Se recomienda NO prescribir opioides y tranquilizantes simultáneamente. Recomendación **Débil.**

- Ser recomienda combinar cautelosamente los gabapentinoides con los opioides debido al potencial riesgo de depresión respiratoria y sobredosis de opioides. Recomendación **Débil**.

## **DOLOR CRONICO**

### **1.- Practicas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor cronico.** <sup>(4,22)</sup>

A lo largo de la última década, el aumento en el uso de opioides se vio acompañado de un gran incremento en los eventos adversos tras el uso de opioides, según se documentó en diferentes países anglosajones.

Estudios y sistemas de notificación de incidentes objetivaron que una gran proporción de estos eventos adversos eran prevenibles. Los errores más frecuentemente descritos en los mismos fueron:

- Errores de sobredosificación, por confusiones en la potencia al cambiar de opioides, por prescripción de dosis iniciales altas especialmente en pacientes que no han estado en tratamiento previo, etc.
- Prescripción incorrecta de múltiples opioides o de varios opioides en diferentes formulaciones y/o vías de administración (p. ej., oral, parenteral y transdérmicos).
- No considerar las interacciones con otros medicamentos, principalmente benzodiazepinas y otros sedantes.
- Uso inapropiado en pacientes de riesgo (p. ej., pacientes con riesgo de depresión respiratoria o pacientes de edad avanzada).
- Administración incorrecta por los profesionales sanitarios o por los pacientes o cuidadores.
- Infravaloración del dolor y seguimiento inadecuado o insuficiente de los pacientes.

Algunas de las causas a las que se atribuyeron estos errores fueron las siguientes:

- Desconocimiento por los profesionales sanitarios de las dosis o del intervalo posológico y desconocimiento también de las diferencias en la potencia de los distintos opioides, y de las características de las diferentes formulaciones.

- Disponibilidad de medicamentos con nombres similares y con numerosas formulaciones.
- Problemas de comunicación entre los profesionales sanitarios y los pacientes o cuidadores.
- Falta de información a los pacientes o cuidadores.
- Desconocimiento de los métodos de evaluación de dolor y de la correcta monitorización de los tratamientos.

En el año 2013, financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, se llevó a cabo el *Proyecto MARC* con el objetivo de elaborar una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes con patologías crónicas. En dicho estudio se identificó a los analgésicos opioides como uno de los grupos de medicamentos de mayor riesgo y en los que más interesaba priorizar la implantación de prácticas seguras en pacientes crónicos.

El *Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el Sistema Nacional de Salud* contemplaba el dolor como elemento prioritario y transversal de las estrategias y políticas de salud, siendo uno de sus objetivos el promover una atención segura para el paciente, para lo que recomendó fomentar procedimientos consensuados para mejorar la seguridad en el manejo de los medicamentos relacionados con el dolor e implementar prácticas seguras.

Así pues, se planteó la realización de este proyecto, dirigido a revisar la evidencia científica disponible en aquel momento, con el objetivo de identificar y establecer de forma consensuada unas “**Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico**”, dirigidas a prevenir los errores de medicación y, en consecuencia, a reducir los eventos adversos prevenibles causados por estos medicamentos en el Sistema Nacional de Salud.

Se utilizó una técnica Delphi a dos rondas. Se constituyó un Comité de Expertos integrado por representantes de 12 sociedades científicas relacionadas con el tratamiento de pacientes con dolor crónico. De un total de 132 prácticas candidatas a evaluar por los expertos entre las dos rondas, se incluyeron finalmente 122 (92,4%) y se excluyeron solamente 10 prácticas, por no haberse alcanzado el consenso.

Las 122 prácticas se estructuraron en 3 secciones:

- ***Prácticas dirigidas a las instituciones sanitarias***

- Implantar prácticas seguras para el manejo de los analgésicos opioides (29 prácticas seguras).

- ***Prácticas dirigidas a los profesionales sanitarios:***

- Prácticas generales orientadas a los procedimientos:
  - Mejorar la seguridad del manejo de opioides en todos los procesos de su utilización (18 prácticas seguras).
  - Asegurar una adecuada conciliación de los tratamientos con opioides en las transiciones asistenciales (3 prácticas seguras).
  - Asegurar la participación de los pacientes en el tratamiento y educarlos en el uso seguro de los opioides (4 prácticas seguras).
- Prácticas específicas sobre medicamentos asociados a errores:
  - Prácticas seguras para el uso de morfina (12 prácticas seguras).
  - Prácticas seguras para el uso de parches de fentanilo (14 prácticas seguras).
  - Prácticas seguras para el uso de oxicodona (10 prácticas seguras).
  - Prácticas seguras para el uso de hidromorfona (8 prácticas seguras).

- ***Prácticas dirigidas a los pacientes y familiares o cuidadores:***

- Tomar parte activa en el tratamiento y conocer adecuadamente la medicación (18 prácticas seguras)

Las recomendaciones, (que no serán descritas detalladamente, dada la extensión de las mismas), contemplan todos los procesos críticos del uso de los analgésicos opioides y consideran las principales causas asociadas a los errores detectados habitualmente en el curso de su utilización, por lo que cubrirían los objetivos planteados. Incluyen prácticas dirigidas a las instituciones sanitarias, a los profesionales y a los pacientes o cuidadores (las 3 secciones), lo que subraya la necesidad de que todos los agentes implicados aborden su papel para garantizar un uso seguro de estos medicamentos. Se incide especialmente en la formación y participación de los pacientes y cuidadores.

La disponibilidad de esta relación de prácticas seguras, dirigidas a evitar los errores más frecuentes en el uso de opioides en pacientes con dolor

crónico, facilitó el desarrollo de herramientas e intervenciones para su traslado a la práctica asistencial, mejorando la seguridad en el uso de estos fármacos, apoyando el beneficio que cabe esperar con la implementación de las mismas, respaldando asimismo el interés de promover su difusión por parte del Sistema Nacional de Salud.

## **2.- Posición de la Federación Europea del capítulo de la International Association for the Study of Pain (EFIC-IASP) en el uso apropiado de los opioides en el tratamiento del dolor 2107 <sup>(23,24)</sup>**

La Federación Europea del Dolor (EFIC), en el 2017, con el objetivo de mejorar los conocimientos acerca de los opioides y su papel en el manejo del dolor, establece unas directrices y cree que una educación y capacitación adecuadas permitirán a los médicos especialistas recetar opioides de manera responsable.

Describen las barreras que han existido para un uso apropiado y responsable de los opioides en el dolor y los conceptos erróneos que se tenían acerca de estos fármacos.

Enfatizan sus recomendaciones en 5 apartados:

### **- *Guías para Iniciar la analgesia con Opioides:***

- Valoración Clínica
- Definir Objetivos Terapéuticos
- Escoger el opioide apropiado
- Iniciar una prueba a corto plazo
- Iniciar con la menor dosis efectiva y aumentar gradualmente
- Tratamiento de los Efectos secundarios

### **- *Rotación de Opioides:***

- Utilizar una Tabla de dosis equianalgésicas
- Establecer la dosis equianalgésica entre los 2 opioides
- Reducir la dosis del opioide que se inicia en un 25-50%, para permitir una variación interindividual en la respuesta y un fenómeno de tolerancia cruzada incompleta.

- ***Valoración y manejo de los Efectos Secundarios a Corto Plazo***
  - Constipación o Disfunción Intestinal
  - Náuseas y vómitos
  - Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC)
  
- ***Manejo de los Opioides a Largo Plazo:***
  - Se requieren revisiones periódicas en tratamientos superiores a 26 semanas
  - Vacaciones del Fármaco con tratamientos superiores a 6 meses
  - Interrupción del tratamiento con opioides si no se cumplen los objetivos o si los efectos secundarios son intolerables.
  - En pacientes adictos, deben solicitarse derivación a un Servicio especializado.
  
- ***Uso de los Opioides en Poblaciones especiales.***
  - Insuficiencia Hepática
  - Insuficiencia Renal
  - Uso de opioides en pacientes con riesgo de adicción
  - Uso de opioides mientras se conduce o se trabaja
  - Requerimientos de conocimientos para prescribir opioides

En Europa, las razones son muchas y muy variadas, pero la EFIC considera que en última instancia se relacionan con la falta de comprensión de la naturaleza y el impacto del dolor crónico y la falta de aplicación de estrategias basadas en la evidencia para el manejo del dolor. La situación se agrava aún más por un temor exagerado respecto al uso científico legítimo de opioides como parte de una estrategia integral de manejo del dolor en pacientes seleccionados y supervisados exhaustivamente.

En muchos países, las restricciones y regulaciones excesivamente estrictas destinadas a prevenir el uso ilícito y no médico de los opioides, han conducido a aumentar el número de pacientes que sufren innecesariamente. Los opioides solo deben introducirse cuando los analgésicos menos potentes y las terapias adyuvantes no hayan logrado y mantenido un alivio y rehabilitación adecuados del dolor. Se requiere un programa educativo positivo para cambiar las actitudes hacia el uso médico adecuado de los opioides, tanto en la comunidad médica como para los pacientes, sus familias y la sociedad en general <sup>(24)</sup>.

### 3.- Propuestas a considerar para mejorar la Prevención y el Control de la situación del consumo de opioides. COMB 2018 <sup>(25)</sup>

El Consell de Colegios Oficiales de Médicos de Catalunya, se reunió en Primavera del 2018 para posicionarse y elaborar un documento de consenso para prevenir los potenciales problemas de los opioides.

Las propuestas a considerar fueron las siguientes:

- Los analgésicos opioides son el pilar fundamental del arsenal terapéutico del tratamiento del dolor crónico de elevada intensidad.
- Deben plantearse objetivos realistas según el diagnóstico.
- Cuando el médico especialista decide la prescripción de estos fármacos, debe seguir unas **recomendaciones**:
  - Es imprescindible realizar una selección adecuada de los pacientes para conseguir los mejores resultados con los mínimos efectos secundarios.
  - Debe tenerse cuidado con los pacientes ancianos y con comorbilidades. En estos pacientes las enfermedades asociadas y la polifarmacia pueden intensificar los efectos adversos y las complicaciones.
  - Debe darse siempre una información detallada y comprensible al paciente y a sus familiares, a cerca de los beneficios, posibles efectos secundarios y posible riesgo de adicción.
  - La adicción no es sinónima de dependencia física o de tolerancia.
  - Una vez escogido el opioide fuerte, debe establecerse una pauta de administración de manera regular, a horas y dosis fijas y deben evitarse las prescripciones a demanda.
  - Debe iniciarse el tratamiento de manera individualizada, realizando un seguimiento continuado, haciendo un control estricto del paciente en el primer mes del tratamiento.
  - Tras 3-6 meses de tratamiento, debe reevaluarse el paciente y valorar la conveniencia de continuar el tratamiento, disminuir la dosis o proponer otras estrategias de tratamiento.
  - Se debe intentar identificar a los pacientes más susceptibles de riesgo de adicción a los opioides fuertes.
  - No se debe tener miedo a la hora de prescribir un opioide, pero no debe perderse el respeto.



# DOLOR ONCOLOGICO

## 1.- Recomendaciones de NICE en pacientes adultos de Cuidados Paliativos <sup>(26,27)</sup>

La National Institute for Health and Care Excellence (NICE), elaboró unas Guías en el 2012, que se desarrollaron siguiendo las directrices habituales de NICE. Este documento incluye todas las recomendaciones, detalles de cómo se desarrollaron y resúmenes de la evidencia en la que se basaron. Fue elaborada en colaboración con National Collaborating Centre for Cancer.

La directriz de estas Guías fue el abordaje del tratamiento de primera línea con opioides fuertes para pacientes que ya habían sido evaluados y que requerían alivio del dolor en el tercer nivel de la escalera de dolor de la OMS. No se ocupaban del tratamiento de segunda línea con opioides fuertes cuando se requiera un cambio de tratamiento debido a un control inadecuado del dolor o a efectos secundarios.

Se diseñaron unos algoritmos que se actualizaron en Junio 2017, y se revisaron en el 2020. Seguiremos el algoritmo propuesto por NICE, intercalando las recomendaciones.

- Paciente con Enfermedad avanzada y progresiva que requiere tratamiento con opioides fuertes.
  
- Comunicación y Revisión:
  - Cuando se ofrece a un paciente el tratamiento con opioides fuertes, se recomienda preguntarle acerca de adicción, tolerancia, efectos secundarios y temores relacionados sobre si el inicio del tratamiento implica un aproximamiento al final de la vida.
  - Proporcionar información verbal y escrita de los opioides fuertes, tanto al paciente como al cuidador, en lo que se refiere a :
    - Cuando y por qué se utilizan los opioides fuertes para tratar el dolor
    - Probabilidad de efectividad
    - Si se toman opioides fuertes como tratamiento de base y para el dolor irruptivo, la información debe dirigirse a cómo, cuándo y con

qué frecuencia se toman los opioides fuertes, y cuánto tiempo debería durar el alivio del dolor.

- Efectos secundarios y signos de toxicidad
  - Almacenamiento seguro
  - Seguimiento y prescripción adicional
  - Información sobre con quién deben contactar fuera de horario, sobretodo durante el inicio del tratamiento.
  - Ofrecer a los pacientes acceso a controles frecuentes de su dolor y de los efectos secundarios.
- 
- **Iniciando Opioides Fuertes. Titulando las dosis.**
    - Cuando el paciente con enfermedad avanzada o progresiva está iniciando el tratamiento con opioides fuertes, se recomienda ofrecerle morfina oral de liberación sostenida o morfina oral de liberación inmediata (dependiendo de las preferencias del paciente), con rescates de dosis de morfina oral de liberación inmediata para el dolor irruptivo.
    - En pacientes sin comorbilidades renales o hepáticas, se recomienda una dosis inicial diaria total de 20-30 mg de morfina oral (por ejemplo, 10-15 mg de morfina oral de liberación sostenida dos veces al día), más 5 mg de morfina de liberación inmediata como rescate durante la fase de titulación.
    - Se recomienda ajustar la dosis hasta que exista un buen equilibrio entre el control del dolor y los efectos secundarios. Si no se alcanza este equilibrio después de algunos ajustes de dosis, se aconseja buscar asesoramiento por un especialista. También se recomienda ofrecer a los pacientes revisiones periódicas, especialmente en la fase de titulación.
    - Antes de prescribir opioides fuertes en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada se recomienda consultar con un especialista.
  
  - **Tratamiento de Mantenimiento de 1ª Línea.**
    - Se recomienda ofrecer morfina oral de liberación sostenida como tratamiento de mantenimiento de 1ª línea a pacientes con enfermedad avanzada y progresiva que requieren opioides fuertes.
    - No debe ofrecerse habitualmente parches transdérmicos como tratamiento de mantenimiento de 1ª línea a pacientes en los que los opioides orales podrían ser adecuados.
    - Si el dolor sigue siendo controlado de manera inadecuada a pesar de optimizar el tratamiento de mantenimiento de 1ª línea, se recomien-

- da revisar la estrategia analgésica y buscar asesoramiento.
- Tratamiento de 1ª Línea si los opioides orales no son adecuados: parches transdérmicos:
    - Se recomienda iniciar parches transdérmicos con un coste de adquisición bajo, en aquellos a pacientes en los que los opioides orales no son adecuados y los requisitos analgésicos son estables.
  - Tratamiento de 1ª Línea si los opioides orales no son adecuados: administración subcutánea:
    - Se recomienda considerar la posibilidad de iniciar opioides subcutáneos con el menor coste de en aquellos pacientes en los que los opioides orales no son adecuados y los requisitos analgésicos son inestables.
  - Tratamiento de 1ª Línea para el dolor irruptivo en pacientes que pueden tomar opioides orales:
    - Se recomienda ofrecer morfina oral de liberación inmediata para la medicación de rescate de 1ª Línea para el dolor irruptivo en pacientes con tratamiento de mantenimiento con morfina oral.
    - Se aconseja no ofrecer fentanilo de acción rápida como medicamento de rescate de 1ª línea.
    - Si el dolor no se controla de manera adecuada, a pesar de optimizar el tratamiento, se recomienda buscar asesoramiento especializado.
  - Manejo de la constipación:
    - Se aconseja informar a los pacientes que la constipación afecta a casi todos los pacientes que reciben tratamiento con opioides fuertes
    - Se aconseja prescribir un tratamiento laxante (que se tomará regularmente a una dosis efectiva) para todos los pacientes que inician opioides fuertes.
    - Se aconseja informar a los pacientes que el tratamiento de la constipación tarda un tiempo en funcionar y que la adherencia es primordial.
    - Se recomienda optimizar el tratamiento laxante para controlar la constipación, antes de considerar un cambio de opioide fuerte.
  - Manejo de las náuseas:
    - Se aconseja informar a los pacientes que pueden producirse náuseas al iniciar un tratamiento con opioides fuertes o con un aumento de la dosis, pero que es probable que sean transitorias.

- Si las náuseas persisten, se aconseja prescribir y optimizar el tratamiento antiemético antes de considerar un cambio de opioide fuerte.
- Manejo de la somnolencia:
  - Se aconseja informar a los pacientes que puede producirse somnolencia leve o disminución de la concentración al comenzar un tratamiento con opioides fuertes o con un aumento de la dosis, pero que a menudo es transitorio. Se debe advertir a los pacientes que la disminución de la concentración puede afectar su capacidad para conducir y para realizar otras tareas manuales.
  - En pacientes con efectos secundarios persistentes o de moderados a severos del sistema nervioso central, se recomienda:
    - Disminución de la dosis si el dolor está controlado
    - Cambiar los opioides si el dolor no se controla.
  - Si la somnolencia no se controla a pesar de optimizar el tratamiento, se recomienda buscar asesoramiento especializado.

## **2.- Guías de la Organización Mundial de la Salud para el manejo farmacológico y radioterapéutico del Dolor Oncológico en adultos y adolescentes. WHO 2018 <sup>(28)</sup>**

Los objetivos de estas Guías de Práctica Clínica son:

- Proporcionar directrices de gestión y práctica clínica a los profesionales de la atención médica, sobre el alivio adecuado del dolor asociado con el cáncer o su tratamiento en adultos y adolescentes.
- Ayudar a los dirigentes sanitarios, a los gerentes de programas y al personal de salud pública a crear y facilitar estrategias adecuadamente equilibradas sobre los opioides y las normas de prescripción para el manejo efectivo y seguro del dolor por cáncer.

Estas Guías de Recomendaciones son muy extensas y únicamente se revisará lo relacionado con el mantenimiento del alivio del dolor. Son unas recomendaciones apoyadas por la evidencia y son el resultado de la justificación de cada una de las cinco preguntas clínicas clave relacionadas con el mantenimiento del alivio del dolor después de haber iniciado una analgesia efectiva en pacientes con dolor por cáncer.

- *¿Cuál es el opioide más efectivo para mantener el alivio del dolor?*  
**ELECCIÓN DEL OPIOIDE:**

- En adultos (incluidos ancianos) y adolescentes con dolor oncológico, se recomienda cualquier opioide para el mantenimiento del alivio del dolor, dependiendo de la evaluación clínica y la gravedad del dolor, a fin de mantener un control del dolor efectivo y seguro. Recomendación **Fuerte**; baja calidad de evidencia.
- La elección del opioide, la dosis y el tiempo deben guiarse por la farmacocinética específica de cada fármaco, las contraindicaciones y los efectos adversos en diferentes pacientes; la dosis o el opioide que alivie exitosamente el dolor para un paciente no necesariamente lo hará para otros.

- *¿Cuál es el opioide más efectivo para tratar el dolor irruptivo?* **TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO.**

- El dolor irruptivo en el cáncer se refiere a un brote de dolor transitorio en el contexto del dolor crónico que está siendo tratado con opioides a pauta fija de durante todo el día.
- Se recomienda tratar el dolor irruptivo con un fármaco de rescate, que debe ser un opioide como la morfina en su formulación de liberación inmediata.
- Se recomienda considerar que una dosis de rescate sea del 50 al 100% de la dosis regular de cada 4 horas. La elección de un medicamento específico puede depender de la asequibilidad y la facilidad de administración.
- Se recomienda un opioide de liberación inmediata, no un opioide de liberación lenta.

- *¿Cuál es la evidencia entre la práctica de la rotación de Opioides versus a mantener el tratamiento con un opioide?* **ROTACION DE OPIOIDES**

- Los pacientes que reciben dosis crecientes de un opioide para el dolor oncológico debido a que no lo controlan de manera inadecuada

pueden desarrollar efectos adversos antes de alcanzar un nivel aceptable de analgesia. La rotación de opioides podría mejorar el equilibrio entre la analgesia y los efectos adversos.

- La OMS **no** hace ninguna recomendación a favor o en contra de la rotación de opioides.
- *¿Cuál es la evidencia del beneficio de administrar morfina de liberación retardada regularmente en comparación con la morfina de liberación inmediata cada 4 horas o a demanda? ELECCION ENTRE MORFINA DE LIBERACION RETARDADA FRENTE A MORFINA DE LIBERACION INMEDIATA.*
  - Tanto la morfina oral de liberación inmediata dosificada regularmente, o la morfina de liberación retardada, también dosificada regularmente, debe usarse para mantener un alivio del dolor efectivo y seguro. Se recomienda con cualquier formulación, que la morfina oral de liberación inmediata debe usarse como medicina de rescate. Recomendación **Fuerte**; evidencia de calidad moderada.
  - *¿Existe algún beneficio por usar la vía subcutánea, transdérmica o transmucosa en comparación con la vía intramuscular e intravenosa cuando la vía oral para los opioides es inapropiada? VIA DE ADMINISTRACION DE OPIOIDES*
    - La administración vía oral de los opioides suele ser preferible, siempre que sea posible, para evitar las molestias, inconvenientes y gastos de la administración parenteral. Sin embargo, los pacientes con cáncer a menudo tienen intolerancia oral secundaria a su enfermedad de base. En estos casos, a menudo se necesitan otras vías de administración de opioides.
    - Cuando la vía oral o la transdérmica no son posibles, se recomienda la vía subcutánea frente a la vía intramuscular debido a que es menos dolorosa para el paciente.

## **DOLOR AGUDO NO ONCOLOGICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

## **1.- Revisión de las Guías de Práctica Clínica en la Prescripción de Opioides en pacientes con Dolor Agudo NO Oncológico hospitalizados. 2018 <sup>(29)</sup>**

Diferentes estudios han comenzado a definir el grado en que la prescripción hospitalaria contribuye al uso de los opioides a largo plazo. Entre los pacientes “naïves” a opioides ingresados en un hospital, de un 15-20% llevan un opioide a la semana del alta hospitalaria (datos de EEUU). Este grupo de trabajo de Boston hizo una revisión de las Guías existentes y extrajo unas recomendaciones.

A pesar de la calidad generalmente baja de la evidencia que respalda a las recomendaciones de las diferentes guías analizadas, encontraron muchas áreas de concordancia entre ellas. Los autores dividen las Recomendaciones en **5** apartados:

### **- *Decidir cuándo usar opioides, fármacos no opioides y terapias no farmacológicas:***

(cada una de estas recomendaciones fue apoyada al menos por un ensayo controlado aleatorizado)

- Se recomienda restringir el uso de opioides al dolor intenso o al dolor que no ha respondido a la terapia no opioide.
- El dolor leve - moderado debe tratarse con fármacos no opioides, incluidos paracetamol y AINE.
- Se recomienda la prescripción conjunta de opioides con analgésicos no opioides (AINE) para reducir los requerimientos totales de opioides y mejorar el control del dolor.

### **- *Las mejores prácticas para la detección / monitorización/ educación se deben realizar antes de recetar un opioide y / o durante el tratamiento:***

- Se recomienda utilizar programas de monitorización para verificar las prescripciones de los opioides recetados.
- Se recomienda que se verifique antes de prescribir el opioide.

- También se recomienda ayudar a los pacientes a establecer expectativas razonables sobre su recuperación e instruirles sobre los riesgos y efectos secundarios de la terapia con opioides.
- ***Consideraciones sobre la selección de opioides, dosis, duración y la vía de administración:***
- Se recomienda el uso de la dosis efectiva más baja, ya que la dosis elevada aumenta el riesgo de sobredosis.
  - Se recomienda el uso de opioides de acción corta y / o evitar el uso de opioides de acción prolongada / liberación prolongada en los pacientes con dolor agudo.
- ***Estrategias para minimizar el riesgo de efectos adversos relacionados con los opioides:***
- Se recomienda el uso de una tabla de conversión de dosis de opioides reconocida, al prescribir, revisar o cambiar las prescripciones de los opioides.
  - Se recomienda evitar la administración conjunta de opioides parenterales y orales. Si fuera necesario, se debe aportar una indicación clara para el uso de cada uno.
  - Se recomienda evitar o usar / prescribir con precaución opioides con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (aumenta el riesgo en pacientes ambulatorios).
- ***Prácticas seguras al Alta Hospitalaria:***
- Se recomienda una duración limitada de opioides para el episodio de dolor agudo, sin embargo, el tiempo máximo recomendado oscila entre una semana a 30 días.
- Estas pautas no se centraron específicamente en la hospitalización: reflejan todo el episodio de dolor agudo. Las guías NICE recomendaron la duración máxima. En cambio, guías de EEUU, recomendaron uniformemente una o dos semanas como la duración máxima del uso de opioides, incluido el período de hospitalización.

## **OPIOIDES DE ACCION ULTRARÁPIDA**



## **1.- Recomendaciones sobre el uso de opioides de acción ultrarrápida. Parc de Salut Mar 2016 <sup>(30)</sup>**

En los últimos años han aparecido en el mercado diferentes presentaciones de opioides de acción ultrarrápida, que son formulaciones galénicas de fentanilo, con un inicio de acción rápida y una duración de acción corta. La indicación de estos fármacos es en el “dolor irruptivo” que se define como una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente en pacientes con dolor oncológico. En cambio, el dolor incidental se define como un dolor transitorio y predecible que aparece como respuesta a un estímulo voluntario, involuntario (movimiento, bipedestación, tos), o de tipo emocional.

La existencia de dolor irruptivo en pacientes con DCNO es controvertida y sigue siendo objeto de debate. Aunque algunos autores apuntan a esta posibilidad, solo existen evidencias científicas de dolor irruptivo en pacientes oncológicos.

El uso de estos fármacos en el DCNO se considera un uso “off label” o fuera de ficha técnica. Para prescribirlo, el facultativo debe informar al paciente sobre los riesgos del uso de estos fármacos y obtener el consentimiento del mismo.

Los autores describen unas recomendaciones en el uso de estos fármacos de uso tan controvertido.

- Los opioides de acción ultrarrápida deben ser prescritos siempre en pacientes con un dolor basal ya controlado con opioides, preferiblemente de acción prolongada y que presenten crisis de “dolor irruptivo”.
- Para minimizar el riesgo de adicción o el mal uso de opioides, se recomienda la prescripción de la formulación de liberación sostenida o de presentaciones que no puedan ser manipuladas.
- Se recomienda la identificación de los pacientes con riesgo de desarrollar adicción a los analgésicos opioides. Existen unos factores predictivos, que a pesar que ninguno de ellos por sí solos aumenta el riesgo de conductas aberrantes, si lo hacen cuando coinciden en el mismo individuo: Factores sociodemográficos; Percepción del dolor;

Comorbilidad psicopatológica; Trastornos por el uso de sustancias; Factores Genéticos; Factores relacionados con las características farmacológicas de los opioides.

- Se recomienda hacer un cribaje de los pacientes con riesgo potencial de abuso de opioides. Para ello se aconseja utilizar unos cuestionarios de cribaje: COMM (“Current Opioid Misuse Measure”); ORT (“Opioid Risk Tool”); SOAPP (“Screener and opioids Assessment for Patients with Pain”); Lista de Conductas Adictivas o ABC (“Addiction Behaviors Checklist”)

El grupo de autores concluyen que los pacientes que están en mayor riesgo de desarrollar conductas aberrantes no deben ser excluidos de ser tratados por su dolor irruptivo, pero precisan una estrecha vigilancia con visitas frecuentes, menos unidades por prescripción, derivación a especialistas con experiencia en el tema, desarrollando un «contrato terapéutico» en el que se indique los riesgos y beneficios de la terapia opioide.

## **REFLEXIONES:**

Las pautas para la prescripción de opioides en el dolor no canceroso han proliferado desde que la crisis de los opioides en los Estados Unidos se hizo ampliamente reconocida. Las pautas recientemente publicadas de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) para la prescripción de opioides han sido controvertidas. Muchas de estas preocupaciones surgen de la subestimación de la escala de la crisis de los opioides, así como de la incomprensión de lo que en realidad dicen las directrices.

Las pautas de los CDC reconocen diferentes criterios para considerar la terapia con opioides para el dolor crónico. Desalientan el inicio de opioides de acción prolongada y desaconsejan el uso de dosis altas de opioides, estableciendo recomendaciones firmes para mantener los tratamientos por debajo de 50 mg de morfina DEM en la mayoría de los casos, y no superar los 90 mg de morfina DEM en pacientes “naives”. Estas recomendaciones se basan en los hallazgos de que la mayoría de los beneficios medibles de los opioides para el dolor crónico ocurren en dosis bajas, mientras que los efectos adversos aumentan dramáticamente a dosis más altas.

Algunos especialistas en dolor han sugerido que las Guías de Opioides son innecesarias y que es mejor que las decisiones clínicas se dejen al médico específico, tras valorar a su paciente individualmente.

“Sabemos con un buen apoyo de la evidencia, cómo evitar algunos de los peores efectos adversos relacionados con los opioides en el tratamiento del dolor agudo y crónico, pero lo que no sabemos es cómo tratar de manera óptima a los pacientes con dolor sin opioides”.<sup>(5)</sup>

Recientemente, tras una situación controvertida, la OMS<sup>(31,32)</sup> ha decidido retirar 2 Guías de Práctica Clínica sobre opioides publicadas en el 2011 y en el 2012 basándose en la nueva evidencia científica que ha surgido desde el momento de su publicación. Ello también abordará cualquier problema de conflicto de intereses de los expertos que se hayan planteado.

A este respecto, la OMS ya ha iniciado el proceso de revisión y actualización de sus directrices y documentos de política relacionados con el tratamiento del dolor y, en enero de 2019, publicó las nuevas “WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents”, que ya se han referenciado más arriba.

**Con esta revisión de las Guías y Recomendaciones más relevantes sobre el Uso de Opioides en el Tratamiento del Dolor, se ha pretendido dar una herramienta juiciosa y racional al facultativo que tenga que emplearlas, sin dejar de lado, que todos los tratamientos del dolor, deben ser individualizados para cada paciente.**

**El opioide debe iniciarse tras el diseño exhaustivo de un Plan Analgésico Global específico para cada uno de nuestros pacientes.**

## CONCLUSIONES:

### DCNO:

- **Antes de iniciar el tratamiento:**

- Exhaustiva historia clínica y exploración física
- Revisar los programas de monitorización de las prescripciones
- Identificar factores de riesgo de mal uso/abuso
- Informar a paciente y familiares
- Objetivo de Tratamiento: mejoría del dolor, funcionalidad y calidad de vida. Objetivo disminuir el dolor un 30% o mejorar la funcionalidad un 30%
- Se recomienda reservar los Opioides como Tratamiento de 2ª Línea cuando el resto de terapias farmacológicas e intervencionistas hayan fracasado.
- Se recomienda no utilizar un opioide como monoterapia, ni usar combinaciones de opioides.

- **Durante el Tratamiento:**

- Iniciar, Titular y Revisar
- Dosis Mínima eficaz
- Iniciar con menos de 50 mg DEM. Valorar prescribir sólo un opioide de liberación inmediata: NO ultrarrápido, NO retardada.
- No superar 90 mg DEM
- Profilaxis efectos adversos
- Control cada 6-9 semanas
- Formulación liberación inmediata para dolor intermitente y retardada para continuo.
- Incrementos no superiores al 10-20% mg DEM/semana
- Dosis de rescate: siempre opioides de liberación inmediata. NO opioides ultrarrápidos. No superar el 10-20% de la DEM de mantenimiento, en el caso de que se necesiten.
- Utilizar instrumentos de medida en cada visita para valorar evolución
- Evitar prescribir opioides concomitantes con benzodiazepinas
- Control cada menos de 3 meses. 1ª visita de control de inicio de tratamiento, debe ser < 1er mes.
- Si se decide rotar a otro opioide, se recomienda que la dosis inicial del nuevo fármaco no sea superior al 50-75% de la dosis equivalente.
- Pacientes en que se necesiten dosis diarias > 100 mg DEM, se reco-

mienda derivarlos a una Unidad del Dolor.

- **Suspensión del Tratamiento:**

- El tratamiento debe suspenderse si no se consiguen los objetivos terapéuticos individuales durante la fase de titulación (máximo 12 semanas), o después de la rotación a otro opioide, o si se sospecha abuso de opioides.
- Si se debe suspender el tratamiento de forma gradual, disminuyendo la dosis un 25% en cada visita, o bien un 10% semanalmente de la dosis total administrada.
- Criterios de retirada:
  - Resolución patología de base
  - Efectos adversos no tolerables
  - Respuesta insuficiente

### **DOLOR ONCOLOGICO:**

- Informar a pacientes y familiares tanto por escrito como oralmente.
- Se recomienda ofrecer morfina oral de liberación sostenida o de liberación inmediata.
- Se recomienda iniciar con 20-30 mg de morfina oral diarias.
- Se recomienda ofrecer morfina oral de liberación sostenida como tratamiento de mantenimiento de 1ª Línea en pacientes en los que los opioide orales podrían ser adecuados.
- Se recomiendan parches transdérmicos a los pacientes en los que los opioides orales no son adecuados y los requisitos analgésicos son estables.
- Para el Dolor Irruptivo:
  - En pacientes que puedan tomar opioides orales se recomienda como 1ª Línea, morfina oral de liberación inmediata.
  - Si el dolor no se controla de manera adecuada, se puede ofrecer formas de fentanilo de liberación ultrarrápida. Deben prescribirse en pacientes con dolor basal ya controlado con opioides de liberación prolongada.
  - Se recomienda que la dosis de rescate sea del 50-100% de la dosis regular de cada 4 horas.
- Cuando la vía oral y la transdérmica no son posibles, utilizar antes la vía subcutánea que la intramuscular.

## **DOLOR AGUDO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS:**

- Evitar el uso de opioides de acción prolongada en pacientes con dolor agudo.
- Usar Tabla de Conversión de Opioides reconocida
- Evitar la administración conjunta de opioides orales y parenterales.
- Duración limitada de opioide al episodio de dolor agudo. Tiempo máximo recomendado: 7-30 días.

## **Bibliografía**

1. Edmund Rose M. 2018. Are Prescription Opioids Driving the Opioid Crisis? Assumptions vs Facts. *Pain Medicine* 2018. 19: 793-807.
2. Utilización de Opioides en España durante el periodo 2008-2015. Informe de Utilización de Medicamentos U/OPI/V1/13022017. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
3. Utilización de Opioides en España durante el periodo 2010-2018. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
4. Prácticas Seguras para el uso de Opioides en pacientes con Dolor Crónico. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Madrid 2015: 1-67. Disponible en: <http://calidadasistencial.es/wp-seca/wpcontent/uploads/2015/09/2015-09-01-Prácticas-segurasOpioides-Informe-final.pdf>
5. Ballantyne J., Murinova N., Krashin D. 2018. Opioid Guidelines are a necessary response to the opioid crisis. *Clinical Pharmacol and Therapeutic*.103 (6): 946-9.
6. Català E., Ferrándiz M., Lorente L., Landaluce Z., Genové M. 2011. Opioides en dolor crónico no oncológico. Recomendaciones basadas en guías de práctica clínica. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 58: 283-9.

7. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog C., Benyamin R., Boswell M., et al. 2012. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for responsible opioid prescribing in chronic noncancer pain: Part I Evidence Assessment. *Pain Physician*. 15: 1-66.
8. Madrdejós R., Diego L.. Estan Canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioides? *Butlletí d'Informació Terapèutica*. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. 2015; 26(6): 36-44. [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professional\\_s/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_informacio\\_terapeutica/documents/arxiu/B IT\\_v26\\_n06.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professional_s/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/B_IT_v26_n06.pdf)
9. Dowell D., Haegerich T., Chou R. CDC Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain. United States 2016. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65 (1): 1-52. [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38440/cdc\\_38440\\_DS1.pdf?download=document-submit=Download](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/38440/cdc_38440_DS1.pdf?download=document-submit=Download).
10. Dowell D., Haegerich T., Chou R. CDC Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain. United States 2016. *Jama* 2016; 315 (15): 1624-45.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Quality Improvement and Care Coordination: Implementing the CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. 2018. National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention, Atlanta, GA.
12. Bonhert A., Guy G., Losby J. 2018. Opioid prescribing in the United States before and after the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 Opioid guidelines. *Ann Intern Med*. 168 (6): 367-75.
13. Busse J., Guyatt G., Carrasco A., Akl E., Agoritsas T. et al. The 2017 Canadian Guideline for Opioids for Chronic Non Cancer Pain. National Pain Center. <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>
14. Busse J., Craigie S., Juurlink D., Buckley N., Wang L. et al. 2017. Guideline for Opioid Therapy and Chronic Non Cancer Pain. *Can*

Med Assoc J. 189 (18): 659-66.

15. National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain Canada. Canada: National Opioid Use Guideline Group (NOUGG); 2010. <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid/>.
16. Busse J.W., Juurlink D., Guyatt GH. 2016. Addressing the limitations of the CDC guide- line for prescribing opioids for chronic noncancer pain. *CMAJ*. 188:1210-1.
17. Calvo R., Torres L.M. 2017. Tratamiento con Opioides en dolor crónico no oncológico. Recomendaciones para una prescripción segura. *Rev Soc Esp Dolor*. 24(6): 313-23.
18. Kim E.D., Lee J.Y., Son J.S., Byeon G., Yeo J.S., Kim D.W. et al. 2017. Guidelines for prescribing opioids for chronic non cancer pain in Korea. *Korean J of Pain*. 30 (1): 18-33.
19. Santeularia M.T., Melo M., Revuelta M., Català E. 2018. Guies d'Actuació del Tractament amb Opioides en el Dolor Crònic No Maligne (DCNM). <https://www.academia.cat/files/204-6562-FITXER/RecomanacionsdemaneigdeopioidesenelDCNOHospital-SantPau.pdf>
20. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut . Generalitat de Catalunya. Guía de Atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. 2018. [http://aquas.gencat.cat/ca/detall/article/guia\\_atencion\\_pacientes\\_opioides](http://aquas.gencat.cat/ca/detall/article/guia_atencion_pacientes_opioides)
21. Bannister K., Buchser E., Casale R., Chenot J.F., Chumbley G., Drewes A.M. et al. 2020. Updated position paper on the appropriate use of opioids for chronic non cancer pain in the European Pain Federation EFIC. Pre-publication-peer -review. *Eur J of Pain*.
22. Alcantara A., Sánchez C.I., Ibor P.J., Del Arco A. 2016. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. *Semergen*. 42(18):162-4.
23. O'Brien T., Christup L.L., Drewes A.M., Fallon M.T., Kress H.G., McQuay H.J. et al. 2017. European Pain Federation Position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*.



21: 3-19.

24. Häuser W., Schug S., Furlan A. 2017. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different countries. *Pain Rep.* 2(3): e599.
25. Bruguera E., Carreras A., Manresa A., Miravet S., Perelló A., Ribera M.V. et al. El Dolor i els Fàrmacs Opioides Majors. Prevenint Problemes Potencials. Document de Posició del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya. Abril 2018. <https://www.academia.cat/files/204-6417-FITXER/OpioidesCCMC.PDF>
26. NICE (National Institute for health and Care Excellence). Palliative Care for adults: strong opioids for pain relief (CG 140). Clinical Guideline 23 May 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg140>
27. NICE Pathways (National Institute for health and Care Excellence). Opioids for pain relief in palliative care overview. Updated June 2017. NICE 2020. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/opioids-for-pain-relief-in-palliative-care>
28. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/279700>.
29. Herzig S.J., Calcaterra S.L., Mosher H.J., Ronan M.V., Van Norringren N., Shek L. Et al. 2018. Safe opioid prescribing for Acute Non-Cancer pain in hospitalized adults: a systematic review of existing guidelines. *J Hosp Med.* 13 (4): 256-62.
30. Arbonés E., Benito P., Farriols C., Montes A., Pérez- Mañá C., Planas J. et al. Recomanacions sobre l'ús d'opioides d'acció ultrarrápida. Parc de Salut Mar Barcelona 2016. [www.parcdesalut-mar.cat](http://www.parcdesalut-mar.cat)
31. Retraction of WHO guidance on opioid in use. *Bull World Health Organ.* 2020 Jan 1; 98:3.
32. Dyer O. 2020. Who retracts opioid guidelines after accepting that industry had an influence. *BMJ.* 368:m105.





