



TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

CURSO ACADÉMICO 2020-2021

Departamento de Ingeniería Química y Tecnología Farmacéutica

USO Y ABUSO DE ANALGÉSICOS OPIOIDES

AUTORA

Laura Medina Díaz

TUTORA

Dra. Obdulia Pilar Munguía López

ÍNDICE

1. Abreviaturas y acrónimos	2
2. Resumen/Abstract	4
3. Introducción	5
3.1 El dolor	5
3.2 Receptores opioides	6
3.3 Clasificación de los fármacos opioides	7
3.4 Farmacocinética	8
4. Objetivos	10
5. Metodología	10
6. Resultados	11
6.1 Situación del consumo de analgésicos opioides en España	11
6.2 Indicaciones terapéuticas y contraindicaciones de los analgésicos opioides	14
6.3 Problemas en el manejo de los analgésicos opioides	16
6.3.1 Reacciones adversas	16
6.3.2 Trastornos inducidos por opioides	17
6.3.3 Intoxicación aguda por opioides	19
6.3.4 Tolerancia y abstinencia	19
6.4 Abuso y adicción	20
6.4.1 Tratamiento de pacientes con abuso o adicción a opioides de prescripción	21
6.5 Recomendaciones para un uso racional y seguro de los analgésicos opioides	23
7. Conclusiones	24
8. Bibliografía	25

1. Abreviaturas, acrónimos y siglas

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
- Ag: agonista
- AMPc: adenosín monofosfato cíclico
- An: antagonista
- Ap: agonista parcial
- ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química
- DCNO: dolor crónico no oncológico
- DGCSBF: Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia
- DHD: dosis diaria definida por 1000 habitantes y día
- DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
- EII: enfermedad inflamatoria intestinal
- EPOC: enfermedad pulmonar crónica obstructiva
- EVA: escala visual análoga
- GABA: ácido gamma-aminobutírico
- HIO: hiperalgesia inducida por opioides
- IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
- i.m: vía intramuscular
- IMAO: inhibidores de la monoamino oxidasa
- i.v: vía intravenosa
- NIDA: Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos
- NIO: neurotoxicidad inducida por opioides
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- p.o: vía oral
- s.c: vía subcutánea
- SCS: Servicio Canario de la Salud
- SEFV-H: Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano
- SII: síndrome de intestino irritable
- s.l: vía sublingual

- SNC: sistema nervioso central
- SNS: Servicio Nacional de Salud
- $t_{1/2}$: vida media
- t.d: vía transdérmica
- UPP: unión a proteínas plasmáticas
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

2. Resumen

Los analgésicos opioides, en general, son seguros cuando se toman por periodos de tiempo corto y siguiendo las indicaciones de la ficha técnica, pero, cuando se toman de forma diferente a la prescrita o en mayores dosis, sus efectos analgésicos se revierten, pudiendo generar efectos adversos inmediatos o tardíos por su uso crónico. En los últimos años, la tasa creciente en la prescripción y toma de analgésicos opioides en países desarrollados, ha supuesto un grave problema para la salud debido al potencial riesgo de abuso. Esto ha llevado a la publicación de alertas y guías de buen uso por parte de las autoridades competentes con el fin de informar a los profesionales sanitarios de los graves problemas derivados de la toma descontrolada de estos medicamentos, así como desarrollar cuándo es realmente necesaria la indicación de opioides para el tratamiento del dolor. En esta revisión bibliográfica se estudian las indicaciones terapéuticas de los analgésicos opioides y los principales problemas en el manejo de los mismos, poniendo de manifiesto, a su vez, el aumento considerable de su consumo en España.

Abstract

Opioid analgesics are, on the whole, safe when taken for short periods of time and the indications found on the technical information sheet are followed but when taken in a different way to that which is prescribed or in higher doses, the analgesic effect of the medication is reversed resulting in possible immediate or delayed adverse effects through chronic usage. In recent years, the increasing rate in the prescription and use of opioid analgesics in developed countries has become a serious health problem due to the potential risk of abuse. This has led to the publication of warnings and guidelines for the correct use of opioid analgesics by the competent authorities with the aim of informing health professionals of the serious problems that taking the medications in a uncontrolled manner can cause as well as to establish when the prescription of opioids for pain management is really necessary. In this bibliographic review, the therapeutic indications of opioid analgesics and the main problems in their management are studied while highlighting the considerable increase in their consumption in Spain.

Key words: opioid analgesics, pain, uses, adverse reactions, abuse, overdose, hyperalgesia

3. Introducción

Los fármacos opioides se caracterizan por tener afinidad selectiva por los receptores opioides centrales y periféricos, inhibiendo la transmisión de la entrada nociceptiva y la percepción del dolor^{1,2}.

El uso prolongado de estos medicamentos se asocia con desarrollo de dependencia física y adicción, lo cual está siendo un importante problema de salud en países desarrollados debido al potencial riesgo de abuso de estas sustancias ^{1,2}.

3.1 El dolor

El dolor es uno de los motivos más frecuentes de visitas médicas en atención primaria. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor definió el dolor como “una experiencia sensitiva emocional desagradable, asociada con, o similar a la asociada con, una lesión tisular real o potencial” ³.

Desde el aspecto fisiopatológico, el dolor agudo alerta de la pérdida de integridad de la persona y su localización e intensidad están relacionadas con la lesión que origina el dolor y desaparece una vez controlada la patología causante. Por el contrario, el dolor crónico es aquel que se mantiene (semanas, meses e incluso años) tras desaparecer la lesión que lo causó o aquel debido a una patología crónica evolutiva ⁴.

Para poder tratar de manera específica cada tipo de dolor (agudo, crónico no neoplásico, crónico neoplásico) con el fármaco adecuado, se requiere de una valoración inicial del paciente, siendo fundamental conocer la fisiopatología del dolor para conseguir la mayor efectividad con el tratamiento. Como herramienta para ello, existe la escala analgésica de la OMS, que propone una estrategia en el incremento de la potencia analgésica en función del tipo de dolor y de la respuesta del paciente a fases de tratamiento previas (figura 1)⁵.

Además, el paciente debe calificar el dolor con ayuda del profesional médico. Para ello existe lo que se conoce como escala visual análoga. Esta escala clasifica el dolor de menos a más intenso: el 0 representa la ausencia de dolor y el 10 un dolor muy intenso ⁶.

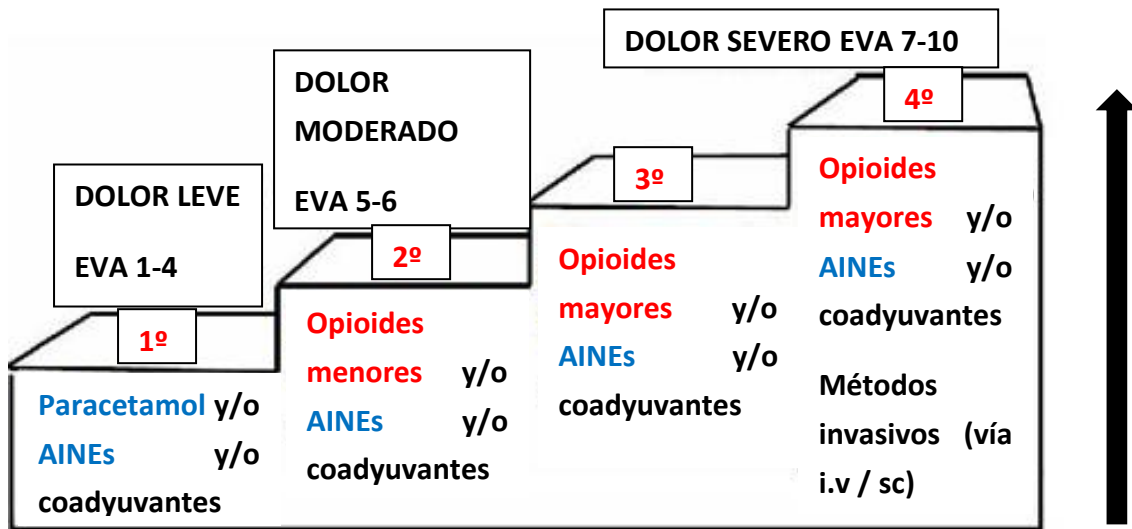


Figura 1. Escalera analgésica de la OMS ^{5,7}. EVA = escala visual análoga

3.2 Receptores opioides

Los opioides se unen de manera específica a sus receptores que, se encuentran tanto a nivel del SNC como en las vías sensitivas periféricas ⁸.

Se han identificado cuatro subtipos de receptores opioides en humanos: mu (μ), delta (δ), kappa (κ) y ORL-1 (opioid receptor like-1), pero sólo se aceptan como auténticos los tres primeros. Los receptores μ y κ son activados por los opioides exógenos y los δ por los endógenos (endorfinas). Todos ellos presentan una similitud estructural, pues son receptores de membrana acoplados a proteína G, pero presentan distintos ligandos ^{8,9}.

Cuando el AMPc intracelular disminuye, los opioides regulan la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, GABA, dopamina, acetilcolina y norepinefrina, ejerciendo una variedad de efectos dependiendo del tipo de receptor que se haya estimulado (tabla 1) ⁹.

Tabla 1. Características de los receptores opioides ⁸				
Nomenclatura	Mu (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)	ORL-1
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	β -endorfina	Encefalinas	Dinorfina A	Nociceptina
Analgesia:				
• Supraespinal	+++	--	Hiperalgnesia	Hiperalgnesia
• Espinal	++	++	+	+
• Periférica	++	--	++	
Depresión Respiratoria	+++	++	-	
Miosis	++	--	+	
Reducción motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	-	++	
Euforia	+++	-	-	
Disforia	--	--	+++	
Dependencia	+++	-	+	
+ / +++ = magnitud de la acción; - = no presenta acción				

3.3 Clasificación de los fármacos opioides

Los opioides exógenos pueden clasificarse según su origen, su estructura química y/o su afinidad y eficacia sobre sus receptores opioides. Ésta última es la más utilizada. Así pues, pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o varios receptores ⁸ (tabla 2):

- Agonistas puros: normalmente del receptor mu, con elevada eficacia (actividad intrínseca). Forman parte de este grupo la morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y sus derivados ⁸.

- Agonistas/ antagonistas mixtos: actúan como agonistas en un receptor (κ) y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro (μ). Cuando son administrados junto a un agonista μ puro, pueden antagonizar sus efectos y reducir su efecto analgésico. Forman parte de este grupo la pentazocina o la nalorfina ⁸.
- Agonistas parciales: actúan sobre receptores μ pero con menos eficacia que los agonistas puros. Son analgésicos cuando se administran solos, pero si se administran juntamente con un fármaco agonista puro, antagonizan los efectos de éstos últimos. Dentro de este grupo, el fármaco más característico es la buprenorfina ⁸.
- Antagonistas puros: presentan afinidad por los receptores opioides, pero no tienen eficacia. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos. Constituyen este grupo la naloxona y naltrexona ⁸.

Tabla 2. Acción de fármacos opioides sobre sus receptores ⁸			
Fármaco/ receptor	Mu (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)
Morfina	Ag +++	Ag +	Ag +
Metadona	Ag +++	Ag +	--
Fentanilo	Ag +++	Ag +	--
Pentazocina	An +	Ag +	--
Buprenorfina	Ap +++	--	Ag ++
Naloxona	An +++	An +	An ++

Ag = agonista; An = antagonista; AP = agonista parcial
 +/+++ = magnitud de la acción; - = acción débil o inexistente

3.4 Farmacocinética

La mayoría de los analgésicos opioides presentan una baja biodisponibilidad por vía oral debido al efecto metabólico de primer paso hepático, exceptuando algunos como la metadona y el tramadol. Tras su absorción por esta vía, se distribuyen rápidamente en el organismo, variando su volumen de distribución entre 1.5 y 4.7 L/kg. Debido a esta baja biodisponibilidad oral, existen otras formas farmacéuticas de la mayor parte de estos fármacos, ya sea por vía parenteral (i.v, s.c, i.m) o por administración transdérmica ⁸.

En cuanto a la excreción de los opioides, algunos sufren circulación enterohepática eliminándose a través de la bilis y la mayoría se eliminan a través de la orina, lo que lleva a dar menores dosis en pacientes con insuficiencia renal ⁸.

Referente a la vida media, es generalmente corta, excepto para la buprenorfina y metadona. Lo mismo ocurre cuando se administran preparados de liberación sostenida de morfina o parches de liberación retardada de fentanilo. En la tabla 3 se recogen las propiedades farmacocinéticas de los principales analgésicos opioides ⁸.

Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la clínica ⁸				
Fármaco	Biodisponibilidad vía oral (%)	t_{1/2} (horas)	UPP (%)	Duración (horas)
Morfina	25	2-3	38	3-6
Codeína	50	2-4	7	4
Metadona	90	15-40	80	4-6
Petidina	50	3-5	70	2-4
Fentanilo	90 (td)	2-7	83	1
Tramadol	68	6	4	4-6
Buprenorfina	50 (sl)/90 (td)	3-5	96	6-8

t _{1/2} = vida media; UPP = unión a proteínas plasmáticas; sl = vía sublingual;
td = vía transdérmica

4. Objetivos

Conocer las indicaciones terapéuticas de los principales analgésicos opioides usados en clínica, así como los problemas de salud derivados del uso y abuso de estos, al mismo tiempo que se analiza el consumo de opioides en España.

5. Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando las palabras claves analgésicos opioides, dolor, usos, reacciones adversas, abuso, sobredosis, hiperalgesia. Para ello, se utilizaron bases de datos como MedLine y PubMed, páginas webs de instituciones como NIDA, AEMPS, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, SCS y las fichas técnicas de algunos de los analgésicos opioides comercializados en España. La búsqueda se acotó dentro de los últimos 15 años.

6. Resultados

6.1 Situación actual del consumo de analgésicos opioides en España

El consumo de analgésicos opioides en España ha pasado de 10,03 DHD en el año 2010 a 19,95 DHD en el año 2020, lo que supone un incremento del 98,9% (figura 2) ¹⁰.

Hay que tener en cuenta que las siguientes estadísticas solo han tenido en cuenta el consumo de opioides dispensados con cargo a receta del SNS y Mutualidades, no incluyendo por tanto datos de recetas privadas.

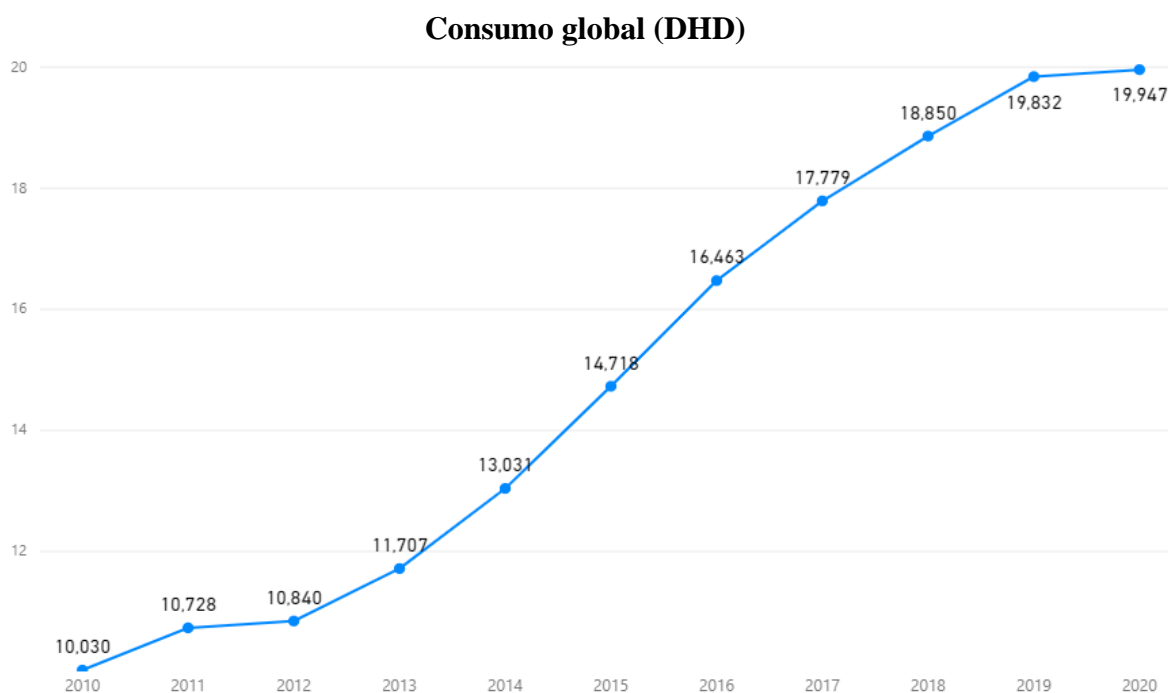


Figura 2. Consumo global (DHD) de opioides entre los años 2010-2020 ¹⁰.

Si nos centramos en los subgrupos de opioides (figura 3), el más utilizado ha sido el de opioides combinados con otros analgésicos, aumentando su consumo de 4,35 DHD en el 2010 a 11,79 DHD en el 2020. Dentro de este subgrupo, el consumo mayoritario debe al tramadol en combinación con paracetamol, cuyo consumo ha pasado de 2,64 DHD en 2010 a 10,11 DHD en 2020 ¹⁰.

Referente al subgrupo de otros opioides (2,82 DHD en el año 2010 a 3,71 DHD en el año 2020), el consumo de tapentadol ha sido creciente desde el momento de su autorización a finales de 2010 (0,03 DHD en 2011 a 1,05 DHD en 2020), disminuyendo con ello el consumo de tramadol como monofármaco ¹⁰.

El siguiente subgrupo más utilizado son los derivados de la fenilpiperidina, donde el principio activo más representativo es el fentanilo, el cual ha tenido un consumo creciente (1,66 DHD en 2010 a 2,75 DHD en 2020), principalmente en su forma transdérmica (figura 3) ¹⁰. En consecuencia a este incremento, la AEMPS publicó en el año 2018 una nota informativa sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas de los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata con el objetivo de reducir los riesgos de abuso y/o dependencia, ya que, en los últimos años casi el 60 % de los casos de abuso o dependencia notificados al SEFV-H como posibles reacciones adversas, se relacionan a pacientes en los que se utilizó el fentanilo de liberación inmediata para indicaciones no incluidas en la ficha técnica y, en algunos casos, durante periodos prolongados ¹¹.

Debido al alto porcentaje de pacientes con riesgo de abuso y/o dependencia, en mayo del año 2021, la DGCBSF modificó las condiciones de prescripción y dispensación en la prestación farmacéutica del SNS de ciertos medicamentos que contienen fentanilo para su administración nasal y bucal, imponiendo el visado de inspección para lograr restringir su uso a la indicación autorizada en la ficha técnica y que entrará en vigor en julio de este mismo año ¹².

Por último, entre los alcaloides naturales del opio (0,41 DHD en 2010 a 1,02 DHD en 2020) (figura 3), destaca el aumento de la oxicodona en combinación (0,00055 DHD en 2010 a 0,59 DHD en 2020). La morfina también sufre un crecimiento destacable, pasando de 0,17 DHD en 2010 a 0,29 DHD en 2020, lo que supone un incremento del 70% ¹⁰.

Consumo global por subgrupos (DHD)

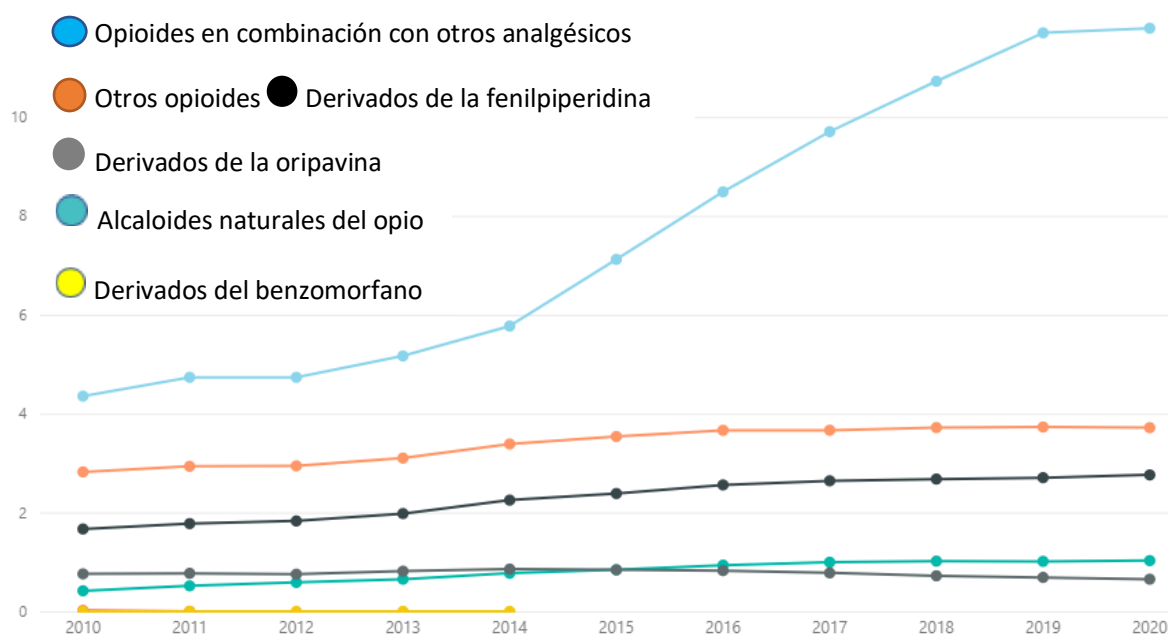


Figura 3. Consumo global por subgrupos de opioides ¹⁰.

Los principios activos más utilizados en el año 2020 se recogen en la tabla 4:

ATC	%DHD	ATC	%DHD
Tramadol y paracetamol	39,59 %	Morfina	1,52 %
Tramadol	19,40 %	Codeína e ibuprofeno	1,27 %
Fentanilo	15,36 %	Oxicodona	0,79 %
Codeína y paracetamol	9,44 %	Hidromorfona	0,47 %
Buprenorfina	5,15 %	Codeína y ácido acetilsalicílico	0,39 %
Tapentadol	3,87 %	Dextropropoxifeno	0,11 %
Oxicodona y naloxona	2,80 %	Petidina	0,02 %
Tramadol y dexketoprofeno	2,10 %		

No disponemos de los datos de la Comunidad Autónoma de Canarias, no obstante, hemos recogido una pequeña muestra de los datos de dispensaciones de envases en la oficina de farmacia donde he realizado las prácticas como ejemplo de la alta prescripción de analgésicos opioides (figura 4).

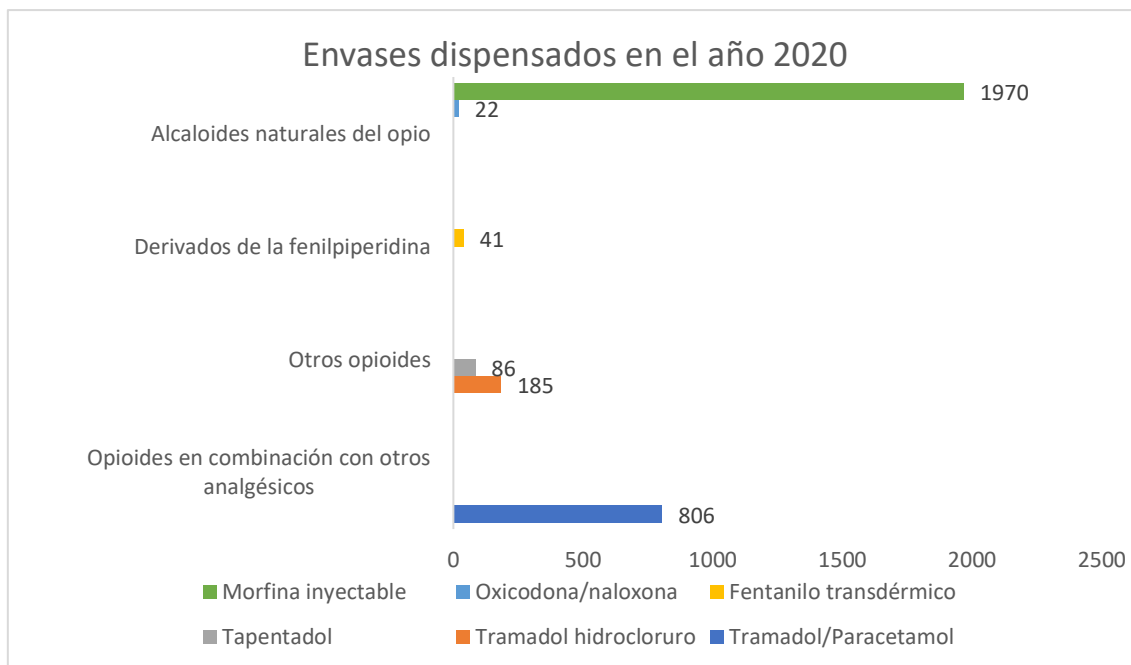


Figura 4. Dispensaciones de envases de analgésicos opioides en una Oficina de Farmacia ¹³.

6.2 Indicaciones terapéuticas y contraindicaciones de los analgésicos opioides

El papel de los analgésicos opioides para el manejo del dolor agudo severo, dolor postquirúrgico y dolor oncológico está perfectamente establecido. El tratamiento con opioides se asocia a un alivio del dolor a corto plazo, pero su efectividad a largo plazo en el DCNO sigue siendo controvertida, pues la mayoría de los estudios sobre su eficacia no superan las doce semanas y los estudios sobre la seguridad no se prolongan más de un año⁴.

Por tanto, los analgésicos opioides solo deben emplearse en los pacientes con dolor moderado/severo en los que haya una falta de respuesta a anteriores tratamientos farmacológicos, y cuando existan expectativas de reducción a corto plazo del origen del dolor, valorando siempre de manera individual los riesgos y beneficios ¹⁴.

En la tabla 5 se recogen las indicaciones terapéuticas, así como ciertos casos donde lo más recomendable es evitar su uso ¹⁴.

Tabla 5. Indicaciones y no indicaciones de los analgésicos opioides en el tratamiento del DCNO ^{14,15}	
Indicados	
Con evidencia científica (duración del tratamiento 4-12 semanas)	Sin evidencia científica (datos insuficientes)
<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía diabética * • Neuralgia postherpética * • Otros síndromes de dolor neuropático (lesión de médula espinal, polineuropatía por VIH)* • Osteoartritis * • Dolor de espalda crónico * • Artritis reumatoide (limitado el tratamiento a 6 semanas) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleas secundarias (enfermedad vascular, trastornos intracraneales) • Osteoporosis importante (fracturas vertebrales) • Enfermedades reumáticas (lupus, espondiloartritis) • Dolor postoperatorio crónico • Dolor crónico asociado a úlceras por decúbito de grados 3 y 4 • Esclerosis múltiple
No indicados	
<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleas primarias • Fibromialgia • Dolor asociado con trastornos funcionales viscerales (SII, EII) • Pancreatitis crónica • Dolor crónico como síntoma principal de trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático) • Uso indebido, abuso o adicción de analgésicos opioides (actual o pasado) • Trastorno depresivo mayor y/o tendencias suicidas 	
<p>*Se puede continuar con el tratamiento a largo plazo si dentro de las 4-6 primeras semanas se produce una mejoría funcional significativa sin efectos adversos</p> <p>SII = síndrome de intestino irritable EII = enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>DCNO = dolor crónico no oncológico VIH = virus inmunodeficiencia humana</p>	

La tabla 6 recoge las contraindicaciones más frecuentes del tratamiento con analgésicos opioides.

Tabla 6. Contraindicaciones más frecuentes de los analgésicos opioides ^{14,16,17,18,19,20,21}	
Hipersensibilidad a los opioides	Intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos y otros psicotrópicos
Antecedentes de efectos adversos o falta de eficacia en tratamientos previos con opioides	Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO
Enfermedad respiratoria severa (depresión respiratoria, EPOC, asma bronquial)	Trastornos convulsivos
Obstrucción gastrointestinal	Uso inadecuado de otros fármacos
Insuficiencia hepática grave	Embarazo
Trastorno por consumo de alcohol o drogas no controlado	Lactancia

6.3 Problemas en el manejo de los analgésicos opioides

6.3.1 Reacciones adversas

Los efectos adversos de los opioides están ampliamente aceptados y establecidos en las fichas técnicas de las diferentes formulaciones que contienen opioides pudiendo limitar la utilidad del tratamiento (tabla 7). Dentro de estas reacciones, encontramos también las que aparecen por un uso a largo plazo (hiperalgesia, neurotoxicidad y adicción) y deben tenerse en cuenta para evitar la perdurabilidad del dolor y la discapacidad de los pacientes¹⁴.

Tabla 7. Reacciones adversas generales de los analgésicos opioides ^{14,16,17,18,19,20,21,22,23}	
Estreñimiento	Depresión respiratoria (a dosis altas)
Efectos gastrointestinales como náuseas y vómitos	Deterioro de las funciones cognitivas
Efectos cardiovasculares como bradicardia e hipotensión	Deterioro del sistema inmune
Somnolencia	Tolerancia y dependencia física
Sequedad de boca	Hiperalgnesia inducida por opioides
Síndrome de neurotoxicidad	Adicción

6.3.2 Trastornos inducidos por opioides

Hiperalgnesia inducida por opioides

La IASP define la hiperalgnesia como una “respuesta aumentada a un estímulo que es normalmente doloroso” ³.

La HIO es un estado en el que el paciente se vuelve más sensible al dolor después de administrar estos fármacos, en ausencia de progresión de la enfermedad o síndrome de retirada. Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, independientemente de los opioides empleados, de la dosis prescrita, de la vía de administración y del tiempo de uso ^{4,24}.

Para el diagnóstico de HIO (tabla 8), es útil saber cómo se manifiesta clínicamente: es un dolor más difuso, peor definido y generalmente fuera de la zona de dolor original que motivó iniciar el tratamiento con opioides, que empeora con el aumento de la dosis del opioide ^{4,24}.

Tabla 8. Criterios clínicos para el diagnóstico de HIO ²⁴
Aumento de la intensidad del dolor durante el tratamiento con opioides
Ausencia de progresión de la enfermedad
Ausencia de abstinencia clínica o farmacológica a opioides
Descarte de la tolerancia como factor causal tras evaluar el dolor aumentando la dosis del opioide
Ausencia de evidencias de adicción a opioides

Actualmente, hay disponibles diferentes propuestas para el manejo de la HIO ²⁴:

1. Disminución de la dosis de opioide de forma gradual
2. Rotación de opioides: calcular la dosis total del opioide que recibe en 24 horas; elegir un nuevo opioide más apropiado para el paciente (atendiendo por ej. a la vía de administración; calcular la dosis de inicio del nuevo opioide utilizando las tablas equianalgésicas; reevaluar y monitorizar ²²
3. Interrupción del tratamiento: debe ser individualizada y lenta para reducir los síntomas de abstinencia, considerando la dosis utilizada, el tiempo de duración del tratamiento y la respuesta clínica durante la retirada. Se aconseja retirar alrededor del 10% de la dosis diaria cada semana ²²
4. Otros tratamientos farmacológicos como sustitutos o asociados al tratamiento opioide de base.

Síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides

Se trata de un conjunto de síntomas neurológicos que van desde somnolencia o leve confusión a alucinaciones, delirio y convulsiones (tabla 9). Factores de riesgo para su desarrollo pueden ser la administración conjunta de los opioides con otros fármacos de acción central como las benzodiazepinas, el tratamiento prolongado con opioides, el aumento rápido de la dosis o el empleo de dosis altas ⁴.

La NIO puede aparecer en cualquier paciente, pero las personas mayores, niños y personas con deterioro cognitivo o consumo de drogas, son poblaciones de mayor riesgo⁴.

Es fundamental detectarla de manera precoz para un tratamiento adecuado, pues en las fases iniciales basta con retirar los fármacos implicados, vigilar las constantes vitales, rehidratar y realizar una rotación de opioides, pero en fases más avanzadas, el control médico debe hacerse en un medio hospitalario debido a la gravedad de los síntomas ⁴.

Tabla 9. Manifestaciones clínicas del NIO ⁴
Alteraciones cognitivas (confusión, sedación, déficit de atención)
Delirio
Alucinaciones visuales, auditivas o táctiles
Mioclónías, rigidez, hiperreflexia, convulsiones
Hiperalgnesia y alodinia
Hiperactividad autonómica (hipertensión, fiebre, taquicardia...)

6.3.3 Intoxicación aguda por opioides

El uso indebido de los analgésicos opioides puede provocar intoxicación aguda, ya sea por sobredosificación clínica (errores en prescripción, en administración o en dosificación), por sobredosificación accidental o por sobredosificación intencionada. Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda se recogen en la tabla 10 ⁴.

Los pacientes con mayor riesgo de sufrir estas manifestaciones son aquellas con edad >65 años, aquellas en tratamiento con dosis elevadas (> 50 mg) y prolongado en el tiempo (más de 3 meses), aquellas que usan formulaciones de larga duración o liberación retardada, el uso concomitante de benzodiazepinas y personas con comorbilidad médica (apnea del sueño, enfermedad renal o hepática) o comorbilidad psiquiátrica (depresión, adicción a drogas) ⁴.

Tabla 10. Manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda por opioides ^{4,22}
Efectos gastrointestinales como náuseas y vómitos
Efectos cardiovasculares como bradicardia o hipotensión arterial
Miosis bilateral (disminución del tamaño o contracción de la pupila y cristalino)
Depresión de conciencia (de somnolencia a coma profundo)
Depresión respiratoria
Edema agudo de pulmón
Otros síntomas como hipotermia, rabdomiólisis, insuficiencia renal

6.3.4 Tolerancia y abstinencia

Cuando se administra de manera continuada y prolongada cualquier analgésico opioide, puede desarrollarse tolerancia y síndrome de abstinencia, por lo que ambas situaciones son predecibles y aceptadas en el tratamiento del dolor con estos fármacos ⁴.

El fenómeno de tolerancia se caracteriza por la necesidad de aumentar la dosis de forma frecuente para poder mantener el efecto analgésico. La tolerancia a los efectos analgésicos y euforizantes se desarrolla relativamente rápido (días o pocas semanas) dependiendo del opioide y su forma farmacéutica, mientras que la tolerancia a la depresión respiratoria lo hace más lentamente ^{4,22}.

El síndrome de abstinencia aparece cuando se retira de forma brusca el opioide o cuando se administra un antagonista tras el uso reciente de un opioide ⁴.

Los síntomas varían en gravedad y duración dependiendo del tipo, dosis y vida media del analgésico opioide utilizado: pueden aparecer a las 6-12 horas desde la última dosis de un opioide de acción corta o aparecer a las 24-48 horas desde la última dosis si se trata de un analgésico opioide de acción prolongada ⁴ (tabla 11).

Ansiedad	Rinorrea
Disforia	Piloerección
Inquietud	Lagrimo
Mialgias	Diarrea
Artralgias	Náusea y vómitos

6.4 Abuso y adicción

En los pacientes tratados con analgésicos opioides, nos referimos a abuso cuando la persona consume estos medicamentos de forma intencionada, sin prescripción médica o de manera distinta a la prescrita con el objetivo de lograr efectos gratificantes, pudiendo desarrollar un trastorno por consumo de opiáceos (adicción) ⁴.

Es necesaria la existencia de un patrón problemático de consumo que provoque un deterioro o malestar clínico significativo y que se manifieste, al menos, por dos hechos de los especificados en la tabla 12 ⁴.

Tabla 12. Criterios diagnósticos del trastorno por consumo de opioides ⁴	
1.	Consumo frecuente de cantidades superiores a las indicadas o durante más tiempo del previsto
2.	Deseo persistente de abandonar el consumo o fracaso en los esfuerzos por lograrlo
3.	Mucho tiempo invertido en actividades relacionadas con el consumo
4.	<i>Craving</i> o deseo/necesidad de consumir
5.	Problemas en el trabajo, colegio u hogar debido al consumo reiterado
6.	Consumo continuado a pesar de las consecuencias negativas sociales y personales
7.	Abandono de actividades sociales, profesionales o de ocio
8.	Consumo recurrente en situaciones que suponen riesgo físico
9.	Consumo mantenido a pesar de que se sufren problemas físicos o psicológicos
10.	Tolerancia
11.	Abstinencia

Aunque la adicción no es un resultado predecible de la prescripción de opioides y se da en un porcentaje pequeño de los pacientes tratados para el dolor crónico, hay que tener en cuenta que estos fármacos no solo producen un efecto analgésico, sino también ansiolítico y de bienestar, razón por la que muchos pacientes presentan esta conducta de consumo reiterado de los mismos ²⁴.

6.4.1 Tratamiento de los pacientes con abuso o adicción a opioides de prescripción

El tratamiento con dosis elevadas de analgésicos opioides no puede mantenerse de manera indefinida en los pacientes con dolor crónico, aunque ellos refieran que los necesitan, sobre todo si hay sospechas de abuso o adicción a estos fármacos ⁴.

Si hay sospecha de un posible abuso, se recomienda iniciar un tratamiento estructurado con opioides. En caso de fracaso con este tratamiento, si el paciente consume alcohol u otras drogas, o se sospecha una adicción a los opioides de prescripción, hay que considerar derivar al paciente a los servicios de adicciones donde existen otras opciones de tratamiento (figura 5) ⁴.

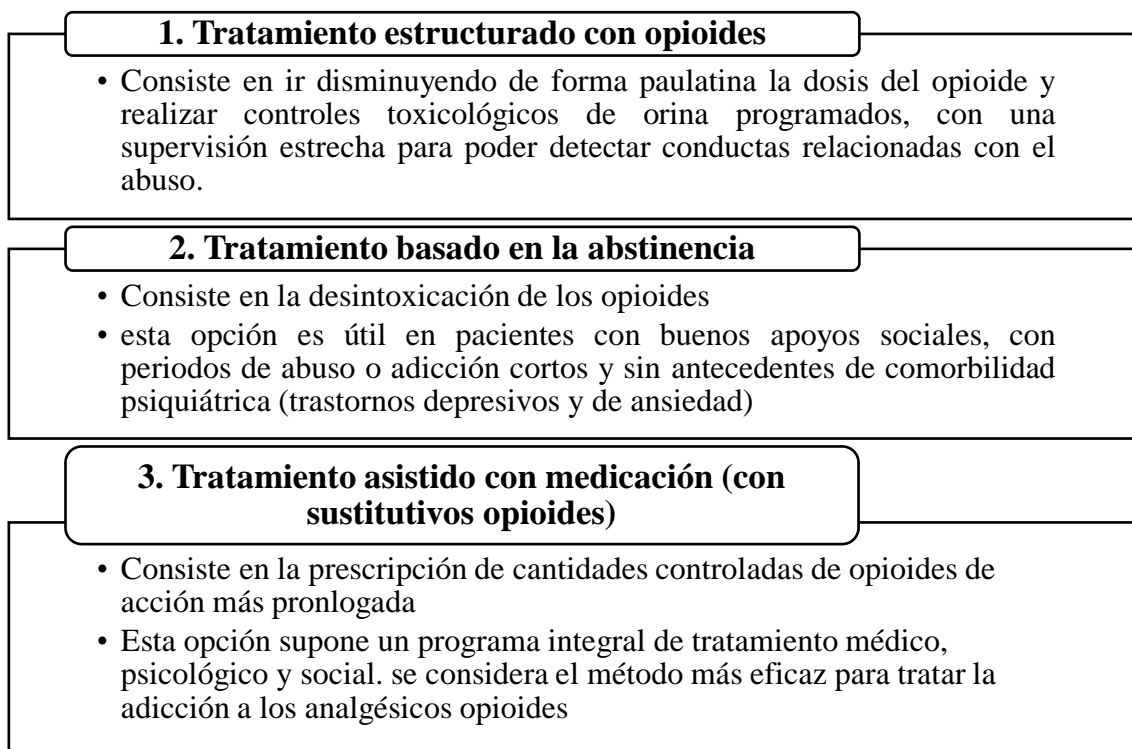


Figura 5. Tratamientos disponibles para el abuso o adicción a los analgésicos opioides ⁴.

En España existen comercializados dos fármacos con indicación para los trastornos por consumo de opioides: la metadona y la buprenorfina-naloxona.

La metadona es un potente agonista μ de vida media larga y activo por vía oral. Se recomienda iniciar con dosis bajas (< 30-40 mg al día) e ir ajustando la dosis cada 48-72 horas, siempre de manera individualizada. Al ir aumentando la dosis de metadona, se va disminuyendo la dosis diaria del opioide principal en un 30-50% y, una vez lograda la estabilización, lo aconsejable es repartir la dosis total en dos o tres tomas al día ⁴.

La buprenorfina-naloxona está comercializada en forma de comprimidos que se administran por vía sublingual y cuyas características farmacocinéticas están recogidas en la tabla 3. Como la buprenorfina es un agonista parcial, la inducción debe iniciarse cuando haya pasado cierto tiempo tras la última dosis del opioide inicial, siendo de 6 horas si se trata de un opioide de acción ultrarrápida, 12 horas si es de acción rápida y entre 36-48 horas si es de acción prolongada ⁴.

En la tabla 13 se recogen los beneficios de la buprenorfina-naloxona sobre la metadona, que la convierten en el tratamiento de elección.

Tabla 13. Ventajas de la buprenorfina-naloxona sobre la metadona ⁴
Inducción y estabilización de dosis más rápidas
Mejor perfil de seguridad
Menos interacciones farmacológicas
Menos efectos sedantes
Menor impacto sobre las funciones cognitivas
Efecto techo sobre la depresión respiratoria
Efecto antihiperalgésico debido a la actividad antagonista de los receptores κ
Síndrome de abstinencia menos intenso debido a la disociación más lenta
Riesgo de prolongación del intervalo QT muy reducido

6.5 Recomendaciones para un uso racional y seguro de los analgésicos opioides

Las estrategias para lograr prevenir un uso indebido de los analgésicos opioides se recogen en la tabla 14.

Tabla 14. Estrategias para el uso racional y seguro de los analgésicos opioides en el tratamiento del dolor crónico ⁴	
Por parte de las Autoridades Sanitarias	Por parte de los pacientes
Fomentar la formación continuada de los profesionales sanitarios	Verificar que toman de manera correcta los fármacos prescritos
Realizar campañas de información y concienciación para los pacientes	Seguir exclusivamente las indicaciones del médico sobre su tratamiento
Programas de control de la prescripción	No abandonar ni cambiar la pauta de tratamiento
Fomentar la investigación en nuevos analgésicos no opioides potentes y en nuevas formulaciones de opioides que disminuyan el abuso	No aumentar la dosis prescrita sin consultar al médico
	No tomar medicamentos que hayan sido prescritos para otros pacientes
	No ofrecer los medicamentos a amigos o familiares

7. Conclusiones

1. El incremento en el consumo de analgésicos opioides, ha supuesto un grave problema de salud global debido a la adicción que se llega a generar en algunos pacientes que siguen tratamientos de larga duración.
2. La prescripción fuera de la indicación recogida en la ficha técnica y el uso irracional de estos fármacos, unido al desconocimiento y falta de comunicación de los posibles problemas del tratamiento con opioides a largo plazo (tolerancia, síndrome de abstinencia, adicción), se consideran las principales causas del uso indebido de los analgésicos opioides.
3. La mejor coordinación y comunicación entre los profesionales sanitarios, así como la información que debe hacerse llegar al paciente, son estrategias que pueden prevenir las situaciones de abuso de los analgésicos opioides.
4. El papel del farmacéutico es fundamental a la hora de dispensar un analgésico opioide para promover el uso racional de estos fármacos y así evitar los riesgos asociados a los mismos, estableciendo un seguimiento individualizado con el fin de detectar a tiempo cualquier problema derivado de su uso.

8. Bibliografía

1. Los opioides [Internet]. Estados Unidos: Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos (NIDA); 2017 [consultado 2021 mar 25]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/informacion-sobre-drogas/los-opioides>
2. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015 [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2017 [consultado 2021 mar 25]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/informes_anteriores/ .
3. Merskey H, Bogduk N. IASP Terminology [Internet]. Versión 2.0. Washington D.C: International Association for the Study of Pain (IASP); [actualizado 2017 dic 14; consultado 2021 mar 25] Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
4. Álvarez J, Calvete S, Fernández-Marcote R.M^a, Guardia J, Henche A, Lligoña A, et al. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Valencia: Socidrogalcohol; 2017.
5. Ayuso Bautista C. Utilización de analgésicos al alta hospitalaria del servicio de urgencias [disertación]. Madrid: Universidad Complutense; 2015. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/AYUSO%20BAUTISTA,%20CRISTINA.pdf>
6. Carter Milano M. Información sobre el manejo del dolor [Internet]. Nueva York: Leukemia & Lymphoma Society; 2013 [consultado 2021 mar 25]. Disponible en: https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/FS19S_PainManagement_SPA.pdf
7. Barriga Daza J, Pérez Ruiz O. Uso de opioides en el tratamiento del dolor. Biociencias [Internet]. 2011 dic [consultado 2021 mar 25]; 6(2):63-71. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/biociencias/article/view/2781>
8. Álvarez Magí Farré Y. Farmacología de los opioides. Adicciones [Internet]. 2005 [consultado 2021 mar 28]; 17(2):21-40. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=289122022016>

9. Mesa Nava M, Arévalo Téllez A, Kozhakin Rojas D, Ospina Calderón C.A. Usos terapéuticos potenciales de los antagonistas opioides: fisiopatología y evidencia preclínica. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas* [Internet]. 2015 [consultado 2021 mar 28]; 44(3):322-358. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/rccquifa/article/view/56284>
10. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2020 [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2021 [consultado 2021 abr 10]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/> .
11. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2018 feb [consultado 2021 abr 10]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/ .
12. Fentanilo de administración nasal y bucal: con visado de inspección desde el 1 jul 2021 [Internet]. Santa Cruz de Tenerife: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Santa Cruz de Tenerife; 2021 may [consultado 2021 may 27]. Disponible en: https://campusfarmacia.ull.es/pluginfile.php/333269/mod_resource/content/1/Fentanilo%20administraci%C3%B3n%20nasal%20y%20bucal%20.Visado%20de%20inspecci%C3%B3n%20de%20Julio.pdf
13. García Pérez S. Datos de dispensación de analgésicos opioides en el año 2020. Tenerife: Farmacia Charco del Pino; 2021.
14. Henche Ruiz A, Paredero Domínguez J.M. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra: Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico. *Salud Navarra*. 2019; 27(4).
15. Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C et al. Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Schmerz*. 2015; 29:109-30.

16. Ficha técnica Tramadol Cinfa 50 mg cápsulas duras EFG [Internet]. CIMA; [actualizado 2019 ago; consultado 2021 abr 15]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63440/FT_63440.html
17. Ficha técnica Tramadol/Paracetamol Cinfa 37,5/325 mg comprimidos efervescentes EFG [Internet]. CIMA; [actualizado 2019 ago; consultado 2021 abr 15]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79210/FT_79210.html
18. Ficha técnica Morfina Serra 10 mg/ml solución inyectable [Internet]. CIMA; [actualizado 2020 nov; consultado 2021 abr 15] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37473/FT_37473.html
19. Ficha técnica Palexia retard 100 mg comprimidos de liberación prolongada [Internet]. CIMA; [actualizado 2020 ene; consultado 2021 abr 15]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73244/FT_73244.html
20. Ficha técnica Oxycodona/Naloxona Cinfa 10 mg/5 mg comprimidos de liberación prolongada EFG [Internet]. CIMA; [actualizado 2020 sep; consultado 2021 abr 15]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81210/FT_81210.html
21. Ficha técnica Fentanilo Matrix Cinfa 25 µg/h parches transdérmicos EFG [Internet]. CIMA; [actualizado 2019 may; consultado 2021 abr 15]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71853/FT_71853.html
22. Cabrera Castellano J.L, Gómez Montes E, Padrón Robaina F.J, Morales Martín A. Uso adecuado de opioides mayores en el dolor crónico no oncológico. BOLCAN. 2016 sep; 8(2).
23. Linda J, Zieve D. Analgésicos narcóticos [Internet]. Estados Unidos: MedlinePlus, Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU; [actualizado 2019 may 13; consultado 2021 abr 23]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007489.htm>
24. Betancor Altabás M, Gómez Montes E, Gavazzoni G. Tolerancia vs Hiperalgia inducida por opioides. BOLCAN. 2018 nov; 10(2).