

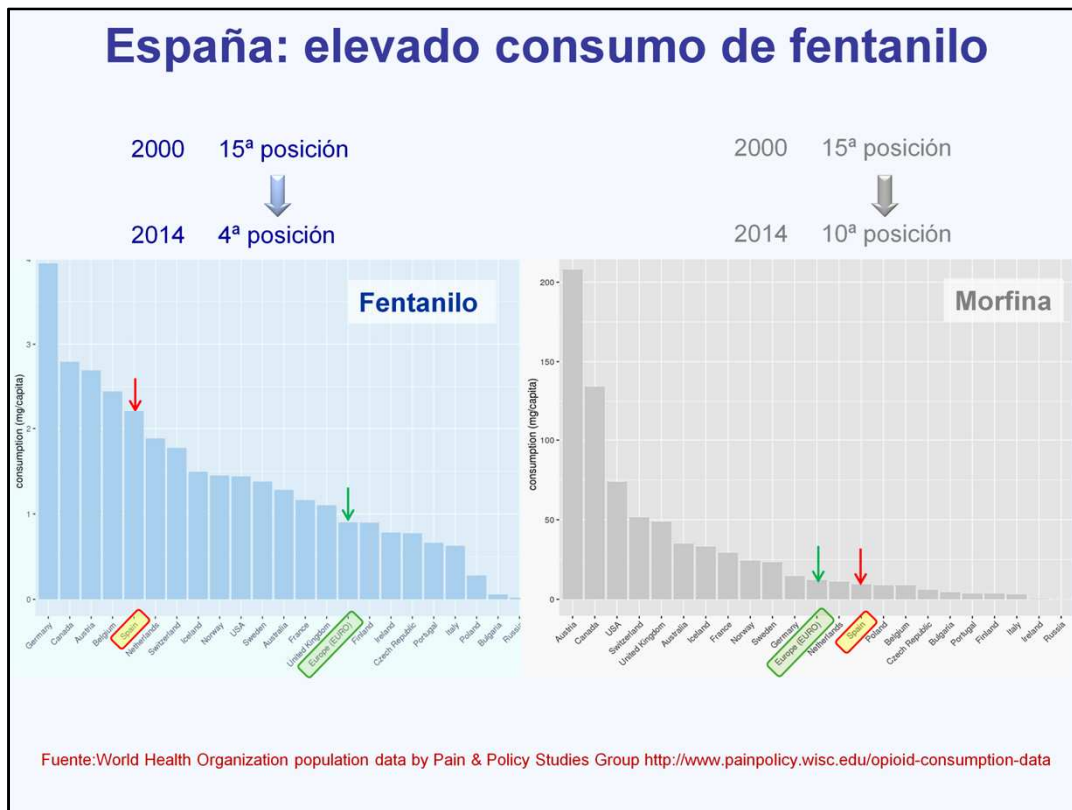
Opioides: del poco uso al abuso

*Belén Calabozo Freile
Dirección Técnica de Farmacia
Enero 2017*



Tradicionalmente España, en comparación con otros países europeos, ha tenido un consumo de analgésicos opioides bastante bajo . Sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento, en especial en el dolor no oncológico.

Según la OMS el uso de opioides de un país o región es un indicador de calidad en el tratamiento del dolor. No obstante, para valorar si el abordaje farmacológico del dolor es adecuado hay que analizar aspectos como la indicación, el tipo de opioide utilizado, la duración de los tratamientos así como su dosis.

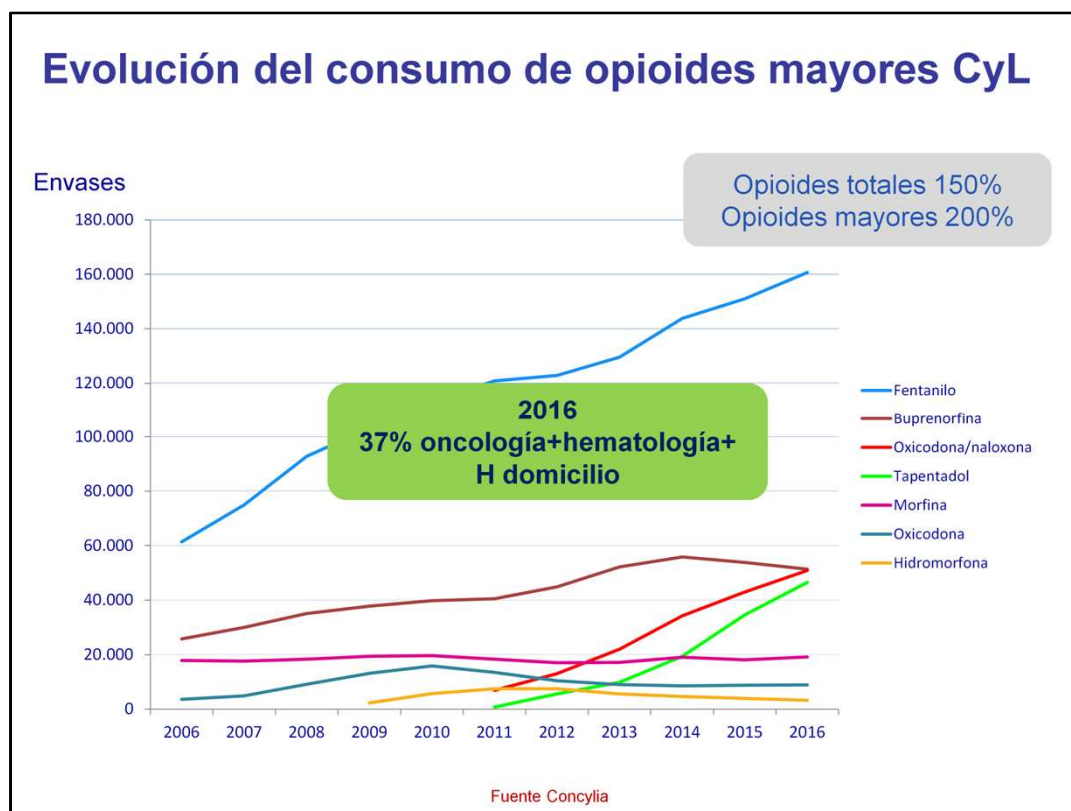


Dentro de los opioides, los principios activos que más han incrementado su consumo son tramadol y fentanilo.

Según datos de la OMS, España en el año 2000 ocupaba la 15ª posición en el consumo de **fentanilo**. El crecimiento ha sido muy acusado de forma que en 2014, España pasó a ocupar el 4º puesto de Europa y el 5º del mundo, situándose muy por encima de la media europea e incluso de los EEUU, donde el consumo de fentanilo es muy elevado y en la actualidad, como veremos más adelante, esta suponiendo un problema de salud pública.

En cuanto al uso de morfina, España ha aumentado posiciones en relación al resto de países, pero en relación a la media europea se ha mantenido constante.

En la actualidad, el consumo de fentanilo en la población española es muy elevado y dado los riesgos de mal uso y abuso que cada vez se describen con mayor frecuencia convendría que todos tomáramos conciencia de esta situación.



En CyL en los últimos diez años el consumo de opioides totales se ha incrementado un 150% y el de los opioides mayores más de un 200% (214%).

Este comportamiento ha sido similar al global de España. En el siguiente gráfico se refleja la evolución del consumo de opioides mayores desde 2006.

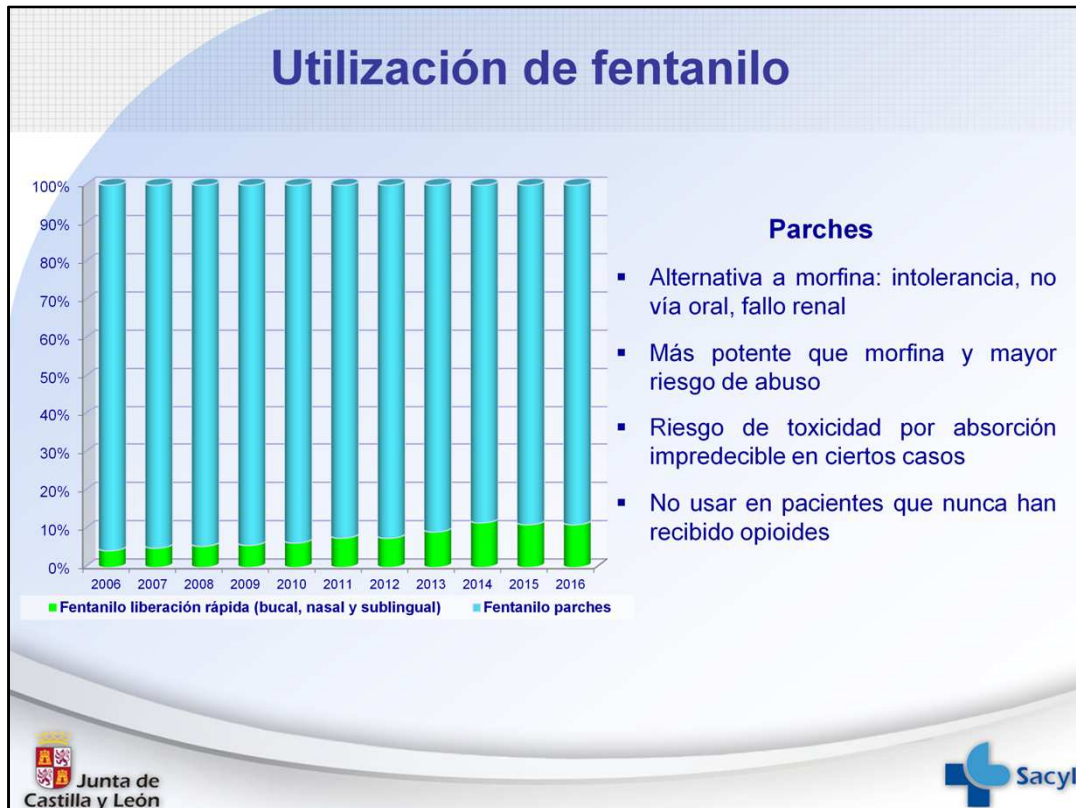
Observamos que el más utilizado es fentanilo.

Productos nuevos como tapentadol y la asociación oxicodona/naloxona han sufrido un crecimiento relevante (a pesar de que en SACYL han sido considerados como novedad terapéutica, calificación que se otorga aquellos M de menos de 5 años que no suponen avance terapéutico y también son considerados No eficientes, por tener un elevado coste respecto a sus alternativas).

No existe evidencia clara de que un opioide en particular sea superior a otro en el alivio del dolor siempre que las dosis estén bien tituladas. En las guías clínicas la morfina continúa considerándose el opioide de elección y el más coste efectivo, sin embargo el uso de morfina en CyL es muy minoritario (línea rosa).

A la vista de estos datos, la selección de opioides mayores que se está haciendo en la práctica clínica no refleja las recomendaciones de las guías clínicas y presenta un amplio potencial de mejora.

No sabemos específicamente en que tipo de dolor se están utilizando los opioides mayores, pero analizando las recetas de 2016 realizadas en los hospitales de CYL, encontramos que el 37% han sido prescripciones de oncología y hematología, el resto se reparte entre anestesia, trauma y rehabilitación, interna y urgencias. Lo que sugiere que el uso de opioides mayores en dolor no oncológico es muy significativo.

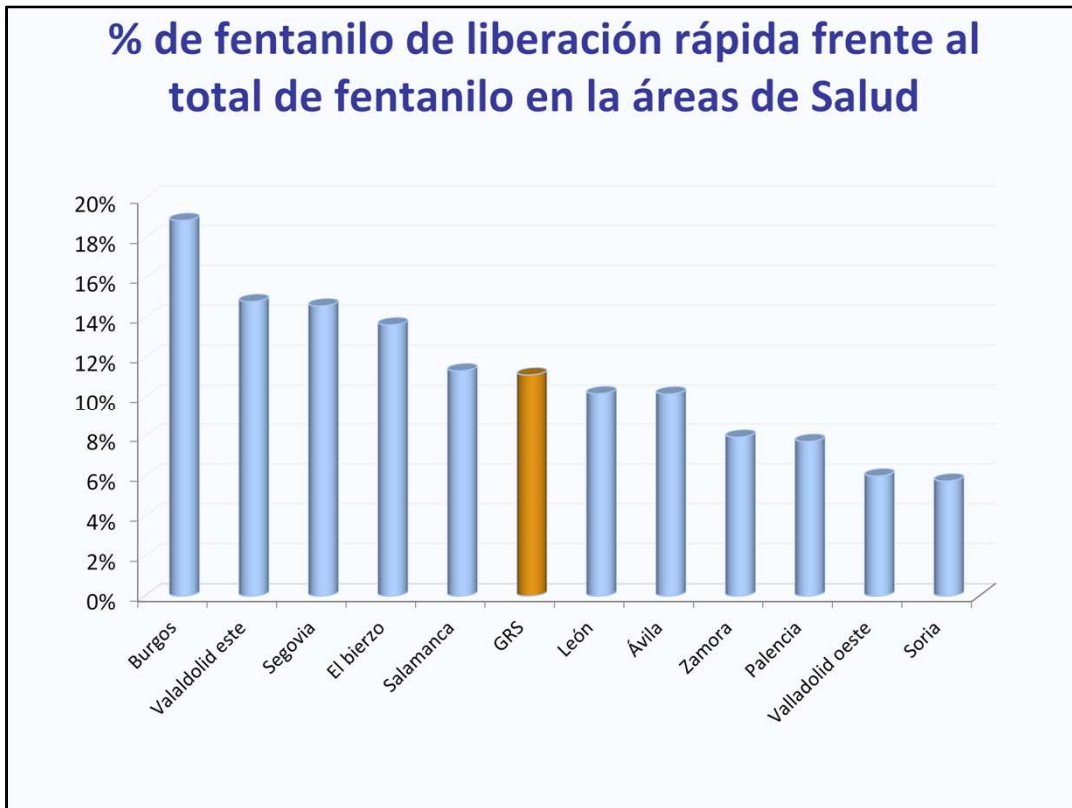


Analizando el patrón de prescripción de fentanilo nos encontramos que los parches transdérmicos es la presentación más prescrita. Sin embargo en los últimos años ha habido un incremento de las formas de liberación rápida (bucales, sublinguales y nasales) que en 2016 ha alcanzado el 10% de todo el fentanilo.

El fentanilo parche constituye un alternativa a la morfina cuando esta no se tolera o no se puede usar la vía oral.

Es más potente que morfina y presenta mayor riesgo de abuso que esta, por lo que no es un opioide recomendado de inicio en las guías clínicas.

Además, presenta **riesgo de toxicidad por absorción impredecible en ciertos casos** por lo que no se recomienda en pacientes no tratados con opioides previamente.





Existe una enorme variabilidad en el consumo de fentanilo de liberación rápida de las diferentes áreas de salud.

Fentanilo liberación rápida

- Solo indicado en dolor oncológico
- Tratamiento de rescate en dolor irruptivo oncológico
- No se dispone de evidencia en dolor crónico

Prescripciones 2016
63% onc, hem y h. a domicilio

- Riesgo de adicción y abuso
- Coste elevado 7-10 €/dosis
- Ej. Effentora en dolor no oncológico no fue autorizado por la EMA
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/.../WC500148362.pdf

Las formas de liberación rápida únicamente están recomendadas en dolor oncológico, son tratamientos de rescate indicados en dolor irruptivo de tipo oncológico y no deben ser utilizadas en dolor crónico, porque además de no estar autorizados, no dispone de evidencia, la existencia de dolor irruptivo en el dolor crónico no oncológico es controvertida. Por tanto, el uso *off label* no se puede justificar.

No disponemos de datos específicos sobre en qué tipo de dolor se están usando estas presentaciones. Pero tenemos referencia de que por extrapolación del uso oncológico se utilizan en dolor crónico. Analizando todas las prescripciones hospitalarias de 2016 hemos identificado que el 63% han sido realizadas por oncología y hospitalización a domicilio, el otro 37% se reparte entre diferentes especialidades, anestesia, rehabilitación, interna, geriatría y urgencias, principalmente.

Estas presentaciones tienen un alto riesgo de producir adicción y abuso y además presentan un elevado coste que oscila entre 7 y 10 € por dosis.

Como ejemplo, comentar que en 2013 el laboratorio (Teva) de Effentora (fentanilo bucal), solicitó la indicación a la EMA en dolor no oncológico, la EMA tras revisar los datos clínicos encontró alto riesgo de adicción, comportamiento anormales en algunos pacientes además de insuficientes resultados en eficacia, el dolor no era adecuadamente controlado. La EMA le pidió más datos a la compañía y esta retiró la solicitud.

Abuso de opioides

EEUU Epidemia (fentanilo y oxicodona)

WARNING: ADDICTION, ABUSE AND MISUSE; LIFE-THREATENING RESPIRATORY DEPRESSION; ACCIDENTAL INGESTION; NEONATAL OPIOID WITHDRAWAL SYNDROME; and CYTOCHROME P450 3A4 INTERACTION

See full prescribing information for complete boxed warning.

- OXYCONTIN exposes users to risks of addictions, abuse and misuse, which can lead to overdose and death. Assess each patient's risk before prescribing and monitor regularly for development of these behaviors and conditions. (5.1)



España

- Casos identificados de adicción e intoxicación
- Dosis elevadas y cronificación de los tratamientos



Con respecto al abuso de opioides, en EEUU ha alcanzado tal dimensión que se ha catalogado de epidemia. Tras un informe de la FDA que recogía los casos de adicción y muerte por el uso de estos fármacos en dolor crónico, se decidió incluir una advertencia en todos los M opioides sobre el riesgo de abuso y adicción.

Los opioides más relacionados con el abuso son fentanilo y oxicodona y sobre todo los fentanilos de acción rápida.

Además, en 2016 la FDA ha mandado incluir también una advertencia en todas las presentaciones de benzodiacepinas indicando que no deben combinarse con opioides por riesgo de muerte.

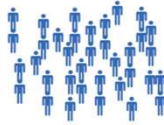
En España, por nuestro modelo de salud, pensamos que estamos lejos de esta situación, pero como cada vez es más frecuente el consumo de estos fármacos, el riesgo cada vez es mayor. No es extraño encontrarse con casos relacionados con la adicción, la sobredosis y las intoxicaciones, debido, sobre todo, al uso de dosis altas y a la cronificación de los tratamientos.

De momento, la AEMPS no ha comunicado nada al respecto. El Ministerio en 2014, ha elaborado una lista de medicamentos considerados de ALTO RIESGO por presentar una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales cuando se utilizan incorrectamente, los opioides junto con los hipoglucemiantes y anticoagulantes son uno de los grupos de mayor riesgo.

En 2015 ha publicado un documento de consenso que recoge las prácticas seguras para el manejo de opioides.

Utilización opioides mayores en CyL

87.164 pac. con opioides



21.858 pac. con opioides mayores



Para conocer el escenario que tenemos en Castilla y León, hemos analizado las recetas facturadas entre sep y nov de 2016. Tenemos 87.164 pacientes distintos en tratamiento con opioides y 21.858 con opioides mayores.

La distribución de opioides mayores es la mostrada en la figura, 32% de pacientes están en tratamiento con fentanilo, 22% con oxycodona/naloxona y 22% con tapentadol, 15% con buprenorfina y solo un 5% con morfina.

De estos pacientes hemos identificado cuantos están con dosis altas o superiores a las recomendadas y por tanto tienen mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves o problemas de adicción o abuso. Los resultados indican:

- 276 pacientes utilizan dosis altas de parches de fentanilo, (2 parches de 50 mcg) dobles de las DDD.
- 195 pacientes con más de 15 dosis al mes. El uso continuado de formas de liberación rápida es indicativo de una analgesia inadecuadamente controlada y suponen un riesgo potencial de abuso para el paciente. Según se recoge en la ficha técnica, si se producen más de 4 episodios de dolor irruptivo oncológico en 24 h o durante más de 4 días consecutivos habría que valorar ajuste de tratamiento de base. Si se requiere más analgesia se debería completar con oxycodona de liberación prolongada.
- 14 pacientes con la combinación oxycodona/naloxona. Dosis superiores a 80 mg/día de naloxona podrían reducir la analgesia y precipitar síndrome de abstinencia, por lo que su uso debería limitarse a pacientes que requieran dosis bajas. Si se requiere más analgesia se debería completar con oxycodona de liberación prolongada.
- 35 con tapentadol a dosis superior a 500 mg
- 40 con parches de buprenorfina a D superior a 100 mcg/h (2 parches de 52 mcg/h)
- 38 con morfina a dosis altas superiores a 200 mg

En total 598 pacientes en riesgo de sufrir efectos adversos graves o problemas de sobredosificación, adicción o abuso relacionados con la medicación.

¿Cómo evitar el mal uso y abuso de opioides?

- **Prescripción cauta** de opioides de acción rápida, en especial de fentanilo
- **Valorar riesgo de adicción** (COMM o SOAPP-R) en pacientes mayor riesgo (jóvenes, trastornos psiquiátricos). Imprescindible con fentanilo de liberación rápida
- **Vigilar pacientes** con dosis altas y en riesgo de abuso
- Tener en cuenta la **variabilidad interindividual**. Polimorfismos genéticos
- Aceptar que hay elevada tasa de **fracaso al tratamiento** con opioides
- Derivar a unidades especializadas cuando se usen opioides a dosis altas

Comunicar todos los casos de sobredosis y adicción detectados a farmacovigilancia

El uso inadecuado de opioides se produce sobre todo en pacientes no oncológicos, quizás por su mayor supervivencia y cronificación de los tratamientos, más probable en pacientes más jóvenes. Los puntos clave para evitar el mal uso y abuso de opioides son:

Valorar el riesgo de adicción mediante escalas de medición como la COMM (Current Opioid Misuse Measure) o la SOAPP-R (Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain) para detectar conductas aberrantes con los opioides.

Tener en cuenta la **variabilidad interindividual** en la respuesta. Polimorfismos genéticos.

Cada vez son más los estudios que identifican polimorfismos genéticos que podrían ser los responsables de que una proporción de la población tenga un fenotipo diferente en el efecto analgésico. Estos polimorfismos podrían explicar, en parte o totalmente, las variaciones en eficacia y toxicidad.

Debemos aceptar que hay una elevada tasa de fracaso al tratamiento con opioides.

Conclusiones

- 1) La selección actual de opioides no es la más segura para los pacientes ni tampoco la más coste-efectiva
- 2) Tomar conciencia del elevado uso de fentanilo y riesgos asociados
- 3) Los riesgos de abuso e intoxicaciones son más frecuentes con fentanilo y oxicodona
- 4) Fentanilo liberación rápida presenta alto riesgo de adicción