



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR



REVISTA DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DEL DOLOR

Artículo Aceptado para su pre-publicación

Título:

Prescripción de opioides de acción prolongada y mortalidad en pacientes con dolor crónico no oncológico

Autores:

Antonio Alcántara Montero, Adoración González Curado

DOI: [10.20986/resed.2016.3482/2016](https://doi.org/10.20986/resed.2016.3482/2016)

Instrucciones de citación para el artículo:

Alcántara Montero Antonio, González Curado Adoración. Prescripción de opioides de acción prolongada y mortalidad en pacientes con dolor crónico no oncológico. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2016. doi: 10.20986/resed.2016.3482/2016.

INSPIRA NETWORK

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la

Sociedad Española de Dolor.

PRESCRIPCIÓN DE OPIOIDES DE ACCIÓN PROLONGADA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

PRESCRIBING LONG-ACTING OPIOIDS AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC NONCANCER PAIN

A. Alcántara Montero, A. González Curado

Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

CORRESPONDENCIA:

Antonio Alcántara Montero

a.alcantara.montero@hotmail.com

Recibido 20-06-16

Aceptado 21-06-16

Sr. Director:

En las últimas décadas estamos asistiendo a un aumento pronunciado en la prescripción de analgésicos opioides para el dolor crónico no oncológico (1), lo cual ha ido acompañado de un aumento en las muertes por sobredosis (1,2). Por otro lado, hay una elevada relación entre el aumento de dosis de estos fármacos y el riesgo de hospitalización por sobredosis o muerte (3,4).

El aumento de dosis puede subestimar los daños de los analgésicos opioides, los cuales pueden causar o exacerbar los trastornos respiratorios del sueño (5) o aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares (6). Los opioides también tienen efectos adversos psicomotores (7), endocrinos (7), gastrointestinales (8) e inmunológicos (9).

Los opioides de acción prolongada, incluidos en las guías de dolor crónico y recomendados para los pacientes con dolor frecuente o constante, son de particular interés debido a que el uso prolongado de estos fármacos puede aumentar la toxicidad (10).

Por lo tanto, se necesitan estudios comparativos sobre seguridad de los opioides de acción prolongada en relación con otras terapias para el dolor crónico no oncológico.

Fármacos alternativos comunes para el dolor crónico moderado-intenso incluyen antiepilépticos y antidepresivos tricíclicos a dosis bajas. Aunque se cree que estos fármacos son relativamente seguros, también tienen efectos adversos potencialmente serios. Sin embargo, hay datos limitados de estudios basados en la población comparando estos fármacos con la seguridad de los opioides de acción prolongada.

Un estudio recientemente publicado en la revista *JAMA* comparó el riesgo de muerte entre los pacientes que iniciaron tratamiento con opioides de acción prolongada para el dolor crónico no oncológico con otros pacientes que iniciaron tratamiento con un antiepiléptico o un antidepresivo tricíclico a dosis bajas (medicación de control) (11).

Los autores pretendían dar respuesta a 3 preguntas:

1. ¿Difería la mortalidad total entre los 2 grupos?
2. ¿Cuál era el riesgo relativo de muerte fuera del hospital? Fuera del hospital es más probable que la muerte esté relacionada con efectos adversos de los opioides.
3. ¿Hubo diferencias en el riesgo de muertes que no sean las de una sobredosis de medicación involuntaria?

Se trata de un estudio estadounidense de cohortes retrospectivo entre 1999 y 2012 con pacientes con dolor crónico no oncológico. Las medidas principales fueron la mortalidad total y por causas específicas, que se determinó a partir de los certificados de defunción. Se calcularon los cocientes de riesgos instantáneos ajustados (HR) y las diferencias de riesgo (diferencia en la incidencia de muerte) para el tratamiento con opioides de acción prolongada *versus* medicación de control. El diagnóstico de dolor crónico más frecuente fue el dolor de espalda (75 % de los pacientes), seguido de otros dolores músculo-esqueléticos (63 %) y dolor abdominal (18 %). Los medicamentos del estudio más comúnmente prescritos fueron morfina, gabapentina y amitriptilina (11).

Hubo 22.912 nuevas prescripciones para los opioides de acción prolongada y para los medicamentos de control (edad media, 48 años; 60 % mujeres). El grupo de los opioides de acción prolongada fue seguido durante una media de 176 días y tuvo 185 muertes; y el grupo de tratamiento de control fue seguido durante una media de 128 días y tuvo 87 muertes. El HR para la mortalidad total fue de 1,64 (IC del 95 %, 1,26-

2,12) con una diferencia de riesgo de 68,5 muertes en exceso (IC del 95 %, 28,2-120,7) por 10.000 personas-año. El aumento de riesgo era debido a las muertes fuera del hospital (154 con los opioides de acción prolongada, 60 muertes en el grupo control; HR, 1,90; IC del 95 %, 1,40-2,58; diferencia de riesgo de 67,1 muertes en exceso; IC del 95 %, 30,1-117,3; por 10.000 personas-año). Para las muertes fuera del hospital, que no fueran sobredosis involuntarias (120 con opioides de acción prolongada, 53 muertes en el grupo control), el HR fue de 1,72 (IC 95 %, 1,24-2,39), con una diferencia de riesgo de 47,4 muertes en exceso (IC del 95 %, 15,7-91,4) por 10.000 personas-año. El HR por muertes cardiovasculares (79 con opioides de acción prolongada, 36 muertes en el grupo control) fue de 1,65 (IC 95 %, 1,10-2,46), con una diferencia de riesgo de 28,9 muertes en exceso (IC del 95 %, 4,6-65,3) por 10.000 personas-año. El HR durante los primeros 30 días de tratamiento (53 con opioides de acción prolongada, 13 muertes en el grupo control) fue de 4,16 (IC 95 %, 2,27-7,63), con una diferencia de riesgo de 200 muertes en exceso (IC del 95 %, 80-420) por 10.000 personas-año (11). Según este estudio, la prescripción de opioides de acción prolongada para el dolor crónico no oncológico, en comparación con antiepilépticos o antidepresivos tricíclicos, se asoció con un aumento significativo del riesgo de mortalidad por cualquier causa, en particular en el primer mes después de comenzar el tratamiento, incluyendo las muertes por causas que no eran sobredosis, con una modesta diferencia de riesgo absoluto (11).

Los hallazgos de este estudio refuerzan las conclusiones de la reciente guía del CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) para la prescripción de opioides en dolor crónico. Así, esta guía establece que para el dolor crónico no oncológico se prefiere la terapia no farmacológica y el tratamiento farmacológico no opioide. Los médicos deben considerar el tratamiento con opioides sólo si se prevé que los beneficios esperados para el dolor y la función son mayores que los riesgos para el paciente. Si se utilizan los opioides, éstos se deben combinar con terapia no farmacológica y tratamiento farmacológico no opioide, según sea apropiado (2,12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 2010;363:1981-5. doi: 10.1056/NEJMp1011512
2. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65:1-49 [consultado el 20 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>
3. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: A cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:85-92. doi: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006
4. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA* 2011;305:1315-21. doi: 10.1001/jama.2011.370
5. Correa D, Farney RJ, Chung F, Prasad A, Lam D, Wong J. Chronic opioid use and central sleep apnea: A review of the prevalence, mechanisms, and perioperative considerations. *Anesth Analg*. 2015; 120:1273-85. doi: 10.1213/ANE.0000000000000672
6. Mansukhani MP, Wang S, Somers VK. Sleep, death, and the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H739-49.
7. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. 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* 2015;162:276-86. doi: 10.7326/M14-2559
8. Menendez ME, Ring D, Bateman BT. Preoperative opioid misuse is associated with increased morbidity and mortality after elective orthopaedic surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:2402-12. doi: 10.1007/s11999-015-4173-5
9. Brack A, Rittner HL, Stein C. Immunosuppressive effects of opioids-clinical relevance. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011;6:490-502. doi: 10.1007/s11481-011-9290-7
10. McCarberg BH, Barkin RL. Long-acting opioids for chronic pain: Pharmacotherapeutic opportunities to enhance compliance, quality of life, and analgesia. *Am J Ther* 2001;8:181-6. doi: 10.1097/00045391-200105000-00006

11. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. JAMA 2016;315:2415-23. doi: 10.1001/jama.2016.7789
12. Alcántara A, González A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. Rev Soc Esp Dolor 2016. doi: 10.20986/resed.2016.3456/2016.