



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Estreñimiento inducido por opioides: la otra epidemia / Opioid-induced constipation: the other epidemic

Autores / Authors:

Javier Vidal Fuentes

DOI: [10.20986/resed.2020.3794/2020](https://doi.org/10.20986/resed.2020.3794/2020)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Vidal Fuentes Javier. Estreñimiento inducido por opioides: la otra epidemia / Opioid-induced constipation: the other epidemic. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2020. doi: 10.20986/resed.2020.3794/2020.

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.

ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES: LA OTRA EPIDEMIA

OPIOID-INDUCED CONSTIPATION: THE OTHER EPIDEMIC

J. Vidal Fuentes

Unidad de Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. UAH, Madrid

CORRESPONDENCIA

Javier Vidal Fuentes

Javier.vidal@sedolor.es

Tradicionalmente, España ha sido un país con un bajo consumo de opioides que ha aumentado progresivamente con la aparición de nuevos opioides, especialmente el tramadol (opioide débil) y el fentanilo transdérmico, y la mejora de la calidad asistencial, las guías de práctica clínica, las necesidades de la población y la prevalencia de las patologías (1).

En la última encuesta de salud de la población española del 2017, realizada por el Ministerio de Sanidad, se pone de manifiesto la alta prevalencia de diferentes procesos dolorosos como la artrosis (que afecta al 18 % de la población), la cervicalgia (al 16 %) y el dolor lumbar crónico (al 19 %). Adicionalmente, los procesos oncológicos afectan al 1,8 % de la población. Específicamente el dolor está presente en las últimas cuatro semanas en el 45 % de la población, siendo de intensidad extrema o severa en el 9 %, que llega al 15 % en los mayores de 75 años. Además, la presencia de este dolor interfiere con las actividades de la vida diaria en el 14 % de la población, que se incrementa al 20 % en los mayores de 65 años. Por tanto, la necesidad de los tratamientos analgésicos es elevada (2).

En los informes de la Agencia Española de Medicamentos, los analgésicos simples y antiinflamatorios representan las principales categorías de consumo de fármacos. Los opioides representan el 2 % de todo el consumo farmacéutico por el número de envases (1).

El consumo de opioides está ligado al grado de progreso económico de los países y a

los medios sanitarios disponibles, que es mucho mayor en los países desarrollados. Sin embargo, los datos de consumo de opioides es diferente entre estos países (3). En el año 2015 España tenía un consumo de opioides en dosis equivalentes de morfina de 303 mg/habitante, mientras que en EE. UU. era de 667 mg/habitante, en Canadá de 821 mg/habitante, en Alemania de 612 mg/habitante, en Inglaterra de 281 mg/habitante, en Italia de 216 mg/habitante y en Francia de 203 mg/habitante (3).

El consumo de opioides en España ha pasado de 7,25 DHD (dosis diaria definida por mil habitantes y día) en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015, lo que supone un incremento del 83,59 % (1).

La llamada epidemia en Estados Unidos no está relacionada con un consumo excesivo a nivel clínico, sino especialmente por el consumo ilegal de estupefacientes, sustancias sintéticas y heroína, que se relaciona con sobredosis y fallecimientos asociados por diversos motivos, incluidos el suicidio y el consumo asociado con benzodiazepinas (4).

En EE. UU., un 25 % de los habitantes consumen opioides, y en el 25 % aproximadamente se asocia con benzodiazepinas. En España, el consumo de opioides se estima en un 13 % de la población (4).

La verdadera epidemia en el manejo del dolor con el uso de opioides son los efectos secundarios, entre ellos el estreñimiento (por ser el más prevalente y persistente y por su impacto). En un metanálisis muy reciente, en 54 EC en dolor no oncológico comparando opioides vs. placebo, la incidencia de estreñimiento estuvo presente en el 16,2 % de los pacientes tratados con opioides vs. 5,3 % en el grupo placebo, RR 3,08 (5). Sin embargo, otros estudios dan cifras que llegan al 41 % en dolor no oncológico y al 90 % en dolor oncológico (6).

El estreñimiento es un síntoma con frecuencia infradiagnosticado o infravalorado, debido a la variabilidad individual del ritmo intestinal y a la subjetividad del malestar que provoca. Se considera un ritmo intestinal normal presentar más de tres deposiciones semanales, con una expulsión fácil y una evacuación satisfactoria en opinión del propio sujeto. Se considera estreñimiento agudo cuando su evolución es menor a 1 semana y crónico cuando es superior a 3 meses (7).

Los fármacos opioides inducen efectos secundarios gastrointestinales significativos por su propio mecanismo de acción, dando lugar a lo que se conoce como disfunción

intestinal inducida por opioides (DIO). El plexo mioentérico expresa también receptores opioides, esencialmente Mu, que están relacionados con la disminución de la motilidad y la secreción intestinal y el aumento de tono de esfínteres (8).

La variedad de síntomas que dan lugar al DIO incluyen sequedad de boca, reflujo esofágico, náuseas, vómitos, molestias abdominales, hinchazón, dolor abdominal y síntomas de estreñimiento. Estos efectos secundarios gastrointestinales no se resuelven con el tiempo, son bastante incapacitantes y afectan a la calidad de vida del paciente, lo que en muchas ocasiones conduce a la interrupción del tratamiento (9).

Los criterios consensuados en su versión más reciente ROMA IV permiten homogeneizar los requisitos diagnósticos del estreñimiento, así como distinguir entre el estreñimiento inducido por opioides (EIO) y el resto (10).

La prevención, la evaluación y el tratamiento son los ejes para el manejo del DIO. Se fundamentan en la combinación de hábitos de vida saludables/medidas higiénico-dietéticas, ingesta de líquidos y fibra, y la utilización de laxantes de diferente tipo: formadores de masa, osmóticos, estimulantes, emolientes y específicamente los antagonistas de los receptores opioides periféricos (PAMORA).

En este número de *RESED*, Porta Sales y cols. realizan una revisión sobre el uso de los PAMORA en DIO (11). Resulta muy interesante poder tener una visión de conjunto, objetiva y exhaustiva de las características farmacológicas de los tres principales fármacos, de su eficacia según los distintos EC y su oportunidad de uso en casos seleccionados. Parece claro que la utilización de medidas preventivas generales y la utilización de laxantes, sobre todo la combinación de estimulantes y osmóticos, son la base de su control. El fracaso de estas medidas y la severidad del estreñimiento son la guía para la utilización de los PAMORA. Metilnatexona y naloxegol son las opciones disponibles, pero solo este último está disponible por vía oral y tiene estudios a largo plazo (1 año), llegando a ser eficaz en un 50 % de los pacientes. En ficha técnica está indicado en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides (EIO) en pacientes adultos con una respuesta inadecuada a los laxantes, aunque inicialmente solo se aprobó para dolor no oncológico. Si bien ha sido financiado con condiciones de visado de inspección únicamente en pacientes oncológicos, sería necesario reevaluar las posibilidades de uso, sobre todo en poblaciones más vulnerables, como ancianos, o en

pacientes con comorbilidades, y conocer mejor el coste-beneficio real de su utilización, incluso en fases más tempranas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
2. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>
3. Cleary JF, Maurer MA. Pain and Policy Studies Group: Two Decades of Working to Address Regulatory Barriers to Improve Opioid Availability and Accessibility Around the World. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55(2S):S121-S134. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.029.
4. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain--Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1253-63. DOI: 10.1056/NEJMra1507771.
5. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448-60. DOI: 10.1001/jama.2018.18472.
6. Blair HA. Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs*. 2019;79(11):1241-7. DOI: 10.1007/s40265-019-01160-7.
7. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095. DOI: 10.1038/nrdp.2017.95.
8. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in gastroenterology: treating adverse effects and creating therapeutic benefits. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1338-49. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.014.
9. Thapa N, Kappus M, Hurt R, Diamond S. Implications of the Opioid Epidemic for the Clinical Gastroenterology Practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(9):44. DOI: 10.1007/s11894-019-0712-7.

10. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4):15. DOI: 10.1007/s11894-017-0554-0.
11. Libran Oriol A, Cruz-Sequeiros C, Luque-Blanco A, Porta-Sales J. Antagonistas periféricos de los receptores opioides mu en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: revisión. *Rev Soc Esp Dolor.* 2020;27(1):XXX. DOI: 10.20986/resed.2020.3717/2018.

Prepublicación