

USO ADECUADO DE OPIOIDES MAYORES EN EL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

SUMARIO

- JUSTIFICACIÓN 1
- EVALUACIÓN PREVIA DE LA INTENSIDAD Y DEL TIPO DE DOLOR. ELECCIÓN DE LA TERAPIA MÁS ADECUADA 1
- TRATAMIENTO DEL DCNO CON OPIOIDES MAYORES 2
 - Consideraciones previas
 - Pautas generales de tratamiento con opioides mayores
 - Selección del opioide
 - Rotación de opioides
 - Retirada de opioides
 - Manejo de los efectos secundarios relacionados con el uso de los opioides
- BIBLIOGRAFÍA 7

JUSTIFICACIÓN

Las indicaciones de los opioides mayores en el pasado se limitaban al tratamiento del dolor agudo, el postoperatorio y el dolor oncológico (DCO). Posteriormente la indicación se amplió al **dolor crónico no oncológico (DCNO) de intensidad moderada severa**. Ello ha contribuido a que en muchos países, incluido el nuestro, se haya observado un importante incremento en su dispensación. En la Comunidad Autónoma de Canarias esta dispensación prácticamente se ha duplicado en los últimos 5 años, pasando de 1,61 dosis habitante día (DHD) durante el 2011 a 3,11 DHD en 2015. Pero no se pueden hacer extensivas las indicaciones, pautas y recomendaciones de los opioides en el contexto del tratamiento del dolor oncológico al DCNO.

En Estados Unidos las consultas relacionadas con el mal uso o el abuso de estos medicamentos se han incrementado notablemente¹ y se ha informado sobre un aumento de la tasa de mortalidad por esta causa² (incluida la muerte por sobredosis)³. Estos hechos han sido considerados como un verdadero problema de salud pública y han obligado a sus autoridades sanitarias a actualizar y promover las recomendaciones sobre el uso adecuado de estos medicamentos⁴. Otras organizaciones e instituciones sanitarias internacionales y nacionales alertadas, también han puesto en marcha iniciativas en este sentido^{5,6}.

El Servicio Canario de la Salud ha querido trasladar las últimas recomendaciones sobre el uso adecuado de opioides mayores con el anterior *Infarma Vol. 7 Núm. 4*, que abordó la utilización de "Opioides mayores en dolor irruptivo ¿uso o abuso?"⁷, y con en número actual.

TIPO DE DOLOR.

ELECCIÓN DE LA TERAPIA MÁS ADECUADA

La **eficacia** de los opioides mayores en el tratamiento del DCO está claramente reconocida, pero en el DCNO su uso es todavía controvertido en las terapias a largo plazo^{8,9}, y el éxito de su estrategia terapéutica dependerá de una **evaluación previa** que permita discernir el tipo de dolor y la intensidad del mismo (utilizando las escalas específicas validadas visuales analógicas, numéricas...)¹⁰, así:

-El dolor nociceptivo es de origen osteomuscular, cutáneo o visceral. Está causado por daño tisular, inflamación o problemas mecánicos, como compresión.

Puede requerir tratamiento con opiáceos si no responde a los analgésicos no opioides, o si el dolor es intenso desde el principio (*BOLCAN Vol. 2, Núm. 4. Dolor crónico no oncológico -1ª parte*)¹¹. Tener en cuenta que según la evidencia disponible los opioides en el dolor de espalda crónico, podrían ser eficaces para el alivio del dolor a corto plazo^{12,13}, pero no está clara la eficacia a largo plazo (16 semanas o más)¹⁴, sin embargo se ha observado en estos pacientes que los trastornos por uso de sustancias son comunes y los comportamientos aberrantes al tomar la medicación suceden hasta en un 24% de los casos, en comparación con los pacientes tratados con analgésicos no opioides o placebo¹⁵.

-En el dolor neuropático central o periférico es importante determinar, la causa (metabólica, infecciosa, compresiva...) y concretar el diagnóstico (neuropatía diabética, herpes zóster, neuralgia del trigémino...), para una adecuada aproximación terapéutica¹⁶. Los antidepresivos (tricíclicos, inhibidores duales de la recaptación de serotonina) y los anticonvulsivantes (gabapentina y pregabalina) con o sin terapia coadyuvante, son considerados en muchos tipos de neuropatía el tratamiento de primera línea, antes que los opioides^{17,18} (*BOLCAN Vol. 3, Núm. 1. Dolor crónico no oncológico -2ª parte*)¹⁹. La eficacia de los opioides en el dolor neuropático a corto plazo ha sido demostrada, pero en un plazo intermedio (menos de 12 semanas) la eficacia para conseguir una reducción del dolor del 33%, solo se ha observado en el 57% de los pacientes tratados, en comparación con el 34% de los pacientes tratados con placebo¹⁸.

-El dolor de tipo mixto (con los dos componentes de dolor anteriores) **no siempre resulta evidente, pero habrá que sospecharlo en pacientes no respondedores o con deficiente respuesta terapéutica, antes de seguir incrementando las dosis de opioides.**

Otras comorbilidades que con frecuencia coexisten con el dolor crónico, como la depresión mayor²⁰, también deben ser consideradas para optimizar la estrategia terapéutica. **En general se ha constatado que los resultados²¹ óptimos en el tratamiento del DCNO a menudo se obtienen como consecuencia de la confluencia de distintos enfoques**

terapéuticos²¹, coordinados a través de un equipo multidisciplinar^{22,23,24}. Son pocos los estudios que evalúan las distintas alternativas de combinaciones de medicamentos para el dolor crónico y su respuesta al tratamiento, que también varía entre individuos²⁵.

Tratamiento del DCNO con opioides mayores

Consideraciones previas

Cuándo comenzar a tratar:

El tratamiento con opioides mayores en el DCNO debe **reservarse para pacientes que no han respondido a otras terapias consideradas de primera línea** (medidas físicas, psicológicas, paracetamol, AINES, opioides menores solos o en combinación con AINES o paracetamol, neuromodulación...) y/o tratamientos coadyuvantes, teniendo en cuenta la situación clínica y las repercusiones sobre la funcionalidad y la calidad de vida.

Antes de tratar con opioides es importante

- **Evaluar y ponderar** los antecedentes familiares y personales sobre el abuso de sustancias, abusos sexuales, antecedentes psiquiátricos y tener en cuenta la edad. Ante un alto riesgo potencial de abuso de opioides, considerar la necesidad de un seguimiento específico (Tabla 1)²⁶.

Tabla 1. Escala de valoración del riesgo potencial de abuso de opioides (Opioid Risk Tool)

		Puntuación mujer	Puntuación hombre
Antecedentes familiares de abuso de sustancias	Alcohol	1	3
	Drogas ilegales	2	3
	Medicamentos	4	4
Antecedentes personales de abuso de sustancias	Alcohol	3	3
	Drogas ilegales	4	4
	Medicamentos	5	5
Edad (marcar si la edad entre 16 y 45 años)		1	1
Antecedentes de abuso sexual		3	0
Enfermedad psiquiátrica	Déficit de atención	2	2
	Trastorno obsesivo compulsivo		
	Trastorno bipolar		
	Esquizofrenia Depresión	1	1

Categorías de riesgo potencial de abuso de opioides: riesgo bajo: 0-3; riesgo moderado: 4-7; riesgo alto: 8

- **Comunicar al paciente y sopesar con él los verdaderos beneficios y riesgos** del uso de opioides.

- **Comunicarle las metas reales que se pretenden alcanzar** (incluyendo el dolor y la funcionalidad).

En el tratamiento del DCO el principal objetivo es el alivio del dolor, mientras que en el DCNO también es mantener la funcionalidad física y mental (poder descansar o dormir el tiempo necesario, realizar actividades de la vida diaria, laborales...), mejorando así la calidad de vida.

Para despejar falsas expectativas, hacer saber que actualmente se considera que las distintas modalidades de tratamiento disponibles para el tratamiento del DC tienen de promedio en la disminución de la intensidad del dolor el 30%²⁵, que puede resultar clínicamente significativo para mejorar la calidad de vida^{8, 27, 28}.

- **Acordar la suspensión de la terapia en caso de no alcanzarse las metas previstas** o si los beneficios no superan los riesgos. El tratamiento con opioides sólo debe continuarse si hay una mejoría clínica significativa en los términos señalados.

Pautas generales de tratamiento con opioides mayores

Pacientes sin tratamiento opiáceo previo

Fase de titulación

Las últimas recomendaciones en el DCNO insisten que la titulación de opiáceos debe realizarse con **formulaciones de liberación rápida**, que permiten ajustar la dosis de manera más individualizada y controlar mejor los efectos adversos indeseables que aparecen al inicio del tratamiento²⁹, y porque las formulaciones de liberación retardada se han asociado con un mayor riesgo de sobredosis^{4,30}.

Esta fase suele durar unos 7 días y requiere controles diarios.

- **Comenzar el tratamiento preferiblemente con morfina de liberación rápida, por vía oral a "dosis de inicio"** (Tabla1).

- **Incrementar la dosis de morfina** un 25-50% diario, **hasta alcanzar la analgesia suficiente** (si se utiliza otro opiáceo, utilizar la dosis equivalente de morfina (DEM)).

Se pueden requerir hasta 2-3 incrementos de dosis antes de conseguir la analgesia suficiente.

Advertir al paciente que es posible que el medicamento tarde unos días en ser efectivo.

- **La dosis adecuada u óptima de opioide** se reconoce cuando:

- Se consigue una reducción de la intensidad del dolor y/o mejora de la funcionalidad, de al menos un 30% (*para medir la reducción del dolor utilizar p ej: escala numérica 0-10, y para medir la mejora de la funcionalidad la escala de discapacidad por dolor lumbar de Oswestry (0-50)*^{31,32}).

- Un aumento de la dosis no aporta beneficios analgésicos significativos.
- No se experimentan grandes efectos adversos o complicaciones.

Fase de mantenimiento

- **Cuando se haya conseguido la analgesia suficiente y el paciente esté controlado durante 2-3 días, pasar a tratar con las formulaciones morfina o DEM de liberación retardada**, de mayor comodidad para el paciente. Utilizar la misma dosis diaria requerida, repartida cada 12 horas (excepto con la hidromorfona, que es de una toma diaria)³³.

La primera dosis de morfina retardada se administrará junto con la última dosis de morfina rápida.

- **Si aparecen crisis de dolor ocasionales, pautar morfina de liberación rápida** a dosis de rescate, es decir el 15% o 1/6 de la dosis diaria utilizada³³.

- **La necesidad de más de 3 dosis de rescate al día obliga a incrementar el tratamiento basal** o de mantenimiento, aumentando la dosis de morfina de liberación retardada o DEM, según la dosis total de los rescates requeridos (hasta 25-50% de dosis basal previa/día)³³.

En caso de estar utilizando parches de fentanilo y apareciesen crisis de dolor, utilizar morfina de liberación rápida de la siguiente manera:

- Si el parche es de 25 µg/h, la dosis de rescate es de 5 o 10 mg.
- Si el parche es de 50, la dosis de rescate será de 10 a 20 mg.
- Para parches de 75, la dosis de rescate será entre 15 y 30 mg.
- Para parches de 100, la dosis de rescate será entre 20 y 40mg.

- **Si se necesitan más de 3 rescates al día**, aumentar la dosis de parche de 25 µg/h en 25 µg/h.

Durante la fase de mantenimiento en pacientes estables programar controles periódicos cada 3-6 meses, con mayor frecuencia en pacientes con mala evolución, comorbilidades, antecedentes de abuso de sustancias etc. (Los pacientes de mayor riesgo requerirán controles semanales)³⁰.

Es importante reconocer la dosis máxima recomendada de morfina o DEM que varía según la literatura: 120-180 mg/d (British Pain Society) o 200 mg/d (American Pain Society). **El riesgo de sobredosis es mayor con dosis más altas de la máxima recomendada** (el riesgo anual de sobredosis en pacientes con dosis de morfina o DEM <20 mg / día, es del 0,2%. El riesgo con dosis > 100 mg / día, es del 1,8%)³⁴.

Si no se consigue control terapéutico, reevaluar el tipo de dolor y ver si los opioides son la terapia adecuada o es mejor implementar la utilización de terapias alternativas y coadyuvantes (sospechar de dolor de tipo mixto). Si existe riesgo de mal uso y estrechar el seguimiento del paciente.

Pacientes con tratamiento opiáceo previo (opiáceo menor)

- Retirada, del opioide menor y sustitución por el opioide mayor elegido.
- Tener en cuenta las dosis equivalentes entre opioides y la vía de administración elegida (Tabla 3).
- La medicación de rescate y los incrementos del tratamiento basal se aplicarán como en los pacientes sin tratamiento opiáceo previo.

Selección del opioide

Criterios que determinan la selección de un opioide:

- El tipo de dolor (nociceptivo, neuropático, mixto).
- La eficacia y seguridad de cada uno de los opiáceos, según los grados de recomendación científica.
- La situación clínica del paciente, la tolerancia al fármaco y por la vía oral (de elección).
- La variedad de presentaciones farmacológicas disponibles de opiáceos, dosis, vías de administración (oral, subcutánea...), tipos de formulaciones (liberación rápida o retardada).
- La eficiencia.

Opioides mayores disponibles para el tratamiento de DCNO (dosis y pautas en en Tabla 2):

MORFINA

La morfina por vía oral sigue siendo el opioide mayor de elección para el tratamiento del DCNO^{35,36}. Otros opiáceos a dosis equivalentes a la morfina (DEM) no han demostrado ser superiores en efectividad, seguridad ni eficiencia. La morfina dispone además de mayor variedad de formas farmacéuticas y dosificaciones para su administración.

- **Morfina oral de liberación rápida** (morfina hidrocloreto o morfina sulfato) en solución oral o comprimidos efervescentes. **Se utiliza para titular dosis y para las dosis de rescate** en caso de crisis de dolor en la fase de mantenimiento.
- **Morfina oral de liberación sostenida o retardada** (morfina sulfato), en comprimidos (no se pueden fraccionar, machacar ni masticar). Existe la posibilidad de administrar por sonda nasogastrica, con los alimentos, los gránulos de las cápsulas (zomorph®).

Recomendada para los tratamientos de mantenimiento.

- **Morfina en solución para administración subcutánea o endovenosa.** Se utiliza para titular la dosis del tratamiento y dosis de rescate.

En insuficiencia renal (IR) grave, emplear con precaución y reduciendo dosis.

FENTANILO

La administración transdérmica de fentanilo puede representar una **alternativa en pacientes con dolor crónico estable de intensidad severa y que tengan comprometida la vía oral**^{37,38,39} y solo se deberían indicar en pacientes en tratamiento previo con opioides. **No se recomienda su empleo para el inicio de una terapia con opioides** dada la liberación lenta de esta presentación⁴⁰, **tampoco es recomendable utilizarlo en caso de dolor inestable** ya que no es posible ajustar las dosis en forma rápida.

Pacientes en tratamiento con fentanilo transdérmico que presentaran crisis de dolor, utilizar morfina de liberación rápida según recomendaciones del apartado anterior "pautas generales de tratamiento con opioides":

- **Fentanilo en parche transdérmico:** la dosis de inicio se establecen teniendo en cuenta las tablas de dosis equianalgésicas, según el opioide utilizado, dosis y vía de administración previas (Tabla 3).
- **Fentanilo transmucoso** (fentanilo citrato) por vía oral o nasal, solo está aprobado para el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con cáncer y que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos.

En caso de su utilización fuera de ficha técnica, para el DCNO, habría que seguir los requisitos necesarios según normativa vigente.

No debe superarse la dosis de 300 mcg/h, si se precisara analgesia superior pueden emplearse otros métodos y alternativas adicionales.

Aplicar sobre piel intacta por encima de la cintura a primera hora del día. La exposición al calor puede producir un aumento de la absorción del fentanilo, con el consiguiente riesgo de sobredosis⁴¹.

Los pacientes con insuficiencia hepática (IH) o IR deben ser observados cuidadosamente y reducir la dosis si fuera necesario.

OXICODONA

No ha demostrado beneficios significativos en términos de eficacia, ni en seguridad frente a la morfina^{42,43}. Además, en el DCNO, las últimas revisiones sistemáticas informan que este fármaco no ha demostrado resultado valor para tratar neuropatía diabética dolorosa, ni la neuralgia postherpética u otras afecciones de dolor neuropático, ni tampoco para la fibromialgia⁴⁴. Sus reacciones adversas son las comunes observadas con otros opioides⁴².

- **Oxicodona oral en solución oral de liberación rápida.**

- **Oxicodona en comprimidos de liberación retardada**⁴⁶. La inexistencia de presentaciones de 15 mg, obliga a pasar en los reajuste de dosis directamente de dosis de 10 a 20 mg por toma.

- **Oxicodona en solución inyectable**, para administración por vías subcutáneas y endovenosa.

En pacientes ancianos, debilitados o con IR o IH, reducir la dosis un 50%.

OXICODONA NALOXONA⁴⁷

En esta asociación comercializada, la naloxona está presente a baja dosis para bloquear la acción de la oxicodona sobre los receptores opioides del intestino, y así contrarrestar el estreñimiento que produce. Sin embargo, en los estudios publicados, no se ha conseguido evitar la necesidad del uso de laxantes.

En el momento actual no existen estudios publicados que comparen oxicodona-naloxona frente oxicodona o morfina asociada a laxante profiláctico y el coste del tratamiento es superior al de las alternativas de primera elección. Además **la dosis diaria máxima de oxicodona-naloxona es de 160 mg/80 mg**, por lo que en pacientes que precisen dosis mayores de oxicodona (dosis máxima diaria 400 mg) se tendría que suplementar con oxicodona en monoterapia, a costa de perder el efecto beneficioso sobre la función intestinal.

- **Oxicodona-naloxona en comprimidos de liberación retardada.**

HIDROMORFONA

A dosis equianalgésicas el perfil de efectividad y de efectos adversos de la hidromorfona es superponible al de la morfina y al del resto de opioides.

En IR moderada empezar con dosis reducidas y supervisar los ajustes de dosis.

No dispone de formas de liberación rápida, lo que supone un inconveniente para iniciar tratamientos.

- **Hidromorfona en comprimidos de liberación retardada.**

Tener en cuenta que este fármaco es 5 veces más potente que la morfina por vía oral por lo que el riesgo de abuso y adicción es mayor.

En pacientes mayores o con IR o IH se puede requerir menor dosis de la recomendada para conseguir una analgesia adecuada.

BUPRENORFINA

No precisa de receta de estupefacientes lo que ha contribuido a aumentar su prescripción en España. Presenta techo terapéutico y menor riesgo de dependencia por la disminución gradual de sus concentraciones séricas. Sin embargo, después del tratamiento a largo plazo no se puede excluir la aparición de síntomas de abstinencia, similares a los que aparecen durante la retirada de un opioide⁴⁸.

- **Buprenorfina en parche transdérmico.**
- **Buprenorfina comprimidos sublinguales.**
- **Buprenorfina solución inyectable.**

La buprenorfina debe administrarse la misma dosis equianalgesica de la medicación previa.

Durante las siguientes 12 horas a la colocación del primer parche, debe proporcionarse una adecuada medicación de rescate a demanda.

Pacientes con IR no requieren ajuste de dosis.

Buprenorfina-naloxona no tiene indicación para el DCNO.

TAPENTADOL

La ausencia de estudios comparativos directos del tapentadol con otros opioides de referencia y la limitada validez interna y externa de los resultados de

los estudios no permite extraer información suficiente ni concluyente sobre el grado de aportación terapéutica en términos de eficacia y seguridad de tapentadol en el tratamiento del dolor crónico intenso. **Se requieren más estudios antes de recomendar su uso**⁴⁹.

- **Tapentadol comprimidos de liberación rápida** (autorizado, pero aún no disponible).

- **Tapentadol comprimidos de liberación retardada.**

METADONA

Se utiliza en las etapas finales, años después del fracaso de otra terapia con opioides y sólo por médicos con formación específica en riesgos y usos.

Tabla 2. OPIOIDES MAYORES. Presentaciones farmacéuticas y pautas de administración.

Principios activos de elección	Vía de admon.	Presentaciones	Pauta según vía de administración	Observaciones
morfina sulfato	Vía oral	Liberación rápida Comp, y comp. efervescentes: 10, 20 mg. Solución oral: 2, 6 y 20 mg/ml	Dosis inicio: 5-10 mg/4h. Si se precisa, Incrementos de dosis del 25-50 % al día, hasta alcanzar dosis analgésica óptima	Útiles para titular tratamientos y para dosis de rescate Inicio del efecto: 30-60 min IR: no emplear en insuficiencia renal o reducir dosis RA: la aparición de depresión respiratoria es rara con formulaciones orales salvo sobredosificaciones agudas Interacciones: el alcohol, benzodiazepinas y neurolépticos incrementan el efecto sedante
		Liberación retardada Comp: 5, 10, 15, 30,60, 100 y 200 mg	Dosis inicio: 10 mg/12 h	Inicio del efecto: 120-240 min. Duración del efecto: 12 h para formulaciones Indicaciones en IR, RA e interacciones: mirar párrafo superior
morfina hidrocloreuro	Vía sc, im o ev	Sol inyectable: 10 y 20 mg/ml	Dosis Inicio: 5-20 mg/4 h (generalmente 10 mg/4 h)	Útiles cuando no se tolera la vía oral, para titular tratamientos y para dosis de rescate Inicio del efecto SC: 10-20 min. Duración del efecto: 3-6 h Indicaciones, IR, RA e interacciones: ver arriba en el texto
fentanilo	Vía transdérmica	Parche 12,25,50,75 100 microgramos /h	Dosis inicio: 12-25 mcg/h Cambio de parche cada 3 días	Inicio del efecto: 12-24 h IR: precisa reducir dosis únicamente con filtrados muy reducidos. Los parches no deberían cortarse. Colocar de cintura para arriba. Rotar el lugar de aplicación con cada nuevo parche. La exposición al calor aumenta su absorción.
oxidodona	Vía oral	Liberación rápida: Solución oral 10 mg/ml Cápsula oral 5,10,20 mg	Dosis inicio: 5 mg cada 4-6 h Si se precisa, Incrementos del 25-50 % al día, hasta alcanzar dosis óptima	Útiles para titular tratamientos Inicio del efecto: 30 min IR: precisa reducción de dosis al 50%
		Liberación retardada Comp 5,10,15,20,30,40,60,80 mg	Dosis inicio: 5-10 mg/12h	Inicio del efecto: IR: precisa reducción de dosis al 50%
	Vía sc o ev	Sol inyectable 10 mg/ml	Dosis Inicio: 5 mg/4 h	IR: precisa reducción de dosis al 50%
oxidodona-naloxona	Vía oral	Liberación retardada Comp Oxidodona + naloxona 10/5,20/10,40/20, 5/2,5	Misma dosis y pauta de inicio que la oxidodona sola	Beneficio clínico no constatado frente a alternativas consideradas de elección (opiáceos y laxantes de forma profiláctica).
hidromorfona hidrocloreuro	Vía oral	Liberación retardada Comp 4, 8, 16, 24, 32 mg	Dosis inicio: la equivalente del opioide con que se venía tratando, no superando la dosis de 8 mg/24h	IR moderada: empezar con dosis reducidas y supervisar durante los ajustes de dosis
bupremofina	Vía transdérmica	Parche 35, 52,5, 70 microgramos/h	Dosis inicio: 35 microgramos/h Cambio de parche cada 3 días	Inicio del efecto: 12-24 h IR: no precisa ajuste de dosis Los dispositivos transdérmicos no deberían cortarse Se colocan de cintura para arriba Rotar el lugar de aplicación con cada nuevo parche
tapentadol	Vía oral	Liberación rápida* Comp: 50, 75, 100 mg	Dosis de inicio: 50 mg/12 h	IR moderada no precisa ajuste de dosis
		Liberación retardada Comp: 25, 50, 100, 150,200, 250	Dosis de inicio: 50 mg/ 12h	

* Presentación autorizada, pero aún no disponible.

Rotación de opioides

La necesidad de rotación de opioides puede estar justificada en caso de no lograr la analgesia adecuada o que esté limitada por la aparición de efectos secundarios intolerables, no tratables con medicación o medidas no farmacológicas.

El principio de la rotación se basa en la observación de que la respuesta de un paciente puede variar de un opioide a otro opioide, (tanto para la analgesia como para los efectos adversos⁵⁰), por distintas razones: acumulación de metabolitos tóxicos / activos, cambios en la fisiopatología del dolor, diferencias individuales farmacogenéticas (receptores...), interacciones con otras drogas y tolerancia cruzada incompleta.

La efectividad de la rotación de opioides sólo se ha reportado en estudios retrospectivos no controlados e informes de casos⁵¹. Se necesitan ensayos aleatorios para determinar si el cambio de opioides puede mejorar los resultados de tratamiento del dolor, y para evaluar qué fármacos utilizar en la rotación y en qué proporciones de conversión³⁰.

Indicación de rotación de opioides^{52,30}:

- Efectos adversos intolerables durante la titulación adecuada de la dosis (ante hiperalgesia considerar el uso de una estrategia sin opioides⁵³).
- Eficacia analgésica pobre a pesar de ajuste de la dosis.
- Interacciones graves fármaco-fármaco.
- Preferencia o necesidad de una vía de administración diferente.
- Cambio en el estado clínico (posible abuso de drogas, mala absorción) o circunstancias que se benefician de un opiáceo con diferentes propiedades farmacocinéticas.
- Consideraciones económicas o de disponibilidad del fármaco.

Proceso de rotación de opioides:

1. Calcular la dosis total del opioide que recibe en 24 horas (incluyendo rescates).

2. Elegir un nuevo opioide más conveniente según circunstancias del paciente, vía de administración...

3. Calcular la dosis de inicio del nuevo opioide utilizando las tablas equianalgésicas: y dividir la dosis diaria, según la pauta recomendada (en la Tabla 3 se indican las equivalencias equianalgésicas de opioides mayores utilizados en el tratamiento del DCNO).

Consideraciones:

- **Rotación a fentanilo transdérmico:** se mantendrá la dosis según la tabla de conversión. Como el fentanilo transdérmico tarda de 12-24 h en alcanzar unos niveles adecuados, si el paciente recibía un opioide de liberación retardada, se administrará la última dosis en el momento de poner el parche, y si recibía un opioide de liberación rápida se administrarán las tres dosis siguientes tras colocar el primer parche.

- **Si lo que se quiere es sustituir el fentanilo por otro opioide,** tener en cuenta la inercia de los parches, que se siguen liberando durante 24 h después de su retirada.

- **Rotación a opioide distinto de de fentanilo.** Se recomienda disminuir la dosis un 25-50%, ya que los datos proceden de estudios que en ocasiones no incluyen pacientes con comorbilidad, edad avanzada o grado de tolerancia avanzado⁵⁴. La dosis de inicio por tanto, será menor que la dosis equivalente al opioide actual para evitar efectos adversos^{26,30}, facilitar la administración y evitar errores.

Excepciones: si el paciente tiene dolor severo no controlado, contemplar una reducción menor. Por el contrario, si se trata de un paciente mayor o con enfermedad cardiopulmonar severa, insuficiencia renal o hepática, considerar una reducción mayor de dosis del nuevo opioide.

- **La dosis de rescate,** será del 5-15% de la dosis total diaria (morfina de liberación rápida o DEM).

4. **Reevaluar y monitorizar** los efectos del nuevo opioide en las 24-48 horas según la dosis de rescate precisada, redondeando siempre a la baja para evitar efectos adversos³⁰.

Tabla 3. Dosis equianalgésicas de opioides (dosis de rescate en rojo)

TRAMADOL ORAL / 24 h	150 mg	200 mg	300 mg	80 mg	450 mg	600 mg	NO ADMINISTRAR DOSIS SUPERIORES		
TRAMADOL PARENTERAL / 24 h			200 mg		300 mg	400 mg	NO ADMINISTRAR DOSIS SUPERIORES		
MORFINA ORAL / 24 h	10-30 mg 2,5-5	40 mg	60 mg 10		90 mg 15	120 mg 20	180 mg 30	240 mg 40	360 mg
MORFINA SUBCUTÁNEA / 24 h	15 mg 2,5-3		30 mg 5		45 mg 8	60 mg 10	90 mg 15	120 mg 20	180 mg
MORFINA INTRAVENOSA / 24 h	10 mg 2		20 mg 3		30 mg 5	40 mg 7	60 mg 10	80 mg 15	120 mg
FENTANILO PARCHE TRANSDERMICO	12,5 mcg/h		25 mcg/h		37,5 mcg/h	50 mcg/h	75 mcg/h	100 mcg/h	
BUPRENORFINA SUBLINGUAL / 24 h			0,8 mg		1,2 mg	1,6 mg		3,2 mg	
BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA			35 mcg/h		52,5 mcg/h	70 mcg/h	105 mcg/h	140 mcg/h	
OXICODONA ORAL / 24 h	10-15 mg 1,5-3	20 mg	20-40 mg 5	40 mg	45 mg 8	60 mg 10	80-100 mg 15	120-135 mg 20	
HIDROMORFONA ORAL / 24 h	4 mg		8 mg		12 mg	16 mg	24 mg	32 mg	40 mg
TAPENTADOL RETARD ORAL / 24 h		100 mg		200 mg		300 mg			

Retirada de opioides

La duración óptima del tratamiento no está establecida. Los datos de efectividad son limitados más allá de tres a seis meses³². La prescripción prolongada de opioides en el DCNO para el tratamiento del dolor crónico, más de 16 semanas si DC nociceptivo, o de 12 semanas para el DC neuropático, tiene cuestionables beneficios para los pacientes, y presenta riesgos sustanciales para la salud pública⁵⁵.

La retirada del tratamiento con opioides se realizará cuando:

- El alivio del dolor sea escaso.
- Los incrementos de dosis no se traduzcan en aumento del alivio.
- Se alcance una dosis máxima preestablecida y no sea eficaz. DEM superiores a 200 mg en el DCNO⁵⁶, se asocian con un mayor riesgo de sobredosis⁵⁷, precisan de seguimiento estrecho y considerar la necesidad de interconsulta a Unidad del dolor^{35,36,58}.
- Los efectos adversos sean importantes.

Los seguimientos y reevaluaciones periódicas permiten la reducción o cierre de opioides en aquellos pacientes que no están recibiendo un beneficio claro o tienen prácticas que aumentan el riesgo de sobredosis (p. ej. consumo de alcohol, benzodiazepinas, mala adherencia)⁵⁹.

Esta retirada debe ser individualizada y lenta, para minimizar los síntomas de abstinencia, teniendo en cuenta la dosis utilizada, del tiempo de duración del tratamiento y la respuesta clínica durante la retirada (reaparición del dolor o privación). Se recomienda retirar aproximadamente el 10% de la dosis diaria cada semana. Pero los casos en que se estén utilizando dosis muy altas de morfina o DEM de 200 mg/día, la reducción inicial puede ser rápida, del 25-50% cada pocos días, y cuando las dosis diarias sean de unos 80 mg/día, se pasará a la pauta de reducción anterior. En caso necesario se administrarán las dosis de rescate necesarias para evitar los síntomas de privación³⁰.

Manejo de los efectos secundarios relacionados con el uso de los opioides

Los efectos secundarios (ES) son similares y frecuentes en todos los opioides mayores. Se presentarán en distinta medida según el paciente presente determinados condicionantes o problemas asociados. Es preciso informar a los pacientes de que pueden presentarlos, y qué consulten en caso de molestias. Los más frecuentes o de más difícil control, según su duración⁶⁰:

ES inmediatos. Se presentan al inicio del tratamiento y normalmente se resuelven con o sin tratamiento específico en 5 ó 6 días.

- **Náuseas/vómitos:** valorar indicar de forma profiláctica durante 3-5 días antieméticos procinéticos (metoclopramida o domperidona).
- **Boca Seca:** humidificarla cada 2-4 horas con pequeños sorbos de líquido.
- **Somnolencia:** más problemática en conductores, o personas que realizan actividades de riesgo. Si el paciente está en tratamiento con psicotropeo, valorar reducirlo o interrumpirlo.
- **Astenia:** en la mayoría de los enfermos desaparecerá después de unos días.
- **Dificultad en la concentración, obnubilación, síndrome confusional agudo, alucinaciones, mioclonías:** más frecuentes en personas con edad avanzada, insuficiencia renal o hepática, trastornos cognitivos previos, tratamientos prolongados o altas dosis de opioides y/o utilización de neuroleptico.
- **Prurito:** aparece a veces y suelen ceder con antihistaminicos por vía oral.
- **Otros:** inestabilidad y vértigo (más frecuente en ancianos), sudoración...

La sobredosificación aguda con opiáceos puede manifestarse como depresión respiratoria, somnolencia, estupor, coma, pupilas mióticas, rhabdomiólisis que progresa a fallo renal, flacidez del músculo esquelético, bradicardia, hipotensión y muerte. Se debe mantener respiración asistida si fuese necesario. **El tratamiento de sobredosificación** por morfina se realiza con la administración de 0,8 mg de naloxona endovenosa, cada 2-3 minutos o mediante infusión de 2 mg en 500 ml de solución fisiológica salina, hasta la reversión de síntomas. Deben utilizarse otras medidas de soporte si se consideran necesarias.

ES constantes. En algunas ocasiones alguno de los E.S. anteriores persiste a pesar de indicar las medidas adecuadas. Los ES más prevalentes son:

• **Estreñimiento inducido por opioides (EIO)** por enlentecimiento del tránsito intestinal⁶¹. En la actualidad no hay una definición estandarizada de EIO que permita que los ensayos clínicos que comparan diferentes medidas terapéuticas tengan una validez interna y externa razonable. A falta de una definición de EIO, podrían servir de referencia los criterios de estreñimiento funcional Roma III⁶², con un enfoque anticipatorio preventivo, considerando una semana en lugar de tres semanas el criterio de duración:

- Adecuación del consumo de líquidos, fibra y de medicamentos que causen estreñimiento. Si aún así se mantiene durante una semana más el 25% de las deposiciones con dos o más de los siguientes síntomas⁶²: [esfuerzo defecatorio; heces duras o caprinas; sensación de evacuación incompleta; sensación de obstrucción anorrectal; necesidad de maniobras manuales para facilitar la defecación; menos de tres deposiciones por semana], sumar otras medidas⁶³.
- Un agente osmótico oral, como lactulosa 15-30 ml/24 h (dosis única o repartida), con ajuste gradual para hacer 1 deposición/d. No utilizar osmóticos salinos (sales de magnesio).
- Si se consiguen heces blandas pero su tránsito o expulsión continúa siendo dificultoso, se puede añadir un laxante estimulante tipo senósido: picosulfato 1-3 comp. de 7,5mg/24 h o bisacodilo 1-2 comp. de 5 mg/24h, antes de acostarse.
- Si persiste sensación de evacuación incompleta, tras descartar impactación fecal se puede añadir un laxante emoliente (parafina) y utilizar supositorios o enemas, de forma puntual.
- En el EIO con tránsito colónico enlentecido los agentes formadores de bolo (plantago ovata, salvado de trigo, metilcelulosa) pueden empeorar la sintomatología.
- Si persiste una respuesta inadecuada a los laxantes, se pueden pautar fármacos antagonistas de los receptores opioides mu de acción periférica (metilnaltrexona, naloxegol), que precisan la suspensión previa de los laxantes, y pueden originar síndrome de abstinencia a opioides.




• **Tolerancia y dependencia física.** Aparece casi inevitablemente tras la administración repetida de cualquier opioide. La tolerancia a los efectos analgésicos y eufóricos de opioides se desarrolla en días o pocas semanas, dependiendo del opioide y su forma farmacéutica, conduciendo a requerir dosis cada vez más altas a fin de mantener el nivel inicial de analgesia hasta 10 veces la dosis original, sobre todo en pacientes más jóvenes⁶⁴. Como la tolerancia a la depresión respiratoria se desarrolla más lentamente, estos aumentos de dosis por el médico o el paciente incrementan el riesgo de sobredosis, sobre todo para dosis mayores de 100 DEM⁶⁵.

• **Adicción.** Se desarrolla más lentamente, por lo general sólo después de meses de exposición, se suele cronificar, no remite simplemente con la interrupción de opioides y tiene un alto riesgo de recaída durante años sin un tratamiento adecuado. Se produce en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos, con propensión modulada genéticamente.

• **Hiperalgnesia** inducida por opioides. El uso continuado de opioides a dosis altas origina en algunos pacientes una disminución del umbral algésico, llegando a presentar dolor ante estímulos de escasa

intensidad. Por ello se debe investigar la posibilidad de hiperalgesia antes de añadir dosis de rescate o recalcular el tratamiento basal. Mejoran reduciendo la dosis de opioides y valorando su retirada²⁹. Tener en cuenta las interacciones de los opioides con otros medicamentos (benzodicepinas, neurolépticos) y con el alcohol, pues incrementan el efecto sedante.

Tabla 4. Tratamiento del dolor crónico no oncológico con opioides mayores

VALORACIÓN DEL PACIENTE 	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo de dolor (nociceptivo o neuropático). - Intensidad del dolor. - Funcionalidad del paciente. - Comorbilidades. - Tratamientos previos. - Evaluación del riesgo sobre abuso de sustancias (Tabla 1).
<p>¿El paciente con DCNO no responde a otras alternativas terapéuticas analgésicas de elección (medidas fisioterapéuticas, paracetamol, AINES, opioides menores solos o en combinación con los anteriores, ni a dosis altas)? Considerar tratamiento con opioides mayores y retirada de opioides menores</p>	
TRATAMIENTO CON OPIOIDES 	<p>SELECCIÓN DEL OPIOIDE Según tolerancia y/o efectos adversos. Si tolera bien la vía oral, de elección morfina VO.</p> <p>PAUTA Pacientes sin tratamiento previo con opioides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase de titulación de dosis: con morfina de liberación rápida, vía oral. Pauta: 5-10 mg/ 4 h., incrementando la dosis diaria en un 25-50% diario, hasta conseguir una analgesia aceptable (Tabla 2) y mantenida durante 2-3 días. - Fase de mantenimiento: superada la fase anterior, pasar la dosis diaria requerida a formulaciones de morfina de liberación retardada, pautada cada 12 h (excepto hidromorfona). Si aparecen crisis de dolor, utilizar morfina de liberación rápida a dosis de rescate 15% de la dosis diaria. Si se requieren más de 3 rescates, volver a calcular la dosis basal. <p>Pacientes ya en tratamiento con opioides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retirada del opioide menor y sustitución por el opioide mayor a dosis equivalentes. - La medicación de rescate igual que en el caso anterior.
REVISIONES 	<ul style="list-style-type: none"> - Revisiones diarias durante 7 días en fase de titulación: objetivo disminuir un 30% el dolor y mejorar la funcionalidad del paciente. - Revisiones cada 3-6 meses en fase de mantenimiento (antes en pacientes con comorbilidades, riesgo de abuso de sustancias...).
RETIRADA	<p>Retirada progresiva 10% semanal del opioide:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En dolor nociceptivo valorar retirada si resolución del proceso o a las 16 semanas de tratamiento. - En dolor neuropático valorar retirada si resolución del proceso o a las 12 semanas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drug Abuse Warning Network (DAWN) findings on drug-related emergency department visits. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality; 2013.
2. Centers for Disease Control and Prevention CDC National Center for Health Statistics. United States, 2015. Centers for Disease Control and Prevention CDC
3. CDC. Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers—United States, 1999–2008. MMWR 2011;60:1487–92.
4. Dowell D, Haegerich, T.M; Chou R., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). March 18, 2016. Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain United States, 2016. Vol. 65. No. 1. US Department of Health and Human Services.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Programas y Proyectos. Manejo del abuso de sustancias. Información sobre la sobredosis de opioides. 2014. http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/
6. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
7. Infarma vol. 7 núm. 4. "Opioides mayores en dolor irruptivo ¿uso o abuso?".
8. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. CMAJ. 2006;174(11):1589-94.
9. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R et al. Opioids in the Management of Chronic Non-Cancer Pain: An Update of American Society of the Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. Pain Physician. 2008;11:S5-S62.
10. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. J Pain Symptom Manage. 2002;23(3):239-55.
11. BOLCAN vol 2, núm 4. Dolor crónico no oncológico (1ª parte). Acceso online.
12. Furlan A, Chaparro LE, Irvin E, Mailis-Gagnon A. A comparison between enriched and non-enriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. Pain Res Manag 2011;16:337–51.
13. American Academy of Pain Medicine Opioids Guidelines Panel. Guideline for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: evidence review. Chicago, IL: American Pain Society; 2009. <http://americanpainsociety.org/uploads/education/>
14. Chou R 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. Annals of Internal Medicine • Vol. 162 No. 4 • 17 February 2015.
15. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, Fiellin DA Systematic Review of Opioid Use in Chronic Pain: A Review of the Literature.

matic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):116.

16. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2015; 90:532.
17. Reuben DB, Alvanzo AA, Ashikaga T, Bogat GA, Callahan CM, Ruffing V, Steffens DC National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: the role of opioids in the treatment of chronic pain. *Ann Intern Med.* 2015;162(4):295.
18. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. En: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd: 2013. CD006146. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006146.pub2/abstract>.
19. BOLCAN vol 3, núm 1. Dolor crónico no oncológico (2ª parte). Acceso online.
20. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, Lee J, Constantino MJ, Fireman B, Kraemer HC, Dea R, Robinson R, Hayward C. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med.* 2006;68(2):262.
21. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009; 339:b3002.
22. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015; 350:h444.
23. Kroenke K, Krebs EE, Wu J, et al. Telecare collaborative management of chronic pain in primary care: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312:240.
24. Dobscha SK, Corson K, Perrin NA, et al. Collaborative care for chronic pain in primary care: a cluster randomized trial. *JAMA* 2009; 301:1242.
25. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011; 377:2226.
26. Webster LR. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: Preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Medicine.* 2005;6(6):432-442.
27. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* 2001;94(2):149.
28. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain.* 2004;112(3):372-80.
29. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A: National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician.* 2011;57(11):1257-66, e407-18.
30. Rosenquist E, Aronson M. Overview of the treatment of chronic non-cancer pain: UpToDate: agosto 2016. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-non-cancer-pain>.
31. Fairbank JC, Davis JB, Mbaot JC, O'Brien JP. The Oswestry low back pain questionnaire. *Physiotherapy.* 1980; 66: 271-3.
32. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2—guidance. *Pain Physician.* 2012;15 (3Suppl):S67-116.
33. Guía salud. Cuidados paliativos. http://www.guiasalud.es/egpc/cuidadospaliativos/completa/documentos/anexos/Anexo7_Dosificacion.pdf
34. 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(2):85-92.
35. Berland D, Rodgers P. Rational Use of Opioids for Management of Chronic Nonterminal Pain - American Family Physician. 2012. Vol. 100, N° 11, p. 17. <http://www.aafp.org/afp/2012/0801/p252.html>.
36. Berland D, Rodgers P. Managing Chronic Non-Terminal Pain in Adults, Including Prescribing Controlled Substances. *Univ of Michigan Health System;* 2012. www.med.umich.edu/1info/FHP/practicguides/pain/pain.pdf
37. Clark A J et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1419-30. (In: Proquest Health & Medical Complete®).
38. Van Seventer R. Et al. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Current Medical Research and Opinion.* Vol 19, N° 6, 2003, 457-469.
39. Chen LH, Hedegaard H; Warner M. Drug poisoning deaths involving opioid analgesics: United States, 1999-2011: NCHS Data Brief, 166. National Center for Health Statistics. Sep 2014.
40. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Fichas técnicas de fentanilo.
41. Portenoy RK, MehtaZ, Ahmed E. Cancer pain management with opioids: optimizing analgesia. *UpToDate*2013.
42. Rischitelli DG, Karbowicz SH. Safety and efficacy of controlled-release oxycodone a systematic literature review. *Pharmacotherapy* 2002; 22(7): 898-904.
43. Schmidt-Hansen M, Bennett M, Arnold S, Bromham N, Hilgart J. Oxycodona para el dolor por cáncer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015 Issue 2. Art. No.: CD003870. DOI: 10.1002/14651858.CD003870.
44. Gaskell H, Moore R, Derry S, Stannard C. Oxycodona para el dolor neuropático y la fibromialgia en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 6. Art. No.: CD010692. DOI: 10.1002/14651858.CD010692.
45. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN 2012. no.136.
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de oxycodona de liberación retardada
47. Osakidetza. CEVIME. Oxycodona /naloxona. Nuevo medicamento a examen 2012. N° 190. Acceso online.
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas de buprenorfina parches. <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?prActiv1=BUPRENORFINA>.
49. Ficha de evaluación terapéutica 2012. N° 6. Tapentadol (Palexia®) en el dolor crónico intenso http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/719040C1-6A87-4B9D-941C-8629FBD90598/229574/FET_2012_6.pdf
50. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18:S3.
51. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004847.
52. Fine PG, Portenoy RK, Ad Hoc Expert Panel on Evidence Review and Guidelines for Opioid Rotation. Establishing "best practices" for opioid rotation: conclusions of an expert panel. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:418.
53. Induru RR, Davis MP. Buprenorphine for neuropathic pain--targeting hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:470.
54. Knotkova H, Fine PG, Portenoy RK. Opioid rotation: the science and the limitations of the equianalgesic dose table. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38:426.
55. Chou R, Deyo R, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik JG, et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
56. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. *Arch Intern Med.* 11 de abril de 2011;171(7):686-91. <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=227064>.
57. Bohnert AB, Valenstein M, Bair MJ, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*;305(13):1315-21. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.370>.
58. AMDG - Interagency Guidelines. Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain -2015. <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/2015AMDGOpoidGuideline.pdf>.
59. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misperceptions and Mitigation Strategies. *New England Journal of Medicine.* 2016;374(13):1253-63. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMr1507771>.
60. Efectos Secundarios De La Morfina Y Otros Opioides [Internet]. <http://www.biocancer.com/journal/987/216-efectos-secundarios-de-la-morfina-y-otros-opioides>.
61. Nelson AD, Camilleri M. Chronic opioid induced constipation in patients with nonmalignant pain: challenges and opportunities. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* [Internet]. 1 de julio de 2015 ;8(4):206-20. <http://tag.sagepub.com/content/8/4/206>.
62. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2006;130: 1480-91.
63. Australian Veterans' Medicines Advice and Therapeutics Education Services. Therapeutic Brief 27 Opioid-induced constipation, a preventable problem. June 2011.
64. Buntin-Mushock C, Phillip L, Moriyama K, Palmer PP. Age-Dependent Opioid Escalation in Chronic Pain Patients. *Anesthesia & Analgesia.* Junio de 2005;100(6):1740-5. <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTL:landingpage&an=0000539-200506000-00035>.
65. Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, et al. De facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain* 2008; 24: 521-7.
66. Mistry CJ, Bawor M, Desai D, Marsh DC, Samaan Z. Genetics of Opioid Dependence: A Review of the Genetic Contribution to Opioid Dependence. *Curr Psychiatry Rev.* 2014;10(2):156-67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155832/>.

Autores: José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia); Erika Montes Gómez (Médico de Familia); Francisco Javier Robaina Padrón (Jefe de la Unidad del Dolor Crónico no neoplásico y Neurocirugía Funcional del Hospital Universitario Doctor Negrin) y Ángela Martín Morales (Farmacéutica).

Comité Editorial:

Presidenta	Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación)
Vocales	Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica) Nuria Bañón Morón (Farmacéutica) José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia) Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica) Elena López Muñoz (Farmacéutica) Ángela Martín Morales (Farmacéutica)
Coordinadora	Erika Montes Gómez (Medico de Familia)

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD
ISSN: 1889-0938. Depósito Legal: GC 1102-2008

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

