

Efectos secundarios de los opioides

F.M. FRANCISCO HERNÁNDEZ

RESUMEN

Los opioides se conocen y utilizan desde la antigüedad. En las últimas décadas del siglo XX se ha conseguido su uso de manera reglada en el dolor agudo y en el dolor oncológico. El uso de los opioides en el dolor musculoesquelético (ME) es motivo de controversia por las implicaciones médicas, legales y económicas que conlleva. Los opioides tienen efectos farmacológicos, a través de los receptores opioides, en casi todos los órganos y funciones del cuerpo humano. Algunos de estos efectos son beneficiosos, como su efecto analgésico, pero otros no. Los blancos más importantes son el SNC y el aparato gastrointestinal. Los acontecimientos adversos (AA) de los opioides menores y mayores son generalmente transitorios, de intensidad leve a moderada, y suelen aparecer al inicio del tratamiento, excepto el estreñimiento, las alteraciones de la libido y la miosis que no suelen presentar tolerancia. La frecuencia de abandonos del tratamiento con opioides por AA es de aproximadamente el 30%. Los AA observados con más frecuencia en las enfermedades ME son náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia y sedación. Estos AA requieren, en muchas ocasiones, sobre todo al inicio, la instauración de un tratamiento profiláctico y precauciones al realizar aquellas actividades que supongan un riesgo físico. La incidencia de síndrome de abstinencia es del 3%, aunque ciertos síntomas

Sección de Reumatología
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Unidad de Reumatología Intervencionista
Las Palmas de Gran Canaria

ABSTRACT

Opioids have been known and used since ancient times. In the last few decades of the 20th century they have undergone controlled use in the treatment of acute and oncological pain. The use of opioids in musculoskeletal pain (MS) is open to controversy because of the medical, legal and economic implications it involves. Opioids have their pharmacological effects through opioid receptors in almost all the organs and functions of the human body. Some of these effects are beneficial, such as their analgesic effect, but others are not. The main targets are the CNS and the gastrointestinal tract. The adverse events (AE) of minor and major opioids are generally transitory, of mild to moderate intensity, and usually appear at the beginning of treatment, except constipation, libido disorders and miosis which do not usually present tolerance. The frequency of withdrawals from treatment with opioids because of AE is approximately 30%. The AE observed with most frequency in MS diseases are nausea, vomiting, constipation, dizziness, drowsiness and sedation. These AE require, on many occasions, and especially at the beginning, instauration of prophylactic treatment and precautions when performing activities that involve physical risk. The incidence of withdrawal symptoms is 3%, although certain isolated symptoms may be observed in up to 40% of patients. The incidence of addiction in musculoskeletal diseases is 1%. Other

Dirección para correspondencia:

Félix M. Francisco Hernández
Sección de Reumatología
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
Unidad de Reumatología Intervencionista
Barranco de la Ballena s/n
35020 Las Palmas de Gran Canaria
E-mail: ffraser@gobiernodecanarias.org

aislados se llegan a observar hasta en el 40% de los pacientes. La incidencia de adicción en las enfermedades musculoesqueléticas es del 1%. Otros AA son muy infrecuentes, como la bradipnea (0,5%), insuficiencia suprarrenal (0,4%), retención urinaria, sudoración, cefaleas o prurito. La frecuencia de abandonos y AA se pueden aminorar con un aumento o una suspensión lenta de la medicación.

Por tanto, los opioides son fármacos seguros y deberán usarse en aquellos pacientes que con los analgésicos no opioides no se controla el dolor, aparecen efectos secundarios o con opioides el riesgo de toxicidad es menor.

Palabras clave: Opioides. Opiáceos. Tramadol. Codeína. Fentanilo. Buprenorfina. Morfina. Oxycodona. Enfermedades musculoesqueléticas. Dolor musculoesquelético. Enfermedades reumáticas. Acontecimientos adversos. Efectos secundarios. Efectos adversos. Adicción. Tolerancia. Dependencia. Depresión respiratoria.

AE are very infrequent, such as bradypnea (0.5%), suprarenal insufficiency (0.4%), urinary retention, diaphoresis, headaches or pruritus. The frequency of withdrawals and AE can be reduced with a slow increase or suspension of the medication.

Therefore, opioids are safe medicinal products and should be used in patients whose pain is not controlled with non-opioid analgesics, those with side effects or when there is a lower risk of toxicity with opioids. (DOLOR. 2008;23:100-15)

Corresponding author: Félix M. Francisco Hernández,
ffraher@gobiernodecanarias.org

Key words: Opioids. Opiates. Tramadol. Codeine. Fentanyl. Buprenorphine. Morphine. Oxycodone. Musculoskeletal diseases. Musculoskeletal pain. Rheumatic diseases. Adverse events. Adverse reactions. Undesirable effects. Addiction. Tolerance. Dependence. Respiratory depression.

INTRODUCCIÓN

El término opiáceo y opioide se usa indistintamente, pero en sentido estricto opiáceo se refiere específicamente a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio (*Papaver somniferum*) y, por extensión, a los productos derivados de la morfina, mientras que opioide hace referencia a cualquier sustancia endógena o exógena que actúe sobre los receptores opioides.

Los opioides se conocen y utilizan desde la antigüedad. Se han encontrado semillas de opio en los yacimientos neolíticos; se conocen referencias de su uso por los sumerios en Mesopotamia (3.400 a.C.), y en papiros egipcios se refieren sus propiedades terapéuticas. Los árabes la llevaron a Oriente y China, en donde la usaron para la disentería. En la Edad Media se utilizaba el láudano como analgésico. En 1803, Friedrich Wilhelm Serturmer aisló los alcaloides y le dio el nombre de morfina en honor al dios griego Morfeo, dios del sueño, y en 1925 fue cuando Gullard y Robison describieron la estructura química de la misma.

Durante el siglo XIX, los opioides se utilizaron ampliamente en el tratamiento de la dismenorrea, la tos, la diarrea, el asma, los cólicos, etc., y se adquirían libremente en las farmacias. Debido al mal uso y a la falta terapéutica adecuada de estos fármacos, surgen casos de abuso y de uso ilegal que llevan al control del empleo de los narcóticos por parte de las autoridades a finales del siglo XIX en los EE.UU. Por otra parte, con la publicación en EE.UU. de dos estudios, uno en 1925 y otro en 1954, donde se afirmaba que entre el 9 y el 27% de los adictos a opiáceos había desarrollado esta dependencia después de haberlos usado como tratamiento para el dolor. La repercusión y la influencia de estos trabajos fue enorme, y todavía es posible utilizarlos como referencia a la hora de comprender los temores existentes hacia la utilización de los analgésicos opioides potentes en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. El riguroso control en la prescripción de los opioides, su mal uso previo y el temor a la adicción acarrearán una reducción drástica en su prescripción aun en casos de clara indicación, desencadenando como consecuencia un mal control del dolor y una opiofobia, que actualmente persiste, tanto por parte de los pacientes como en parte del

personal sanitario. Sin embargo, en otros trabajos más recientes se demuestra que la incidencia de adicción en aquellos pacientes que están en tratamiento con opioides es del orden del 4/12.000, siempre que se utilicen en pacientes con dolor intenso y que éste no haya respondido adecuadamente a los tratamientos convencionales¹.

Solamente en las últimas décadas del siglo XX se ha conseguido su uso de manera reglada en el dolor agudo y en el dolor oncológico. A raíz de la creación de la escalera analgésica de la OMS, en los años 80, se establece claramente a los opioides como los fármacos de elección en el dolor oncológico grave que no responde a fármacos menos potentes (AINE, analgésicos y opioides menores), y más recientemente se han elaborado consensos y guías de uso de opioides en el dolor crónico no oncológico.

El uso de los opioides en el dolor crónico no oncológico es motivo de controversia por las implicaciones médicas, legales y económicas que conlleva. Se ha realizado una revisión exhaustiva del tema para poder definir y aclarar los puntos conflictivos, y así poder ofrecer unas recomendaciones para la práctica clínica.

Los opioides tienen efectos farmacológicos en casi todos los órganos y funciones del cuerpo humano. Algunos de estos efectos son beneficiosos, pero otros no. Los blancos más importantes son el SNC y el aparato gastrointestinal, aunque también son afectados directamente el sistema cardiovascular, pulmonar, genitourinario e inmunitario. Los acontecimientos adversos (AA) de los opioides menores y mayores son generalmente transitorios, de intensidad leve a moderada, y suelen aparecer al inicio del tratamiento, excepto el estreñimiento y la miosis, que no suelen presentar tolerancia. La frecuencia de abandonos del tratamiento con opioides por AA es de aproximadamente el 30%.

MECANISMO DE ACCIÓN. RECEPTORES OPIOIDES

Los efectos antinociceptivos de estos fármacos están mediados a través de los receptores opioides. Se conocen varios tipos de receptores, cada uno con funciones y afinidades por fármacos más o menos diferentes. Se han identificado cinco tipos de receptores: *mu* (μ), *delta* (δ), *kappa* (κ), *sigma* (σ) y épsilon (ϵ) (Tabla 1). En el SNC se distribuyen desde la corteza cerebral, el sistema límbico, el hipotálamo, el

Tabla 1. Propiedades de los receptores de los opioides

μ	
– $\mu 1$	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia supraespinal • Bradicardia • Sedación • Miosis • Náuseas, vómitos • Estreñimiento • Retención urinaria • Prurito • Tolerancia
– $\mu 2$	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión respiratoria • Euforia • Tolerancia • Dependencia física
δ	
–	Analgesia espinal
–	Depresión respiratoria
κ	
–	Analgesia espinal
–	Disforia
–	Diuresis
–	Sedación
σ	
–	Disforia, <i>delirium</i>
–	Alucinaciones
–	Taquicardia, hipertensión

tálamo, la región bulboprotuberancial, las áreas extrapiramidales y la sustancia gelatinosa, hasta las neuronas simpáticas preganglionares. En el SNP se encuentran localizados en el plexo mioentérico y submucoso, la vejiga urinaria y los conductos deferentes. También se han hallado receptores en las terminaciones de los nervios periféricos, que son al parecer los responsables de procesar el dolor en el área de inflamación.

Los receptores μ son los más numerosos y median los efectos clásicos de la morfina; se han descrito dos subtipos: los $\mu 1$ producen analgesia a nivel espinal y supraespinal, sedación, miosis, náuseas y vómitos, estreñimiento, retención urinaria, prurito, tolerancia; y los $\mu 2$ se asocian a la depresión respiratoria y al desarrollo de tolerancia y dependencia física. Los receptores κ ($\kappa 1$ a $\kappa 4$) intervienen en la analgesia espinal, miosis, disforia y sedación. Los receptores δ ($\delta 1$ y $\delta 2$) posiblemente median la analgesia espinal, la disforia y la depresión respiratoria, muestran muy poca o ninguna tolerancia cruzada con los agonistas μ y, cuando están parcialmente activados por una dosis subanalgésica de agonistas δ , potencian en grado importante la

analgésica con morfina. Los receptores σ intervienen en la disforia, alucinaciones y la estimulación de los centros respiratorios y vasomotor.

EFFECTOS DE LOS OPIOIDES SOBRE DISTINTOS ÓRGANOS Y SISTEMAS (Tabla 2)

Sobre el sistema nervioso central

Efecto analgésico

Efecto analgésico sin alteración de otros sistemas sensoriales como el oído, el tacto y la visión. Actúan de manera dependiente de la dosis y, en general, pueden controlar todas las intensidades del dolor con dosis crecientes. Las principales desventajas son los efectos colaterales, que aumentan proporcionalmente con la dosis.

Los opioides inducen analgesia a distintos niveles del SNC y en la periferia.

- Acción a nivel supraespinal:
 - Activación de las vías inhibitorias descendentes en los ganglios basales, que modula los impulsos nociceptivos periféricos a nivel de la médula espinal.
 - Inhibición de la activación neuronal (tálamo y sistema límbico). En el sistema límbico, los opioides modifican la respuesta emocional al dolor y lo hacen más soportable (se sigue percibiendo el dolor, pero ya no se siente como desagradable o amenazador).
- Acción a nivel espinal:
 - Inhibición de la transmisión nociceptiva a nivel de las fibras aferentes sensoriales en la médula espinal, uniéndose a receptores pre y postsinápticos.
- A nivel periférico:
 - Unión a los receptores opioides expresados en los tejidos inflamados.

Alteraciones del humor y euforia-disforia

Causan alteraciones del humor y euforia-disforia. El mecanismo de acción no está claro, aunque parecen implicados tanto los sistemas dopaminérgicos como los no dopaminérgicos.

La euforia inducida por los opioides se atribuye a la activación de los receptores μ y, muy posiblemente, de

Tabla 2. Efectos de los opioides sobre distintos órganos y sistemas

Sobre el sistema nervioso central

- Efecto analgésico
- Alteraciones del humor y euforia-disforia
- Sedación, desorientación e intranquilidad
- Náuseas y vómitos
- Disminución de la temperatura corporal y diaforesis
- Depresión respiratoria
- Actividad antitusígena
- Miosis
- Nistagmo o movimientos oculares inespecíficos
- Prurito
- Acción neuroendocrina
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Aumento de los niveles de prolactina
 - Descensos de las hormonas LH, FSH y testosterona
 - Síndromes de secreción inadecuada de ADH
- Rigidez de la pared torácica
- Convulsiones de varios tipos, movimientos tónico-clónicos o mioclonos

Sobre el sistema cardiovascular

- Hipotensión
- Vasodilatación venosa y arterial
- Bradicardia
- Aumento de la presión intracraneal

Sobre el sistema respiratorio

- Broncoconstricción
- Edema pulmonar

Sobre el tracto gastrointestinal

- Estreñimiento
- Retraso en el vaciamiento gástrico
- Disminución de la digestión de los alimentos, secreción biliar y pancreática
- Retraso en el tránsito intestinal
- Síndrome de colon opioide
- Aumentan la presión en la vía biliar y el tono del esfínter de Oddi

Sobre la piel

- Rubor y prurito
- Recurrencia del herpes simple

Sobre el sistema genitourinario

- Retención urinaria
- Sensación imperiosa de orinar

Sobre el útero

- Prolongan el trabajo del parto
- Síndrome de abstinencia en el recién nacido

Sobre el sistema inmunitario

Tolerancia

Dependencia física (síndrome de abstinencia)

Dependencia psicológica (adicción)

Hiperalgia inducida por opioides

los δ . La producción de disforia se atribuye a los receptores σ y κ o a un equilibrio entre los receptores μ y κ , pero esto todavía está por comprobar. Sin embargo, rara vez se produce euforia en presencia de dolor.

Sedación

En los primeros días del tratamiento se desarrollan sedación excesiva, somnolencia, confusión, vértigo e inseguridad al caminar, pero estos efectos tienden a desaparecer en los 3-5 días posteriores. Está relacionado con la acción de los opioides en la formación reticular. Los opioides hidrofílicos como la morfina producen menor sedación que los lipofílicos como el fentanilo.

La sedación persistente y la somnolencia se aminoran, ya sea al reducir la dosis del opioide y aumentar la frecuencia de administración para garantizar una analgesia mantenida, ya sea con el uso concomitante de anfetaminas para casos de tratamientos relativamente cortos y en pacientes con cáncer terminal o con estados no cancerosos de dolor crónico.

Se debe dejar de conducir o realizar actividades de riesgo mientras se mantenga el efecto sedante, que ocurre cuando se inicia el tratamiento con opioides potentes o con los aumentos de dosis.

Puede aparecer desorientación e intranquilidad, sobre todo en individuos sin dolor.

Náuseas y vómitos

Provocan náuseas y vómitos por estimulación directa de la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ) del suelo del cuarto ventrículo, rico en receptores de dopamina y serotonina. Los vómitos también se producen por un aumento de la sensibilidad vestibular (VIII par). Por este motivo, los pacientes ambulatorios experimentan con mayor frecuencia náuseas y vómitos.

El tratamiento debe ir dirigido a detectar medicamentos con capacidad emetizante, valorar si el paciente presenta estreñimiento, obstrucción intestinal o está en un ambiente con olores desagradables. Hay que descartar alteraciones sistémicas como sepsis, hipercalcemia, uremia y metástasis cerebrales entre otras.

Algunos autores recomiendan el uso de antieméticos en forma profiláctica. Los antieméticos actúan sobre algunos de los receptores situados en el centro del vómito, la ZGQ, el núcleo vestibular, la corteza cerebral y el tracto gastrointestinal, pero ninguno actúa

con la suficiente potencia en todas estas zonas, a pesar de que el mismo estímulo sí puede afectar diferentes áreas al mismo tiempo.

Los antieméticos, de acuerdo a su mecanismo de acción principal, se dividen en:

– Antieméticos anticolinérgicos

Su principal representante es el butilbromuro de hioscina, que actúa sobre los receptores de la acetilcolina al igual que la atropina. Produce efecto antiespasmódico sobre el tracto gastrointestinal y genitourinario. Está indicado en casos de vómito secundario, con obstrucción intestinal y de vómito secundario con síndrome vertiginoso. El principal problema asociado con estos agentes es el alto costo y la falta de evidencia de su efectividad en el manejo de la emesis y la náusea crónica. Sus AA están relacionados con su efecto atropínico: visión borrosa, sequedad de la boca, sedación, estreñimiento y retención urinaria.

La escopolamina transdérmica se aplica en la piel del área postauricular para prevenir las náuseas y los vómitos. La dosis utilizada es de aproximadamente 1 mg cada tres días.

– Antieméticos antiserotoninérgicos (5-HT₃)

El ondasetrón presenta una biodisponibilidad oral del 50-75% y su vida media es de 5,5 horas, aunque no existe correlación entre los niveles plasmáticos y su efecto clínico. Disminuye la motilidad del colon y puede producir cefalea leve y diarrea. Acelera el vaciamiento gástrico. Se utiliza a dosis de 8-32 mg/día por vía oral o endovenosa.

El tropisetrón tiene una alta biodisponibilidad por vía oral. Su vida media es de 11 horas. Se utiliza una dosis única diaria de 2-5 mg oral o endovenosa.

– Antieméticos antagonistas dopaminérgicos

Sus principales representantes son las fenotiacinas y las butirofenonas. Actúan sobre la ZGQ.

Las fenotiacinas tienen efecto neuroléptico y actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos D₂ en la ZGQ. Los más usados son la proclorperacina y clorpromacina en dosis inferiores a las utilizadas como antipsicóticos. Sus efectos indeseables son las reacciones extrapiramidales, sedación e hipotensión.

Las butirofenonas también son neurolépticos e incluyen el haloperidol y el droperidol. El halo-

peridol alcanza su concentración máxima entre las 4 y 6 horas, y su vida media es de 15 a 24 horas, por lo que se puede administrar una vez al día. Tiene efecto sobre la zona vestibular y ZGQ. Sus efectos indeseables son las reacciones extrapiramidales, sedación e hipotensión. La dosis empleada es 1-5 mg cada 12-24 horas en comprimidos, solución oral o por vía parenteral.

– **Metoclopramida**

Es una benzamida que tiene un efecto periférico al estimular la acción de la acetilcolina sobre el músculo liso intestinal, aumentando el tono del esfínter esofágico inferior y facilitando el vaciamiento gástrico, y un efecto central al bloquear los receptores de dopamina D2 en la ZGQ. En dosis altas se obtiene el efecto antiserotoninérgico. Al atravesar la barrera hematoencefálica puede producir alteraciones extrapiramidales al bloquear los receptores D2, caracterizadas por distonias y disquinesias, que pueden mejorar con difenhidramina. Se absorbe bien por vía oral, pero en el paso hepático se reduce su biodisponibilidad en un 75%. Su vida media es de una a dos horas, pero su efectividad se mantiene por cuatro o seis horas. La dosis empleada es de 0,5-2 mg/kg en comprimidos, solución oral o por vía parenteral.

Por sus múltiples mecanismos de acción, se destaca su efecto procinético facilitador del vaciamiento gastrointestinal, dopaminérgico, antiserotoninérgico dosis-dependiente, y por su bajo costo, la metoclopramida se considera el antiemético de elección en el vómito producido por diferentes causas, a excepción del secundario con obstrucción intestinal.

– Otros medicamentos que tienen efecto antiemético son:

- **Antihistamínicos:** el más utilizado es la hidroxicina en tabletas de 25 mg cada cuatro a seis horas. Tiene efecto ansiolítico, antihistamínico, antiespasmódico y antiemético. Actúa en la ZGQ y centro del vómito.
- **Corticoides:** los más utilizados son la dexametasona y la metilprednisolona. Actúan por inhibición en la síntesis de prostaglandinas, disminución de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y disminución de los niveles de betaendorfina y vasopresina.
- **Benzodiazepinas:** facilitan la acción del GABA, ejerciendo su efecto principalmente en el sistema límbico. Se usa en vómitos con influencia

cortical (olor, vista, estrés). Las más utilizadas son midazolán, diazepam, lorazepam y alprazolán. Tienen efecto relajante, sedante ansiolítico y amnésico.

Si el vómito es persistente, se pueden utilizar combinaciones de medicamentos de acuerdo a su mecanismo fisiopatológico, procurando que el mecanismo de acción de las sustancias utilizadas sea diferente.

Temperatura corporal

Disminución de la temperatura corporal por afectación hipotalámica. También producen diaforesis. La diaforesis es más frecuente en los jóvenes.

Respecto al tratamiento de la diaforesis, no existen estudios que clarifiquen el más adecuado; si no es posible disminuir la dosis del opioide, se puede intentar iniciar tratamientos con corticoides (prednisona 10-20 mg/día o dexametasona 4 mg/día), cimetidina o tioridacina (10 mg por la noche).

Depresión respiratoria

Producen depresión respiratoria en relación con la dosis y la concentración plasmática. Los opioides, en particular los agonistas de los receptores μ_2 , ejercen un efecto directo sobre los centros respiratorios pontino y bulbar del tronco de encéfalo. Es el principal factor limitante de la administración parenteral aguda de los opioides en el paciente consciente.

Estos fármacos deprimen la frecuencia respiratoria y el volumen corriente, y como consecuencia disminuye la ventilación minuto. El mecanismo implica una reducción de la reactividad de los centros respiratorios del tronco de encéfalo a la hipercapnia y la hipoxemia hasta producir apnea. Además, actuando sobre los centros protuberanciales y bulbares alteran la ritmicidad de la respiración.

La profundidad de la depresión respiratoria, el tiempo de aparición y su duración dependen del fármaco, de la dosis y de las concentraciones plasmáticas alcanzadas; también influye la edad del paciente; ciertas enfermedades como insuficiencia hepática o renal aguda, el síndrome de apnea del sueño o en los pacientes que dependen de la actividad muscular accesoria intercostal, como sucede con la EPOC, obesidad mórbida o poscirugía abdominal; la vía de administración; una intervención neuroquirúrgica o bloqueo nervioso que elimina abruptamente el dolor

y sus efectos respiratorios estimulantes; y la presencia o ausencia de dolor.

El dolor contrarresta algo de esta depresión. Si se titula el opioide para alcanzar un alivio adecuado del dolor, no se genera una depresión respiratoria clínicamente significativa, ya que el dolor es un estimulante respiratorio poderoso y contrarresta la depresión producida por los opioides. Esta complicación se presenta si se administran dosis excesivas del fármaco o dosis adecuadas pero muy frecuentemente.

En las enfermedades reumáticas no se ha identificado la depresión respiratoria en la mayoría de los ensayos clínicos analizados. Su incidencia en dos grandes ensayos clínicos con opioides mayores fue inferior al 0,5% y descrita como una bradipnea leve. La depresión respiratoria sólo es clínicamente significativa cuando se utilizan dosis altas de opioides.

Una depresión respiratoria leve se revierte al reducir el agente, mientras que una depresión moderada o grave debe tratarse con dosis endovenosas de 0,1 a 0,4 mg de naloxona. Como este compuesto es de acción rápida pero de corta duración, en los pacientes tratados con opioides de larga duración se necesita administrar repetidas veces o una infusión endovenosa para prevenir una depresión respiratoria grave o un paro respiratorio. En estos casos, se les debe administrar la naloxona lentamente, ya que de no hacerlo se precipitan síndromes de abstinencia intensos. Se debe recordar que, en raros casos, la naloxona produce edema pulmonar grave.

Actividad antitusígena

Poseen actividad antitusígena, probablemente por medio de la supresión directa del centro de la tos en el tronco encefálico. Parece que no existe una relación directa entre la actividad depresora respiratoria y de la supresión de la tos.

Se debe evitar cualquier opioide durante un ataque de asma, ya que puede ser catastrófica la combinación de efectos debidos a la posible liberación de histaminas, depresión respiratoria y sequedad de las secreciones.

Miosis

Producen miosis por su acción sobre el núcleo de Edinger-Westphal (par oculomotor). Es un efecto sin importancia clínica en el que se produce escasa tolerancia. El único opioide que produce midriasis es la meperidina.

Nistagmo o movimientos oculares

Pueden ocasionar nistagmo o movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad.

Prurito

El prurito relacionado con los opioides ocurre fundamentalmente con la administración intraespinal, y generalmente se limita a la cara, cuello y tórax. No se conoce su mecanismo, pero parece estar mediado centralmente, posiblemente por los receptores μ o por la liberación de histamina (la histamina estimula los nervios aferentes primarios amielínicos en la epidermis). Otros han postulado que la serotonina puede activar los receptores periféricos serotoninérgicos que inducen el prurito o que los nociceptores polimodales de la unión dermoepidérmica pueden transducir la sensación de prurito por las fibras C amielínicas. Son varios los compuestos endógenos implicados; entre ellos, histaminas, prostaglandinas, taquicininas (sustancia P), péptidos opioides, serotonina, interleuquinas o una combinación de ellos.

En las enfermedades reumáticas el prurito se presenta en el 4-32% de los pacientes.

El cambio en la vía de administración no parece ayudar en el tratamiento del prurito, pero la rotación de opioides (oxicodona, oximorfona, hidromorfona o fentanilo) puede ser una estrategia. Otros tratamientos incluyen el enfriamiento cutáneo, estimulación del área con un TENS y/o aplicar loción de calamina, crema EMLA o capsaicina 0,025%. Por último, también se pueden administrar antihistamínicos H₂, bajas dosis de naloxona, bolos de 10 mg de propofol, antidepressivos tricíclicos, paroxetina o antagonistas de la serotonina.

Acción neuroendocrina

Los opioides interactúan con los receptores a nivel de hipotálamo-hipófisis.

En los ensayos clínicos, estudios de cohortes y observacionales de pacientes con enfermedades reumáticas, se han descrito casos de insuficiencia suprarrenal en un 0,4%. En casos aislados se han observado efectos hormonales (aumento de los niveles de prolactina y descensos de las hormonas LH, FSH y testosterona) que pueden dar lugar a alteraciones en el peso, descenso de la libido e infertilidad. La disminución de la libido es un efecto secundario en el que se produce poca tolerancia; por lo tanto, en el caso de aparición, hay que hablar con el paciente para

tratarlo, si es posible, o valorar la conveniencia de continuar con el tratamiento.

Con el tratamiento con opioides se han descrito síndromes de secreción inadecuada de ADH.

Estas alteraciones hormonales son siempre mayores en los pacientes tratados con opioides por vía intratecal.

Rigidez de la pared torácica

Causan rigidez de la pared torácica. Dosis altas de opioide endovenosas inyectadas a una velocidad rápida inducen rigidez muscular asociada con disminución en la distensibilidad torácica que puede avanzar hasta llegar a una incapacidad para ventilar. No se conoce el mecanismo exacto de este efecto, pero tal vez se deba a la interacción de los opioides con receptores localizados en la sustancia negra y el núcleo estriado. Parece que es más probable que ocurra con los opioides más altamente liposolubles (alfentanilo, remifentanilo).

Convulsiones de varios tipos

Algunos opioides ocasionan convulsiones de varios tipos diferentes. Morfina, metadona y dextropropoxifeno, al ser administrados en dosis altas, originan convulsiones que son anuladas con naloxona. Estas convulsiones parecen estar relacionadas con la rigidez inducida por los opioides.

Los opioides también se asocian con otro tipo de movimientos tónico-clónicos o mioclono; sobre todo cuando se administran a dosis elevadas, se ha descrito la aparición de actividad tónico-clónica de una o varias extremidades.

Los mioclonos son contracciones musculares breves sincrónicas o asincrónicas. Ocurren con muy poca frecuencia y de forma impredecible, y parecen estar limitados a los pacientes que reciben altas dosis de opioides por vía oral o intratecal. Se cree que están producidos por la alteración en el control inhibitorio glicinérgico o GABAérgico desencadenada por los metabolitos neuroexcitadores de la morfina (morfina-3-glucurónido) a nivel de la médula espinal².

El tratamiento incluye disminuir la dosis, rotación de opioides o añadir clonazepan, diazepam o midazolam (benzodiazepinas que activan el GABA en el SNC). Los antagonistas opioides generalmente no son de utilidad para revertir los mioclonos.

Sobre el sistema cardiovascular

Los opioides a dosis terapéuticas no ejercen efectos importantes sobre el miocardio de los sujetos sanos. Sin embargo, en pacientes con enfermedades coronarias, la morfina produce una disminución del consumo de oxígeno, trabajo cardíaco y presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Hipotensión

Pueden ocasionar hipotensión por liberación de histamina. Esta liberación ocasiona dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos, lo que origina rubor y sudoración en la cara y el tronco, principalmente. Los análogos del fentanilo no liberan histamina.

Vasodilatación venosa y arterial

Producen un efecto de vasodilatación venosa y arterial y acumulación de sangre en el lecho esplácnico. La morfina debe usarse con precaución en pacientes hipovolémicos, ya que agrava la hipotensión o produce un choque hipovolémico. La hipotensión ocasionada por opioides se trata con líquidos endovenosos, y de ser necesario con agonistas alfaadrenérgicos. Igualmente importante es el uso de morfina en pacientes con cardiopatía de origen pulmonar, ya que se han informado muertes súbitas.

Bradycardia

Bradycardia por estimulación del centro del vago y disminución de la actividad simpática. La morfina posee efecto directo sobre el nodo sinusal y la inervación miocárdica, deprimiendo la conducción auriculoventricular. La meperidina es el único fármaco que produce taquicardia por su efecto anticolinérgico.

Vasodilatación cerebral

Los opioides no afectan directamente la circulación cerebral, pero al producir hipoventilación y retención de CO₂ causan vasodilatación cerebral y el consiguiente aumento de la presión intracraneal. Esto no ocurre cuando la pCO₂ se mantiene dentro de niveles normales con ventilación mecánica.

Sobre el sistema respiratorio

Se ha informado que las dosis altas de morfina o meperidina ocasionan broncoconstricción, aunque

esto raramente se observa con las dosis analgésicas. Durante un ataque de asma no se deben usar opioides, ya que su acción depresora de los centros respiratorios, la liberación de histamina, el secado de secreciones y la disminución del reflejo tusígeno empeoran el cuadro clínico al disminuir el impulso respiratorio y aumentar la resistencia de las vías respiratorias.

El edema pulmonar es una complicación potencial que ocurre generalmente sólo con la intoxicación de opioides. En una serie de casos, los pacientes desarrollaron edema pulmonar al ser tratados para el dolor por cáncer. Estos casos fueron tratados con dosis altas con una escalada de dosificación rápida.

Sobre el tracto gastrointestinal

Retrasan el tránsito gastrointestinal, reducen el peristaltismo longitudinal y aumentan el tono de los esfínteres por aumento del tono miógeno de las asas intestinales con aparición de estreñimiento. El estreñimiento aparece entre el 3 y 71% de los pacientes. Junto con las náuseas, éste es uno de los efectos adversos más comunes y molestos. Desde el inicio del tratamiento se debe realizar profilaxis del estreñimiento.

El estreñimiento puede verse exacerbado en pacientes mayores, diabetes, hipercalcemia, hiperpotasemia, uremia, hipotiroidismo, deshidratación, inactividad física, baja ingesta de líquidos o fibras, obstrucción mecánica, enfermedades neurológicas, alteraciones del sistema nervioso autónomo y ondansetrón.

Estómago

Sobre el estómago disminuye ligeramente la secreción de ácido clorhídrico, aumenta el tono antral y disminuye la motilidad gástrica, lo que origina un retraso en el vaciamiento gástrico de hasta 12 horas. Ejercen este efecto por acción central (vago) y periférica, por estimulación de los receptores opioides del plexo mientérico. La naloxona revierte el retraso del vaciamiento gástrico, pero no la metoclopramida. Un vaciamiento gástrico lento aumenta el riesgo de reflujo gastroesofágico.

Intestino delgado

Sobre el intestino delgado disminuye la digestión de los alimentos, al igual que la secreción biliar y pancreática. El tono del músculo liso aumenta y las

contracciones peristálticas propulsivas disminuyen notablemente, aunque aumenta la amplitud de las contracciones segmentarias. Los opioides afectan más al duodeno que al íleon. Se absorbe más agua y la viscosidad del quimo aumenta por el tiempo prolongado que pasa éste en el intestino delgado.

Intestino grueso

Sobre el intestino grueso, los opioides reducen o suprimen las contracciones propulsivas del colon y aumenta el tono, lo que retrasa aún más el tránsito intestinal. El mecanismo de acción parece ejercerse a nivel local y del SNC. Las heces pierden el contenido acuoso y se vuelven secas y compactas, lo que empeora el estreñimiento y puede conducir a una franca obstrucción intestinal.

No se desarrolla tolerancia al estreñimiento, por lo que la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento crónico con opioides padece este problema.

Todos los pacientes que reciben opioides deben recibir laxantes sistemáticamente desde el inicio de la terapéutica. Pocos estudios comparativos se han hecho en relación a los efectos digestivos de los distintos opioides. Sin embargo, algunos opioides como la metadona y el fentanilo transdérmico parecen producir menor estreñimiento y, consecuentemente, menor necesidad de uso de laxantes.

El síndrome de colon opioide es poco frecuente y se caracteriza por una gran distensión abdominal que puede llegar hasta el íleo paralítico. Se produce al administrar opioides orales, probablemente en pacientes que tienen otros factores de riesgo.

PREVENCIÓN

Mantener un buen control de otros síntomas que puedan interferir con la defecación, favorecer un ambiente adecuado y administrar laxantes.

TRATAMIENTO LAXANTE

Se han realizado pocos estudios controlados y las recomendaciones terapéuticas se basan en extrapolaciones de otras poblaciones y en las indicaciones de expertos. La elección del esquema laxante depende de la disponibilidad en cada país, del costo y de las presentaciones farmacéuticas (comprimidos, gotas, jarabes, supositorios, etc.) apropiadas para cada paciente por sus hábitos, gusto o por su situación clínica.

Puede llegar a necesitarse la combinación de laxantes orales con medidas rectales (supositorios o enemas). La dosis debe ser titulada hasta encontrar un buen equilibrio entre efecto deseado (evacuación sin dificultad cada dos o tres días) y efectos secundarios (dolor, diarrea). El inicio del efecto de la mayoría de los laxantes es de 48 a 72 horas después de comenzado el tratamiento. Todos los laxantes producen aumento del peristaltismo y disminución de la consistencia de las heces, si bien cada uno posee un mecanismo de acción predominante. Entre los más utilizados se encuentran:

- Surfactantes: docusato sódico, ablandador fundamentalmente. Dosis: 300-1.200 mg/día.
- Estimulantes: sena (15-90 mg/día), picosulfato de sodio (5-10 mg/día), dantrona (50-150 mg/día) y bisacodilo (10-20 mg/día). Pueden producir dolores cólicos, que se tratan disminuyendo la dosis o asociando ablandadores. La dantrona tiene riesgo de hepatotoxicidad.
- Osmóticos: lactulosa, sorbitol, etc. Dosis: 15-90 ml/día. El inconveniente es el gusto azucarado y, a dosis altas, la producción de distensión abdominal y flatulencia.
- Salinos: sales de magnesio. Dosis: 1-3 g/día. Tienen efecto osmótico y estimulante de peristaltismo. A dosis bajas son bien tolerados; a dosis altas pueden producir diarreas, y en pacientes con insuficiencia renal, desequilibrios hidroelectrolíticos.
- Soluciones de polietilenglicol: agente eficaz y seguro en el estreñimiento crónico y en el tratamiento de fecalomas. Dosis: 0,25 a 1 litro/día.
- Antagonistas opioides: son medicamentos costosos, y si bien los datos resultan promisorios, se necesitan estudios clínicos más amplios para recomendar su utilización.

MANIOBRAS RECTALES

Supositorios (glicerina o laxantes estimulantes) y/o enemas de distinto tipo y volumen están indicados cuando no se logra obtener la deposición con laxantes orales.

Aumentan la presión

Aumentan la presión en la vía biliar y el tono del esfínter de Oddi. Este aumento de presión se manifiesta como epigastralgia que se alivia con dosis pe-

queñas de naloxona. La meperidina y el fentanilo muestran un aumento mínimo o nulo de la presión en la vía biliar.

Sobre la piel

Por liberación de histamina por parte de los mastocitos y basófilos, que dan lugar a rubor y prurito que suele ceder con naloxona.

Recurrencia del herpes simple: es más frecuente después de la administración del opioide por vía espinal.

Sobre el sistema genitourinario

Aumentan el tono y la amplitud de la contracción de la uretra y el tono del esfínter de la vejiga, que con frecuencia causan retención urinaria. Su patogenia es poco conocida. Es probable que dependa de la depresión de las neuronas preganglionares del parasimpático sacro, lo que ocasiona una disminución de la actividad del nervio pélvico y una activación colinérgica insuficiente del músculo liso vesical.

Se trata de un efecto dependiente de los receptores opioides, porque puede ser revertido con antagonistas del tipo de la naloxona, e incluso la administración previa de ésta en perfusión endovenosa previene totalmente la aparición del efecto. Los agentes colinérgicos son también activos como tratamiento, pero menos que la naloxona. En voluntarios varones jóvenes, ha llegado a ser de hasta el 100%, pero la incidencia en enfermos es bastante menor y afecta aproximadamente a un 15% de los pacientes. Un 70% de ellos son varones.

También producen una sensación imperiosa de orinar al aumentar el tono del músculo destructor de la vejiga.

Asimismo, se desarrolla tolerancia a los efectos de los opioides sobre la vejiga.

Sobre el útero

Disminuyen el tono, la frecuencia y la amplitud de las contracciones uterinas y prolongan el trabajo del parto. No deben utilizarse grandes dosis de opioides durante el parto, no sólo por este efecto que producen en la madre sino porque cruzan la placenta y alcanzan el SNC del feto. Sus efectos persisten en el recién nacido, que es particularmente sensible a la depresión respiratoria.

Lo ideal es evitar el embarazo en mujeres que precisen tomar opioides. En el caso de embarazo en mujeres que toman opioides, hay que tener en cuenta que el 50% de los recién nacidos sufrirá síndrome de abstinencia; si además el opioide que está recibiendo la madre es de vida media larga (como la metadona), el síndrome de abstinencia puede tardar en aparecer hasta cinco días.

Sobre el sistema inmunitario

Parece que en las células inmunitarias se expresan similares o los mismos receptores (μ , δ y κ) que en las células neuronales.

Los opioides endógenos pueden intervenir sobre las inmunorreacciones humorales y celulares. También influyen en la diferenciación de las células germinales pluripotentes. Reducen o detienen la proliferación de los timocitos.

Los opioides exógenos administrados de forma crónica se han relacionado con una mayor frecuencia de linfadenopatías y complicaciones infecciosas, compatible con una inmunodepresión inducida por los opioides.

Tolerancia

La tolerancia es una respuesta farmacológica normal al tratamiento crónico con opioides. Se define como la disminución de la respuesta a un fármaco después de la administración repetida o la necesidad de una dosis más alta para mantener el mismo efecto, no relacionado con el empeoramiento de la enfermedad subyacente.

Una de las razones para la tolerancia podría ser farmacocinética, e implica cambios en la distribución del agente o variaciones en su tasa metabólica debidas a la inducción enzimática. También existen cambios farmacodinámicos, como modificación en el número relativo de múltiples receptores o la desensibilización de los receptores a opioides. En esta desensibilización parecen estar implicados los receptores del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA).

La tolerancia se desarrolla tanto para la analgesia como para los efectos adversos, pero lo hace de diferente forma. Así, existe una tolerancia rápida, en tres a siete días, para la mayoría de los efectos secundarios, sedación, somnolencia, euforia o disforia, náuseas, vómitos, efecto antitusígeno, antidiurético y depresión respiratoria. Por el contrario, la tolerancia no aparece o lo hace muy lentamente para la

bradicardia, miosis, estreñimiento y alteraciones de la libido.

En cuanto a la tolerancia a la analgesia, hay que destacar que no aparece por igual en todos los pacientes. Muchos pacientes mantienen dosis estables de opioides durante mucho tiempo manteniendo la analgesia. Por otra parte, el incremento en la dosis necesaria de opioides no resulta un problema desde el punto de vista clínico, ya que no tienen dosis techo y la dosis eficaz viene determinada por el equilibrio entre la dosis mínima eficaz y la que produce efectos secundarios intolerables.

La incidencia de tolerancia con el uso terapéutico en la enfermedad reumática parece baja e inferior que en el dolor neuropático y oncológico. Se trata aumentando la frecuencia, la dosis, o ambos. De modo alternativo, ya que la tolerancia cruzada entre opioides no es completa, se puede cambiar a otro opioide a dosis equianalgésicas.

Dependencia física

La dependencia es otra respuesta fisiológica a los efectos farmacológicos de la utilización crónica de opioides, producida por alteraciones celulares homeostáticas, principalmente a nivel cerebral. Se define como el potencial de sufrir un síndrome de abstinencia después de suspender de manera brusca la administración, reducir drásticamente la dosis o administrar un antagonista específico, y posee componentes psicológicos, conductuales y fisiológicos con fenómenos opuestos al efecto del opioide. Sus manifestaciones son debidas a la ausencia de estimulación opioide y de su capacidad inhibitoria central, que produce, como consecuencia en parte, la hiperactividad noradrenérgica de rebote por falta de freno del *locus coeruleus*.

El síndrome de abstinencia consiste en bostezos, lagrimeo, estornudos frecuentes, agitación, irritabilidad, escalofríos, insomnio, fiebre, taquicardia, náuseas, vómitos, piloerección, rinorrea, sudoración, artromialgias y molestias abdominales.

La dependencia física ocurre de forma rápida (alrededor de una semana de tratamiento). Sin embargo, no es un fenómeno patológico ni exclusivo de los opioides. También pueden producir síndrome de abstinencia si se retiran bruscamente fármacos como los antihipertensivos, benzodiazepinas, corticosteroides, antidepresivos, antiepilépticos, etc. La intensidad del cuadro, la complejidad y la evolución son diferentes para cada paciente y para cada fármaco, siendo mayor en los opioides agonistas puros. Su incidencia no

es bien conocida. No obstante, en los estudios observacionales a largo plazo de pacientes con dolor musculoesquelético la incidencia es del 3%, aunque ciertos síntomas aislados se llegan a observar hasta en el 40% de los pacientes.

Se evita al disminuir la dosis de manera gradual a un ritmo del 15 al 20% cada dos días hasta la suspensión total, y se trata de manera eficaz restableciendo el fármaco en dosis diarias que sean del 25 al 40% mayores que la dosis diaria previa.

Dependencia psicológica (adicción)

Es una enfermedad primaria y crónica con bases neurobiológicas en la que influyen factores genéticos, psicosociales y ambientales. La adicción es un patrón conductual de uso de fármacos que se caracteriza por un impulso irresistible a usarlos de manera compulsiva, utilización con otra finalidad distinta al tratamiento del dolor a pesar de las consecuencias adversas (física, psicológica, laboral, social o familiar), preocupación por adquirir el fármaco a pesar de una adecuada analgesia, o alguna combinación de éstos. A diferencia de la dependencia física, la adicción se asocia con una tendencia muy fuerte a recaer después de suspender la administración. Su incidencia, en diversos estudios a largo plazo en enfermedades musculoesqueléticas, está en torno al 1%.

Los factores de riesgo para desarrollar adicción son:

- Historia previa de abuso de drogas.
- Consumo activo de alcohol u otras sustancias.
- Trastornos de la personalidad.
- Desempleo de más de seis meses.
- Mala respuesta a opioides en el pasado.

El temor a la adicción es un factor importante para subdosificar los opioides en pacientes con dolor intenso, pero la adicción a opioides rara vez ocurre en pacientes que los reciben por motivos médicos. En un estudio de alrededor de 40.000 pacientes hospitalizados que fueron monitorizados por dependencia psicológica, Porter y Jick encontraron que de los aproximadamente 12.000 que recibieron una o más dosis de opioides, sólo se documentaron cuatro casos de dependencia psicológica en pacientes que no tenían antecedentes de adicción.

Aunque la adicción no es frecuente entre los pacientes tratados con opioides por dolor crónico, se debe sospechar ante determinadas conductas como:

- La utilización de las diferentes formulaciones de una manera inapropiada: cortar preparaciones *retard*, masticar preparaciones transdérmicas, uso inyectable de preparaciones orales, utilizar medicación de otras personas, realizar escalada de dosis sin una orden facultativa.
- Obtener medicación fuera de la prescripción facultativa.
- Requerir incrementos repetidos de dosis a pesar de una analgesia adecuada.
- Conductas ilícitas o aberrantes con las prescripciones: vender o falsificar recetas, «pérdidas» repetidas de medicación, solicitar medicación a diferentes facultativos sin conocimiento entre ellos, etc.
- Negativa a cambiar de terapia, a pesar de las evidencias de efectos adversos claros físicos y/o psicológicos.
- Uso concomitante de otras sustancias (alcohol, anfetaminas, otras drogas).
- Evidencias de deterioro de las distintas esferas del paciente (laboral, familiar, social, etc.) por la utilización de estos fármacos.
- Existencia de criterios del DSM-IV para la dependencia o el abuso de sustancias.

Evidentemente, la selección adecuada del paciente y la monitorización en caso de pacientes de riesgo evita o previene este problema, disminuyendo de manera importante la incidencia.

Pseudoadicción

La pseudoadicción es un síndrome iatrogénico de cambios en el comportamiento similares a los observados con la adicción idiopática a los opioides, que se desarrolla como una consecuencia directa del manejo inadecuado del dolor. El dolor fuera de control puede hacer que los pacientes perfectamente responsables presenten conductas que pudieran parecer demandantes o hasta sociopáticas, simplemente porque la pauta de opioides no les proporciona una analgesia adecuada. Esta conducta aberrante desaparece cuando se trata adecuadamente al paciente y se logra un verdadero alivio del dolor.

Hiperalgia inducida por opioides

El uso de opioides a largo plazo se puede asociar con el desarrollo de hiperalgia, es decir, un au-

mento de la sensibilidad ante un estímulo nocivo, y parece que tiene mucha relación con los mecanismos celulares involucrados en el dolor neuropático³. Se ha observado que se produce tanto en los pacientes tratados por dolor como en la adicción^{2,4}. Parece estar mediado por alteraciones en el receptor NMDA que se producen en el asta posterior de la médula espinal⁵.

Es prácticamente imposible establecer en los pacientes que se hacen resistentes a un opiode en qué grado es debido a hiperalgesia inducida, a progresión de la enfermedad o a tolerancia farmacológica.

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES MAYORES Y MENORES EN LAS ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS

La Sociedad Española de Reumatología realizó una revisión sistemática de los AA de los opioides menores (codeína y tramadol por vía oral) y mayores (morfina y oxicodona oral y fentanilo y buprenorfina transdérmica) disponibles en España para el tratamiento del dolor musculoesquelético para comprobar su seguridad, presentada en el I Simposio de Dolor en Reumatología (Guadalajara, octubre de 2005). Las enfermedades musculoesqueléticas (EME) evaluadas fueron artrosis, lumbalgia, fibromialgia, síndromes miofasciales, enfermedades de partes blandas, fracturas osteoporóticas, distintos tipos de artritis y estenosis de canal lumbar.

Los datos analizados fueron el número y la frecuencia de AA, el número y causa de los abandonos, los tipos de AA y, cuando era posible, la intensidad. Se revisaron especialmente abuso, adicción, náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia, confusión, prurito, depresión respiratoria, convulsiones, tolerancia y dependencia.

La búsqueda dio como resultado 373 referencias, pero sólo se analizaron 42 artículos que cumplieran con los criterios de selección.

En la mayoría de publicaciones la edad media de los pacientes se situaba entre los 50 y 66 años, con predominio de mujeres y de la raza caucásica.

Las EME que dispusieron de más estudios fueron la artrosis, la lumbalgia aguda o crónica y la fibromialgia, en ese orden.

Abandonos

El número de pacientes que abandonaron las investigaciones fue 2.450 (28,8%) de 8.500 pacientes. El porcentaje de abandonos por AA en los diferentes estudios era muy heterogéneo, desde un 4,8 a un 48,1%, sin observar diferencias entre los opioides mayores y menores (21 vs 18%, respectivamente). La mayoría de los abandonos se producía al inicio, sobre todo en la primera semana (81%)⁶, y un aumento lento de la dosis puede reducir la frecuencia de retiradas^{7,8}. Los principales AA por los cuales los pacientes abandonaron los estudios, en aquellos en que se pueden extraer datos, fueron las náuseas (5-8,6%), los vómitos (5-10%), el estreñimiento (7-10%), los mareos (2-4,6%) y la somnolencia (4-6,7%). La proporción de abandonos en relación con la medicación entre ancianos (≥ 65 años) y jóvenes (< 65 años) fue similar (20 y 19%, respectivamente).

Acontecimientos adversos leves o moderados

En general, la mayoría de los AA adversos con los distintos opioides menores y mayores fue leve o moderado en gravedad, aparecía en las dos primeras semanas y duraba unas tres semanas dependiendo del AA, y se resolvía muchas veces sin necesidad de suspender la medicación⁹⁻¹¹. El perfil de AA fue similar entre ellos: náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia y, con menos frecuencia, prurito, xerostomía, sudoración y cefalea. El estreñimiento parece ser un AA más persistente^{6,12}.

La frecuencia de náuseas para los distintos opioides fue para codeína de liberación controlada y paracetamol-codeína (PC-C) un 32,6-41%^{13,14}, tramadol (TMD) un 8,7-36%^{15,16}, tramadol-paracetamol (TMD-PC) un 4,6-20%^{17,18}, morfina un 26-39%^{19,20}, fentanilo un 26-31%^{9,21} y oxicodona un 15-34%^{12,22}. En un estudio que comparaba el tramadol de administración dos veces al día (TMD 2/d) con el tramadol de liberación inmediata (TMD IR) se encontró que las náuseas eran significativamente menos frecuentes e intensas con el primero (21 vs 11%, respectivamente)²³, pero en otro estudio no observaron diferencias⁶.

La frecuencia de vómitos para PC-C fue de un 23%¹⁴, para TMD de un 7-19%^{16,24}, para TMD-PC de un 1,3-9,1%^{18,25}, para morfina de un 10-39%^{19,20}, para fentanilo de un 15%⁹ y para oxicodona de un 6-17%^{12,22}.

La frecuencia de estreñimiento fue la siguiente: codeína y PC-C un 20-49%^{14,26}, TMD un 14-26%^{7,24},

TMD-PC un 3,3-10,2%^{18,26}, morfina un 39-41%^{19,22}, fentanilo un 16-19%^{9,21} y oxicodona un 27-71%^{12,22}.

Parece que la incidencia de estreñimiento según el opioide, en orden creciente, sería TMD-PC, TMD y PC-C, fentanilo, codeína, morfina y oxicodona.

La incidencia de somnolencia fue como sigue: codeína y PC-C un 16,3-39%^{13,26}, TMD un 8-32%^{24,27}, TMD-PC un 6,5-17%^{18,28}, morfina un 13-14%^{19,20}, fentanilo un 18%⁹ y oxicodona un 26-53%^{12,22}.

La incidencia de mareos se distribuyó de la siguiente forma: codeína de liberación controlada y PC-C un 20,9-33%^{13,26}, TMD un 8-35%^{29,30}, TMD-PC un 8-15%^{28,31}, morfina un 10-37%^{19,20} y oxicodona un 12-25%^{12,22}.

La incidencia de AA era similar en cualquier edad^{9,25,26}, pero parece que los ancianos (≥ 65 años) presentaban más somnolencia y vómitos que los pacientes más jóvenes (< 65 años)⁹.

Al comparar fentanilo con morfina la incidencia de AA fue similar en ambos grupos (74 vs 70%). Sin embargo, el fentanilo se asoció con una mayor frecuencia de náuseas (26 vs 18%) y la morfina con más estreñimiento (22 vs 16%)²¹.

Otros AA, como prurito, cefalea, xerostomía, sudoración, astenia, ganancia de peso, alteraciones hormonales y de la función sexual o dolor abdominal, no se analizaron porque no aparecían reflejados en los estudios.

Acontecimientos adversos graves o muertes

Opioides menores

No se notificaron casos de adicción, síndrome de retirada, tolerancia, depresión respiratoria o muertes con los opioides menores.

Se comunicaron como graves el 30% de los AA de pacientes tratados con TMD de administración única diaria (TMD OD)³² y cuatro pacientes tratados con TMD-PC³³, aunque no se especificó su naturaleza. Nosotros no encontramos ningún estudio que mencionara las convulsiones entre sus AA. El riesgo de abuso y dependencia con el TMD se ha encontrado que es muy bajo (aproximadamente un caso comunicado por cada 100.000 personas expuestas). Los casos comunicados de abuso y dependencia han ocurrido predominantemente (97%) en personas con historia previa de abuso de sustancias y dependencia³⁴. Nosotros no encontramos ningún caso en los ensayos clínicos analizados.

Opioides mayores

Pocos pacientes tratados con morfina presentaron AA serios (2,5-3,8%)^{20,21}, sobre todo diarrea, deshidratación, estreñimiento, náuseas y vómitos.

También se observaron pocos AA graves en pacientes tratados con fentanilo (2,8-7%), fundamentalmente náuseas (16%), vómitos (13%) y somnolencia (11%)^{9,21}.

En los pacientes tratados con oxicodona, cuatro precisaron ingreso hospitalario: dolor abdominal (2), estreñimiento (1) y una caída secundaria a confusión y deshidratación (tomaba muchos medicamentos activos sobre el SNC)¹².

En la mayoría de los estudios no se comunicaron casos de depresión respiratoria, adicción, tolerancia, dependencia, síndrome de retirada o abuso de sustancias.

Se encontraron los siguientes casos sugestivos de depresión respiratoria en grado variable: cuatro (un caso de apnea por intento de suicidio polimedcado y tres con bradipnea leve) en tratamiento con fentanilo⁹ y sólo un paciente en el grupo de morfina tuvo hipoventilación²¹. Estos cuatro casos sugestivos de depresión respiratoria en diverso grado^{9,21}, en 788 pacientes de estos estudios, supone una frecuencia de bradipnea del 0,5%. Si contabilizamos los 2.586 pacientes tratados con opioides mayores y suponemos que un AA de esta índole se comunicaría, la incidencia de bradipnea es del 0,2%.

En cuanto al abuso de sustancias (alcohol, diazepam o morfina) se hallaron tres casos (dos moderados y uno grave) en tratamiento con fentanilo⁹. Sólo un paciente en la muestra de 36 pacientes tratados con oxicodona demostraba una conducta compatible con adicción³⁵. En los estudios de cohorte se descubrieron cuatro (3%)³⁶ y tres (5,2%) pacientes³⁷ tratados con opioides ≥ 3 meses (codeína y/o oxicodona) que mostraban rasgos de adicción. Estos nueve casos de conducta compatible con adicción en 795 pacientes suponen una frecuencia de adicción del 1,1%. A pesar de la opinión general y de ser excluidos en la mayoría de las investigaciones, en los estudios de cohortes se comunicó que el riesgo de desarrollar adicción era igual en pacientes con o sin historia de adicción o abuso de sustancias^{36,37}.

El síndrome de abstinencia se comunicó en 16 pacientes en tratamiento con fentanilo⁹, y en dos casos con una dosis de 60-70 mg/día de oxicodona, pero no se detectaba si se suspendía bruscamente la dosis por debajo 60 mg/día¹². Estos 18 de 620 pacientes

en tratamiento con opioides mayores suponen una incidencia de síndrome de abstinencia del 2,9%.

Se comunicaron tres casos de insuficiencia adrenal (uno no relacionado con la medicación) en tratamiento con fentanilo⁹, lo cual supone una incidencia del 0,4%.

No se encontraron casos de muertes relacionadas con los opioides, excepto en el estudio de Milligan K, et al.⁹ que se produjeron 9 muertes en 532 pacientes tratados con fentanilo, sólo una atribuida a la medicación (bronconeumonía grave), lo que supone una frecuencia < 1% (0,2%).

CONCLUSIONES

- Los principales AA por los cuales los pacientes abandonan los estudios son comunes a todos los opioides: náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos y somnolencia.
- En general, la proporción de abandonos en relación con la medicación entre ancianos y jóvenes es similar.
- La frecuencia de retiradas y de AA se puede aminorar con un incremento más lento de la medicación.
- Parece que el RR de abandonos por AA va aumentando según el orden TMD IR, TMD-PC, oxycodona, codeína y TMD OD.
- El perfil de AA fue similar entre los distintos opioides menores y mayores.
- En general, para todos los opioides los AA son leves o moderados en gravedad, aparecen en las dos primeras semanas, duran unas tres semanas dependiendo del AA y se resuelven muchas veces sin necesidad de suspender la medicación. El estreñimiento parece ser un AA persistente.
- La incidencia de AA era similar en cualquier edad, pero parece que los ancianos (≥ 65 años) presentaban más somnolencia y vómitos que los pacientes más jóvenes.
- Por tanto, los opioides son fármacos seguros y deberán usarse en aquellos pacientes que con los analgésicos no opioides no se controla el dolor, aparecen efectos secundarios o con opioides el riesgo de toxicidad es menor.
- Los opioides se suspenderán cuando no se alivia el dolor, toxicidad intolerable o incumplimiento persistente.
- Los opioides se pueden utilizar durante períodos cortos y suspenderlos o durante períodos largos con eficacia y seguridad sin efectos deletéreos, y para su suspensión requieren una reducción de la dosis.
- Los opioides menores (codeína, tramadol de liberación inmediata y de liberación sostenida en 24 horas, tramadol-codeína) son seguros en el tratamiento de las enfermedades musculoesqueléticas, confiriendo un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.
- Los opioides mayores (morfina y oxycodona) son seguros en el tratamiento de las enfermedades musculoesqueléticas, confiriendo un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A.
- El tramadol de liberación mantenida dos veces al día y el fentanilo presentaron un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación C.
- Se necesitan más investigaciones para comparar los distintos opioides mayores y menores con diferentes EME en estudios a largo plazo comparados con placebo.

BIBLIOGRAFÍA

1. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999;353:2229-32.
2. Sjogren P, Thunedborg LP, Christrup L, Hansen SH, Franks J. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administrations? *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:1070-5.
3. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and opiate tolerance: a current review of their possible interactions. *Pain* 1995;62:259-74.
4. Savage SR. Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:274-86.
5. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;349:1943-53.
6. Sorge J, Stadler Th. Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clinical Drug Investigation* 1997;14:157-64.
7. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999;19:88-93.
8. Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W, Kamin M. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 2001;62:113-28.
9. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain* 2001;2:197-204.
10. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain* 2003;4:298-306.
11. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999;15:179-83.
12. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;160:853-60.

13. Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62:169-78.
14. Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multi-centre study. *Pain* 1990;43:309-18.
15. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000;27:772-8.
16. Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 2002;29:2196-9.
17. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-45.
18. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-6.
19. Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347:143-7.
20. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:278-91.
21. Allan L, Hays H, Jensen NH, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322:1154-8.
22. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26:862-9.
23. Raber M, Hofmann S, Junge K, Momberger H, Kuhn D. Analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release capsules in patients with moderate to severe chronic low back pain. *Clinical Drug Investigation* 1999;17:415-23.
24. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:59-71.
25. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24:282-97.
26. Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27:764-71.
27. Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousens L. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:142-9.
28. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45.
29. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1774-82.
30. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63.
31. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25:1123-41.
32. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26:1774-82.
33. Pavelka K, Peliskova Z, Stehlikova H, Ratcliffe S, Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical Drug Investigation* 1998;16:421-9.
34. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999;57:7-22.
35. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998;23:2591-600.
36. Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum* 1998;41:11603-12.
37. Mahowald ML, Singh JA, Majeski P. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic. *Arthritis Rheum* 2005;52:312-21.