

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

COMPARATIVA DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE LA MORFINA, EL FENTANILO, EL TAPENTADOL Y EL TRAMADOL EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO

AUTORA: Noelia Vera Punzano

DIRECTORA: Ainhoa Plaza Zabala

Curso Académico: 2021-2022

RESUMEN

Actualmente, cerca del 30% de la población europea padece algún tipo de dolor crónico, para cuyo tratamiento se recomienda un enfoque multimodal que combine la farmacoterapia con otras disciplinas, como la psicoterapia. Los fármacos analgésicos de los que disponemos a día de hoy son muchos y muy variados, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los salicilatos o los opioides, que actúan sobre puntos diferentes de la transmisión del dolor.

El aumento de la oferta de opioides en el mercado en las últimas décadas ha ido de la mano de un uso masivo y, muchas veces, inadecuado de éstos llegando a una situación conocida como «epidemia de opioides», cuando ni siquiera se consideran fármacos de primera línea en las guías de práctica clínica para el dolor crónico. En este trabajo se evalúa la idoneidad de los analgésicos opioides en el tratamiento del dolor crónico, incidiendo especialmente en dolor crónico no oncológico (DCNO). Para ello, se han seleccionado cuatro fármacos (morfina, fentanilo, tapentadol y tramadol), de los cuáles se han revisado sus indicaciones, datos de utilización y perfil de seguridad, para establecer la relación beneficio/riesgo de cada uno de ellos y poder compararlos.

En concordancia con los algoritmos existentes para el tratamiento del DCNO, el tramadol es el que presenta una relación beneficio/riesgo más favorable y, por tanto, mayor utilidad en este tipo de dolor. Sin embargo, el uso de fentanilo o tapentadol no estaría justificado, dado el riesgo de reacciones adversas que suponen, sin representar un avance terapéutico sobre la morfina.

Palabras clave: dolor, DCNO, opioides, perfil de seguridad.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	1
3. DESARROLLO.....	2
3.1. El dolor	2
3.1.1 Definición y clasificaciones	2
3.1.2. Fisiopatología del dolor	3
3.1.3. Estrategias terapéuticas para el tratamiento del dolor crónico.....	5
3.1.3.1. Dolor nociceptivo	5
3.1.3.2. Dolor neuropático.....	5
3.2. Uso y patrones de consumo de analgésicos opioides en el tratamiento del dolor agudo y crónico (oncológico y DCNO)	6
3.3. Características farmacológicas, utilización y perfil de seguridad de los fármacos opioides en estudio.....	9
3.3.1. Morfina	9
3.3.1.1. Datos de utilización	11
3.3.1.2. Efectos adversos	12
3.3.2. Fentanilo	13
3.3.2.1. Datos de utilización.....	14
3.3.2.2. Efectos adversos	15
3.3.3. Tapentadol	16
3.3.3.1. Datos de utilización	17
3.3.3.2. Efectos adversos	17
3.3.4. Tramadol	18
3.3.4.1. Datos de utilización.....	19
3.3.4.2. Efectos adversos	20
4. CONCLUSIONES.....	21
5. BIBLIOGRAFÍA	23

1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, el dolor es una de las causas más frecuentes de consulta en atención primaria, lo que conlleva graves consecuencias tanto en la esfera personal de quienes lo padecen como económicas [1,2]. La prevalencia del dolor crónico en Europa se estima en un 20-30% de la población, porcentaje que se dispara en los mayores de 65 años para quienes se considera que el 80-85% de ellos sufren enfermedades que están relacionadas con el dolor. Sin embargo, es uno de los problemas de salud más subestimados [2].

Más concretamente, el dolor crónico no oncológico (DCNO) afecta al 10-25% de la población, tiene una marcada repercusión en la calidad de vida física, psíquica y social, y supone una pesada carga para los servicios sanitarios [3]. La duración del DCNO oscila de 6 a 14 años, potenciada por el hecho de que dos tercios de los pacientes no consiguen un control adecuado del mismo, lo que lleva a un 70% a cambiar el tratamiento en varias ocasiones [2].

En las últimas décadas, la oferta de nuevos opioides en el mercado ha ido aumentando progresivamente a la vez que su utilización en el DCNO, lo que ha generado una preocupación creciente por asegurar el uso adecuado, equitativo y homogéneo de los analgésicos opioides. Esta situación ha llevado a algunos autores a hablar de «epidemia de opioides», y es que es ampliamente conocida la problemática vivida en Estados Unidos relacionada con un exceso de indicaciones inadecuadas de los analgésicos opioides, que ha llegado hasta el punto de exigir la puesta en marcha de acciones específicas por parte del Gobierno Federal para frenar este preocupante fenómeno [2,4]. Para conseguir el equilibrio adecuado entre “opiofobia” y “opiofilia” es fundamental establecer qué pacientes son candidatos a recibir estos tratamientos y conocer las señales de alerta para detectar problemas relacionados con su uso [3].

2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es comparar el perfil de seguridad de distintos opioides y analizar la evidencia de su utilidad en dolor crónico, incidiendo especialmente en dolor crónico no oncológico (DCNO). Para ello, se han planteado una serie de objetivos específicos:

- Revisar el lugar actual en terapéutica de los fármacos opioides, tanto en dolor nociceptivo como neuropático.
- Exponer las características farmacológicas, las indicaciones terapéuticas y los datos de utilización de la morfina, el fentanilo, el tapentadol y el tramadol en la población española empleando la página web de la AEMPS.
- Describir el perfil de seguridad de dichos fármacos en el tratamiento del dolor crónico, y estimar la relación beneficio/riesgo, para su posterior comparación utilizando datos de la AEMPS (FEDRA) y otras fuentes, como revisiones sistemáticas o fichas técnicas.

- Valorar la idoneidad de dichos analgésicos para el tratamiento del dolor crónico no oncológico y razonar cuál de ellos sería la mejor opción.

3. DESARROLLO

3.1. El dolor

3.1.1 Definición y clasificaciones

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que sirve para alertar a un individuo de un daño tisular real o potencial. Este puede clasificarse como nociceptivo (por una lesión tisular), neuropático (por una lesión nerviosa) o nociplásico (por un sistema nervioso sensibilizado). Su clasificación afecta a la evaluación y a la toma de decisiones de tratamiento en todos los niveles; sin embargo, en la práctica existe un solapamiento considerable en los distintos tipos de mecanismos de dolor, por lo que muchos expertos consideran la clasificación del dolor como un continuo [1, 5, 6].

El dolor nociceptivo puede, a su vez, clasificarse en somático y visceral. El dolor somático con frecuencia está bien localizado en un tejido dérmico, subcutáneo o musculoesquelético específico. El dolor nociceptivo visceral que se origina en las estructuras torácicas o abdominales a menudo está mal localizado y puede estar referido a estructuras somáticas. El dolor neuropático habitualmente está producido por un daño nervioso, como el derivado de una compresión o inflamación nerviosa, o por la diabetes. El dolor neuropático es característico, por ejemplo, en la neuralgia del trigémino, la neuralgia postherpética y la fibromialgia [1, 5].

El dolor también se puede clasificar, en función de su duración, en dolor agudo (duración < 3 meses) o crónico (duración > 3 meses). El dolor agudo es un dolor de reciente instauración en el tiempo, que alerta al individuo de la existencia de un traumatismo, una lesión o una patología en curso de instauración. Es pues, un dolor útil que lleva al sujeto a preservar su integridad física. Por otro lado, el dolor crónico es un dolor sin función biológica aparente, que afecta a la calidad de vida del paciente, alterando sus relaciones personales, familiares, sociales y laborales [7].

A diferencia del dolor agudo, que comporta un valor de supervivencia, el dolor crónico podría considerarse más bien como una enfermedad, con implicaciones terapéuticas (por ejemplo, mantenerse activo a pesar del dolor) y psicológicas (por ejemplo, la aceptación del dolor y el optimismo como objetivos).

El dolor crónico se describe normalmente como aquel que se produce la mayoría de los días durante al menos tres meses [8]. Resulta de una combinación de factores biológicos, psicológicos y sociales, y a menudo requiere un enfoque multifactorial para su tratamiento.

Los ensayos clínicos y las directrices suelen recomendar un enfoque de tratamiento personalizado, multimodal e interdisciplinar, que puede incluir farmacoterapia, psicoterapia, tratamientos integradores y procedimientos invasivos [1, 5, 6].

El dolor crónico no oncológico (DCNO) es cualquier dolor crónico que no se deba a una enfermedad neoplásica maligna. En 2014 se estimó la prevalencia del DCNO (de intensidad moderada o grave, que dura más de tres meses) en aproximadamente el 20%, con una variación considerable entre los estudios [8].

3.1.2. Fisiopatología del dolor

En el caso del dolor nociceptivo, se genera por estimulación mecánica, térmica o química de los nociceptores. Los nociceptores son terminaciones nerviosas capaces de discriminar entre sucesos potencialmente lesivos e ino cuos, y capaces de enviar dicha información al sistema nervioso central (SNC) [2].

El impulso nociceptivo discurre por los nervios periféricos hacia las capas superficiales del asta dorsal espinal y asciende por alguna de las numerosas vías medulares hasta el tálamo, desde donde se distribuye a la corteza cerebral. El estímulo nociceptivo activa tanto los sistemas ascendentes de transmisión del dolor como los sistemas endógenos inhibitorios de la transmisión nociceptiva, como lo es el opiáceo. La combinación de la transmisión excitatoria e inhibitoria determina la percepción del dolor y permite al SNC discernir entre los estímulos lesivos y los ino cuos [2].

Las fibras aferentes primarias que transmiten la información nociceptiva son las fibras A- δ , responsables del dolor lancinante, y C, responsables del dolor sordo (Tabla 1). Las vías nociceptivas ascendentes proyectan a la corteza cerebral sensorial (componente sensorial-discriminativo) y a la corteza límbica (componente motivador-afectivo) [2, 5].

Tabla 1. Fibras aferentes primarias. Modificada de [5].

Neurona aferente primaria	Tipo de dolor	Funciones
A- δ (rápida)	Dolor intenso, agudo, punzante	Localización del dolor y reflejos de retirada
C (lenta)	Dolor sordo, quemante	Reflejos autonómicos, memoria y molestia del dolor

Las vías descendentes de los centros superiores participan en la transmisión ascendente del dolor y, más concretamente, el sistema inhibitorio descendente permite que el cerebro module la percepción de los estímulos dolorosos. Entre estos sistemas se encuentran el opiáceo, el noradrenérgico y el colinérgico, que representan importantes dianas terapéuticas en el tratamiento del dolor [2].

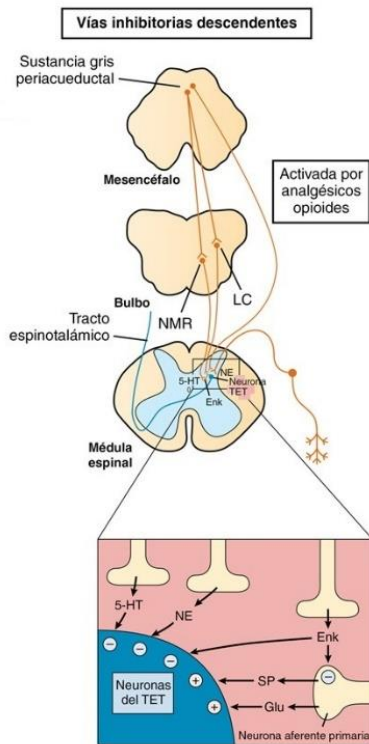


Figura 1. Vías inhibitorias descendentes [5].

Las vías inhibitorias descendentes (Figura 1) surgen desde la sustancia gris periacueductal (PAG) en el mesencéfalo y proyectan a los núcleos bulbares que transmiten impulsos a la médula espinal. Las neuronas bulbares incluyen las fibras serotoninérgicas que surgen del núcleo magno del rafe (NMR) y de fibras noradrenérgicas que surgen del *locus coeruleus* (LC). Cuando estas fibras liberan serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA) en la médula espinal, inhiben a las neuronas dorsales espinales que transmiten los impulsos dolorosos a centros supraespinales. Las fibras nerviosas de la PAG también activan las interneuronas espinales que liberan el péptido opioide endógeno met-enkefalina. Las encefalinas actúan presinápticamente para disminuir la liberación de transmisores del dolor desde las terminaciones centrales de las neuronas aferentes primarias. También actúan sobre los receptores postsinápticos sobre las neuronas del haz espinotalámico en la médula espinal para disminuir la transmisión rostral de la señal dolorosa [5].

Los analgésicos opioides actúan principalmente en la médula espinal y en el encéfalo para disminuir la neurotransmisión del dolor activando las vías neuronales inhibitorias descendentes PAG, NMR y LC, así como los receptores opioides en la médula espinal [5].

En contraste con el dolor nociceptivo, el dolor neuropático no aparece como respuesta a la estimulación de nociceptores periféricos, sino que es independiente de estímulos. Este dolor puede cursar como descargas de tipo lancinante o quemante, en función de la actividad del sistema nervioso simpático y de las fibras nerviosas afectadas (Tabla 2) [2].

Tabla 2. Fisiopatología del dolor neuropático. Información extraída de [2].

Actividad del sistema nervioso simpático	Consecuencias
Actividad espontánea de las fibras nociceptoras de tipo C	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor quemante persistente - Sensibilización de neuronas del asta posterior de la médula
Actividad espontánea de las fibras mielínicas de tipo A	<ul style="list-style-type: none"> - Parestesia independiente del estímulo - Sensibilización central que genera disestesias y dolor

3.1.3. Estrategias terapéuticas para el tratamiento del dolor crónico

3.1.3.1. Dolor nociceptivo

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la *Escalera analgésica de la OMS* (Tabla 3), con revisiones en 1996 y 2006, para orientar en el tratamiento del dolor oncológico. Hoy en día, esta escalera se emplea en cualquier tipo de dolor crónico nociceptivo, teniendo en cuenta que no es válida para el tratamiento del dolor neuropático, dolor agudo y/o postoperatorio [2, 3].

Esta estrategia se basa en tres escalones y una teoría, la del *ascensor analgésico*, que consiste en comenzar en el escalón que corresponda a la intensidad del dolor y no tener que subir la escalera [2, 3].

Tabla 3. Escalera analgésica de la OMS [3].

Primer escalón (Dolor leve)	Segundo escalón (Dolor moderado)	Tercer escalón (Dolor severo)
No opioides +/- coadyuvantes	Opioides débiles +/- no opioides +/- coadyuvantes	Opioides fuertes +/- no opioides +/- coadyuvantes

En cualquiera de los escalones se pueden emplear los analgésicos no opioides (paracetamol, AINEs) así como fármacos coadyuvantes para mejorar la respuesta analgésica, como pueden ser los antidepresivos, antiepilépticos, ansiolíticos, antieméticos o anestésicos locales, entre otros. Sin embargo, hay que estudiar cada caso detenidamente, puesto que algunos fármacos están contraindicados en combinación con opioides, como es el caso de las benzodiazepinas puesto que potencian el efecto depresor sobre el SNC [2, 3, 4].

El dolor nociceptivo responde bien a los opioides débiles, siendo la respuesta dosis-dependiente [3]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se deben combinar los opioides entre sí, sean débiles o fuertes, por el aumento de riesgo de sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte que supondría.

El tratamiento con opioides mayores puede ser adecuado cuando el dolor es intenso y continuo, y no responde a otras terapias razonables. Además, no deberían usarse como una medida aislada, sino en el contexto de un plan de tratamiento global, con el objetivo de una mejora a nivel de la función física y social [9].

3.1.3.2. Dolor neuropático

La comentada *Escalera analgésica de la OMS* no sirve en el caso del dolor neuropático, por lo que se ha establecido una nueva *Escalera analgésica* específica (Tabla 4) [3] que basa el manejo de dicho dolor en cuatro escalones.

Tabla 4. Escalera analgésica para el dolor neuropático. Modificada de [3].

Escalón	Fármacos
1º	<ul style="list-style-type: none"> - Antiepilépticos¹ +/- Antidepresivos² - Neuropatía diabética: amitriptilina, duloxetina - Neuralgia del trigémino: carbamacepina - AINE si dolor mixto
2º	<ul style="list-style-type: none"> - Antiepilépticos¹ +/- Antidepresivos² +/- Opioides débiles³ - AINE si dolor mixto
3º	<ul style="list-style-type: none"> - Antiepilépticos¹ +/- Antidepresivos² +/- Opioides fuertes⁴ - AINE si dolor mixto
4º	<ul style="list-style-type: none"> - Técnicas analgésicas (procedimientos intervencionalistas⁵)

1: Gabapentina, pregabalina, carbamazepina

2: Amitriptilina (de elección en nuestro país), duloxetina

3: Tramadol

4: Morfina

5: Bloqueos simpáticos, neuroestimulación

En resumen, los fármacos de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático son los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y los antiepilépticos (gabapentina). Los opioides no son fármacos de elección en este caso, pero sí pueden ser útiles en cuadros resistentes a las terapias consideradas de primera elección, como fármacos de 2º orden y casi siempre asociados a los otros fármacos descritos [3].

3.2. Uso y patrones de consumo de analgésicos opioides en el tratamiento del dolor agudo y crónico (oncológico y DCNO)

El efecto analgésico de los péptidos opioides endógenos, en concreto las encefalinas ocurre por su liberación desde las neuronas a todo lo largo del eje algésico, incluidas aquellas en la PAG, el bulbo y la médula espinal. Las encefalinas activan los receptores opioides en estas áreas de tal forma que anulan la liberación de neurotransmisores excitatorios y, por tanto, bloquean la transmisión de impulsos dolorosos. Las encefalinas parecen actuar como neuromoduladores en el sentido que ejercen un efecto inhibitorio de larga duración sobre la liberación por varias neuronas de neurotransmisores excitatorios. Los fármacos analgésicos opioides actúan de forma similar a las encefalinas, de ahí su utilidad terapéutica en el tratamiento del dolor [2, 5].

Los agonistas opioides median sus efectos en tres tipos de receptores opioides: receptores opioides mu (μ), receptores opioides delta (δ) y receptores opioides kappa (κ). No obstante, la mayoría de los analgésicos opioides de utilidad clínica tienen una selectividad o preferencia mayor por los receptores opioides μ [5].

Los opioides poseen múltiples efectos farmacológicos, además del analgésico, probablemente a causa de la amplia distribución de los receptores opioides en el organismo. Entre estos efectos están: somnolencia, depresión respiratoria, miosis, emesis, retención urinaria, constipación, prurito, euforia; además tras su administración repetida puede aparecer tolerancia y dependencia [7].

Los analgésicos opioides poseen un índice terapéutico relativamente pequeño por lo que para obtener un ligero incremento en la analgesia se puede producir con cierta facilidad la aparición de efectos indeseables [7].

La morfina se considera tradicionalmente como el opioide mayor de referencia. Dispone de múltiples formulaciones (oral de liberación rápida y retardada, intravenosa, subcutánea...) y es el de menor precio. Su consumo se ha estabilizado en los últimos años, mientras ha ido aumentando el de los nuevos opioides comercializados [4].

Existe una amplia variabilidad interindividual de las dosis de analgésicos opioides que son necesarias para tratar el dolor de forma adecuada. Por este motivo, se han propuesto numerosos sistemas y tablas de referencia para calcular las dosis equianalgésicas entre los distintos opioides (Tablas 5 y 6) [10].

Tabla 5. Conversión de analgésicos opioides a equivalentes de morfina oral. Modificada de [10].

	Vía	F. C.	50 DEM	90 DEM
Morfina	SC o IM	0,5	25 mg/día	45 mg/día
	Oral	1	50 mg/día	90 mg/día
Fentanilo (ug)	Comprimidos para chupar, SL o bucales	0,13	385 ug/día	692 ug/día
	Solución para pulverización nasal	0,16	312 ug/día	562 ug/día
Tapentadol	Oral	0,4	125 mg/día	225 mg/día
Tramadol	Oral	0,1	300 mg/día	540 mg/día *

(*) Por encima de la dosis máxima.

F. C.: Factor de conversión

50 DEM: Dosis equivalente a 50 mg/d de morfina oral

90 DEM: Dosis equivalente a 90 mg/d de morfina oral

SC: subcutánea; IM: intramuscular; SL: sublingual

Tabla 6. Fentanilo transdérmico a dosis equivalentes aproximadas de morfina oral. Modificada de [10].

Dosis (ug/h)	DEM
12 ug/h cada 3 días	30-59 mg/día
25 ug/h cada 3 días	60-89 mg/día
37 ug/h cada 3 días	90-119 mg/día
50 ug/h cada 3 días	120-149 mg/día

En cuanto a la realidad del consumo de opioides en España, datos publicados por la AEMPS en 2021 (Figura 2) muestran un aumento del 110% durante el periodo 2010-2021, ya que la DHD (Dosis Diaria Definida por 1000 habitantes y día) pasó de 9,935 a 20,884.

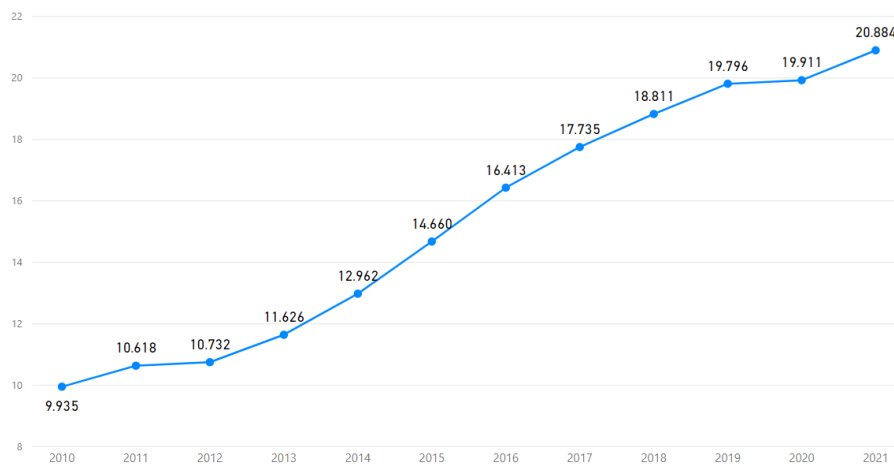


Figura 2. Consumo global de fármacos opioides en España, DHD [11].

En cuanto a principios activos concretos, los más utilizados en nuestro país fueron tramadol en combinación con paracetamol, tramadol solo y fentanilo (Figura 3) [11].

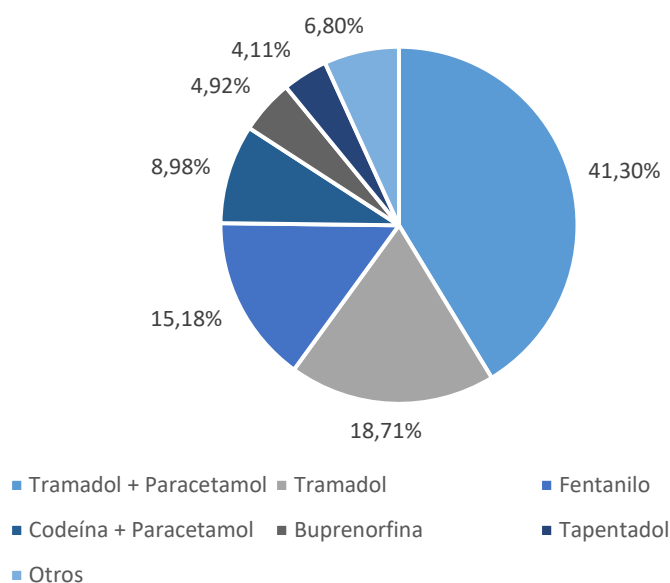


Figura 3. Consumo de fármacos opioides en España, 2010-2021. Información extraída de [11].

Sin embargo, en contraste con estos datos que reflejan un notable aumento en el consumo de opioides, su eficacia y seguridad en el dolor crónico no oncológico (DCNO) no se ha demostrado en ensayos de larga duración, por lo que se desconoce su efectividad a largo plazo. Tan solo la morfina de liberación retardada y el fentanilo transdérmico han demostrado que producen mejoría funcional y reducción del dolor en tratamientos superiores a 6 meses en DCNO [9].

La evidencia sobre eficacia y seguridad en DCNO más allá de 6 meses de tratamiento es limitada y débil, en parte por el gran porcentaje de abandonos (20-80%) atribuidos mayormente a los efectos adversos de los opioides y a la falta de eficacia. Además, diversas revisiones sistemáticas han concluido que también faltan comparaciones entre los distintos opioides y frente a otras intervenciones para definir el beneficio clínico neto de los opioides en el DCNO [4].

En definitiva, para el uso de opioides en DCNO, el balance entre beneficios, riesgos e inconvenientes es incierto debido a sus efectos adversos, presentes hasta en el 80% de los pacientes, a la tolerancia física, a la dependencia física y psicológica, y a su potencial de abuso, así como a la escasez de datos de eficacia y seguridad a largo plazo [9]. Por ello, distintas guías de práctica clínica (GPC) sobre el tratamiento del DCNO recomiendan limitar el uso de opioides a aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos analgésicos, en los cuales se debe reevaluar periódicamente su efectividad, y considerar la retirada gradual [4].

3.3. Características farmacológicas, utilización y perfil de seguridad de los fármacos opioides en estudio

3.3.1. Morfina

La Asociación Española de Pediatría la define como “un analgésico narcótico agonista de los receptores opiáceos μ , y en menor grado de los κ , en el SNC.” Es el opioide mayor de referencia en el dolor oncológico intenso, aunque también está indicado en el tratamiento del dolor intenso de otra naturaleza, como puede ser el dolor postoperatorio, en el tratamiento del dolor asociado a infarto de miocardio, en la disnea asociada a insuficiencia ventricular izquierda y en el edema agudo de pulmón [12, 13].

Se presenta en formas inyectables y orales. Las soluciones inyectables están destinadas para la administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, epidural y/o intratecal. Las formas farmacéuticas disponibles para su administración oral son variadas, y van desde comprimidos efervescentes hasta soluciones orales más o menos concentradas [12].

La dosis depende de la intensidad del dolor, de la edad del paciente y de la historia previa del paciente con terapia analgésica. Las formas orales se pueden emplear en niños a partir de un año así como en mayores de 65 años, siempre prestando una especial atención a los efectos adversos que puedan aparecer en estos grupos de población más vulnerables. En el caso de los inyectables, al poder hacer un ajuste de dosis más preciso, se pueden emplear incluso en niños menores de 6 meses (siempre bajo monitorización) [14-19].

La posología de las soluciones inyectables para adultos y mayores de 12 años varía según la vía de administración (Tabla 7) [15].

Tabla 7. Posología de las soluciones inyectables de morfina. Información extraída de [15].

Vía intramuscular o subcutánea	Vía intravenosa	Vía epidural	Vía intratecal
5-20 mg cada 4 h (generalmente 10 mg de manera inicial)	2-15 mg (aumento de 1-3 mg cada hasta 5 minutos)	5 mg (hasta 10 mg/24 horas)	0,2-1 mg/24 horas

En cuanto los comprimidos efervescentes, no se recomienda su administración en niños de hasta 12 años ya que las dosis máximas recomendadas son inferiores a las que contienen los comprimidos, y éstos no deben dividirse [16]. A partir de los 13 años se recomiendan las siguientes dosis según el grupo de edad:

Tabla 8. Posología de los comprimidos efervescentes de morfina. Información extraída de [16].

Edad	Dosis inicial	Dosis máxima recomendada
Niños de 13 a 16 años	1 comprimido efervescente (20 mg) cada 4-6 horas.	30 mg de sulfato de morfina cada 4-6 horas.
Adultos (mayores de 16 años)	1 comprimido efervescente (20 mg) cada 4-6 horas.	30 mg de sulfato de morfina cada 4-6 horas.

En el caso de los comprimidos de liberación prolongada [17], deben ser administrados cada 12 horas. Para el tratamiento del dolor crónico intenso la dosis inicial en adultos será de 30 mg cada 12 horas, pudiendo aumentarse progresivamente bajo la correcta supervisión de un médico cualificado y hasta alcanzar la mínima dosis eficaz. En la población pediátrica, para tratar el dolor oncológico, se recomienda una dosis inicial de 0,2-0,8 mg/kg cada 12 horas.

En cuanto a las soluciones orales disponibles en nuestro país [18], con presentaciones tanto en envases unidosis de 5 mL como en frascos de mayor volumen, se recomiendan las siguientes dosis:

Tabla 9. Posología de las soluciones orales de morfina. Información extraída de [18].

Edad	Posología	Observaciones
Niños de 1 a 6 años	Dosis máxima: 2,5-5 mg cada 4 horas	Difícil ajuste de dosis
Niños de 6 a 12 años	Dosis máxima: 5-10 mg cada 4 horas	Difícil ajuste de dosis
Niños de 13 a 16 años	Dosis inicial: 10-20 mg cada 4-6 horas	
Adultos (mayores de 16 años)	Dosis inicial: 10-20 mg cada 4-6 horas	Reducción de la dosis inicial en ancianos

Las dosis iniciales recomendadas para los comprimidos recubiertos con película son de 1 o 2 comprimidos de 10 mg cada 4 horas en mayores de 12 años, y de 5-10 mg cada 4 horas en niños de 5 a 12 años [19].

La morfina sufre un amplio metabolismo de primer paso, por lo que su biodisponibilidad es del 38%. Este valor se reduce hasta aproximadamente el 25% cuando la administración es oral. Tras su administración, la morfina alcanza concentraciones plasmáticas máximas a diferentes tiempos según la vía y/o forma de administración, con valores de T máx que van desde los 20 minutos cuando la administración es vía intravenosa hasta 1-6 horas para la vía oral [15-19].

La morfina se metaboliza principalmente en el hígado, también en riñones e intestino, donde se transforma en glucurónidos de morfina (morfina-3-glucurónido y morfina-6-glucurónido). La morfina-6-glucurónido se considera farmacológicamente activa [15-19].

Puesto que la vía principal de eliminación es la orina, los pacientes con insuficiencia renal requerirán un ajuste de dosis. Lo mismo ocurre en casos de insuficiencia hepática. Además, atraviesa la barrera placentaria y se elimina por la leche materna, por lo que está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia [15-19].

3.3.1.1. Datos de utilización

Durante la última década, el consumo de morfina casi se ha duplicado en términos de DHD (Figura 4), ya que su forma oral sigue siendo el tratamiento de referencia para el DCNO cuando se requiere un opioide [9]. Sin embargo, no ha experimentado un crecimiento tan elevado como los nuevos opioides que han ido apareciendo en el mercado, sino que su consumo parece que tiende a estabilizarse desde 2020 [4].

Se han apuntado diversas razones para explicar este cambio: la «morfínofobia» o el miedo a utilizar morfina por los pacientes por causas psicológicas y culturales, una aplicación más sencilla de formas transdérmicas, y la presión comercial [9].

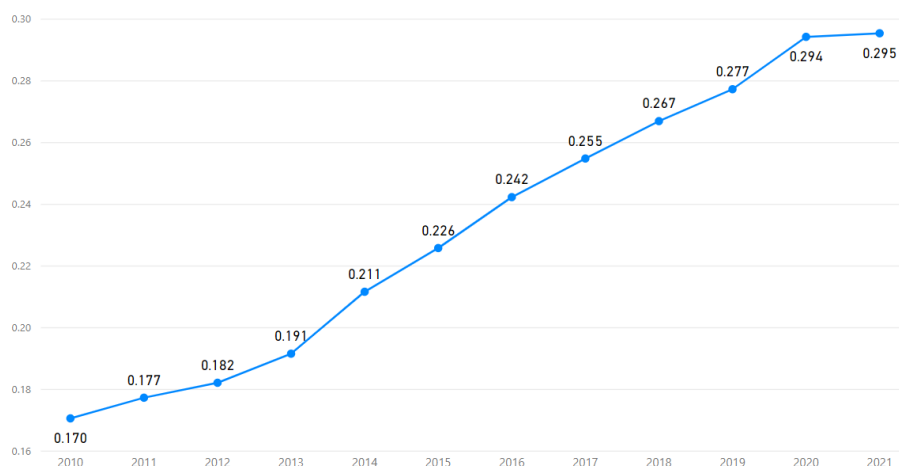


Figura 4. Consumo global de morfina en España, DHD [11].

3.3.1.2. Efectos adversos

Uno de los efectos adversos más comunes del consumo de morfina es el estreñimiento mediante la estimulación de los receptores μ -opioides en el plexo mientérico, que a su vez inhibe el vaciado gástrico y reduce el peristaltismo. Otros efectos secundarios comunes son la depresión del SNC, las náuseas, los vómitos y la retención urinaria, siendo la depresión respiratoria una de las reacciones adversas más graves. Otros efectos secundarios notificados son el aturdimiento, la sedación y los mareos, así como la euforia, la disforia, la agitación, la sequedad de boca, la anorexia y el espasmo del tracto biliar, por lo que algunos médicos evitan la morfina cuando sospechan de una posible patología del tracto biliar. La morfina también puede afectar al sistema cardiovascular causando rubor, bradicardia, hipotensión y síncope. También es importante señalar que los pacientes pueden experimentar prurito, urticaria, edema y otras erupciones cutáneas [20].

La morfina es un medicamento potencialmente letal cuando no se utiliza correctamente. Provoca una serie de síntomas relacionados con la depresión del SNC, siendo la depresión respiratoria grave la complicación más temida en casos de sobredosis, producida por su acción directa sobre los centros respiratorios del tronco encefálico. Se requiere la administración inmediata de naloxona para revertir dichos efectos [19, 20].

En el FEDRA hay registradas un total de 478 sospechas de reacciones adversas por administración de morfina, siendo los órganos o sistemas más afectados el sistema nervioso (174 notificaciones), lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (118) y el sistema gastrointestinal (111).

En general, estas reacciones afectan más al sexo femenino con un 52,93% de los casos de sospecha, y el grupo de edad que parece más propenso a sufrir estos daños son los mayores de 65 años (53,14%) (Figura 5).

Han sido notificados un caso de síndrome serotoninérgico, 10 casos de hiperestesia, 4 casos de sedación, 21 casos de depresión respiratoria y ninguna experiencia cercana a la muerte. En cuanto a conductas aberrantes inducidas por opioides (CAIO), se han registrado 5 casos de síndrome de abstinencia, ningún caso de mal uso intencional del fármaco, ninguna sobredosis intencional y 5 casos de dependencia de drogas [21].

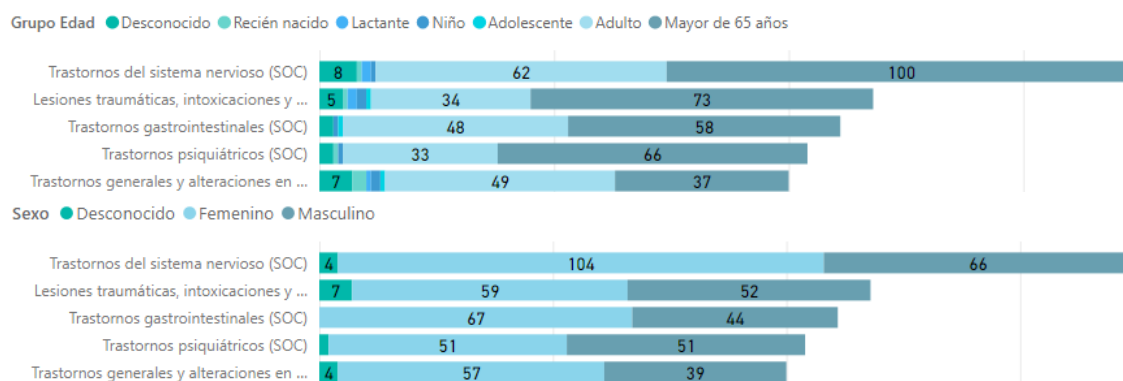


Figura 5. Sospechas de reacciones adversas a morfina por grupo de edad y sexo [21].

3.3.2. Fentanilo

El fentanilo es un analgésico opioide que interacciona fundamentalmente con el receptor opioide μ , actuando como agonista puro y con baja afinidad por los receptores de opioides δ y κ . El lugar principal de acción terapéutica es el SNC. Tiene un origen sintético y una potencia clínica 50 a 100 veces mayor que la de la morfina. Su inicio de acción es rápido y su periodo de acción es corto, con una duración del efecto de unos 30 minutos. Sus principales acciones terapéuticas son la analgesia y la sedación, y tiene diferentes indicaciones según su forma farmacéutica [22-25].

Los parches transdérmicos se emplean en niños mayores de 2 años y adultos para tratar el dolor crónico intenso. Tanto las soluciones para pulverización nasal como los comprimidos para chupar están indicados para el tratamiento del dolor irruptivo en adultos que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor crónico oncológico. Por otro lado, la utilidad de las soluciones inyectables es dependiente de la dosis ya que a dosis bajas proporciona analgesia durante procedimientos quirúrgicos cortos, mientras que a dosis altas se emplea como analgésico y depresor respiratorio en pacientes que requieren ventilación asistida. Éste último también sirve para tratar el dolor intenso en niños y adultos [22-25].

En cuanto a los parches de fentanilo, la vía transdérmica se recomienda en pacientes que hayan demostrado tolerancia a los opioides, de la misma manera que no está recomendada en pacientes sin tratamiento previo con opioides. La dosis inicial adecuada de fentanilo transdérmico se fijará tomando como base la dosis actual de opioide que esté recibiendo el paciente [22].

Cuando no se considere posible comenzar con opioides orales y se considere que fentanilo transdérmico es la única opción de tratamiento adecuada para los pacientes sin tratamiento previo con opioides, solo se valorará la dosis inicial más baja (es decir, 12 $\mu\text{g/h}$ o 0,3 mg/día). En estos casos el paciente debe ser estrechamente monitorizado [22].

La dosis de fentanilo inyectable se debe individualizar de acuerdo con edad, peso corporal, estado físico, estado patológico subyacente, utilización de otros fármacos y tipo de intervención quirúrgica y de anestesia [23]. El régimen de dosificación habitual como analgésico en adultos es el siguiente:

Tabla 10. Posología de las soluciones inyectables de fentanilo para adultos. Información extraída de [23].

	Inicial	Suplementaria
Respiración espontánea	50-200 ug	50 ug
Ventilación asistida	300-500 ug	100-200 ug

El uso en niños está restringido a la analgesia durante la operación y a la mejora de la anestesia con respiración espontánea. El régimen de dosificación habitual en niños de 2 a 11 años es el siguiente:

Tabla 11. Posología de las soluciones inyectables de fentanilo para niños. Información extraída de [23].

	Inicial	Suplementaria
Respiración espontánea	1-3 ug/kg	1-1,25 ug/kg
Ventilación asistida	1-3 ug/kg	1-1,25 ug/kg

Las formas farmacéuticas disponibles para el tratamiento de los episodios de dolor irruptivo requieren una titulación de la dosis, que debe comenzar con 50 ug en una fosa nasal en el caso de la solución para pulverización nasal, y con una dosis inicial de 200 ug en el caso de los comprimidos para chupar. Posteriormente, se individualiza la terapia de mantenimiento hasta obtener una dosis eficaz que minimice los efectos adversos. Además, se debe limitar el consumo de ambos a un máximo de cuatro unidades diarias [24, 25].

3.3.2.1. Datos de utilización

La tendencia al alza en el consumo de fentanilo en nuestro país (Figura 6) puede deberse en gran medida a que el uso de éste en forma de parches transdérmicos ha aumentado sustancialmente en el manejo del dolor moderado-severo. Esto puede deberse a una mejor adherencia al tratamiento, menos efectos adversos y las preferencias del paciente [4].

Sin embargo, hay discrepancias entre las distintas guías de práctica clínica, ya que en algunas se recomienda como una de las opciones de primera línea en DCNO, mientras que en otras sólo se recomienda como alternativa a la morfina u otras formas orales en caso de dificultades para la deglución [4].

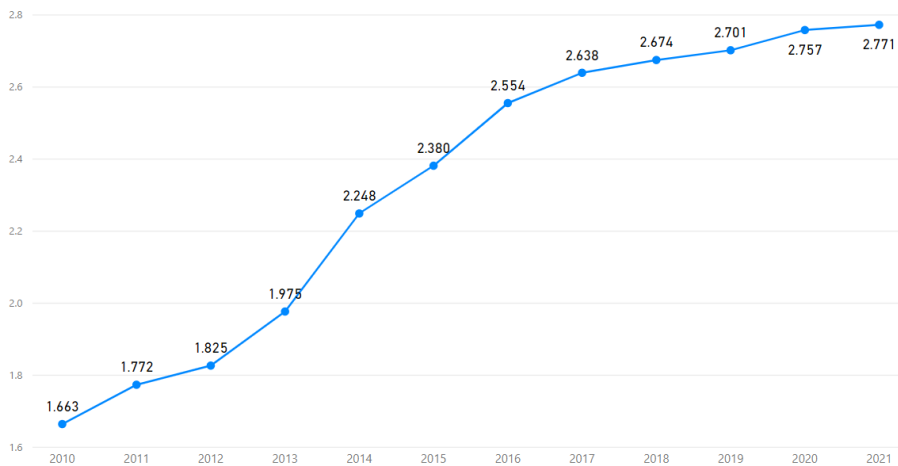


Figura 6. Consumo global de fentanilo en España, DHD [11].

3.3.2.2. Efectos adversos

El fentanilo difiere de la morfina por su ausencia de efecto emético y la mínima actividad hipotensora en animales [23]. Además, el fentanilo transdérmico ha mostrado en algunos estudios analgesia equivalente y menor incidencia de estreñimiento que la morfina en dolor oncológico y lumbalgia crónica, pero la evidencia es de baja calidad [4].

La seguridad de fentanilo se evaluó en 1.565 pacientes adultos y 289 pediátricos que participaron en 11 ensayos clínicos (uno doble ciego y controlado con placebo; 7 abiertos y con control activo; 3 abiertos y sin grupo de control), en el tratamiento del dolor crónico oncológico y no oncológico. Estos pacientes recibieron al menos una dosis de fentanilo y se obtuvieron datos de seguridad. Atendiendo a los datos agregados de seguridad recopilados de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (es decir, incidencia $\geq 10\%$) fueron: náuseas (35,7 %), vómitos (23,2 %), estreñimiento (23,1 %), somnolencia (15,0 %), mareo (13,1 %) y cefaleas (11,8 %) [22].

En el FEDRA hay registradas un total de 1389 sospechas de reacciones adversas por administración de fentanilo, siendo los órganos o sistemas más afectados el sistema nervioso (443 notificaciones), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (394) y el sistema gastrointestinal (353).

En general, estas reacciones afectan más al sexo femenino con un 59,18% de los casos de sospecha, y el grupo de edad que parece más propenso a sufrir estos daños son los mayores de 65 años (49,10%) (Figura 7).

Han sido notificados 9 casos de síndrome serotoninérgico, 11 casos de hiperestesia, 5 casos de sedación, 35 casos de depresión respiratoria y una experiencia cercana a la muerte. En cuanto a conductas aberrantes inducidas por opioides (CAIO), se han registrado 34 casos de síndrome de abstinencia, 12 casos de mal uso intencional del fármaco, 3 casos de sobredosis intencional y 74 casos de dependencia de drogas [21].

Por otra parte, la información procedente de sospechas de reacciones adversas a nivel mundial y en Europa indica que se producen casos de exposición accidental a fentanilo por transferencia del parche transdérmico de la persona que los utiliza a otra, al estar en contacto directo, y también por ingestión o aplicación accidental en niños [4].

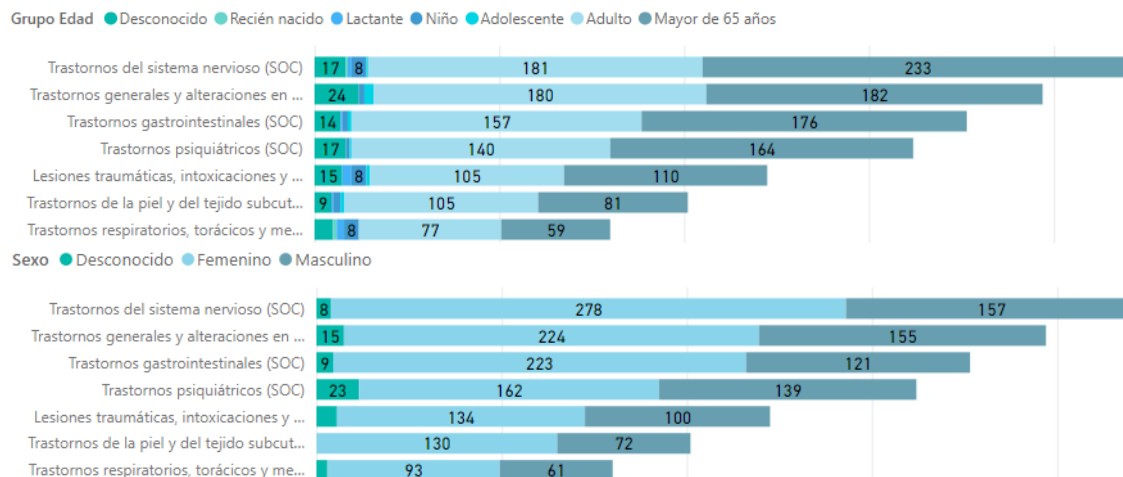


Figura 7. Sospechas de reacciones adversas a fentanilo por grupo de edad y sexo [21].

3.3.3. Tapentadol

La Asociación Española de Pediatría lo define como “un analgésico potente, con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de la NA. El tapentadol ejerce su efecto analgésico directamente sin un metabolito farmacológicamente activo”.

En España sólo está disponible en formas orales, más concretamente comprimidos de liberación prolongada, comprimidos recubiertos con película y soluciones orales, indicadas en el control del dolor crónico intenso en adultos, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide [26].

La posología varía en función de la intensidad del dolor de cada paciente, administrándose dos veces al día (aproximadamente cada 12 horas). En pacientes que no están tomando analgésicos opioides se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 50 mg de tapentadol dos veces al día en el caso de las formas retard, y cada 4-6 horas en el caso de los comprimidos recubiertos o la solución oral. Posteriormente, la dosis debe ajustarse individualmente bajo la supervisión del médico prescriptor [26-28].

No se recomiendan dosis superiores a 500 mg de tapentadol diarios por falta de estudios [26].

Con respecto a su eficacia clínica, no hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente tapentadol con otros opioides mayores (morfina, fentanilo u oxicodona). Aunque parece ser más eficaz que el placebo en la reducción de la intensidad media del dolor los

resultados deben interpretarse con cautela debido al alto índice de abandonos y la corta duración de los ensayos clínicos (12 semanas) [29].

Sus efectos se ven aumentados por otros depresores del SNC (alcohol, benzodiacepinas) y los IMAO potencian sus efectos adversos (síndrome serotoninérgico) [5].

3.3.3.1. Datos de utilización

Es el opioide cuya utilización ha experimentado un mayor crecimiento en este periodo, hoy en día se emplea cerca de 33 veces más que en 2010 (Figura 8). Sin embargo, los análisis de la evidencia científica llevados a cabo por diferentes organismos coinciden en que en dolor crónico los resultados de eficacia son muy limitados y los ensayos realizados presentan deficiencias metodológicas para poder recomendar su uso [30], en gran medida por la elevada tasa de abandonos que presentan.

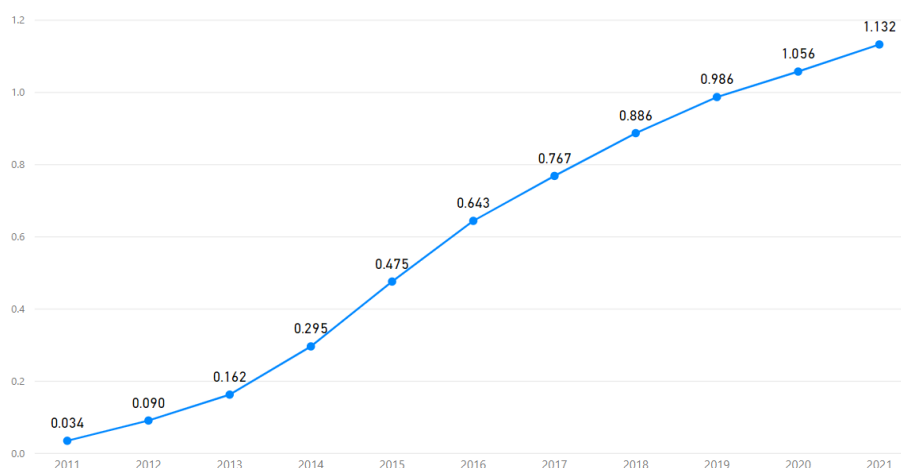


Figura 8. Consumo global de tapentadol en España, DHD [11].

3.3.3.2. Efectos adversos

En dolor no oncológico, un análisis de datos agrupados de tres ensayos de artrosis de rodilla y lumbalgia concluye que tapentadol es no inferior a oxycodona de liberación sostenida (aunque no se compararon de forma directa). Además, se observaron menos efectos adversos gastrointestinales con tapentadol que con oxycodona; sin embargo, estos resultados podrían estar sesgados, ya que los efectos adversos gastrointestinales son dosis-dependientes y las dosis utilizadas de oxycodona eran relativamente altas [4].

En resumen, a pesar de que los datos de los ensayos parecen mostrar eficacia comparable y mejor tolerabilidad que otros opioides, estos resultados tienen limitada validez interna y externa, por lo que, en general, las evaluaciones independientes concluyen que tapentadol no representa un avance terapéutico [4].

En el FEDRA hay registradas un total de 563 sospechas de reacciones adversas por administración de tapentadol, siendo los órganos o sistemas más afectados el sistema nervioso (243 notificaciones), el sistema gastrointestinal (174) y trastornos psiquiátricos (160).

En general, estas reacciones afectan más al sexo femenino con un 72,29% de los casos de sospecha, y el grupo de edad que parece más propenso a sufrir estos daños son los mayores de 65 años (53,46%) (Figura 9).

Han sido notificados 4 casos de síndrome serotoninérgico, 2 casos de hiperestesia, un caso de sedación, 2 casos de depresión respiratoria y una experiencia cercana a la muerte. En cuanto a conductas aberrantes inducidas por opioides (CAIO), se han registrado 5 casos de síndrome de abstinencia, dos casos de mal uso intencional del fármaco, ninguna sobredosis intencional y tres casos de dependencia de drogas [21].

Se sabe que el riesgo de suicidio es mayor en pacientes con dolor crónico. Además, las sustancias con marcada influencia sobre el sistema monoaminérgico se han asociado al aumento del riesgo de suicidio en pacientes con depresión, especialmente al inicio del tratamiento. Sin embargo, los datos obtenidos de los ensayos clínicos realizados con tapentadol y de los informes post-comercialización no muestran evidencia de un incremento de este riesgo [26-28].

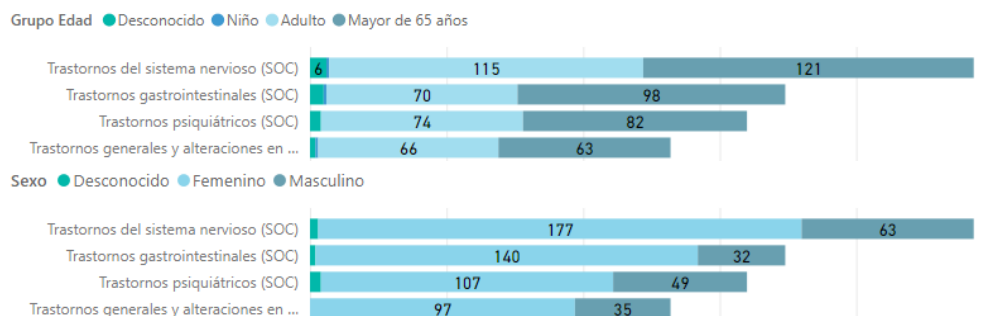


Figura 9. Sospechas de reacciones adversas a tapentadol por grupo de edad y sexo [21].

3.3.4. Tramadol

El tramadol es un opioide débil, agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ (con mayor afinidad por los μ), inhibición de la recaptación neuronal de NA (receptor α -2) y aumento de la liberación de 5-HT. Es 5 a 10 veces menos potente que la morfina y su eficacia también es menor. Sus efectos analgésicos tienen una duración de acción de 3 a 6 horas [5, 7, 31, 32].

Es activo por vía oral y parenteral, y en nuestro país está disponible en numerosas formas farmacéuticas, tanto sólo como combinado con otros activos analgésicos como puede ser el paracetamol. Actualmente, se emplean formas orales tanto sólidas como líquidas, y soluciones inyectables para su administración intramuscular, subcutánea o intravenosa. Está

indicado en el tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos, aunque algunas formas farmacéuticas pueden emplearse en niños a partir de 3 años [31].

En cuanto a la posología, como con todos los opioides, se debe emplear la dosis efectiva más baja para minimizar la aparición de efectos adversos. En adultos y adolescentes mayores de 12 años la dosis inicial es de 50-100 mg de hidroclicloruro de tramadol cada 4-6 horas, hasta un máximo de 400 mg diarios (salvo circunstancias clínicas especiales). En niños a partir de 3 años la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidroclicloruro de tramadol por kg de peso corporal, pudiendo repetirse la administración de 3 a 4 veces al día. No deben excederse los 8 mg por kg de peso corporal y día, hasta un máximo de 400 mg [32].

Su vida media de eliminación es de aproximadamente 6 horas, con metabolismo hepático por desmetilación (CYP3A4 y CYP2D6), a compuestos con leve actividad analgésica, que es antagonizada por naloxona. Se elimina por vía renal y aproximadamente un 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche, por lo que la lactancia materna está contraindicada si es necesario un tratamiento a largo plazo (más de 2-3 días) con tramadol tras el nacimiento [7, 31, 32].

No se recomienda el uso de tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultrarápidos del CYP2D6 o con problemas respiratorios sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía, debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal [32].

3.3.4.1. Datos de utilización

La utilización del tramadol en España fue creciente hasta 2014, año a partir del cual descendió hasta valores de DHD en 2021 inferiores a aquellos de 2010 (Figura 10). Sin embargo, su utilización en combinación con paracetamol sí que ha experimentado un aumento similar al de otros opioides, aumentando de una DHD de 2,646 en 2010 a 11,101 en 2021, convirtiéndolo así en el opioide más empleado a día de hoy.

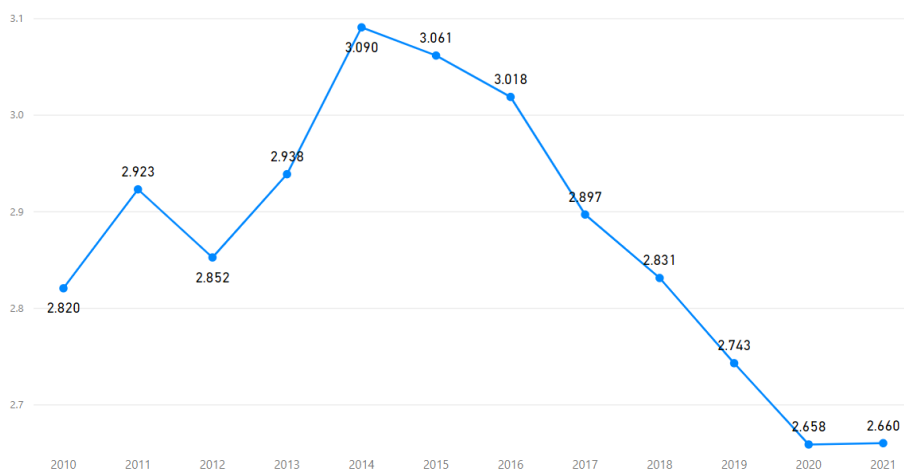


Figura 10. Consumo global de tramadol en España, DHD [11].

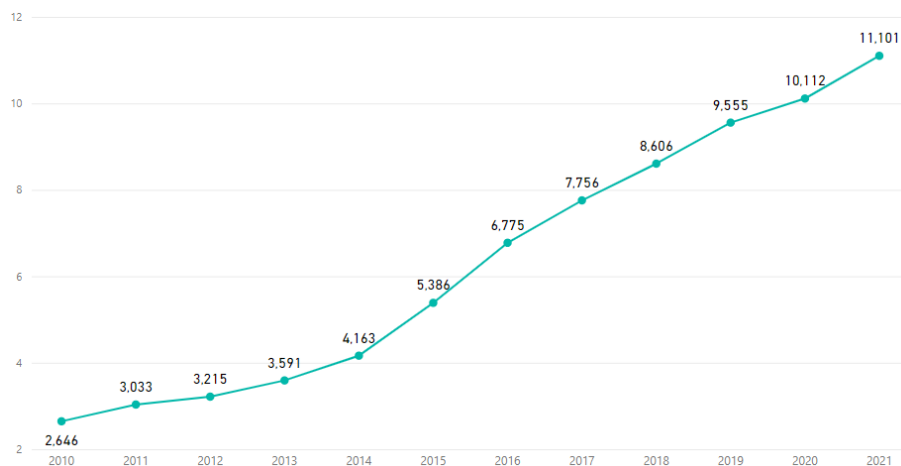


Figura 11. Consumo global de tramadol + paracetamol en España, DHD [11].

3.3.4.2. Efectos adversos

El tramadol puede provocar sequedad bucal, sedación, mareos y en muy raros casos hipertensión. Produce un menor efecto de depresión respiratoria que la morfina así como menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal [7, 31, 32].

El 30% de su efecto se debe a la unión a receptores morfínicos, el resto se atribuye a su efecto sobre la NA y 5-HT. Por lo tanto, su actividad depresora respiratoria es menor que otros opioides tanto agonistas puros como agonistas parciales. Puede producir tolerancia con su uso prolongado y la sobredosificación produce inquietud, ataxia, midriasis, calambres y alucinaciones. A dosis mayores a los 5 mg/kg produce taquicardia y aumento de la tensión arterial [7].

Según una revisión sistemática publicada en 2019 sobre el uso de tramadol en osteoartritis [33], que incluye 22 ensayos clínicos aleatorizados con una duración media de dos meses, el tramadol no demostró ninguna diferencia clínicamente importante en comparación con el placebo en cuanto al alivio medio del dolor y la mejoría de la función física en las personas con esta patología. Además, sesenta y seis de cada 100 pacientes presentaron efectos secundarios al recibir tramadol, lo que corresponde a un 17% más pacientes con eventos adversos en comparación con el placebo (49/100). Los tres eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, mareos y cansancio. Tres de cada 100 pacientes tuvieron efectos secundarios graves al recibir tramadol, como síncope, insuficiencia renal combinada con una elevación de las enzimas hepáticas e inflamación del hígado, gastritis y síndrome de abstinencia del fármaco, en comparación con dos de cada 100 pacientes al recibir un placebo (1% más pacientes) [33].

La calidad de estas pruebas fue de baja a moderada para los resultados, principalmente debido al riesgo incierto de sesgo, así como a la imprecisión, especialmente para los resultados de daño [33].

En el FEDRA hay registradas un total de 2568 sospechas de reacciones adversas por administración de tramadol, siendo los órganos o sistemas más afectados el sistema gastrointestinal (1267 notificaciones), el sistema nervioso (1212) y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (532).

En general, estas reacciones afectan más al sexo femenino con un 72,86% de los casos de sospecha, y el grupo de edad que parece más propenso a sufrir estos daños es el que comprende la edad adulta, entre los 18 y los 65 años (49,65%) (Figura 11).

Han sido notificados 16 casos de síndrome serotoninérgico, un caso de hiperestesia, 6 casos de sedación, 11 casos de depresión respiratoria y una experiencia cercana a la muerte. En cuanto a conductas aberrantes inducidas por opioides (CAIO), se han registrado 15 casos de síndrome de abstinencia, 3 casos de mal uso intencional del fármaco, 4 casos de sobredosis intencional y 7 casos de dependencia de drogas [21].

Además, cabe señalar que a día de hoy siguen identificándose reacciones adversas “nuevas” para el tramadol, como trastornos respiratorios relacionados con el sueño, por lo que en pacientes con apnea central respiratoria se debe considerar reducir la dosis [34].

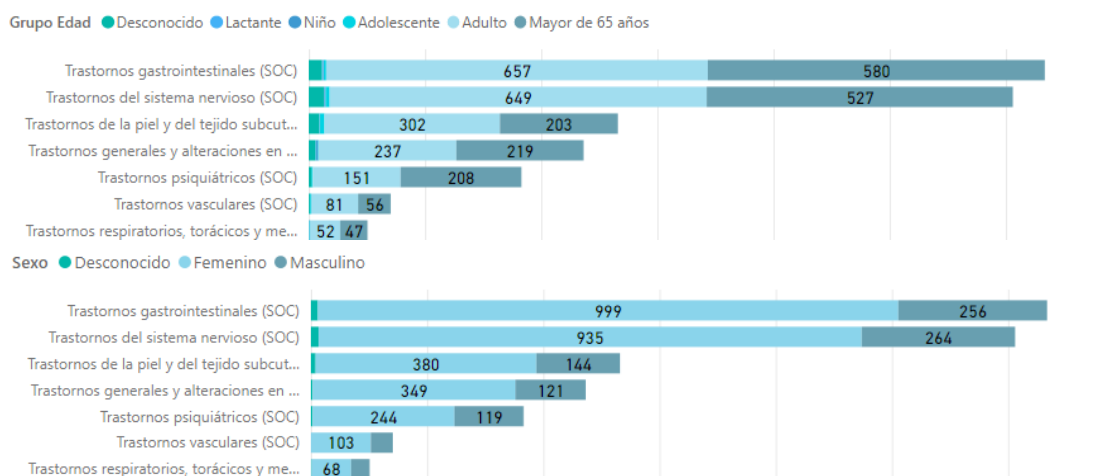


Figura 12. Sospechas de reacciones adversas a tramadol por grupo de edad y sexo [21].

4. CONCLUSIONES

En este trabajo se ha comparado el perfil de seguridad de cuatro fármacos opioides cuya utilización en el tratamiento del dolor crónico ha experimentado un gran aumento en las últimas décadas: morfina y fentanilo, agonistas opioides puros que presentan un perfil adecuado para el tratamiento del dolor nociceptivo; y tapentadol y tramadol que, con un mecanismo de acción mixto, actúan también sobre el sistema NA, lo que podría traducirse en una mayor utilidad frente al dolor neuropático.

Es importante destacar que los datos de seguridad y reacciones adversas con los que se ha trabajado en FEDRA han sido, en su mayoría, sospechas cuya causalidad aún no se ha

demostrado. Sin embargo, la combinación de dichas sospechas con los resultados obtenidos en diversas revisiones sistemáticas, aunque de calidad de evidencia baja, y los recogidos en las fichas técnicas de algunos de los opioides estudiados permite extraer conclusiones sobre el estado actual de la seguridad de estos fármacos en el tratamiento del dolor crónico.

El lugar que ocupan los fármacos opioides en terapéutica depende del tipo de dolor del que estamos hablando, pero en ningún caso son considerados de primera elección y su efectividad ha de reevaluarse periódicamente. En dolor nociceptivo, los opioides débiles como el tramadol han demostrado una buena respuesta dosis-dependiente, mientras que los opioides mayores se reservan para aquellos pacientes que no responden a otras terapias y nunca en solitario. Respecto al dolor neuropático, la controversia del uso de opioides es mayor, por lo que éstos se reservan a cuadros resistentes a los tratamientos de primera elección, asociados a otros fármacos.

La falta de confianza que existe hacia los opioides reside en que presentan un índice terapéutico pequeño, lo que se traduce en un difícil ajuste de dosis y una gran prevalencia de efectos adversos, hasta en el 80% de los pacientes. Además, se desconoce la efectividad a largo plazo en el tratamiento del DCNO de muchos de ellos por falta de ensayos. Sin embargo, durante las últimas décadas el consumo de opioides en nuestro país en términos de DHD ha experimentado un gran aumento y, aunque no se puede conocer con exactitud si es debido al alza de su uso en el DCNO o en otros tipos de dolor, podría no estar justificado. Concretamente, en 2021 el tramadol fue el fármaco opioide más utilizado de entre los estudiados. Le siguió el fentanilo, después el tapentadol y, finalmente, la morfina, que es el opioide de referencia.

Respecto a la comparativa del perfil de seguridad de la morfina, el fentanilo, el tapentadol y el tramadol, y su idoneidad en el tratamiento del DCNO, el tramadol podría ser el mejor aliado para conseguir dicha analgesia ya que presenta una menor incidencia de efectos adversos (gastrointestinales, depresión respiratoria), incluso siendo el más empleado a día de hoy. Sin embargo, al aumentar las concentraciones de NA y 5-HT aparecen casos de síndrome serotoninérgico, lo que precisa una vigilancia adicional evitando su combinación con fármacos (IMAOs) o alimentos que potencien dicho efecto. A diferencia de los demás, es considerado un opioide débil por su menor potencia analgésica, por lo que algunos pacientes requerirán el uso de opioides mayores. Es aquí donde entra en juego la morfina. Aunque su consumo se ha estabilizado en los últimos años, sigue siendo el opioide de referencia ya que ha demostrado su eficacia en dolor crónico en estudios más a largo plazo. Además, los efectos adversos que presenta son en su mayoría leves, a excepción de la depresión respiratoria que podría controlarse mediante una correcta elección de la dosis y monitorización.

De entre los fármacos estudiados, serían el fentanilo y el tapentadol los menos adecuados en DCNO. Por un lado, el fentanilo ha aumentado su consumo a la par que la morfina estos años provocando menos efectos adversos gastrointestinales que ésta; sin embargo, la problemática del fentanilo reside en las CAIO, especialmente en el desarrollo de síndromes de abstinencia y dependencia de drogas. Su eficacia más a largo plazo está demostrada, por lo que podría reservarse para casos en los que la morfina esté contraindicada, como cuando se requiera una técnica no invasiva (parches transdérmicos). Por otro lado, el tapentadol ha sido el opioide que ha experimentado un mayor crecimiento de utilización en la última década pese a no representar un verdadero avance terapéutico. Aunque podría presentar un menor índice de efectos adversos a nivel gastrointestinal, su mecanismo de acción mixto genera casos de síndrome serotoninérgico y podría aumentar el riesgo de suicidio en los pacientes. Con todo ello, consideramos que su uso masivo en DCNO no está lo suficientemente fundamentado.

En definitiva, de acuerdo con lo establecido en los algoritmos actuales para el tratamiento del dolor crónico el tramadol parece el opioide más seguro y, de entre los opioides mayores, la morfina es el que presenta una relación beneficio/riesgo más adecuada. El fentanilo debería reservarse para tratar los episodios de dolor irruptivo, mientras que para el tapentadol los riesgos superan los beneficios, por lo tanto, sería un fármaco a evitar. En cualquier caso, es necesario tener en cuenta que los analgésicos opioides no son fármacos de primera línea para el tratamiento del DCNO, por lo que se debe prestar especial atención a aquellos pacientes que los consuman.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021; 397:2082–97. [Consultado: 25/03/2022]
2. Punto farmacológico. El dolor y su farmacoterapia [En Línea]. *Farmacéuticos.com*; 2021 [Consultado: 30/04/2022]. Disponible en: <https://www.farmaceticos.com/wp-content/uploads/2021/10/Punto-Farmacologico-156-El-dolor-y-su-farmacoterapia.pdf>
3. López M, Penide L, Portalo I, Rodríguez J, Sánchez N, Arroyo V. Boletín farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. Dolor crónico no oncológico [En Línea]. *Sanidad.castillalamancha.es*; 2014 [Consultado: 30/04/2022]. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/dolor_cronico_0.pdf
4. Osakidetza. Opioides en el manejo del dolor. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. *INFAC*. 2014; 22 (5).
5. Brenner GM, Stevens CW. Analgésicos y antagonistas opioides. En: *Farmacología básica*. (5th Edition). Barcelona: Elsevier; 2019. p. 260-270. [Consultado: 25/03/2022]
6. Tauben D, Stacey BR. Approach to the management of chronic non-cancer pain in adults [En Línea]. *UpToDate*; 2021. [Consultado: 25/03/2022] Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-management-of-chronic-non-cancer-pain-in-adults>.
7. Aldrete JA, Paladino MA. *Farmacología para anestesiólogos, intensivistas, emergentólogos y medicina del dolor*. 1ª ed. Rosario: Corpus Editorial; 2006.

8. Moore AR, Derry S, Taylor RS, Straube S, Phillips CJ. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. *Pain Practice* 2014;14(1):79-94. [DOI: 10.1111/papr.12050]
9. Osakidetza. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *INFAC*. 2008; 16 (10).
10. Henche Ruiz AI, Paredero Dominguez JM. Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico. *BIT Navarra*. 2019;27(4).
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España; 2021. [En Línea]. [Consultado: 03/05/2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>
12. Morfina [Actualizado: 02/03/2020] [En Línea]. *Vademecum.es*. [Consultado: 13/04/2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-morfina-n02aa01>
13. SERGAS. Morfina. Ficha del producto. [En Línea]. [Consultado: 18/04/2022]. Disponible en: <https://www.sergas.es/docs/Farmacia/MORFINA.pdf>
14. Morfina [Actualizado: 01/11/2020] [En Línea]. *Aeped.es*. [Consultado: 18/04/2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/morfina>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Morfina SERRA solución inyectable. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 11/2020]. [En Línea]. [Consultado: 18/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/37473/FT_37473.pdf
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dolq 20 mg comprimidos efervescentes. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 11/2020]. [En Línea]. [Consultado: 14/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/68892/FT_68892.pdf
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. MST CONTINUS comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 09/2020]. [En Línea]. [Consultado: 14/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/57897/57897_ft.pdf
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Oramorph® solución oral. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 01/2019]. [En Línea]. [Consultado: 14/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62047/62047_ft.pdf
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sevredol comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 09/2020]. [En Línea]. [Consultado: 14/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59656/FT_59656.pdf
20. Murphy PB, Bechmann S, Barrett MJ. Morphine. [Actualizado: 30/05/2021]. En: *StatPearls* [En Línea]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Consultado: 06/04/2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526115/>
21. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe sobre sospechas de reacciones adversas notificados a medicamentos de uso humano o acontecimientos adversos ocurridos después de la vacunación. [Actualizado: 05/04/2022]. [En Línea]. [Consultado: 08/04/2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/informacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-de-uso-humano/>
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fentanilo Matrix STADA parches transdérmicos EFG. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 03/2020]. [En Línea]. [Consultado: 19/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71764/FT_71764.pdf

23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fentanilo Ethypharm 50 microgramos/mL solución inyectable. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 08/2019]. [En Línea]. [Consultado: 19/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/84102/FT_84102.pdf
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Instanyl solución para pulverización nasal. Ficha técnica del medicamento. [En Línea]. [Consultado: 19/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/109531025/FT_109531025.pdf
25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actiq comprimido para chupar con aplicador bucal integrado. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 07/2021]. [En Línea]. [Consultado: 19/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64058/FT_64058.pdf
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. PALEXIA retard comprimidos de liberación prolongada. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 08/2021]. [En Línea]. [Consultado: 08/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73247/73247_ft.pdf
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. PALEXIA comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 08/2021]. [En Línea]. [Consultado: 10/05/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73239/FT_73239.pdf
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. PALEXIA 4 mg/mL solución oral. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 05/2021]. [En Línea]. [Consultado: 10/05/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76793/FT_76793.pdf
29. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Informe de Evaluación Nº 195/2012 [En Línea]. Osakidetza.euskadi.eus; 2012 [Consultado: 08/04/2022]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/medicamentos_atencion_pri maria/eu_def/adjuntos/T/tapentadol/tapentadol_informe.pdf
30. Calabozo B. Portal del Medicamento. Tapentadol: la evidencia no apoya su uso en dolor crónico [En Línea]. Saludcastillayleon.es; 2019 [Consultado: 09/05/2022]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/tapentadol-evidencia-apoya-uso-dolor-cronico>
31. Tramadol [Actualizado: 16/04/2018] [En Línea]. Vademecum.es. [Consultado: 10/04/2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tramadol-n02ax02>
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tramadol Codramol 50 mg cápsulas duras EFG. Ficha técnica del medicamento. [Actualizado: 10/2021]. [En Línea]. [Consultado: 10/04/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65724/65724_ft.pdf
33. Toupin April K, Bisailon J, Welch V, Maxwell LJ, Jüni P, Rutjes AWS, Husni ME, Vincent J, El Hindi T, Wells GA, Tugwell P. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 5. Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub3. [Consultado: 06/04/2022]
34. Osakidetza. Seguridad de medicamentos: señales y alertas generadas en 2019-2021. INFAC. 2022; 30 (2).