

## Evidencia de seguridad de los opioides mayores y menores en las enfermedades reumáticas

F.M. Francisco-Hernández<sup>a</sup> y G. Santos-Soler<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sección de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España.

<sup>b</sup>Unidad de Reumatología. Hospital de la Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante. España.

### Introducción

El dolor es el síntoma más frecuente de los pacientes con enfermedades reumáticas (más del 95%). Más de la mitad de los pacientes reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o analgésicos, y no se logra controlar su dolor en más del 50% de ellos. A pesar de ello, no llegan al 6% los pacientes tratados con opioides menores o mayores (Estudio Epidemiológico del Dolor en Reumatología en España: EPIDOR 2002).

Los opioides son los analgésicos disponibles más potentes para tratar la mayoría de los tipos de dolor severo. El escaso uso del tratamiento con opioides en pacientes con dolor reumático no controlado adecuadamente se relaciona con el temor y los prejuicios, tanto del médico como de los pacientes y sus familiares, sobre problemas tales como la toxicidad, la tolerancia, la dependencia, la adicción o el abuso, que parecerían estar justificados en el dolor oncológico, pero no en estas entidades. Por otra parte, se dispone de pocos datos sobre la seguridad de su utilización en las enfermedades reumáticas.

### Objetivos

El objetivo de esta revisión fue evaluar de forma sistemática los acontecimientos adversos (AA) de los opioides menores y mayores disponibles en España en el tratamiento del dolor reumático para comprobar su seguridad.

### Material y método

#### Estrategia de investigación

Dos revisores realizaron una búsqueda bibliográfica y su posterior análisis mediante MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y los resúmenes de los últimos 2 congresos del ACR de los metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y observacionales bien diseñados que se refirieran a los AA del tratamiento de distintas enfermedades reumáticas (artrosis, lumbalgia, fibromialgia, síndromes miofasciales y afecciones de partes blandas, fracturas osteoporóticas, artritis de diversa etiología, estenosis de canal lumbar) con los opioides menores (codeína y tramadol por vía oral) y mayores (morfina y oxicodona oral, y fentanilo y buprenorfina transdérmica).

#### Criterios de selección

Los pacientes eran mayores de 18 años, ambulatorios, con dolor osteomuscular agudo, crónico o recurrente, subsidiarios de tratamiento con opioides, dadas la intensidad, la resistencia a analgésicos no opioides y AINE o la intolerancia o AA con ellos.

#### Tipos de medida de resultado

Los datos analizados fueron el número y la frecuencia de AA, el número y la causa de los abandonos, los tipos de AA y, cuando fue posible, la intensidad. Se revisó especialmente el abuso, la adicción, las náuseas, los vómitos, el estreñimiento, los mareos, la somnolencia, la confusión, el prurito, la depresión respiratoria, las convulsiones, la tolerancia y la dependencia. Se cuantificó la dosis media del fármaco.

La calidad metodológica de los ensayos se valoró mediante el sistema de Jadad y las recomendaciones CONSORT para la comunicación de AA<sup>1</sup>.

Se realizó una prueba estadística formal de heterogeneidad entre los ensayos mediante el programa informático

Esta revisión ha contado con el apoyo de la Fundación Española de Reumatología.

Correspondencia: Dr. F.M. Francisco Hernández.  
Unidad de Reumatología Intervencionista. Sección de Reumatología.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.  
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria.  
Gran Canaria. España.  
Correo electrónico: ffraher@gobiernodecanarias.org

Review Manager 4.2.7 (RevMan). Los resultados de los ensayos se combinaron mediante un modelo de efectos fijos para calcular el riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. De existir heterogeneidad significativa entre los ensayos, se excluían del análisis aquellos que divergían, y si persistía la heterogeneidad, el RR se calculaba mediante un modelo de efectos aleatorios. Se determinó el número de pacientes que es necesario tratar para que apareciera un acontecimiento adverso (NNT).

### Recogida de datos y análisis

La búsqueda dio como resultado 373 referencias, pero sólo se analizaron 57 artículos después de excluir los no relacionados con el tema, las revisiones, las referencias en lenguas eslavas, orientales y alemán y añadir los estudios de la búsqueda secundaria. Se incluyeron en el análisis 42 artículos que cumplían con los crite-

rios de selección. Los estudios se describen en las tablas 1 y 2.

### Calidad metodológica de los estudios incluidos

Dispusimos de 2 estudios de cohortes<sup>2,3</sup>, 2 estudios prospectivos abiertos, multicéntricos e internacionales<sup>4,5</sup> y 38 ensayos clínicos aleatorizados. La mayoría de los estudios fueron multicéntricos.

La calidad de 35 ensayos clínicos fue buena (Jadad  $\geq 3$ ). En 4 de los 5 ensayos de peor calidad, estaban involucrados los opioides mayores<sup>4-7</sup>. En cuanto a las recomendaciones CONSORT para la comunicación de AA, se observó que en sólo 8 estudios la puntuación era  $< 4$ <sup>5,7-12</sup> y en 5 investigaciones fue  $\geq 7$  sobre 10 (mejor puntuación)<sup>6,13-16</sup>.

La duración de los estudios era muy heterogénea, desde 6 días hasta 4 años. Todos estaban financiados por la industria farmacéutica, excepto 5 estudios<sup>2,3,5,8,14</sup>.

**TABLA 1. Descripción de los estudios analizados**

Tipo de estudio	Opioide	Comparación	Afección	Pacientes	Duración
Cohorte retrospectiva <sup>2</sup>	Codeína (con/sin PC), oxicodona	< 3 meses, $\geq 3$ meses y no tratados con opioides	Distintas enfermedades reumáticas	230	3 años
Cohorte retrospectiva <sup>3</sup>	Codeína (con/sin PC), oxicodona	< 3 meses, $\geq 3$ meses y no tratados con opioides	Distintas enfermedades reumáticas	644	3 años
ECA, DC, MC <sup>17</sup>	Codeína	Placebo	Distintas enfermedades reumáticas	46	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>11</sup>	Codeína	Placebo	Artrosis de MMII	103	4 semanas
ECA, DC <sup>39</sup>	PC+codeína	Diflunisal	Lumbalgia aguda	47	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>30</sup>	PC+codeína	PC	Artrosis de cadera	158	4 semanas
ECA, DC, MC <sup>37</sup>	PC+codeína	Diclofenaco	Artritis reumatoide	60	1 semana
ECA, DC, MC <sup>40</sup>	TMD IR	Placebo	Artrosis de rodilla	129	13 semanas
ECA, DC, MC <sup>21</sup>	TMD IR	Placebo	Artrosis	465	2 semanas
ECA, DC <sup>35</sup>	TMD IR	Placebo	Artrosis	63	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>42</sup>	TMD IR	Placebo	Artrosis de rodilla	381	13 semanas
ECA, DC, MC <sup>12</sup>	TMD IR	Placebo	Fibromialgia	100	9 semanas
ECA, DC, MC <sup>22</sup>	TMD IR	Placebo	Lumbalgia crónica	380	7 semanas
ECA, DC, MC <sup>18</sup>	TMD OD	Placebo	Artrosis de rodilla	246	13 semanas
ECA, DC, MC <sup>19</sup>	TMD OD	Placebo	Artrosis de MMII	230	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>23</sup>	TMD+PC	Placebo	Fibromialgia	313	13 semanas
ECA, DC, MC <sup>24</sup>	TMD+PC	Placebo	Artrosis de MMII	307	13 semanas
ECA, DC, MC <sup>36</sup>	TMD+PC	Placebo	Artrosis de MMII	308	10 días
ECA, DC, MC <sup>25</sup>	TMD+PC	Placebo	Lumbalgia crónica	338	13 semanas
ECA, DC, MC <sup>26</sup>	TMD+PC	Placebo	Lumbalgia crónica	318	13 semanas

PC: paracetamol; ECA: ensayo clínico aleatorizado; DC: doble ciego; MC: multicéntrico; MMII: miembros inferiores; TMD IR: tramadol de liberación inmediata; TMD OD: tramadol de liberación sostenida cada 24 h.

**Tabla 2. Descripción de los estudios analizados**

Tipo de estudio	Opioide	Comparación	Afección	Pacientes	Duración
ECA, DC, MC <sup>31</sup>	TMD OD	TMD IR	Artrosis	279	5 semanas
ECA, DC, MC <sup>13</sup>	TMD OD	TMD IR	Artrosis	134	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>32</sup>	TMD BD	TMD IR	Lumbalgia crónica	247	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>33</sup>	TMD BD	TMD IR	Lumbalgia crónica	205	3 semanas
ECA, DC, MC, INT <sup>20</sup>	TMD OD	TMD BD	Artrosis de rodilla	431	12 semanas
ECA, DC <sup>38</sup>	TMD IR	Diclofenaco	Artrosis de MMII	60	8 semanas
ECA, DC, MC <sup>15</sup>	Morfina	Placebo	Artrosis de MMII	295	31 semanas
ECA, DC <sup>9</sup>	Morfina	Benzotropina	Distintas enfermedades reumáticas	61	22 semanas
Prospectivo, INT <sup>4</sup>	Fentanilo TTS		Distintas enfermedades reumáticas	256	12 meses
Prospectivo, INT <sup>5</sup>	Fentanilo TTS		Dolor no maligno	529	Hasta 4 años
ECA, DC, MC <sup>28</sup>	Oxicodona LC	Placebo	Artrosis	133	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>14</sup>	Oxicodona LC	Oxicodona IR-paracetamol	Artrosis	167	8 semanas
ECA, DC <sup>6</sup>	Oxicodona LC	Naproxeno	Lumbalgia crónica	48	52 semanas
ECA, DC, MC <sup>7,27</sup>	Oxicodona LC	Oxicodona IR	Lumbalgia crónica	57	3 semanas
ECA, DC, MC <sup>16</sup>	Dihidrocodeína	Dextropropoxifeno+PC	Artrosis de cadera	86	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>8</sup>	Dihidrocodeína+PC	Pentazocina+PC	Artrosis	55	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>43</sup>	TMD IR	Dextropropoxifeno	Artrosis	264	2 semanas
ECA, DC, MC <sup>44</sup>	TMD BD	Dihidrocodeína	Artrosis	60	4 semanas
ECA, DC, MC <sup>29</sup>	TMD-PC	PC+codeína	Lumbalgia/artrosis	462	4 semanas
ECA, DC, INT <sup>34</sup>	Fentanilo TTS	Morfina	Distintas enfermedades reumáticas	115	8 semanas
ECA, DC, MC <sup>10</sup>	Oxicodona IR+PC	Hidrocodona/ibuprofeno	Lumbalgia aguda	147	8 días

DC: doble ciego; ECA: ensayo clínico aleatorizado; INT: internacional. MC: multicéntrico; MMII: miembros inferiores; PC: paracetamol; TMD BD: tramadol de liberación controlada cada 12 h; TMD IR: tramadol de liberación inmediata; TMD OD: tramadol de liberación sostenida cada 24 h; TMD+PC: tramadol+paracetamol; oxicodona IR: oxicodona de liberación inmediata; oxicodona LC: oxicodona de liberación controlada.

## Resultados

El número de pacientes en los diferentes estudios fue variable. El número total de pacientes reclutados entre todas las referencias fue de 9.374.

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

Las enfermedades reumáticas de las que hubo más estudios fueron la artrosis, la lumbalgia aguda o crónica y la fibromialgia, en ese orden.

La dosis diaria de codeína de liberación controlada fue de 200 a 400 mg<sup>11,17</sup>. La dosis media diaria de tramadol (TMD) fue de 200-276 mg<sup>18-22</sup> y la de tramadol+paracetamol (TMD+PC) (37,5 mg+325 mg), de unos 4 comprimidos<sup>23-26</sup>. La cantidad de morfina empleada osciló entre 30 y 49 mg/día<sup>15</sup>, aunque también se llegó a administrar una media diaria de 83,5 mg y hasta un máximo de 120 mg<sup>9</sup>. La dosis de fentanilo transdérmico

administrada cada 3 días osciló entre 49 y 73 µg/h<sup>4,5</sup> y la dosis media diaria de oxicodona fue de 40 mg<sup>14,27,28</sup>. En la tabla 3 se exponen los opioides, RR, NNT y sus correspondientes IC en los casos en los que fue posible calcularlos.

## Abandonos

El número de pacientes que abandonaron las investigaciones fue 2.450 (28,8%) de 8.500, después de excluir a los 874 pacientes de las 2 cohortes<sup>2,3</sup> porque no se especificaba los motivos del abandono.

El abandono por AA en los diferentes estudios era muy heterogéneo, desde un 4,8 a un 48,1%, y no se observaron diferencias entre los opioides mayores y los menores (el 21 frente al 18%, respectivamente).

El abandono por AA con codeína de liberación controlada osciló en el 15,2-29,4%<sup>11,17</sup> (RR = 3,9; IC del 95%, 1,5-9,8; NNT = 7 pacientes; IC del 95%, 5-19).

**Tabla 3. Riesgo relativo y número de pacientes que es necesario tratar para que ocurran los acontecimientos adversos (AA)**

	RR	IC del 95%	NNT	IC del 95%
<b>Codeína</b>				
Abandono por AA	3,86	1,52-9,80	7	5-19
Estreñimiento	1,69	1,08-2,64	7	4-48
Mareos	2,48	1,30-4,73	7	4-18
Somnolencia	3,91	1,80-8,49	5	4-10
<b>Tramadol IR</b>				
Abandono por AA	1,86	1,25-2,76	13	8-34
Náuseas	5,13	2,52-10,47	8	6-12
Vómitos	4,09	0,89-18,83	17	9-12
Mareos	3,02	1,29-7,05	14	9-48
<b>Tramadol OD</b>				
Abandono por AA	5,23	2,83-9,67	6	4-8
Náuseas	3,12	1,89-5,15	7	5-11
Estreñimiento	4,80	2,41-9,56	7	5-11
Mareos	2,93	1,77-4,86	8	5-13
<b>Tramadol+paracetamol</b>				
Abandono por AA	2,69	1,99-3,62	9	7-13
Náuseas	3,21	2,18-4,74	11	9-15
Estreñimiento	2,79	1,70-4,59	19	13-35
Mareos	3,06	1,86-5,03	18	13-29
Somnolencia	4,43	2,56-7,66	15	12-22
Prurito	4,14	2,02-8,49	17	12-31
<b>Oxicodona</b>				
Abandono por AA	3,52	1,35-9,20	7	4-20
Somnolencia	2,10	1,26-3,50	6	3-17

RR: riesgo relativo; NNT: número de pacientes que es necesario tratar para que ocurra un acontecimiento adverso (un daño).

Con paracetamol+codeína los abandonos fueron el 13,7-48,1%<sup>29,30</sup>. Los pacientes tratados con paracetamol+codeína presentaban un RR de 2,2 (IC del 95%, 1,5-3,7) veces superior de abandonar el tratamiento que los tratados con paracetamol<sup>30</sup>.

Las frecuencias de abandonos con TMD de liberación inmediata (TMD IR), TMD de liberación controlada cada 12 h (TMD BD), TMD de liberación sostenida cada 24 h (TMD OD) y TMD+PC oscilaron en el 4,8-22,2%, el 9,6-14,6%, el 21,6-26,7% y el 12,0-28,1%, respectivamente.

No se observó que fueran diferentes las proporciones de abandonos por AA en los estudios que comparaban el TMD OD y el TMD IR<sup>31</sup>, el TMD OD y el TMD

BD<sup>20</sup>, el TMD BD y el TMD IR<sup>32,33</sup> y el TMD+PC y el paracetamol+codeína<sup>29</sup>.

Caldwell et al<sup>15</sup> encontraron que la frecuencia de abandonos por AA con cualquier tipo de morfina era del 23,8%. La frecuencia de abandono por AA del fentanilo fluctuó en el 4,5-24,4%<sup>4,5</sup>. El fentanilo presentaba una proporción de abandonos por AA de más del doble (11,1%) en comparación con la morfina de liberación mantenida (3,8%)<sup>34</sup>.

La proporción de abandonos con oxicodona de liberación controlada osciló en el 12,8-29,5%<sup>7,28</sup>. El RR de abandono de la oxicodona fue de 3,5 (IC del 95%, 1,4-3,2) y un NNT de 4 pacientes (IC del 95%, 3-10).

Los principales AA por los que los pacientes abandonaron los estudios, según se pudo extraer datos, fueron las náuseas (5-8,6%)<sup>4,35</sup>, los vómitos (5-10%)<sup>4,7</sup>, el estreñimiento (7-10%)<sup>15</sup>, los mareos (2-4,6%)<sup>4,36</sup> y la somnolencia (4-6,7%)<sup>4,7</sup>. Las proporciones de abandonos en relación con la medicación de ancianos ( $\geq 65$  años) y jóvenes ( $< 65$  años) fueron similares (el 20 y el 19%, respectivamente)<sup>4</sup>.

#### Acontecimientos adversos leves a moderados

En general, la mayoría de los AA adversos con los distintos opioides menores y mayores fueron leves o moderados en severidad y se resolvieron. El perfil de AA fue similar, entre ellos: náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia y, con menos frecuencia, prurito, xerostomía, sudoración y cefalea.

La frecuencia de náuseas con los distintos opioides fue: codeína de liberación controlada, el 3,9-32,6%<sup>11,17</sup>; PC+codeína, un 3,3-41%<sup>30,37</sup>; TMD, un 8,7-36%<sup>22,31</sup>; TMD+PC, un 4,6-20%<sup>23,24</sup>; morfina, un 26-39%<sup>9,15</sup>; fentanilo, un 26-31%<sup>4,34</sup>, y oxicodona, un 15-34%<sup>14,28</sup>. En un estudio que comparaba el TMD BD con el TMD IR se encontró que las náuseas eran significativamente menos frecuentes e intensas con TMD BD (el 21 frente al 11%, respectivamente), pero en otro estudio no se observaron diferencias<sup>33</sup>.

La frecuencia de vómitos con PC+codeína fue del 23%<sup>30</sup>; TMD, el 7-19%<sup>18,31</sup>; TMD+PC, el 1,3-9,1%<sup>24,36</sup>; morfina, el 10-39%<sup>9,15</sup>; fentanilo, el 15%<sup>4</sup>, y oxicodona, el 6-17%<sup>14,28</sup>.

La frecuencia de estreñimiento fue: con codeína de liberación controlada, el 20,9-49%<sup>11,17</sup>; PC+codeína, el 3,3-20%<sup>30,37</sup>; TMD, el 14-26%<sup>18,21</sup>; TMD+PC, el 3,3-10,2%<sup>24,25</sup>; morfina, el 39-41%<sup>9,15</sup>; fentanilo, el 16-19%<sup>4,34</sup>, y oxicodona, el 27-71%<sup>14,28</sup>.

La incidencia de somnolencia fue: con codeína, el 16,3-39%<sup>11,17</sup>; PC+codeína, el 3,3-17%<sup>30,37</sup>; TMD, el 8-32%<sup>13,18</sup>; TMD+PC, el 6,5-17%<sup>14,29</sup>; morfina, el 13-14%<sup>9,15</sup>; fentanilo, el 18%<sup>4</sup>, y oxicodona, el 26-53%<sup>14,28</sup>.

La incidencia de mareos se distribuyó de la siguiente forma: con codeína de liberación controlada, el 20,9-33%<sup>11,17</sup>; PC+codeína, el 31%<sup>30</sup>; TMD, el 8-35%<sup>19,35</sup>;

TMD+PCI, el 8-15%<sup>26,29</sup>; morfina, el 10-37%<sup>9,15</sup>, y oxycodona, el 12-25%<sup>14,28</sup>.

Las incidencias de AA fueron similares a cualquier edad<sup>4,25,36</sup>, pero parece que los ancianos ( $\geq 65$  años) presentaban más somnolencia y vómitos que los pacientes más jóvenes ( $< 65$  años)<sup>4</sup>.

Los pacientes tratados con TMD IR mostraban confusión con más frecuencia que los tratados con TMD OD<sup>31</sup>. Al comparar TMD BD con TMD OD, los pacientes presentaban con más frecuencia y severidad mareos (el 37 frente al 26%) y vómitos (el 14 frente al 8%), pero se quejaban de menos somnolencia (el 21 frente al 30%)<sup>20</sup>.

Al comparar el fentanilo con la morfina, la incidencia de AA fue similar en ambos grupos (el 74 frente al 70%). Sin embargo, el fentanilo se asoció con una mayor frecuencia de náuseas (el 26 frente al 18%) y la morfina, con más estreñimiento (el 22 frente al 16%)<sup>34</sup>. El 41% de los pacientes con fentanilo presentaron lesiones cutáneas leves o moderadas<sup>34</sup>.

No se analizaron otros AA, como prurito, cefalea, xerostomía, sudoración, astenia, ganancia de peso, alteraciones hormonales y de la función sexual o dolor abdominal, porque no aparecían 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 OD<sup>19</sup> y 4 pacientes tratados con TMD+PC<sup>38</sup>, aunque no se especificó su naturaleza.

*Opioides mayores.* Pocos pacientes tratados con morfina presentaron AA serios (2,5-3,8%)<sup>15,34</sup>, 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%)<sup>4,34</sup>. De los pacientes tratados con oxycodona, 4 precisaron ingreso hospitalario: dolor abdominal (2), estreñimiento (1) y una caída secundaria a confusión y deshidratación (tomaba muchos medicamentos activos en el sistema nervioso central)<sup>28</sup>.

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 indicativos de depresión respiratoria en grado variable: 4 (1 caso de apnea por intento de suicidio polimedicaado y 3 con bradipnea leve) en tratamiento con fentanilo<sup>4</sup> y sólo 1 paciente en el grupo de morfina tuvo hipoventilación<sup>34</sup>.

En cuanto al abuso de sustancias (alcohol, diazepam o morfina), se hallaron 3 casos (2 moderados y 1 severo) en tratamiento con fentanilo<sup>4</sup>. Sólo 1 paciente en la muestra de 36 pacientes tratados con oxycodona mos-

traba una conducta compatible con adicción<sup>6</sup>. En los estudios de cohorte se descubrieron 4 (3%)<sup>3</sup> y 3 (5,2%) pacientes<sup>2</sup> tratados con opioides durante al menos 3 meses (codeína y/u oxycodona) que mostraban rasgos de adicción.

El síndrome de abstinencia se comunicó en 16 pacientes en tratamiento con fentanilo<sup>4</sup> y en 2 casos con una dosis de 60-70 mg/día de oxycodona, pero no se detectaba si se suspendía bruscamente la dosis por debajo 60 mg/día<sup>28</sup>.

Se comunicaron 2 casos de tolerancia con fentanilo en 532 pacientes (0,4%)<sup>4</sup>. Sin embargo, Mystakidou et al<sup>5</sup> no encontraron tolerancia a pesar de aumentar progresivamente la dosis media de fentanilo desde  $27 \pm 8,2$   $\mu\text{g/h}$ , al inicio del estudio, hasta  $46,3 \pm 32,9$   $\mu\text{g/h}$ . En los estudios de cohortes<sup>2,3</sup> tampoco se detectaron casos de tolerancia. Entre los pacientes tratados con morfina, encontramos que 44 pacientes aumentaron progresivamente por encima de los 30 mg/día iniciales, 7 de ellos hasta 120 mg/día<sup>15</sup>, y en otro estudio<sup>9</sup>, 22 pacientes aumentaron a 60 mg/día y 20 a 120 mg/día, sin especificarse cuántos casos presentaron tolerancia. En las restantes referencias no se menciona este AA.

Se comunicaron 3 casos de insuficiencia suprarrenal (uno no relacionado con la medicación) en tratamiento con fentanilo<sup>4</sup>, lo cual supone una incidencia del 0,4%.

No se encontraron casos de muertes relacionadas con los opioides, excepto en el estudio de Milligan et al<sup>4</sup>, en el que se produjeron 9 muertes entre 532 pacientes tratados con fentanilo, sólo una atribuida a la medicación (bronconeumonía severa), lo que supone una frecuencia  $< 1\%$  (0,2%).

### Discusión

El objetivo del tratamiento de las enfermedades reumáticas es el control del dolor y la mejoría de la función y de la calidad de vida. Para ello disponemos de un variado arsenal terapéutico y en él también deben figurar los opioides menores y mayores, que son los analgésicos más potentes disponibles hasta la actualidad. Existe cierta reticencia a su utilización por el temor a la toxicidad, la tolerancia, la adicción, el abuso y la dependencia. Para valorar la seguridad de los opioides se realizó esta revisión sistemática constituida por 42 referencias.

El número de pacientes en los diferentes estudios fue variable, así como las enfermedades reumáticas tratadas. El número de personas incluidas en todos los estudios fue de 9.374 pacientes, con una edad media entre 50 y 66 años, que suele corresponder al perfil de edad de las enfermedades reumáticas, aunque también había estudios con pacientes jóvenes<sup>39</sup>.

Las enfermedades reumáticas estudiadas fueron artrosis, lumbalgia aguda o crónica, fibromialgia y artritis reumatoide, y en 8 referencias se recogían distintas afecciones.

Los opioides de los que dispusimos de más ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo y de mejor calidad fueron con TMD IR, TMD OD y TMD+PC. Contamos con 2 ensayos clínicos controlados con placebo con codeína de liberación controlada, 1 con morfina y 1 con oxycodona. No tuvimos acceso a ensayos clínicos controlados con placebo y en terapia con PC+codeína, TMD BD, fentanilo ni buprenorfina, lo que podría deberse a un sesgo de selección idiomática.

El porcentaje de abandonos por AA con la codeína de liberación controlada osciló entre el 15,2<sup>17</sup> y el 29,4%<sup>11</sup>, en probable relación con las diferencias en las dosis (dosis medias, 273 y 298 mg/día, respectivamente). Lo mismo ocurre con las diferencias observadas en la proporción de abandonos por AA entre los pacientes tratados con PC+codeína, que osciló entre el 13,7<sup>29</sup> y el 48,1%<sup>30</sup> y puede deberse a la dosis (300 mg de paracetamol y 30 mg de codeína, siguiendo una fase de titulación hasta 2 comprimidos cada 6 h o 1 g de paracetamol y 60 mg de codeína cada 8 h sin titulación, respectivamente). Por el mismo motivo, los pacientes tratados con PC+codeína presentaban una incidencia de náuseas de hasta el 41%<sup>30</sup>.

En el tratamiento con TMD, la mayoría de los abandonos se producían al inicio, sobre todo en la primera semana (81%)<sup>33</sup>. Un aumento lento de la dosis, desde 25-50 mg/día con incrementos de 25-50 mg cada 2-3 días, puede reducir la frecuencia de retiradas<sup>21,40</sup>.

La discrepancia en la frecuencia de abandonos por AA del fentanilo del 4,5<sup>5</sup> y el 24,4%<sup>4</sup> puede deberse a la diferencia de dosis, que es mayor en el segundo (dosis media, 46,3 y 73 µg/h, respectivamente), y a las diferentes características del dolor de los pacientes incluidos en el estudio<sup>4</sup>.

Parece que el orden en el incremento del RR de abandonos por AA, en los casos en que fue posible calcularlo, sería TMD IR, TMD-PC, oxycodona, codeína y TMD OD.

En general, para todos los opioides se ha observado que los AA en la mayoría de los casos fueron de intensidad leve o moderada. Los AA aparecían en las primeras 2 semanas y duraban unas 3 semanas, dependiendo del AA, y se resolvían muchas veces sin necesidad de suspender la medicación<sup>4,5,27</sup>. El estreñimiento parece ser el AA más persistente<sup>27,33</sup>.

Al analizar las náuseas entre los distintos opioides, podemos aventurarnos a decir que su incidencia parece similar entre codeína, PC+codeína, TMD OD y TMD+PC, y la incidencia es mayor con TMD IR.

No se encontraron diferencias en el RR de vómitos en pacientes tratados con TMD BD y TMD IR ni entre TMD OD y TMD IR. Los vómitos parecen ser menos frecuentes con TMD+PC, seguidos por TMD, fentanilo+oxycodona y morfina.

El estreñimiento en los pacientes tratados con TMD osciló en el 14-26%, pero en un estudio se encontró una

incidencia del 45%, aunque se desconoce el motivo<sup>35</sup>. La incidencia de estreñimiento según el opioide, en orden creciente, podría ser TMD+PC, TMD y PC+codeína, fentanilo, codeína, morfina y oxycodona.

Parece que los pacientes con TMD+PC presentaban menor frecuencia de estreñimiento y somnolencia<sup>29</sup> y que la confusión y la depresión fueron más frecuentes con el TMD IR<sup>31</sup>.

Se observó que al aumentar la dosis media diaria de morfina de 30 a 83,5 mg, aumentaba la frecuencia de vómitos, náuseas, mareos y prurito, sin incremento del estreñimiento ni la somnolencia<sup>9,15</sup>. A pesar de ello, no podemos difundir esta conclusión como válida porque los estudios no eran comparables en cuanto a que trataban afecciones diferentes, eran de distinta duración y la edad de los pacientes era diferente.

En algunos estudios se utiliza una fase de titulación o de prueba del opioide, y se retira del estudio a los pacientes que no responden o presentan AA<sup>12,22</sup>; esto puede contribuir a menos abandonos y AA y mejor tolerancia a los opioides.

En cuanto a los AA graves en pacientes tratados con opioides menores, se ha comunicado casos de convulsiones en pacientes en tratamiento con TMD, y el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, otros opioides, inhibidores de la monoaminooxidasa, neurolépticos y otros fármacos que aumentan el umbral convulsivo. Nosotros no encontramos ningún estudio que mencionara las convulsiones entre sus AA.

Se ha encontrado que el riesgo de abuso y dependencia con el TMD es muy bajo (aproximadamente 1 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 dependencia<sup>41</sup>. Tampoco se localizaron en los ensayos clínicos analizados.

Se han encontrado diferencias en la incidencia de AA con la misma dosis media diaria de oxycodona (40 mg/día) en los ensayos clínicos de Roth et al<sup>28</sup> y Caldwell et al<sup>14</sup>, respectivamente: náuseas (el 34 y el 15%), estreñimiento (el 27 y el 71%), somnolencia (el 26 y el 53%), vómitos (el 17 y el 6%), mareos (el 25 y el 12%) y prurito (el 17 y el 32%). Se podría explicar por diferencias en la titulación, la duración de los estudios y el uso de medicación de rescate o no. Las mujeres presentaron más náuseas (el 52 frente al 31%) y prurito (el 42 frente al 12%) y menos cefalea (el 10 frente al 27%) que los varones<sup>27</sup>.

Se encontraron 4 casos indicativos de depresión respiratoria (bradipnea leve)<sup>4,34</sup> entre los 788 pacientes de estos estudios, lo cual supone una frecuencia 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%.

No se comunicaron casos de adicción en pacientes tratados con opioides menores. Se detectaron 9 casos de conducta compatible con adicción en 795 pacientes<sup>2-4,6</sup>, lo cual supone una frecuencia de adicción del 1,1%. A pesar de la opinión general<sup>41</sup> y de que en la mayoría de las investigaciones se los excluye, 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<sup>2,3</sup>.

El síndrome de abstinencia se detectó en 18 de 620 pacientes en tratamiento con opioides mayores<sup>4,28</sup>, lo cual supone una incidencia del 2,9%.

Hay que recalcar que algunos estudios y, por tanto, los opioides que se analizan pueden aparecer involucrados en AA de diversa índole, pero esto no quiere decir que sean más frecuentes con ellos, sino que son investigaciones con una exhaustiva recogida de AA, a diferencia de los otros estudios.

De estos artículos se deduce que la frecuencia de retiradas y de AA se puede aminorar con un incremento de la medicación más lento<sup>21,24,40</sup>.

### Implicaciones para la práctica

Los opioides codeína de liberación controlada, TMD IR, TMD OD, TMD+PC, morfina y oxicodona son seguros, con un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A. El TMD BD y el fentanilo presentaron un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación C.

### Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Loreto Carmona el apoyo, el asesoramiento y la información prestada para la realización de este documento.

### Bibliografía

- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134:663-94.
- Mahowald ML, Singh JA, Majeski P. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic. *Arthritis Rheum.* 2005;52:312-21.
- Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1603-12.
- Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress HG, 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.
- Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Mavromati A, Smyrniotis V, Georgaki S, et al. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain.* 2003;4:298-306.
- Jamison RN, Raymond SA, Slawsky EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine.* 1998;23:2591-600.
- Salzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage.* 1999;18:271-9.
- Andrews CJ, Cohen L, Crail RB, Douch G, Sheldon MG, Wray KA. A trial of Fortagesic and Paramol 118 in osteoarthritis. *J Int Med Res.* 1976;4:432-4.
- 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.
- Palangio M, Morris E, Doyle RT Jr, Dornseif BE, Valente TJ. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of moderate or severe acute low back pain. *Clin Ther.* 2002;24:87-99.
- Peloso PM, Bellamy N, Bensen W, Thomson GT, Harsanyi Z, Babul N, 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.
- Russell J, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *JCR J Clin Rheumatol.* 2000;6:250-7.
- 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.
- Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, 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.
- Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, 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.
- Lloyd RS, Costello F, Eves MJ, James IG, Miller AJ. The efficacy and tolerability of controlled-release dihydrocodeine tablets and combination dextropropoxyphene/paracetamol tablets in patients with severe osteoarthritis of the hips. *Curr Med Res Opin.* 1992;13:37-48.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mongin G, Yakusevich V, Kope A, Shostak N, Pikhla E, Popdan L, et al. Efficacy and safety assessment of a novel once-daily tablet formulation of tramadol: a randomised, controlled study versus twice-daily tramadol in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Invest.* 2004;24:545-58.
- Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy.* 1999;19:88-93.
- Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol.* 2000;27:772-8.
- 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.
- 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.
- Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:2454-63.
- 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.
- Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, 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.
- Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, 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.

29. 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.
30. Kjærsgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O, Madsen F, Andersen HM, Kroner K, 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.
31. 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. *J Rheumatol.* 2002;29:2196-99.
32. 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. *Clin Drug Invest.* 1999;17:415-23.
33. 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. *Clin Drug Invest.* 1997;14:157-64.
34. Allan L, Hays H, Jensen NH, De Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ.* 2001;322:1154-8.
35. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1998;25:1358-63.
36. 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.
37. Glowinski J, Boccard E. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of a paracetamol 500 mg/codeine 30 mg combination together with low-dose vs high-dose diclofenac in rheumatoid arthritis. *Clin Drug Invest.* 1999;18:189-97.
38. Pavelka K, Peliskova Z, Stehlikova H, Ratcliffe S, Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Invest.* 1998;16:421-9.
39. Brown FL Jr, Bodison S, Dixon J, Davis W, Nowoslawski J. Comparison of diflunisal and acetaminophen with codeine in the treatment of initial or recurrent acute low back strain. *Clin Ther.* 1986;9 Suppl C:52-8.
40. 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. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2001;62:113-28.
41. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend.* 1999;57:7-22.
42. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1370-7.
43. Jensen EM, Ginsberg F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis: a short term double-blind study. *Drug Invest.* 1994;8:211-8.
44. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain.* 2001;91:23-31.