

## Uso de opioides en pacientes con dolor crónico

María Luisa Torijano Casalengua<sup>a,\*</sup>, Javier Sánchez Holgado<sup>b</sup>, María Belén de la Hija Díaz<sup>a</sup>, María Pilar Astier Peña<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Toledo. España.

<sup>b</sup>Centro de Salud Santa Olalla. Área de Salud de Talavera de la Reina. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Toledo. España.

<sup>c</sup>Centro de Salud Caspe. Sector Alcañiz. Servicio Aragonés de Salud (SALUD). Zaragoza. España.

\*Correo electrónico: mtorijano@sescam.jccm.es

### Puntos clave

- Antes de prescribir un analgésico opioide potente, se ha de revisar el tratamiento analgésico previo, con el fin de comprobar que se han seguido correctamente las opciones de tratamiento alternativo, pero que han sido insuficientes para un control adecuado del dolor.
- En el caso del dolor crónico no oncológico es preferible no iniciar tratamiento con opioides cuando hay factores que incrementan el riesgo de daños asociados (entre ellos, el uso conjunto de benzodiacepinas).
- Antes de comenzar tratamiento con opioides para el dolor crónico no oncológico se deberían establecer objetivos de tratamiento con todos los pacientes, que incluyan metas razonables para el dolor y la función, considerando con ellos también la interrupción si no se consiguen.
- Cuando se comienza el tratamiento con opioides para el dolor crónico no oncológico, se deben prescribir opioides de liberación inmediata en lugar de opioides de liberación retardada, prescribiendo la menor dosis efectiva y evitando dosis de 90 mg equivalentes de morfina (MME/día) o mayores.
- Evitar la prescripción concomitante de opioides menores y mayores.
- Para la titulación, se recomienda esperar al menos cinco vidas medias antes de elevar la dosis y esperar al menos una semana antes de elevar la dosis de metadona y fentanilo para estar seguro de que los efectos completos de la dosis previa son evidentes.
- Cuando se va a cambiar de un opioide a otro, se debe calcular la dosis equianalgésica y reducir la dosis inicial del nuevo opioide al menos un 25%.
- Se deben evaluar los beneficios y los daños con los pacientes entre 1 y 4 semanas del comienzo o del incremento de la dosis y cada 3 meses en caso de terapia continuada. En aquellos casos expuestos a un mayor riesgo, esta evaluación debe ser más frecuente.
- Consultar a un experto en el manejo del dolor o a una unidad de tratamiento del dolor para tratar adecuadamente a los pacientes con problemas complejos (por ejemplo, pacientes cuyo dolor sea difícil de controlar y que precisen dosis elevadas, pacientes de alto riesgo).
- Educar a los pacientes y a sus familiares sobre los riesgos del uso crónico de opioides y sensibilizarles a la hora de cuantificar la presencia de dolor en su vida cotidiana, consiguiendo así un mejor manejo de este y un ajuste de tratamiento más apropiado colaborando para minimizar los riesgos asociados.

**Palabras clave:** Analgésicos opioides • Dolor crónico • Atención primaria de salud.

“Es viernes, mi cabeza está ya desbordada de pacientes y problemas. Son las 13.30 h y recibo a la última paciente citada de la mañana. Es Carmen, una mujer de 53 años, separada, con dos hijos, que trabaja en un taller de confección. Acude para decirme que continúa con dolor. Está triste y derrotada y refiere que ella nunca ha estado así. Yo releo su historia, respirando profundamente. ¿Qué puedo hacer por ella hoy? El dolor comenzó hace 6 meses. Un dolor dorso-lumbar intenso y persistente, que no le abandona en todo el

día y le limita para muchas actividades. Al principio, valoramos y pensamos que con antiinflamatorios, relajantes musculares y estiramientos mejoraría. Es una mujer activa y voluntariosa y, por sus cargas familiares, no puede dejar de trabajar. Si bien ha probado diferentes opciones analgésicas planteadas por mí, por el rehabilitador, por el traumatólogo, por el reumatólogo e incluso por el psiquiatra, refiere que ninguna le ha calmado el dolor de una forma aceptable y satisfactoria. Se siente cansada y desanimada. Percibe que na-

die la comprende e incluso que la rehúyen médicos, amigos y familia. Siempre con dolor. No puede más. Yo le planteo iniciar tratamiento con opioides. Ella se siente rendida y solo quiere que le calmen el dolor, pero le surgen muchas dudas: ¿esto que me plantea es como la morfina?, ¿qué riesgos tiene, doctora?, ¿necesitaré mucha dosis?, ¿esto es para toda la vida?, ¿me creará adicción?, ¿no podré vivir sin morfina? Sobre sus dudas, le explico y pactamos probar. Tras una semana, la mejoría es clara. Carmen viene a consulta con otro aspecto. Ha conseguido dormir y presenta mejor humor. Hemos bajado de una puntuación de 10 en la escala visual analógica a una puntuación de 6, y sonreímos. Hemos iniciado un camino de manejo de su dolor crónico y parece que vamos avanzando. Iremos reduciendo la medicación que toma para modular su ánimo y el sueño conforme el dolor vaya desapareciendo y buscaremos la menor dosis posible incrementando su calidad de vida. Las dos estamos aprendiendo a conocer su dolor y a controlarlo para vivir mejor”.

## Definición, situación actual y última evidencia disponible

Existen varias definiciones para el dolor crónico basadas en la duración específica del mismo, pero hay discrepancias al respecto (más de 3 meses, más de 6 meses e, incluso, duración arbitraria). Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en su reciente guía de práctica clínica, dedicada a la *Prescripción de opioides para el dolor crónico*<sup>1</sup> lo considera como “aquel dolor que normalmente dura más de 3 meses o que persiste más allá del tiempo esperado para la cicatrización de los tejidos, siguiendo la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor<sup>2</sup>.”

El análisis de los datos del año 2012 de la Encuesta Nacional de Salud en Estados Unidos reveló una prevalencia estimada de dolor diario de un 11,2%<sup>3</sup>. En España, la última Encuesta Nacional de Salud encontró que un 24% de la población presentaba dolor/malestar, medido con el cuestionario genérico de calidad de vida EuroQol, habiendo consumido el 50% de los adultos en todos los grupos de edad algún fármaco en las 2 semanas anteriores<sup>4</sup>. De hecho, el dolor crónico es una de las razones más comunes para buscar atención médica, es declarado por el 20% al 50% de los pacientes que acuden a las consultas de atención primaria<sup>5,6</sup> y se estima que uno de cada 6 españoles (17%) sufre dolor crónico<sup>7</sup>.

La carga de soportar un dolor que no remite puede ser devastadora para el bienestar psicológico del paciente y puede afectar negativamente a la habilidad de mantener un empleo retribuido o de conseguir un avance profesional significativo. Puede afectar también a la relación conyugal y familiar; puede limitar las citas con amigos y otras actividades sociales; y puede inducir miedo, desmoralización, ansiedad y de-

presión.

Por todo ello, el dolor crónico ha adquirido gran importancia, convirtiéndose en un problema de salud pública, y en nuestro país se ha desarrollado el Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el Sistema Nacional de Salud (SNS), en el que se contempla el dolor como elemento prioritario y transversal de las estrategias y políticas de salud del SNS<sup>8,9</sup>.

La prescripción de fármacos opioides ha aumentado en los últimos años debido al respaldo de resultados de ensayos clínicos que muestran la eficacia de los opioides en el control del dolor crónico no oncológico, con un buen balance beneficio-riesgo, reflejados en diferentes guías de práctica clínica. En Estados Unidos, en el año 2012, los profesionales sanitarios hicieron 259 millones de prescripciones de opioides<sup>10</sup> y las prescripciones de opioides per cápita se incrementaron un 7,3% desde el año 2007 al 2012<sup>11</sup>. En España, entre 1992 y 2006, se produjo también un incremento considerable en el consumo de opioides, multiplicándose por 12 el consumo de opioides mayores, debido principalmente al incremento en el uso de fentanilo<sup>12</sup>. Sin embargo, la duración media de los ensayos mencionados es de 6 semanas y ninguno de ellos mide los resultados a medio-largo plazo. La última revisión sistemática de la bibliografía en este sentido pone de manifiesto que la evidencia es insuficiente para determinar la efectividad a largo plazo del tratamiento con opioides para mejorar el dolor, la funcionalidad o la calidad de vida, y además hay indicios de efectos adversos importantes dependientes de la dosis, tales como sobredosis y adicción, aunque la evidencia también es escasa<sup>13</sup>.

Se apunta por ello a la conveniencia de trabajar en identificar factores pronóstico para la aparición de los mencionados efectos y buscar además otro tipo de alternativas no farmacológicas para paliar este problema, dándole siempre la trascendencia y la valoración que merece<sup>14</sup>.

Es importante tener bien presente el equilibrio entre los principios éticos de beneficencia y no maleficencia, específicamente entre la prescripción clínica indicada de opioides por una parte y el deseo de prevenir la prescripción inapropiada, el abuso y los resultados perjudiciales por otra. Estos objetivos no deberían ser mutuamente excluyentes, y de hecho, los enfoques que intenten la consecución de ambos simultáneamente son esenciales para avanzar en el campo del manejo del dolor crónico<sup>7</sup>.

La guía de los CDC insiste en que, en el caso del dolor crónico que no se deba a tratamiento del cáncer activo, a cuidados paliativos o a cuidados al final de la vida, solo debería considerarse el tratamiento con opioides si se anticipa que los beneficios, tanto para el dolor como para la función, son superiores a los riesgos para el paciente, siendo de elección los tratamientos no farmacológico y farmacológico no opioide, emitiendo una serie de recomendaciones (traduci-

das en la tabla 1). Se advierte que la calidad de la evidencia clínica que informa las recomendaciones es baja y requiere más investigación para poder completar algunas lagunas críticas. Sin embargo, estas están basadas en la mejor evidencia disponible que ha sido interpretada e informada por opinión de expertos y van dirigidas a médicos de atención primaria que prescriben opioides para el dolor crónico que no se deba a tratamiento de cáncer activo, a cuidados paliativos o a cuidados al final de la vida. Se resalta a lo largo de la misma la importancia de mejorar la comunicación entre el médico y el paciente sobre los riesgos y los beneficios de la terapia con opioides para el dolor crónico<sup>15</sup>.

Claramente hay mucho que aprender sobre la efectividad, seguridad y eficiencia del tratamiento con opioides a largo

plazo para el dolor crónico, por lo que la prudencia es trascendente en este campo<sup>1</sup>.

El uso de estos fármacos presenta serios riesgos, incluyendo el trastorno del uso de opioides (abuso de opioides o dependencia, algunas veces referida como adicción) y sobredosis. Además, en el proyecto MARC, financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y llevado a cabo en el año 2013, fueron identificados como uno de los grupos de medicamentos de mayor riesgo y en los que más interesaba priorizar la implantación de prácticas seguras<sup>16</sup>, para evitar daños a los pacientes crónicos, ya que una gran proporción de los eventos adversos que se producen en su manejo son prevenibles. Por ello, también impulsado por el Ministerio en nuestro país, se ha revisado la evidencia cien-

**TABLA 1. Recomendaciones de la guía de los CDC "Prescripción de opioides para el dolor crónico"**

RECOMENDACIONES DE LOS CDC PARA PRESCRIBIR OPIOIDES PARA EL DOLOR CRÓNICO QUE NO SE DEBA A CÁNCER ACTIVO, A CUIDADOS PALIATIVOS O A CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA

**Determinar cuándo iniciar o continuar opioides para el dolor crónico**

1. Los tratamientos no farmacológico y farmacológico no opioide son de elección para el dolor crónico. Solo se debería considerar el tratamiento con opioides si se anticipa que los beneficios, tanto para el dolor como para la función, son superiores a los riesgos para el paciente.
2. Antes de comenzar tratamiento con opioides para el dolor crónico, se deberían establecer objetivos de tratamiento con todos los pacientes que incluyan metas razonables para el dolor y la función. No se debería iniciar tratamiento con opioides sin considerar cómo será interrumpido si no tiene éxito. Solo se debe continuar el tratamiento si la mejora para el dolor y la función es clínicamente significativa y supera los riesgos para el paciente.
3. Antes de comenzar y periódicamente durante el tratamiento con opioides, se deben analizar con los pacientes los riesgos conocidos y los beneficios razonables del tratamiento así como las responsabilidades del médico y del paciente en la gestión y el manejo del tratamiento.

**La selección del opioide, la dosis, la duración, el seguimiento y la suspensión**

4. Cuando se comienza el tratamiento con opioides, se deben prescribir opioides de liberación inmediata en lugar de opioides de liberación retardada.
5. Cuando se comienza con opioides, se debe prescribir la menor dosis efectiva. Se debe tener cuidado cuando se prescriben opioides a cualquier dosis, tomar precauciones adicionales cuando la dosis es mayor o igual a 50 miligramos equivalentes de morfina (MME)/día y generalmente se deberían evitar dosis de 90 MME/día o mayores.
6. El uso de opioides a largo plazo con frecuencia comienza con el tratamiento del dolor agudo. Cuando los opioides se usan para dolor agudo, se deben prescribir a la menor dosis efectiva de preparados de liberación inmediata y no se debe prescribir una cantidad mayor de la necesaria para la duración esperada del dolor que los requiere. Tres días, o menos, serán habitualmente suficientes para la mayoría de los dolores no traumáticos que no sean debidos a cirugía mayor.
7. Se deben evaluar los beneficios y los daños con los pacientes entre 1 y 4 semanas del comienzo o del incremento de la dosis en el tratamiento con opioides para el dolor crónico. Se deben evaluar los beneficios y los daños de la terapia continuada con los pacientes cada 3 meses o más frecuentemente. Si los beneficios no superan los daños de la terapia continuada, se debe trabajar con los pacientes la reducción de la dosis y la suspensión de los opioides.

**La evaluación del riesgo y el manejo de los daños del uso de opioides**

8. Antes de empezar y periódicamente durante la continuación del tratamiento, se deben evaluar los factores de riesgo de sufrir daños asociados. Se deben incorporar en el plan de tratamiento estrategias para mitigar el riesgo, incluyendo la consideración de ofrecer naloxona cuando hay factores que aumentan el riesgo de sobredosis, tales como historia de sobredosis, historia de trastorno del uso de sustancias o la toma de dosis elevadas ( $\geq 50$  MME).
9. Se debe revisar la historia de las prescripciones realizadas de este tipo de fármacos para determinar si el paciente está recibiendo dosis elevadas de opioides o combinaciones peligrosas que suponen alto riesgo de sobredosis. Esto debe hacerse cuando se comienza el tratamiento para el dolor crónico y periódicamente durante el mismo, pudiendo hacerlo con cada prescripción o cada 3 meses.
10. Cuando se prescriben opioides para el dolor crónico, se debe utilizar test de orina para drogas antes de empezar y considerarlo al menos anualmente para evaluar medicaciones prescritas así como otras drogas de prescripción controlada y drogas ilegales.
11. Se debe evitar en lo posible prescribir opioides para el dolor en pacientes que reciben benzodiazepinas.
12. Se debe ofrecer o planear un tratamiento basado en pruebas (habitualmente tratamiento asistido con buprenorfina o metadona en combinación con terapias psicológicas) para pacientes con trastorno del uso de opioides.

Todas estas recomendaciones, según el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*) son de categoría A (aplicables a todos los pacientes con dolor crónico que no se deba a tratamiento de cáncer activo, a cuidados paliativos o a cuidados al final de la vida) excepto la recomendación 10 (designada como categoría B, que requiere una decisión individualizada). Ver documento original completo en: Dowel D, Haegerich TM, Chou R, US Centers for Disease Control and Prevention. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain: United States, 2016. Dec. 2015 (en línea). [Consultado 04/01/2016]. Disponible en: [www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=CDC-2015-0112-0002&disposition=attachment&contentType=pdf](http://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=CDC-2015-0112-0002&disposition=attachment&contentType=pdf)

tífica disponible y se han establecido unas prácticas seguras consensuadas por las sociedades científicas de las especialidades con más experiencia en el uso de estos fármacos para el dolor crónico, para evitar los errores más frecuentes y mejorar la seguridad de estos medicamentos en pacientes con dolor crónico. Se trata de prácticas dirigidas a las instituciones sanitarias, a los profesionales sanitarios y a los pacientes y sus familiares o cuidadores<sup>17</sup>.

El tratamiento con opioides en el dolor oncológico está respaldado por una amplia experiencia y ha sido tratado en todas sus dimensiones en múltiples ocasiones<sup>18</sup>. En el caso del dolor crónico no oncológico, si bien los opioides no son el tratamiento de primera elección, también pueden estar indicados, compartiendo muchos aspectos con aquel una vez instaurado el tratamiento, pero hay que tener en cuenta algunas premisas basadas en la última evidencia disponible comentada. Si bien se recordarán algunos de los aspectos más básicos, nos centraremos en esta ocasión en esta evidencia, con el fin de poder aportar lo más novedoso.

## Indicación del uso de opioides según clasificación del dolor<sup>19</sup>

El dolor se puede clasificar desde el punto de vista fisiopatológico en:

- Dolor nociceptivo: no existe lesión del sistema nervioso, pero sí lesión o inflamación local. A su vez se clasifica en:
  - Somático: resulta de la estimulación de receptores localizados en estructuras somáticas (hueso, articulaciones, piel y tendones). Generalmente se trata de un dolor intenso, constante y bien localizado.
  - Visceral: provocado por afectación de receptores situados en órganos y vísceras. Generalmente es un dolor difuso y profundo.

Suele responder a analgésicos menores, si bien puede requerir terapia con opioides si no responde a otros tratamientos o si el dolor es intenso desde el inicio.

- Dolor neuropático: debido a afectación del tejido nervioso central y/o periférico. No suele haber un estímulo nociceptivo claro. Suele ser un dolor mal localizado, quemante, urente, y puede ser continuo o fluctuante.

Los analgésicos habituales no suelen ser efectivos en este tipo de dolor y aunque se pueden requerir opioides, es recomendable el uso de fármacos adyuvantes tipo esteroides, antidepresivos o anticonvulsivos, por lo que estos han de priorizarse y ser considerados de primera y segunda elección.

En este punto hay que recordar las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El enfoque para el manejo del dolor oncológico de su escalera analgésica, que fue originalmente publicado en el año 1986, describe un

abordaje del control del dolor que está basado en la intensidad del mismo. La escalera analgésica de la OMS, en este caso, no debe ser vista como basada en pruebas o la mejor guía de práctica clínica, pero ha influido ampliamente en el manejo del dolor oncológico y muchas estrategias son usadas en el no oncológico.

En ella, entre otras recomendaciones, se sugiere una secuencia de medicaciones, pero no es necesario comenzar desde el inicio la escalera ante una determinada intensidad de dolor: medicación no opioide ( $\pm$ adyuvantes) primero. A esto le sigue el uso de opioides débiles (por ejemplo, codeína) para el dolor nociceptivo medio a moderado,  $\pm$  adyuvantes,  $\pm$  no opioides. Para el dolor que persiste, se utilizan los opioides fuertes (por ejemplo, la morfina) para el dolor moderado a intenso,  $\pm$  adyuvantes,  $\pm$  no opioides.

## Evaluación cuidadosa antes de iniciar el tratamiento con opioides<sup>8,19-21</sup>

El dolor crónico requiere un enfoque individualizado y multifacético. Es preciso tener en cuenta que la manifestación y respuesta al dolor de cada paciente varía en función de factores genéticos, culturales y psicosociales. La respuesta de los clínicos a los pacientes con dolor también puede variar debido a ideas preconcebidas sobre la raza, etnia u otros estereotipos sociodemográficos. Tratar el dolor y reducir el sufrimiento no siempre es equivalente, y pacientes y clínicos a veces tienen ideas dispares sobre lo que supone un resultado exitoso. Por ello, una aproximación más holística al manejo del dolor crónico que incluya las perspectivas del paciente y los resultados deseados debe ser el objetivo.

Sería oportuno disponer de la suficiente formación y herramientas para distinguir entre personas que utilizarían los opioides para el manejo del dolor y no desarrollarían problemas de abuso, aquellos que los usarían y se harían adictos y aquellos que solicitan una prescripción por un trastorno primario del uso de sustancias. Sin embargo, en la actualidad faltan datos sobre la precisión y la efectividad de estos instrumentos de predicción del riesgo para identificar estos pacientes. Por otra parte, hay quien estima que se debería asumir que todos los pacientes están en riesgo y no emplear valiosos recursos, incluido el tiempo de los facultativos, en este cribado.

En cualquier caso, el manejo del dolor crónico debe ser individualizado y la evaluación inicial debe incluir una valoración de la intensidad del dolor. Esta puede medirse a través de diferentes instrumentos de medida, y entre los más utilizados están las escalas. Algunos ejemplos son:

- Escala numérica: en la que el cero significa que el paciente no tiene dolor y diez el peor dolor imaginable. Del 0 al 3 es dolor leve, del 4 al 6 moderado y del 7 al 10 intenso.

- Escala descriptiva verbal: en la que se elige la categoría que más se ajuste a la intensidad actual del dolor: ausencia del dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso.
- EVA: marcar en una línea de 10 cm la intensidad del dolor, que iría de ausencia del dolor a dolor insoportable.
- Escalas pictóricas o expresión facial, empleadas en niños o personas con trastornos mentales.

También se ha de evaluar el estado funcional y de la calidad de vida. Para ello existen herramientas multidimensionales que permiten medir el dolor y su impacto en la función física y mental. Existen varios cuestionarios generales de medida de salud, tales como el SF-36, SF-12 o el EQ-5D, o más específicos, como por ejemplo el Detect Dolor para la evaluación de la lumbalgia.

Es preciso además realizar una evaluación de los factores de riesgo conocidos para daño potencial, incluyendo historia de abuso de sustancias y su consumo actual; presencia de alteraciones del humor, estrés o ansiedad; comorbilidad y el uso de medicación simultánea con potenciales interacciones medicamentosas, tales como las benzodiacepinas, sin olvidar las características del paciente que también deben tenerse en cuenta para poder detectar aquellos que requieren un control más estrecho.

Se listan también como factores de riesgo los trastornos del sueño, incluida la apnea del sueño, el embarazo, la insuficiencia renal o hepática, la edad mayor de 65 años, alteraciones de salud mental y, además del trastorno del uso de sustancias, la sobredosis no fatal previa.

Se deben evaluar estos factores de riesgo periódicamente, con una frecuencia variable según el factor de riesgo y las características del paciente. Por ejemplo, factores que varían más frecuentemente en el tiempo, como el consumo de alcohol, requieren un seguimiento más frecuente.

Es preferible no iniciar tratamiento con opioides cuando hay factores que incrementan el riesgo de daños asociados.

## Tratamiento inicial y dosis<sup>8,19</sup>

La selección de un régimen inicial debe ser individualizada, y la dosis, titulada hasta conseguir el control del dolor o hasta que los efectos secundarios limiten el aumento de la dosis. Algunos efectos pueden disminuir con la exposición prolongada y otros pueden ser manejados con tratamiento adicional.

La menor dosis efectiva puede determinarse utilizando la ficha técnica como punto de partida con calibración según se precise basada en la intensidad del dolor y otros factores clínicos, como insuficiencia renal o hepática. Para la titulación, se recomienda esperar al menos cinco vidas medias antes de elevar la dosis y esperar al menos una semana antes de elevar la dosis de metadona y fentanilo para estar seguro de que los efectos completos de la dosis previa son evidentes.

Se deben prescribir opioides de liberación inmediata, y aunque no hay evidencia suficiente para recomendar un opioide en particular para la terapia inicial ni unas dosificaciones específicas, la mayor experiencia de uso corresponde a la morfina. En la tabla 2 se muestran los opioides disponibles con sus características principales.

Es preciso tener en cuenta el concepto de tolerancia cruzada incompleta por el que los profesionales pueden necesitar reducir la dosis entre un 25% y un 30% cuando rotan opioides. Por su mayor vida media, la metadona puede requerir una reducción mayor (hasta de un 90%).

En relación con la dosis equianalgésica, este es un constructo basado en estimaciones de la potencia relativa del opioide. Están disponibles muchas tablas de conversión, pero no hay consistencia entre ellas (en la tabla 3 se muestran los ratios de conversión sugeridos por *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* [SIGN]<sup>22</sup>). Existe por ello variabilidad en el uso entre profesionales<sup>23</sup>, que debe tenerse en cuenta y eliminarse cuando se trata al mismo paciente.

Es importante que el paciente conozca el manejo adecuado de las distintas presentaciones y formas farmacéuticas que tenga que utilizar (formas retardadas, nasales, parches, etc.), así como su correcta posología (por ejemplo, el cambio antes de tiempo en el caso de los parches no supone una mayor liberación de dosis que sí puede suceder si se suministra calor en la zona de administración del mismo).

## Seguimiento de la terapia<sup>1,8,19</sup>

La monitorización y valoración de la mejora funcional a lo largo del tiempo, con la evaluación de los ítems considerados antes del tratamiento, o valorar el progreso a través de objetivos funcionales centrados en el paciente (tales como conseguir pasear al perro o dar una vuelta a la manzana, volver al trabajo parcialmente, practicar deporte, o hacer actividades de recreo) debe guiar el mantenimiento o la modificación del régimen de tratamiento actual, y en aquellos pacientes en los que no se alcanza la meta acordada debería considerarse la interrupción de la terapia con opioides.

La evaluación será entre 1 y 4 semanas del comienzo o del incremento de la dosis y se deben considerar intervalos de seguimiento menores cuando se trata de opioides de liberación retardada o cuando la dosis es mayor de 50 mg equivalentes de morfina (MME)/día. Intervalos de seguimiento aún más cortos (en 3 días) deben ser considerados seriamente cuando se comienza o se eleva la dosis de metadona.

En el caso de terapia continuada, se debe reevaluar a los pacientes cada 3 meses o más frecuentemente en aquellos casos expuestos a un mayor riesgo (pacientes con depresión u otros trastornos mentales, historia de abuso de sustancias, con dosis mayores de 50 MME/día).

Hay que tener en cuenta que las presentaciones de rescate para el dolor irruptivo (tales como el fentanilo nasal o bucal) so-

TABLA 2. Fármacos opioides disponibles y sus principales características. Elaboración propia

Nombre genérico	Tipo	Potencia	Presentaciones disponibles	Dosificación	Modo de empleo o consideraciones
Codeína	Agonista puro	Débil	Codeisan <sup>®</sup> , 28,7 mg, Notusin <sup>®</sup> , Toseina <sup>®</sup> , Tusekern <sup>®</sup> , Bisoltus <sup>®</sup> , Fludan <sup>®</sup> , Histavarin <sup>®</sup> , sol. 10 mg/5 ml, Capandil 50 mg comp	10-60 mg/8 h. Dosis máx. 120 mg/día	Útil para el dolor moderado
Tramadol	Agonista puro	Débil	Tramadol <sup>®</sup> , Adolonta <sup>®</sup> , Dolodol <sup>®</sup> , Dolpar <sup>®</sup> , Gelotradol <sup>®</sup> , Tioner <sup>®</sup> , Tradonal <sup>®</sup> , Zytram <sup>®</sup> , Zitram <sup>®</sup> amp. 100 mg/2 ml, cáps. 50 mg, gotas oral 100 mg/ml, comp. lib. prol. 50, 75, 100, 150, 200, 300 y 400 mg y supos. de 100 mg	50 a 100 mg cada 4 a 6 h. La dosis diaria total por vía oral no debe sobrepasar los 400 mg	Menor potencial para producir dependencia, en comparación con la morfina. Puede producir menos efectos secundarios típicos de los opioides, como depresión respiratoria y estreñimiento. Además de la hipotensión, a veces se ha observado hipertensión. También se emplean productos preparados que contienen hidrocloreto de tramadol con otros analgésicos como paracetamol
Morfina	Agonista puro	Fuerte	Amp. de 10 mg/1 ml (1%), 40 mg/2 ml (2%), 20 mg/1 ml (2%), comp. lib. prol. 5, 10, 15, 30, 60, 100, 200 mg, sol. oral 2 mg/ml, 20 mg/ml y comp. de 10 y 20 mg	Inicialmente por vía oral. En dolor crónico comenzar por 5 mg (10 mg si tomaba opioides de segundo escalón) mg de liberación normal/ 4 h. Reevaluar a las 48-72 h hasta nueva dosis	Medicamento de elección en el tratamiento del insomnio producido por dolor intenso. Una vez ajustada la dosis, pasar a preparado de liberación retard. Dejar rescates siempre en dosis de 1/6-1/10 la dosis total diaria
Fentanilo bucal	Agonista puro	Fuerte	Actiq <sup>®</sup> comp. chup. 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 µg; Effentora <sup>®</sup> comp. buc. 100, 200, 400, 600, 800 µg; Breakyl <sup>®</sup> lámina buc. 200, 400, 600, 800, 1200 µg; Abstral <sup>®</sup> comp, subl. 100, 200, 300, 400, 600, 800 µg. Avaric comp. subl. 67, 133, 267, 400, 533, 800 µg	Dolor irruptivo cuyos pacientes toman ya opioides. Utilizar mínima dosis eficaz. Si durante el ajuste de dosis no se consigue una analgesia adecuada en los siguientes 15 min (Actiq <sup>®</sup> ), 15-30 min (Abstral <sup>®</sup> , Avaric <sup>®</sup> ) o 30 min (Effentora <sup>®</sup> , Breakyl <sup>®</sup> ) dar otra unidad de la misma dosis, pero nunca utilizar más de dos dosis para tratar un mismo episodio. Esperar al menos 4 h antes de tratar otro dolor	Actiq <sup>®</sup> : chupar el comprimido y desplazarlo por la mucosa bucal sin masticar ni tragar, consumiéndolo en menos de 15 min. Breakyl <sup>®</sup> : enjuagarse la boca con agua y colocar la lámina en la cara interior de la mejilla, presionar y mantener 5 s. Effentora <sup>®</sup> : colocar el comprimido en la parte superior de la cavidad oral entre mejilla y encía, manteniéndolo 14-25 min hasta disgregación. Abstral <sup>®</sup> y Avaric <sup>®</sup> sublingual, sin chupar, masticar ni tragar. No emplear más de 4 dosis/día. Si más de 4 episodios de dolor irruptivo en 24 h (Effentora <sup>®</sup> , Avaric <sup>®</sup> ) o durante más de 4 días consecutivos (Actiq <sup>®</sup> , Abstral <sup>®</sup> , Breakyl <sup>®</sup> ) valorar ajuste de dosis de mantenimiento de base
Fentanilo nasal	Agonista puro	Fuerte	PecFent R sol. pulv. nasal 100, 400 µg Instany IR sol. pulv. nasal 50, 100, 200 µg	Indicado en dolor irruptivo en pacientes que ya toman opioides	Solución para pulverización. Comenzar con la mínima dosis e ir aumentando gradualmente caso de no objetivarse mejoría del dolor. Más de cuatro episodios de dolor irruptivo, valorar ajuste del tratamiento de base
Fentanilo trans-dérmico	Agonista puro	Fuerte	Durogesic <sup>®</sup> , Fendivia <sup>®</sup> , Fentanilo <sup>®</sup> , Matrifen <sup>®</sup> 12, 25, 50, 75, 100 µg/h	Comenzar con la mínima dosis (12 µg/h) durante 72 h. Dosis máx.: 300 µg/h. No se pueden dividir, cortar o dañar	Indicada cuando la vía oral no se puede utilizar o alternativa a la s.c. Colocarlo en piel sana de área no vellosa de tronco o raíces de miembros superiores. Cambiar cada 3 días en zona diferente. Titular dosis incrementando a los 3 días del primer parche. Larga duración de acción (hasta 24 h tras retirada del parche); si se va a sustituir por otros opioides dar dosis del 50% el primer día subiendo gradualmente hasta dosis elegida
Hidromorfona	Agonista puro	Fuerte	Jurnista <sup>®</sup> , Palladone continus <sup>®</sup> comp. lib. prol. De 4, 8, 16 y 32 mg	Comenzar con la menor dosis en aquellos pacientes que previamente no tomaran opioides e ir aumentando según respuesta	Puede ser aconsejable iniciar el tratamiento con preparaciones convencionales de liberación inmediata (p. ej., hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata) y después convertirlas a la dosis diaria. No masticar, partir ni tomarlos con alcohol
Metadona	Agonista puro	Fuerte	Eptadone <sup>®</sup> : sol. oral 20 y 100 mg/20 ml. Metasedin <sup>®</sup> amp. 10 mg/ml, comp. de 5, 30, 40 mg	5-10 mg/3-4 h v.o. o s.c.	No debe utilizarse como analgésico por riesgo de acumulación. Se recomienda utilizar solo por expertos

Oxicodona	Agonista puro	Fuerte	Oxicodona®, Oxycotin®, Oxynorm®, cáps. de 5, 10 y 20 mg, sol. oral 10 mg/ml y lib. comp. lib. prol. de 5, 10, 20, 40 y 80 mg	Inicialmente 5 mg cada 4-6 h e ir titulando y en liberación prolongada 10 mg/12 h	
Tapendadol	Agonista puro	Fuerte	Palaxia retard®, Yantil retard® 25, 50, 100, 150, 200, 250 mg	Comenzar con 50 mg/12 h, cada 3 días ir graduando y dosis máxima 300 mg/día	Indicado para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide
Buprenorfina	Agonista parcial	Fuerte	Buprex® comp. subl. (0,2 mg), y en amp. de 1 ml (0,3 mg), Feliben® y Transtec®. Ambos son presentaciones en parches de 35 µg/h 20 mg, 52,5 µg/h 30 mg y 70 µg/h 40 mg	Inicialmente comenzar con la menor dosis	Dolor moderado a intenso y dolor intenso que no responda a analgésicos opioides. Los comprimidos no deben ser masticados ni tragados. Los parches se deben reemplazar como máximo a las 96 h (4 días). Tras retirar la lámina protectora de liberación, el parche transdérmico debe presionarse firmemente en el lugar con la palma de la mano durante aproximadamente 30 s. No debe administrarse otro opioide en las 24 h posteriores a la retirada del parche. Para dolor irruptivo pueden tomar, por ejemplo, uno o dos comprimidos sublinguales de buprenorfina 0,2 mg cada 24 h además del parche transdérmico
Oxicodona/naloxona	Agonista/antagonista	Fuerte	Targin® comp. de lib. prol. de 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg y 40/20 mg	Comenzar con la menor dosis. En dolor de origen no maligno, la dosis diaria de hasta 40 mg/20 mg suele ser suficiente	Dolor intenso, que solo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides. Debe tragarse entero, sin romperlo ni masticarlo

lo están autorizadas en el caso del dolor oncológico. En el caso del dolor crónico no oncológico, no se deben prescribir opioides adicionales a pacientes “por si” fueran precisos. El facultativo, si esto sucede, debe reevaluar a estos pacientes para confirmar o revisar el diagnóstico inicial así como el tratamiento recibido, y ajustar el manejo de acuerdo a lo encontrado.

Potenciales daños son el riesgo de adicción o sobredosis, incremento del riesgo de caídas y fracturas, hipogonadismo con la resultante disfunción sexual e infarto de miocardio. Los potenciales daños y efectos secundarios comunes de los distintos tratamientos (tales como estreñimiento o somnolencia) deben ser tratados y conocidos por el paciente y su familia con el fin de que puedan ser comunicados si aparecieran.

Es preciso distinguir entre “dependencia física”, “tolerancia” y “adicción”:

*Dependencia física* significa que la interrupción rápida de opioides después de una administración prolongada, usualmente un mes o más, se traducirá en síntomas de abstinencia tales como disforia, ansiedad, alteraciones del humor, así como hallazgos físicos como hipertensión, taquicardia y sudoración.

*Tolerancia* se presenta cuando se requiere incremento de la dosis para producir un nivel equivalente de efectividad.

*Adicción* es una forma de dependencia psicológica y se refiere a patrones de comportamiento extremo que se asocian con conseguir y consumir la droga.

Ninguno de estos, alguno o todos ellos se pueden presentar en pacientes que toman opioides durante períodos de tiempo prolongados.

## Consideraciones sobre la reducción de opioides

Si se considera, se recomienda una reducción de dosis semanal de un 10-50% de la dosis origen, y en caso de un evento adverso grave, como sobredosis, se recomienda su rápida reducción en 2-3 semanas. Reducciones menores de un 10% por semana, que es un punto de partida razonable para comenzar, pueden ser apropiadas y mejor toleradas, especialmente para pacientes que llevan tomando opioides mucho tiempo (años). Una vez que se llega a la menor dosis disponible, el intervalo entre dosis puede ser aumentado y los opioides pueden ser suspendidos cuando se toman menos de una vez al día.

En este punto, prestar siempre atención a los síntomas de retirada que guiarán el régimen.

Se muestra en la tabla 1 la traducción de las últimas recomendaciones emitidas por los CDC, algunas de las cuales dependen de recursos no disponibles habitualmente en nuestras consultas y que sería necesario gestionar con el fin de garantizar su disponibilidad.

TABLA 3. Ratios de conversión de dosis sugeridas<sup>a</sup>

(Conversión de) Opiode actual	(La conversión a) Nuevo opioide y/o una nueva vía de administración	Divide dosis de 24 h <sup>b</sup> de opioide actual (columna 1) por la información de esta
<i>Ejemplo</i>		
120 mg oral morfina en 24 h	Diamorfina subcutánea	Dividir por 3 (120 mg/3 = 40 mg diamorfina subcutánea en 24 h)
<b>Conversión de vía oral a vía oral</b>		
Codeína oral	Morfina oral	Dividir por 10
Tramadol oral	Morfina oral	Dividir por 5
Morfina oral	Oxicodona oral	Dividir por 2
Morfina oral	Hidromorfona oral	Dividir por 7,5
<b>Conversión de vía oral a vía transdérmica</b>		
Morfina oral	Fentanilo transdérmico	Consulte la información del fabricante <sup>c</sup>
Morfina oral	Buprenorfina transdérmica	Busque el consejo especialista en cuidados paliativos
<b>Conversión de vía oral a vía subcutánea</b>		
Morfina oral	Morfina subcutánea	Dividir por 2
Morfina oral	Diamorfina subcutánea	Dividir por 3
Oxicodona oral	Morfina subcutánea	Ningún cambio
Oxicodona oral	Oxicodona subcutánea	Dividir por 2
Oxicodona oral	Diamorfina subcutánea	Dividir por 1,5
Hidromorfona oral	Hidromorfona subcutánea	Busque el consejo especialista en cuidados paliativos
<b>Otras rutas de conversión raramente utilizadas en medicina paliativa</b>		
Morfina subcutánea o intramuscular	Morfina intravenosa	Ningún cambio
Morfina intravenosa	Morfina oral	Multiplicar por 2
Morfina oral	Morfina intramuscular	Dividir por 2

<sup>a</sup>Tabla obtenida de SIGN Guideline 136: Management of Chronic Pain. December 2013. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/136/annexes.html#4>

<sup>b</sup>Las mismas unidades se deben utilizar para ambos opioides o rutas, por ejemplo mg de morfina a mg de oxicodona.

<sup>c</sup>Las tasas de conversión de morfina oral: fentanilo transdérmico especificado por el fabricante puede variar en alrededor de 100:1 a 150:1.

Ratios de conversión entre los opioides fuertes: existe una deficiente evidencia que establezca la conversión entre los opioides. La mayoría de estudios son estudios farmacocinéticos de una sola dosis, con pequeño tamaño de la muestra, por lo general en voluntarios sanos (v. sección 12.2). Una serie de tablas de conversión de dosis están disponibles y pueden ser útiles, pero hay una significativa variabilidad interindividual y deben usarse con precaución, sobre todo en las personas mayores, si hay otras comorbilidades significativas (p. ej., insuficiencia hepática o renal) o con la polifarmacia.

## Recomendaciones de la guía de los CDC “Prescripción de opioides para el dolor crónico”<sup>1</sup>

Véanse en la tabla 1 las últimas recomendaciones de la guía de los CDC.

## Prácticas seguras dirigidas a los profesionales sanitarios para el uso de opioides<sup>14</sup>

Las prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico dirigidas a los profesionales están divididas en prácticas generales aplicables a todos los opioides potentes y prácticas que hacen referencia específicamente a aquellos opioides en los que con más frecuencia se han descrito errores de medicación, en especial: morfina, fentanilo

en parches, oxicodona e hidromorfona. Se extractan a continuación las prácticas generales orientadas a los procedimientos que debe tener en cuenta un médico de atención primaria (para las prácticas específicas y el resto, dirigidas a instituciones sanitarias y pacientes y familiares, consultar el informe completo):

1. Mejorar la seguridad del manejo de los opioides en todos los procesos de su utilización:

- Antes de prescribir un analgésico opioide potente, revisar el tratamiento analgésico previo que mantiene el paciente y verificar la adecuación de la dosis, formulación y frecuencia de administración, con el fin de comprobar que se han seguido correctamente las opciones de tratamiento alternativo pero que han sido insuficientes para proporcionar un control adecuado del dolor.

- Antes de prescribir un opioide, obtener y revisar la lista de la medicación activa del paciente (por ejemplo, a través de la entrevista con el paciente o cuidador, y/o a través de la historia clínica) y comprobar si el paciente ha tomado algún anal-

gésico opioide recientemente y la dosis, formulación y frecuencia, así como cualquier otro analgésico prescrito, para establecer la dosis adecuada y evitar posibles duplicidades.

- Evaluar en los pacientes la existencia de los siguientes factores que pueden afectar a la dosis, el seguimiento o la adecuación del uso de opioides:

- Alergias, edad y peso.
- Estado mental alterado/deterioro cognitivo.
- Paciente “naive” (sin tratamiento de mantenimiento previo con opioides) o con tratamiento de mantenimiento previo con opioides.
- Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Apnea obstructiva del sueño.
- Función renal y hepática.
- Uso concomitante de otros fármacos sedantes/depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas).

- Evaluar en los pacientes la existencia de los siguientes factores de riesgo de depresión respiratoria: apnea obstructiva del sueño, obesidad mórbida con riesgo de apnea del sueño, edad avanzada, uso de otros medicamentos sedantes (como benzodiazepinas, antihistamínicos sedantes u otros depresores del SNC), enfermedad pulmonar o cardíaca preexistente, etc.

- Evitar la prescripción de buprenorfina, en pacientes en tratamiento con otros opioides, ya que puede precipitar un síndrome de abstinencia, incluyendo dolor.

- Evitar la prescripción concomitante de opioides menores y mayores.

- Considerar las características de las diferentes formulaciones de opioides antes de modificar las pautas o efectuar cambios entre ellas (por ejemplo, las dos presentaciones de fentanilo comercializadas para pulverización nasal no son intercambiables, debido a que presentan diferencias farmacocinéticas sustanciales que afectan al grado de absorción del fentanilo).

- Utilizar fármacos coadyuvantes y medidas no farmacológicas para disminuir la dosis del opioide.

- Cuando se va a efectuar un incremento de la dosis, comprobar que la dosis calculada es segura para el paciente (por ejemplo, el aumento en la dosis de morfina oral o de oxiconona en pacientes adultos no debe ser mayor que el 50% de la dosis previa).

- Cuando se va a cambiar de un opioide a otro, se debe calcular la dosis equianalgésica y reducir la dosis inicial del nuevo opioide entre un 25% y un 50%, para evitar una sobredosis accidental.

- Considerar la remisión del paciente o el asesoramiento por un experto en tratamiento del dolor cuando, a pesar de una rápida escalada de la dosis, el dolor sigue siendo inaceptable, o si se precisan dosis mayores de 180 mg de morfina al día o su equivalente.

- En pacientes con dolor crónico oncológico, prescribir dosis de rescate para el dolor irruptivo. Se debe indi-

car la frecuencia máxima de administración de estas dosis.

- En pacientes con dolor crónico no oncológico, se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones (en la misma línea que las recientes recomendaciones de los CDC traducidas en la tabla 1):

- Prescribir opioides potentes solo en aquellos pacientes que no responden o en los que no son aconsejables otros tratamientos analgésicos.

- Realizar una evaluación exhaustiva del paciente antes del comienzo de la terapia, incluyendo el uso de herramientas específicas para valorar el riesgo de adicción.

- Iniciar la prescripción con la dosis mínima y aumentar la dosis de forma progresiva, controlando al paciente para evaluar la efectividad, los posibles efectos adversos y los posibles usos abusivos de los opioides.

- Evitar, salvo en situaciones justificadas, el uso conjunto de benzodiazepinas y opioides, sobre todo en ancianos.

- Suspender el tratamiento de forma gradual en pacientes cuyo dolor no ha respondido en un período adecuado a diferentes opioides.

- Pactar un plan individualizado de tratamiento (PIT) con el paciente, buscando el equilibrio entre el alivio del dolor, la mejoría funcional y los posibles efectos adversos.

- Educar a los pacientes y a sus familiares sobre los riesgos del uso crónico de opioides.

- Consultar a un experto en el manejo del dolor o a una unidad de tratamiento del dolor para tratar adecuadamente a los pacientes con problemas complejos (por ejemplo, pacientes cuyo dolor sea difícil de controlar, pacientes de alto riesgo).

- Realizar una evaluación del dolor antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo.

2. Asegurar una adecuada conciliación de los tratamientos con opioides en las transiciones asistenciales:

- Cuando los pacientes se trasladan de nivel asistencial, realizar una adecuada conciliación del tratamiento y proporcionar una información completa del tratamiento con analgésicos opioides a los siguientes profesionales que atienden al paciente, así como a los propios pacientes, para asegurar una adecuada continuidad del tratamiento.

- Al derivar un paciente con prescripción de opioides de atención primaria al hospital, el médico de atención primaria deberá proporcionar información sobre dosis, frecuencia y medicación de rescate utilizada.

3. Asegurar la participación de los pacientes en el tratamiento y educarlos en el uso seguro de los opioides:

- Explicar al paciente en qué consiste el tratamiento y sus efectos adversos, y pactar un PIT que facilite y asegure el cumplimiento del tratamiento con opioides y minimice los riesgos derivados de este.

- Educar a los pacientes (o familiares o cuidadores) que están en tratamiento con opioides y proporcionarles instrucciones escritas sobre:

– El nombre genérico y comercial del medicamento, formulación y vía de administración, para prevenir confusiones y evitar prescripciones duplicadas.

– Los principales riesgos y efectos adversos de los opioides, incluyendo el estreñimiento, los riesgos de caídas y las náuseas y vómitos.

– El impacto del tratamiento con opioides en la función cognitiva y psicomotora, lo que puede afectar a la conducción y a la seguridad en el trabajo.

– El riesgo de interacciones graves con el alcohol y otros depresores del SNC.

– Los riesgos potenciales de tolerancia, adicción, dependencia física y síndrome de retirada asociados a la terapia con opioides.

– Los peligros específicos resultantes de la potenciación de los efectos cuando los opioides se utilizan en combinación, por ejemplo, orales y transdérmicos (parches de fentanilo).

– El almacenamiento seguro de los analgésicos opioides en su domicilio.

- En pacientes con dolor crónico oncológico, instruir al paciente y/o cuidadores sobre el manejo del dolor irruptivo.

- Establecer un calendario de visitas para el seguimiento clínico del paciente.

Debe recordarse que los opioides son claramente el mejor tratamiento para algunos pacientes con dolor crónico, pero hay probablemente aproximaciones más eficaces para muchos otros. La gran oportunidad es identificar las condiciones para las cuales el uso de opioides es más apropiado, el régimen más óptimo, las alternativas para aquellos que es poco probable que se beneficien de los opioides y el mejor enfoque para asegurar una atención centrada en el paciente.

El uso de un modelo más eficaz para el cuidado de las enfermedades crónicas basado en un modelo de cuidado biopsicosocial, que trate a la persona en su conjunto y no solo el dolor, podría reducir el potencial de una nueva generación de consumidores crónicos de opioides<sup>8</sup>.

Nuestra atención primaria y los médicos de familia tenemos todo el papel a la hora de mejorar la seguridad y la efectividad del tratamiento del dolor crónico y reducir los riesgos asociados al tratamiento de larga duración con opioides, incluyendo el abuso, la dependencia, la sobredosis y la muerte.

## Bibliografía

1. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain -- United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(No. RR-1):1-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.r6501e1>
2. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986;3:S1-6.
3. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults, United States, 2012. *J Pain*. 2015;16:769-80.
4. Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [en línea] [Consultado el 20 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
5. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet*. 1999;354:1248.
6. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 1998;280:147.
7. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21:16-22.
8. Reuben D, Alvanzo A, Ashikaga T, Bogat GA, Callahan C, Ruffing V, et al. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: The Role of Opioids in the Treatment of Chronic Pain. *Ann Intern Med*. 2015;162:295-300.
9. Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. [Consultado el 20 de enero de 2015]. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/CISNS\\_DocumentoMarcoDolor.pdf](http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/CISNS_DocumentoMarcoDolor.pdf)
10. Paulozzi LJ, Mack KA, Hockenberry JM. Vital signs: variation among states in prescribing of opioid pain relievers and benzodiazepines—United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:563-8.
11. Levy B, Paulozzi L, Mack KA, Jones CM. Trends in opioid analgesic-prescribing rates by specialty, U.S., 2007-2012. *Am J Prev Med*. 2015;49:409-13.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de opioides en España (1992-2006) Informe AEMPS. [Consultado el 20 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides.pdf>
13. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162:276-86.
14. Villegas R. Opioides y dolor crónico no oncológico: prudencia para equilibrar efectividad y riesgos. *Gestión Clínica y Sanitaria*. 2015; 17:14.
15. McCarty M. Opioids should be last resort to treat chronic pain, says draft CDC guideline. *BMJ*. 2015;351:h6905 doi: 10.1136/bmj.h6905.
16. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. [Consultado el 20 de enero de 2016]. Disponible en: [http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto\\_MARC\\_2014.pdf](http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_MARC_2014.pdf)
17. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. [Consultado el 20 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/USO%20DE%20OPIOIDES%202015%20%20Accesible.pdf>
18. Varillas P, Blanquer JJ, Hernansanz S, Roselló C. Paliando lo paliable. Abordaje del dolor. Actualización en Medicina de Familia; 2014. [Consultado el 20 de enero de 2016]. Disponible en <http://amf-semfyc.com/web/index.php>
19. Rosenquist WK. Overview of the treatment of chronic pain. En: UpToDate, Aronson MD (Ed), UpToDate, Waltham MA [Consultado el 9 de enero de 2016].
20. López M, Penide L, Portalo I, Rodríguez J, Sánchez N, Arroyo V. Dolor crónico no oncológico. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2014; XV (1). [Consultado el 20 de enero de 2016]. Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es/profesionales/farmacia/BoletinesFarmacoterape%C3%BAticos>
21. Sisó A, Coderch M, Ramos-Casals M. Sesiones clínicas en APS. Abordaje del dolor crónico no oncológico. Barcelona: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2009. [Consultado el 20 de enero de 2016]. Disponible en: [https://www.semfyc.es/es/informativo/sesiones\\_clinicas/](https://www.semfyc.es/es/informativo/sesiones_clinicas/)
22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136). [Diciembre 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
23. Rennick A, Atkinson T, Cimino NM, Strassels SA, McPherson ML, Fudin J. Variability in Opioid Equivalence Calculations. *Pain Med*. 2015 Sep 9. doi: 10.1111/pme.12920.