

## La prescripción de los opiáceos como analgésicos

### 1. Concepto y tipos de sustancias:

Los opiáceos y sus derivados sintéticos y semisintéticos son los analgésicos más potentes conocidos hasta el momento.

El término opiáceo suele restringirse para los alcaloides directamente extraíbles de la planta *Papaver somniferum*: morfina, codeína, tebaína y papaverina. También puede ampliarse este vocablo para incluir a sustancias análogas, derivadas mediante manipulación química de los anteriores, como la diacetilmorfina (heroína), oxycodona o hidromorfona. El término opioide suele utilizarse para moléculas distintas químicamente, pero que tienen un mecanismo similar de acción, como la metadona, el tramadol, el propoxifeno o el fentanilo y sus derivados.

### 2. Mecanismo de acción:

Sus efectos principales se deben a su acción sobre receptores nerviosos de varias clases descubiertos en los años 60 y 70 del siglo XX. Actualmente se describe tres tipos principales con distribución variable en distintas zonas del Sistema Nervioso. Su acción más potente en términos de analgesia es sobre el receptor  $\mu$  donde inhiben la sensación dolor. Este efecto está asociado al estímulo en el circuito de recompensa mediando la liberación de neurotransmisores con efectos euforizantes. Esto, sumado al bienestar asociado a la desaparición del dolor, facilita la aparición de una compulsión intensa a continuar el consumo conocida comúnmente como **adicción**. Todos ellos, en mayor o menor medida, tienen la propiedad de inducir **tolerancia**, que implica la necesidad de aumentar la dosis o cambiar a un miembro del grupo más potente para conseguir el mismo efecto. Ambos fenómenos se resumen en el concepto de **dependencia** con consecuencias, individuales y para la salud pública, ampliamente demostradas en las diversas epidemias por consumo de opio, morfina y heroína documentadas desde el siglo XIX.

### **3. Uso de los opiáceos/opioides como analgésicos:**

Aunque el conocimiento de las propiedades del opio es ancestral, el inicio de la utilización de los opiáceos como analgésicos de prescripción médica puede datarse en el siglo XIX, tras conseguirse la extracción de la morfina, junto con la aparición de las jeringuillas para administración de medicamentos por vía parenteral. Su primera utilización en una amplia población fue para el tratamiento de las heridas de guerra, particularmente documentada en la guerra civil norteamericana.

Desde ese momento se ha producido un continuo debate social y científico en torno al balance riesgos/beneficios del uso médico de estos analgésicos. Su empleo fue generalizado hasta la segunda década del siglo XX, momento en el que la creciente evidencia de la aparición de los problemas asociados a la dependencia y su desvío a la distribución y consumo con fines estrictamente lúdicos, provocaron una regulación restrictiva por parte de distintos gobiernos. La Ley Harrison publicada en 1914 en Estados Unidos, restringió su distribución a la estricta prescripción médica. La epidemia mundial de heroína en los años 80-90 contribuyó a extender la prevención sobre su uso para cualquier fin, incluso en situaciones, como el dolor neoplásico, en que su indicación sería incuestionable.

Sin embargo, en las dos últimas décadas, se han producido dos fenómenos en paralelo: un cambio en el paradigma del tratamiento médico del dolor, impulsado por sociedades científicas especializadas en ese tratamiento, junto con la producción por la industria farmacéutica de numerosas presentaciones comerciales para todas las vías de administración y distintas velocidades de absorción. Estos hechos han dado lugar a la prescripción, en algunos casos incontrolada, de estos fármacos para patologías crónicas que, por definición, y en ausencia del tratamiento de la causa, requieren el uso de la medicación a largo plazo lo que hace inevitable la aparición, en un número significativo de la población, de los fenómenos de tolerancia, adicción y

dependencia descritos. Se ha comprobado también la aparición de fenómenos de hiperalgesia asociados a ese consumo crónico.

Todo ello implica que la generalización de la prescripción de opiáceos/opioides conduce, por un lado, al aumento de intoxicaciones agudas por sobredosificación, con efectos con frecuencia mortales, por otro, a la aparición de reacciones adversas, sobre todo en pacientes de edad avanzada, que se suman otras patologías, remediando incluso cuadros psiquiátricos y, finalmente, al incremento del número de personas que, en el contexto del potencial adictivo de estos fármacos, desarrollen una adicción y precisen tratamiento de deshabitación.

El ejemplo de la epidemia por abuso de opiáceos/opioides en Estados Unidos, con más de 500.000 muertos durante los últimos 20 años según datos del CDC (Centro de Control de Enfermedades), demuestra el riesgo que puede llegar a suponer esa generalización de la prescripción.

Es por ello necesario insistir en una revisión cuidadosa de los criterios de prescripción de los opiáceos, atendiendo a la evidencia y estableciendo sistemas de vigilancia que permitan la detección precoz de desviaciones epidemiológicas y casos infradiagnosticados de mal uso de estos tratamientos. El empleo de estos analgésicos debería restringirse al tratamiento del dolor oncológico, en el contexto de cuidados paliativos o en casos de dolor agudo grave, como el postquirúrgico a breve plazo. Hay que insistir en la necesidad de la formación continuada de los potenciales prescriptores.

La percepción de los mencionados riesgos y la forma de afrontarlos se ha plasmado en el Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico, aprobado recientemente en el Consejo Interterritorial de Sanidad.

#### **4. Bibliografía**

Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. N Engl J Med. 2003 Nov 13;349(20):1943-53. doi: 10.1056/NEJMra025411. PMID: 14614170.

Boyer EW. Management of opioid analgesic overdose. *N Engl J Med*. 2012 Jul 12;367(2):146-55. doi: 10.1056/NEJMra1202561. PMID: 22784117; PMCID: PMC3739053.

CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *Recommendations and Reports / March 18, 2016 / 65(1);1–49*.  
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>

Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. *JAMA Psychiatry*. 2014 Jul 1;71(7):821-6. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.366. PMID: 24871348.

Comisión Permanente de Farmacia. Ministerio de Sanidad. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el sistema nacional de salud. 2021.  
[https://www.sanidad.gob.es/gl/profesionales/farmacia/pdf/20210927\\_Plan\\_Optimizacion\\_Opioides.pdf](https://www.sanidad.gob.es/gl/profesionales/farmacia/pdf/20210927_Plan_Optimizacion_Opioides.pdf)

Connors NJ, Hamilton RJ. Withdrawal principles. En Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 11<sup>th</sup> ed. Lewis S. Nelson, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Silas W. Smith, Lewis R. Goldfrank, Robert S. Hoffman. McGraw-Hill Education. pags. 236-241

Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, Ripoll JG, Galan V, Beakley BD, Calixto F, Bolden JL, Urman RD, Manchikanti L. Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse: Part 1. *Pain Physician*. 2017 Feb;20(2S):S93-S109. PMID: 28226333.

Kaye AD, Jones MR, Kaye AM, Ripoll JG, Jones DE, Galan V, Beakley BD, Calixto F, Bolden JL, Urman RD, Manchikanti L. Prescription Opioid Abuse in Chronic Pain: An Updated Review of Opioid Abuse Predictors and Strategies to Curb Opioid Abuse (Part 2). *Pain Physician*. 2017 Feb;20(2S):S111-S133. PMID: 28226334.

Lucas CE, Vlahos AL, Ledgerwood AM. Kindness kills: the negative impact of pain as the fifth vital sign. *J Am Coll Surg*. 2007 Jul;205(1):101-7. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.01.062. Epub 2007 May 17. PMID: 17617339.

Manchikanti L, Helm S 2nd, Fellows B, Janata JW, Pampati V, Grider JS, Boswell MV. Opioid epidemic in the United States. *Pain Physician*. 2012 Jul;15(3 Suppl):ES9-38. PMID: 22786464.

Nelson L S, Olsen D. Opioids. En *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11<sup>th</sup> ed. Lewis S. Nelson, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Silas W. Smith, Lewis R. Goldfrank, Robert S. Hoffman. McGraw-Hill Education. pags. 519-537

Paulozzi LJ, Budnitz DS, Xi Y. Increasing deaths from opioid analgesics in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006 Sep;15(9):618-27. doi: 10.1002/pds.1276. PMID: 16862602.

Schatz D, Lee JD. Prevention, treatment, and harm reduction approaches to opioid overdoses. En *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11<sup>th</sup> ed. Lewis S. Nelson, Mary Ann Howland, Neal A. Lewin, Silas W. Smith, Lewis R. Goldfrank, Robert S. Hoffman. McGraw-Hill Education. pags. 551-554

Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2009 Jul;84(7):613-24. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60750-7. PMID: 19567715; PMCID: PMC2704133.

Williams JT, Ingram SL, Henderson G, Chavkin C, von Zastrow M, Schulz S, Koch T, Evans CJ, Christie MJ. Regulation of  $\mu$ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev*. 2013 Jan 15;65(1):223-54. doi: 10.1124/pr.112.005942. PMID: 23321159; PMCID: PMC3565916.

Ana Ferrer Dufol

Santiago Nogué Xarau