

Reflexión ética sobre el crecimiento del uso de opioides en España: ¿está fundamentada la limitación de uso del fentanilo de liberación inmediata?

REGUERAS ESCUDERO E, LÓPEZ GUZMÁN J
Universidad de Navarra. Pamplona (España)

Fecha de recepción: 18/08/2021 - Fecha de aceptación: 15/09/2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2023000100015>

RESUMEN

El entorno de adicción y mortalidad por opioides (ilegales y de prescripción) en Estados Unidos (lo que comúnmente se ha llamado la epidemia de opioides) ha puesto sobre la mesa la discusión ética sobre la idoneidad de usar o no opioides fuera de indicación, sobre todo en relación al uso del fentanilo de liberación inmediata en pacientes no-oncológicos. En el año 2018 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una advertencia en contra

de este uso, justificando esta decisión con una serie de argumentos y datos que analizamos en este artículo. Estos medicamentos tienen un papel esencial en el tratamiento del dolor irruptivo, un tipo de dolor que está presente tanto en pacientes con cáncer como en pacientes sin cáncer. Atendiendo a la advertencia regulatoria de la AEMPS, los médicos se enfrentan actualmente al dilema ético de no utilizar estos fármacos en pacientes no-oncológicos, o prescribirlos de forma off-label.

Palabras clave: **Opioides, dolor, irruptivo, fentanilo.**

Ethical discussion about the growing use of opioids in Spain: is it fundamented the limination of immediate release fentanyl use?

SUMMARY

The current environment of addiction and mortality associated to both illegal and prescription opioids in United States of America (what is commonly called the opioids epidemic) has put on the

table the ethical discussion about the use or not of opioids in off-label, especially in relation to the use of immediate release fentanyl in non-cancer patients. In 2018 the Spanish Agency of Medicines issued a warning note about the use

of those medicaments supporting this decision in some arguments and data that will be analyzed in this publication. Those drugs have an essential role in the treatment of breakthrough pain, that is present in both cancer and non-cancer patients. Considering the warning of the agency, doctors are facing the ethical dilemma of no use these drugs in no-cancer patients or prescribe them as off-label.

Key words: **Opioids, pain, breakthrough, fentanyl.**

Regueras Escudero E, López Guzmán J

INTRODUCCIÓN

El aumento en las tasas de adicción y mortalidad por opioides (ilegales y de prescripción) en Estados Unidos (lo que comúnmente se ha llamado la epidemia de opioides) ha incentivado la discusión sobre la idoneidad de usar o no opioides fuera de indicación (uso off-label de los medicamentos). En concreto la controversia se centra en dos aspectos: el uso de opioides potentes a largo plazo en pacientes no-oncológicos; y en el uso de los opioides de liberación rápida en el tratamiento de dolor irruptivo no-oncológico.

Se admite el empleo de medicamentos opioides de forma off-label cuando no existe una alternativa aprobada por la agencia regulatoria (on-label), más adecuada para paliar un determinado dolor como, por ejemplo, el dolor irruptivo que, aunque solo está reconocido para dolor oncológico, es fisiopatológicamente similar en dolor oncológico y no-oncológico y, por tanto, los resultados de eficacia y seguridad mostrados en los estudios clínicos en pacientes con cáncer se podrían extrapolar a los pacientes que no sufren cáncer.

En el año 2018 se publicó el documento de advertencia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el uso de fentanilos de liberación inmediata fuera de indicación¹ donde se informaba sobre “la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata”. La tabla 1 muestra las marcas, formulaciones y características de los productos con fentanilo de liberación inmediata disponibles en España actualmente.

La AEMPS basó la advertencia sobre el uso de fentanilos de liberación inmediata fuera de indicación en los siguientes argumentos:

1- Haber detectado un aumento del uso de estos medicamentos, lo que supone un motivo de preocupación por el riesgo de abuso y dependencia para los pacientes.

2- Constatar la evolución del consumo de estos medi-

camentos en indicaciones no contempladas en la ficha técnica a través de la revisión de la información³ disponible, en base a datos suministrados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización en los informes periódicos de seguridad, los datos de consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud, y las bases de datos BIFAP y FEDRA de la AEMPS

3- En España (según el documento de la AEMPS) el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia como sospechas de reacciones adversas se refieren a pacientes en los que fentanilo de liberación inmediata se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante periodos prolongados. Aunque no existen datos disponibles de abuso y dependencia relacionada con el uso los medicamentos fuera de la indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico.

Tabla 1. Opioides de liberación inmediata aprobados en España: comparación de características y fichas técnicas

Molécula-Marca	Vía administración	Dosis aprobadas (mcg de fentanilo)	Indicaciones aprobadas	PVL por unidad para la dosis más baja
Fentanilo- Abfentiq	Bucal (chupar)	200, 400, 600, 800, 1200, 1600,	Tratamiento de dolor irruptivo en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos* para dolor crónico en cáncer	9,76/3
Fentanilo-Abstral	Sublingual	100, 200, 300, 400, 600, 800, 1200, 1600		5,88
Fentanilo-Actiq	Comprimidos transmucosa	200, 400, 600, 800, 1200, 1600		9,76/3
Fentanilo-Avaric	Sublingual	67, 133, 267, 400, 533, 800		79,2/3
Breakyl	Láminas bucales	200, 400, 600, 800		91,09/28
Effentora	Bucal	100, 200, 400, 600, 800		45,55/28

Fuente: BOT PLUS²; *: los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con opioides son los que toman como mínimo 60 mg de morfina oral diarios, 25 microgramos de fentanilo transdérmico cada hora, 30 mg de oxycodona diarios, 8 mg de hidromorfona oral diarios o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

Tabla 2. Consumo de opioides entre 2008 y 2015 en España (DDD/1.000 habitantes día) y crecimiento en el periodo 2008 a 2015

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	% crecimiento 2008 a 2015
Total opioides	7,25	8,1	8,79	9,44	9,71	10,58	11,93	13,31	84%
Total otros opioides	4,26	4,85	5,41	5,9	6,09	6,63	7,49	8,74	105%
Tapentadol hidrocloreuro				0,01	0,09	0,16	0,29	0,46	4.500%
Total tramadol	4,26	4,85	5,41	5,89	6	6,47	7,2	8,28	94%
Tramadol	2,47	2,66	2,79	2,89	2,82	2,91	3,07	2,99	21%
Tramadol, combinación	1,79	2,19	2,62	3	3,18	3,56	4,13	5,29	196%
Derivados de fenipiperidina	1,43	1,57	1,64	1,75	1,81	1,96	2,23	2,33	63%
Fentanilo	1,43	1,57	1,64	1,75	1,81	1,96	2,23	2,33	63%
Alcaloides naturales del opio	0,85	0,93	0,97	1,02	1,04	1,12	1,27	1,32	55%
Codeína en combinación	0,61	0,61	0,57	0,53	0,47	0,49	0,52	0,51	-16%
Dihidrocodeína	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01			<0,01		-100%
Hidromorfona hidrocloreuro	<0,01	0,05	0,09	0,11	0,11	0,09	0,08	0,06	500%
Morfina	0,15	0,15	0,16	0,16	0,17	0,18	0,2	0,21	40%
Total oxycodona	0,08	0,12	0,16	0,22	0,29	0,36	0,47	0,54	575%
Oxycodona	0,08	0,12	0,15	0,14	0,12	0,11	0,11	0,11	38%
Oxycodona, combinación			<0,01	0,08	0,17	0,25	0,36	0,43	4.200%
Derivados de oripavina	0,66	0,71	0,75	0,76	0,77	0,87	0,94	0,92	39%
Buprenorfina	0,66	0,71	0,75	0,76	0,77	0,87	0,94	0,92	39%
Derivados de difenilpropilamina	0,05	0,04	0,02	<0,01					-100%
Dextropropoxifeno hidrocloreuro	0,05	0,04	0,02	<0,01					-100%
Dextropropoxifeno napsilato	<0,01								-100%

Elaboración propia en base a los datos proporcionados por la AEMPS³.

4- Detectar que el uso de fentanilo de liberación inmediata, en dolor no oncológico, supuso, en el año 2016, la primera prescripción de fentanilo realizada en atención primaria, para más de un 40% de los pacientes, aunque no se puede determinar el ámbito en el que se ha iniciado el tratamiento.

En base a esta justificación la AEMPS recomendó, a los profesionales sanitarios, respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opioide de base; y valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico. En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los cuestionarios disponibles para ello^{4,5}, y deben ser informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso.

En principio, el problema no se suscita tanto por las indicaciones aportadas por la agencia regulatoria, como por la interpretación que algunos profesionales sanitarios pueden hacer de ellas, que apelando a una determinada concepción de prudencia⁶ dejen a algunos pacientes sin el tratamiento adecuado para paliar su dolor.

ANÁLISIS DE LOS DATOS QUE SUSTENTAN LA LIMITACIÓN DE LA AEMPS A LA DISPENSACIÓN DE OPIOIDES

Dado que, por ciertos sectores médicos, el uso de fentanilo de liberación inmediata es considerado esencial para el trata-

miento de algunos pacientes, nos parece adecuado evaluar si las razones que han motivado la advertencia de la AEMPS están justificadas. Para ello, estimamos necesario analizar los datos de consumo de opioides entre 2008 y 2015 en España por tipo de molécula y formulación, así como el crecimiento de estos durante este periodo (tabla 3, figuras 1 y 2).

Del análisis de datos proporcionados en la figura 1 y 2 se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El crecimiento de DDD/1.000 habitantes día de todos los opioides fue del 105% para el periodo 2008 a 2015.
- La oxycodona total, oxycodona en combinación, el tapentadol y la hidromorfona son los opioides con mayor crecimiento de DDD/1.000 habitantes día entre 2008-2015, con crecimientos superiores al 500%.
- Tramadol en combinación creció un 196% en este periodo y el total tramadol creció un 94%.
- El crecimiento del fentanilo total (incluyendo las formulaciones en parche así como las formas de liberación inmediata) en este mismo periodo fue del 63%. Este aumento fue inferior a la media de todos los opioides (84%) e inferior al de las moléculas con mayor crecimiento.

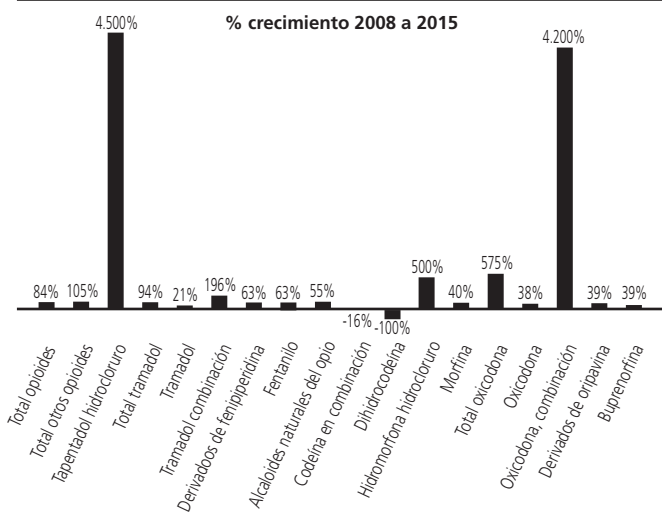
Los datos que se acaban de mostrar, de utilización de fentanilo de liberación inmediata, ponen en evidencia que la medida adoptada por la AEMPS no es adecuada si, a su vez, no se acompaña de medidas que respondan al control de las moléculas más responsables del aumento de consumo de opioides, como la oxycodona, tapentadol, hidromorfona y tramadol.

Tabla 3. Consumo de opioides por principio activo en DDD (Dosis Diarias Definidas) por 1.000 habitantes y día entre 2010 y 2017

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	% crecimiento 2010 a 2017
N2A	9,94282	10,65081	10,77638	11,64656	12,97936	14,63094	16,40888	17,72908	78%
Otros opioides	5,46845	5,99231	6,15968	6,69301	7,55133	8,897844	10,43936	11,642828	113%
Tapentadol		0,03381	0,08986	0,16164	0,29515	0,47408	0,6429	0,76739	2.170%
Total tramadol	5,46582	5,9559	6,06754	6,52914	7,25381	8,421034	9,7936	10,872628	99%
Tramadol	2,82025	2,92273	2,85219	2,93842	3,09049	3,045674	3,01843	2,89663	3%
Tramadol, combinación	2,64557	3,03317	3,21535	3,59072	4,16332	5,37536	6,77517	7,975998	201%
<i>Tramadol y paracetamol</i>	2,64557	3,03317	3,21535	3,59072	4,16332	5,37536	6,77517	7,75615	193%
<i>Tramadol y dexketoprofeno</i>								0,219848	
Pentazocina	0,00001	0,00001							-100%
Petidina	0,00262	0,00259	0,00228	0,00223	0,00237	0,00273	0,00286	0,00281	7%
Derivados de fenipiperidina	1,66307	1,77224	1,82538	1,97546	2,24769	2,3762	2,55413	2,6823	61%
Fentanilo	1,66307	1,77224	1,82538	1,97546	2,24769	2,3762	2,55413	2,6823	61%
Alcaloides naturales del opio	2,03688	2,13898	2,03921	2,16546	2,31668	2,50652	2,59082	2,6708	31%
Total codeína en combinación	1,62121	1,62356	1,45431	1,51503	1,54642	1,66799	1,65607	1,67679	3%
<i>Codeína y paracetamol</i>	1,35476	1,33208	1,23065	1,30737	1,36335	1,48972	1,49045	1,52444	13%
<i>Codeína e ibuprofeno</i>	0,26645	0,29148	0,22366	0,20766	0,18307	0,17827	0,16562	0,15235	-43%
Hidromorfona	0,0951	0,11159	0,1145	0,08847	0,07565	0,06289	0,05497	0,0483	-49%
Morfina	0,16967	0,17715	0,182	0,19142	0,2115	0,2254	0,24217	0,25469	50%
Total oxycodona	0,1509	0,22668	0,2884	0,37054	0,48311	0,55024	0,63761	0,69102	358%
Oxycodona	0,15035	0,14288	0,12125	0,11466	0,11587	0,11348	0,11533	0,11064	-26%
Oxycodona y naloxona	0,00055	0,0838	0,16715	0,25588	0,36724	0,43676	0,52228	0,58038	105.424%
Derivados de oripavina	0,7577	0,76977	0,75211	0,81264	0,85468	0,83932	0,82457	0,77759	3%
Buprenorfina	0,7577	0,76977	0,75211	0,81264	0,85468	0,83932	0,82457	0,77759	3%
Derivados de difenilpropilamina	0,01723	0,00029	0	0	0	0	0	0	-100%
Dexketopropoxifeno	0,01723	0,00029							-100%

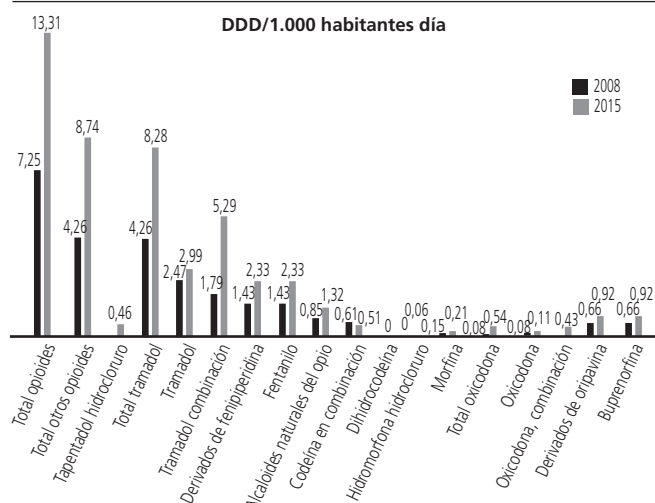
Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS⁷.

Figura 1. Crecimiento de DDD/1.000 habitantes día de los diferentes opioides en el periodo comprendido entre los años 2008 y 2015



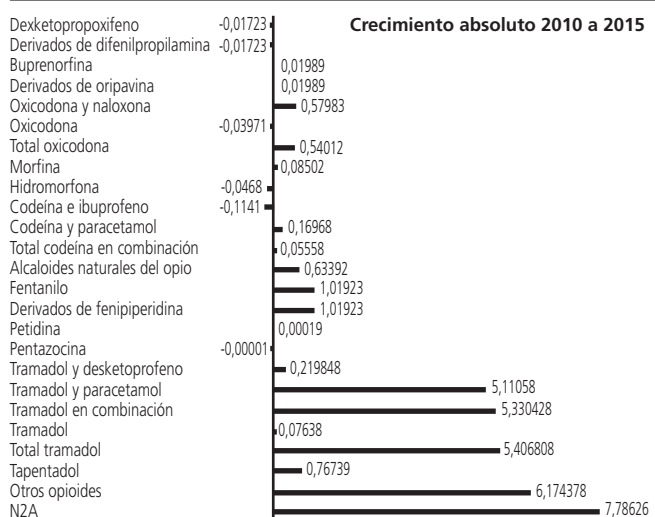
Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS³.

Figura 2. DDD/1.000 habitantes día de los diferentes opioides en 2008 y 2015



Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS³.

Figura 3. Crecimiento de DDD/1.000 habitantes día para cada molécula opioide entre 2010 y 2017



Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS⁷.

Para corroborar la afirmación que se ha proporcionado en el anterior párrafo, nos pareció oportuno revisar la evolución del uso de opioides en una franja de tiempo posterior. Los datos más recientes son proporcionados por el informe de la AEMPS de 2010 a 2017 que arroja los datos que se exponen en la tabla 3 y las figuras 3 y 4 y que evidencian que:

- El crecimiento de DDD/1.000 habitantes día de todos los opioides fue del 78%, incremento más moderado que el observado entre 2015 y 2008.

- Las moléculas con crecimiento superior a la media fueron:

- Tapentadol (2170% entre 2011 y 2017): pasó de 0,034 a 0,767 DDD por 1.000 habitantes día.

- Oxycodona (358%): debido fundamentalmente al aumento de la combinación oxycodona-naloxona (pasó de 0,00055 a 0,58038 DDD/1.000 habitantes día, crecimiento >1000%).

- Tramadol (99%) fundamentalmente debido al gran crecimiento de las combinaciones (tramadol-paracetamol 201% y tramadol-desketoprofeno 193%).

- Tal como se observó en el periodo 2008 a 2015, la oxycodona (+358%), el tapentadol (+2170%) y el tramadol (+99%) fueron los opioides con mayor crecimiento superando holgadamente el crecimiento medio de los opioides y siendo los principales contribuidores al porcentaje de aumento de consumo total de opioides totales.

- El crecimiento del fentanilo, en este mismo periodo, fue del 61%, bastante inferior al de las moléculas mencionadas anteriormente y algo inferior al crecimiento del fentanilo en el periodo 2008-2015 (63%). Por tanto, se confirma que la preocupación por el aumento de opioides debería centrarse en las moléculas que han sido las mayores contribuidoras de este aumento de consumo a nivel total: oxycodona, tapentadol y tramadol.

En la figura 3 se observa que el consumo de opioides total creció 7,786 DDD/1.000 habitantes año entre 2010 y 2017. Las moléculas que fueron mayores contribuidoras a este crecimiento absoluto fueron: tramadol total (5,4) >>> fentanilo (1,02) > tapentadol (0,77) > oxycodona total (0,54). Por su parte, en las figuras 4a y 4b podemos ver qué moléculas son las que contribuyen más al crecimiento total de opioides en valor absoluto: el 68% del crecimiento absoluto de DDD proviene del crecimiento de consumo de tramadol. El 13% del crecimiento absoluto proviene de fentanilo, un 10% de tapentadol y un 7% de oxycodona. Comparando estas cifras con las del periodo se aprecia que tramadol era ya el mayor responsable del crecimiento absoluto de consumo de opioides y el fentanilo suponía una contribución del 13% (algo inferior al 15% de 2008-2015). En cuanto a la buprenorfina, su contribución al crecimiento fue de un 4% entre 2008 y 2015 y pasó al 0% entre 2010-2017 debido a que su consumo se estancó en este periodo probablemente debido al incremento de uso de tapentadol que ha sustituido en gran medida a la buprenorfina o la hidromorfona en los tratamientos de dolor crónico no-oncológico. De hecho, la contribución de tapentadol pasó del 8% al 10%.

Finalmente, en las figuras 5a, 5b y 5c podemos ver el market share en DDD/1.000 habitantes-día (MS) de cada molécula respecto al total en 2017, 2015 y 2008 respectivamente: el 61% de las DDD/1.000 habitante día en 2017 fueron tramadol, el fentanilo supuso el 15% seguido de codeína (10%), tapentadol (4%), oxicodona (4%), buprenorfina (4%) y morfina (2%).

El tramadol tenía un MS de 59% en 2008 y pasó a un 62% en 2015. Fentanilo ha reducido su MS desde un 20% en 2008 hasta un 18% en 2015 y a un 15% en 2017. La oxicodona ha pasado de un 1% en 2008 a un 4% en 2017 y la buprenorfina ha pasado de ser el 9% del mercado en 2008 al 4% en 2017.

DISCUSIÓN

En análisis crítico de la información que se ha proporcionado en el apartado anterior genera la siguiente reflexión sobre el consumo de opioides en general y de fentanilo en particular:

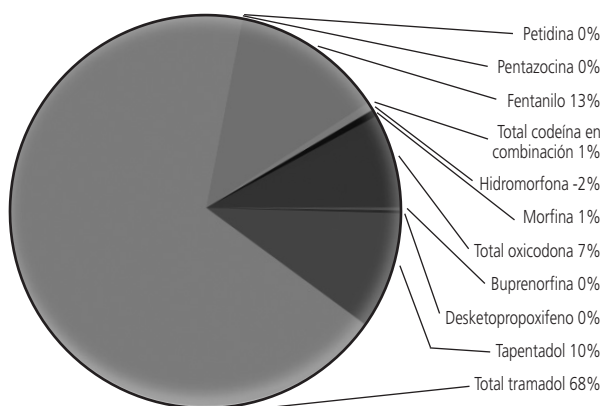
Respecto al aumento de uso de opioides en general

Es un hecho evidente que el consumo de opioides en España ha pasado de 7,25 DHD en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015 y a 17,7 en 2017 lo que supone un incremento de +316% entre 2008 y 2017. Las moléculas que más crecimiento de DDD presentaron en este periodo fueron: tapentadol (pasó de 0 a 0,767), oxicodona (pasó de 0,08 a 0,69) y tramadol (pasó de 4,26 a 10,87). No obstante, discrepamos con la lectura oficial que se ha realizado de estos datos ya que un aumento no debe identificarse con un problema si su utilización es la adecuada. Por lo tanto, para poder interpretar si este crecimiento es excesivo o no se debería conocer en qué proporción ha aumentado la incidencia y/o prevalencia de las enfermedades en las que se utilizan los opioides para controlar el dolor. Es decir, ver si el consumo de opioides es coherente con el aumento o disminución del número de pacientes tributarios de este tratamiento. Decir que el consumo ha crecido, en sí mismo, no significa que el uso haya sido erróneo. Por ejemplo, sabemos que ha aumentado la incidencia del cáncer, así como su prevalencia, debido al envejecimiento de la población y a la mayor supervivencia de los pacientes que han superado la enfermedad. Del mismo modo, la prevalencia del dolor crónico no-oncológico está también en aumento. En definitiva, para interpretar si el crecimiento de uso de opioides en España está o no justificado se tendría que poner en relación con la evolución epidemiológica de los pacientes con dolor oncológico y no oncológico.

Respecto al aumento de uso de fentanilo

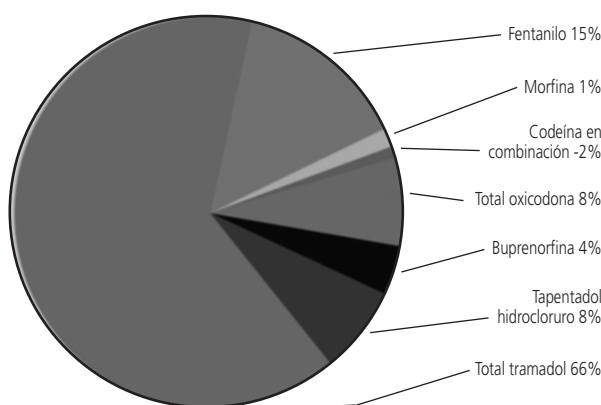
En cuanto al incremento de consumo de fentanilo, aumentó de 1,43 a 2,33 DDD/1.000 habitante y día. Para valorar si este aumento es asumible, excesivo o preocupante, será necesario comenzar revisando si los otros opioides han sufrido un incremento similar. En base a los datos proporcionados en el informe de la AEMPS³ hemos realizado un análisis de crecimiento de uso de opioides (tabla 3, figura 1, figura 2), del que se desprende que el fentanilo no fue la molécula que más creció entre 2008 y 2018 ni tampoco la que más aportó al crecimiento del consumo de opioides en este periodo. De hecho, su crecimiento en esos años fue inferior a la media de todos los opioides e inferior al de tramadol, oxicodona y tapentadol. Por tanto, la preocupación por el aumento de consumo de opioides, por parte de las

Figura 4a. Porcentaje de aportación de cada molécula al crecimiento absoluto del total opioides DDD/1.000 habitantes día entre 2010 y 2017 (calculado dividiendo el crecimiento absoluto de cada molécula sobre el crecimiento absoluto del total opioides)



Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS⁷

Figura 4b. Porcentaje de aportación de cada molécula al crecimiento absoluto del total opioides DDD/1.000 habitantes día entre 2008 y 2015 (calculado dividiendo el crecimiento absoluto de cada molécula sobre el crecimiento absoluto del total opioides)

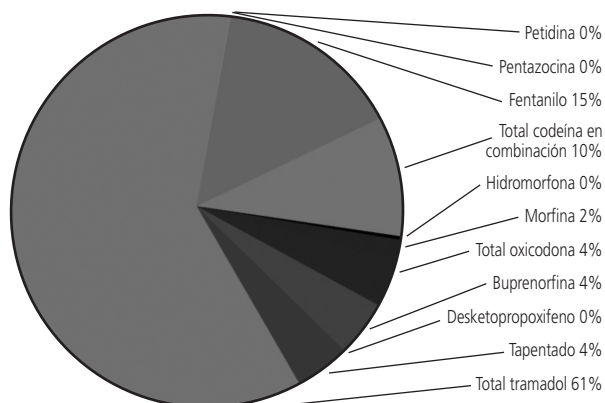
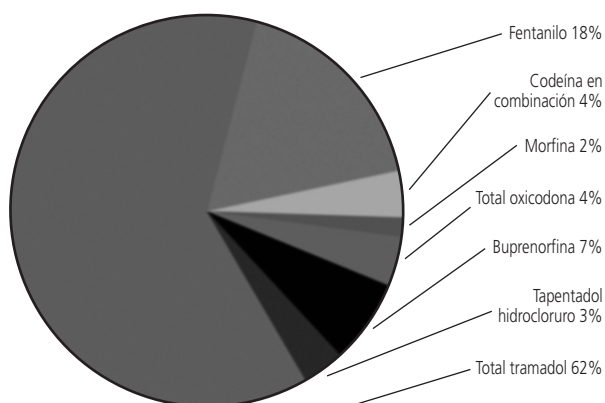
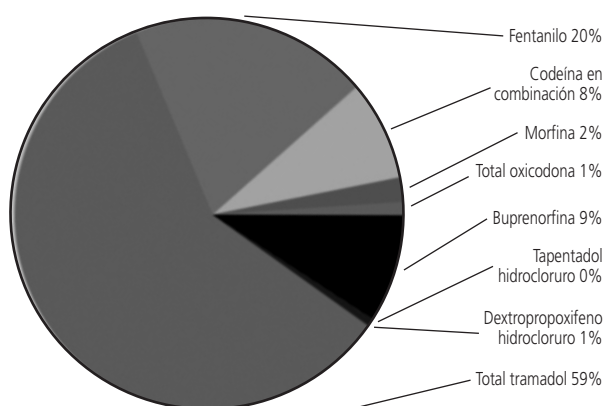


Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS³

autoridades sanitarias españolas, no debería centrarse únicamente o prioritariamente en el fentanilo. Dentro de las cifras de fentanilo se incluyen tanto la forma parche (utilizada para el tratamiento del dolor crónico) como las formas de liberación inmediata (para el tratamiento del dolor irruptivo). Gracias a datos cedidos por IQVIA⁸ sabemos que en 2019-2020 sólo el 19% de los pacientes-año tratados con fentanilo corresponden a las formulaciones de fentanilo de liberación inmediata mientras que el 81% restante corresponden a la forma de parche. Nuestro análisis demuestra que no se puede considerar al fentanilo, ni a sus formulaciones de liberación inmediata como la principal amenaza o la causa esencial del crecimiento de los opioides.

Respecto al uso de fentanilo en indicaciones fuera de ficha técnica

La AEMPS señala que "una proporción significativa de los

Figura 5a. Market Share 2017 en DDD/1.000 habitantes díaElaboración propia en base a los datos de la AEMPS⁷**Figura 5b. Market Share 2015 en DDD/1.000 habitantes día**Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS³**Figura 5c. Market Share 2008 en DDD/1.000 habitantes día**Elaboración propia en base a los datos de la AEMPS³

casos notificados de abuso y/o dependencia a nivel mundial se refieren a pacientes en los que se utilizaron los medicamentos fuera de la indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico” y al mismo tiempo reconoce que “no hay datos disponibles sobre la incidencia de abuso y dependencia relacionada con el uso de medicamentos con fentanilo de liberación inmediata”, aunque hace referencia a que el 60%

de los casos de sospecha de abuso o adicción asociados al fentanilo de liberación inmediata fueron en uso off-label. Estas afirmaciones no están basadas en datos y, por tanto, para establecer una política sanitaria responsable tendría que ofrecerse una contestación a las siguientes preguntas:

- ¿Cuántos son los casos de abuso o adicción asociados al uso de fentanilo de liberación inmediata a nivel mundial o en España?

- ¿Cuánto suponen estos casos respecto a los casos de abuso o adicción en el total de opioides o en relación al resto de opioides?

- ¿Cuántos de los casos se asociaron a un uso fuera de indicación con una prescripción realizada correctamente en dosis, frecuencia, opioide de base, perfil de paciente, monitorización y seguimiento del paciente? Es decir ¿cuántos de los casos de abuso o adicción se produjeron cuando hubo una prescripción realizada correctamente y cuántos de ellos se asociaron a alguna deficiencia en la prescripción? (lo que denominamos buen uso o mal-uso).

- ¿Cuántos de los casos de adicción a fentanilo o a otro opioide cualesquiera se produjeron por un abuso del paciente? Es decir, la prescripción se había realizado correctamente pero el paciente abusó del producto (lo tomó en dosis, frecuencia o forma diferente a la prescrita por el médico).

Mientras se da solución a cada una de las anteriores cuestiones, el dilema ético que se le plantea a los médicos es el de si puede utilizar un opioide de liberación inmediata para tratar el dolor irruptivo en pacientes no-oncológicos. La indicación en ficha técnica de los fentanilos de liberación inmediata, como hemos visto, es para tratamiento en pacientes con cáncer pero existen ya sobradas evidencias de que el dolor irruptivo está igualmente presente con mecanismos fisiopatológicos similares en pacientes oncológicos y no-oncológicos⁹, además existe una amplia experiencia de uso off-label en pacientes no-oncológicos, tal como la misma AEMPS declara en su documento. Siendo esto así, cabe preguntarse si es ético negar el tratamiento para este dolor, que es tremendamente intenso y discapacitante, al grupo de pacientes no-oncológicos cuando no disponen de otra opción satisfactoria, a pesar de estar aprobada para pacientes oncológicos, teniendo en consideración que existe suficiente evidencia clínica del uso de estos medicamentos en pacientes no-oncológicos. En este sentido, hay que recordar que el dolor crónico no oncológico es capaz de destruir la calidad de vida de una persona de forma similar al de tipo oncológico. “Por tanto, es importante ser consciente en todo momento de que los pacientes con dolor son una población vulnerable que requiere cuidados especiales. La vida con dolor es un sufrimiento constante que tiene un efecto destructor en quienes lo padecen”¹⁰.

En nuestra opinión, el intento de *criminalización* de los opioides en general y del fentanilo de liberación inmediata en particular no está suficientemente fundamentado y, por ello, se puede estar produciendo un daño importante a aquellos pacientes a los que se les esté negando este tratamiento atendiendo al documento de advertencia que se ha analizado en este artículo. Como bien indican Soler y Montaner “demasiado el dolor es tratado inadecuadamente, causando un sufrimiento inútil”¹¹. Es cierto que esta *criminalización* está basada en un riesgo real de adicción, perfectamente descrito y que está ligado al mecanismo de acción de todos los medicamentos opioides. Pero también es cierto, que es un riesgo que

se puede controlar con un adecuado uso clínico de estos fármacos, sobre todo realizando una buena selección del paciente, una correcta titulación de dosis y una apropiada monitorización de los pacientes en tratamiento con cualquier fármaco opioide. De hecho la EPF (European Pain Federation) reconoce que “los analgésicos opioides son indispensables para el manejo del dolor, son altamente eficaces y seguros cuando son usados por clínicos competentes y son un elemento crucial en el manejo moderno del dolor”¹².

El tratamiento del dolor se ha considerado un derecho fundamental¹³ y debería primar este derecho a menos que existan evidencias incontestables antes de limitar cualquier tipo de tratamiento analgésico, incluso en uso off-label. No obstante, es importante no trivializar el uso off-label de los medicamentos, se trata de una opción terapéutica en situaciones de excepcionalidad. La existencia de esta figura proporciona alternativas de tratamiento a aquellos pacientes que no las tienen. En cambio, no dejan de representar un uso especial que debe ser tratado con grandísima prudencia y sin perder el objetivo claro que no es otro que el beneficio global de los pacientes¹⁴. De ahí que sea un requisito imprescindible, cuando se utiliza un medicamento off-label, realizar un acto de prudencia en el que se pondere la necesidad terapéutica, la seguridad del paciente, la evidencia científica, la ausencia de conflictos de intereses, etc. Y, en todo caso, por el bien del paciente, y en sintonía con el RD 1015/2009 sobre el uso especial de los medicamentos¹⁵, “el médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento”. Como se puede observar, el RD 1015/2009 utiliza la expresión “justificar convenientemente” para asegurar que el médico prescriptor elija un medicamento con una evidencia científica sólida.

CONCLUSIÓN

Considerando que los datos analizados y la información disponible hasta el momento no avalan una limitación de uso de fármacos opioides para tratar el dolor, concluimos que no está justificada la recomendación de no utilizar el fentanilo de liberación inmediata off-label en pacientes no-oncológicos que lo precisen y no respondan adecuadamente a ningún tratamiento on-label. No obstante, para poder realizar una adecuada evaluación de la relación beneficio/riesgo del fentanilo de liberación inmediata, es preciso que se siga investigando sobre el riesgo real que supone su uso clínico y que, mientras tanto, las agencias reguladoras del medicamento hagan el esfuerzo por interpretar sin prejuicios el crecimiento de uso de los opioides de prescripción en los últimos años.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. [Publicación en línea] «Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas». 1-4. 2018. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-5_2018-Fentanilo.pdf> [Consulta: 05/2019].
2. Base de Datos de Información Sanitaria, BOT PLUS, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://botplusweb.portal-farma.com>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. [Publicación en línea] «Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015». 1-3. 2017. <<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>> [Consulta: 05/2019].
4. Socidrogalcohol. SEMFyC, FAECAP, SECPAL. [Publicación en línea] «Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios». 2017. <<https://www.faecap.com/documents/download/349>> [Consulta: 05/2019].
5. Sociedad Española del Dolor SED. [Publicación en línea] «Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos». 2020. <<https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-de-opiaceos/?wpdmml=377&masterkey=592eee60c6d49>> [Consulta: 05/2019].
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. [Publicación en línea] «Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018». 1-7. 2019. <<https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-opioides-espana-2010-2018.htm>> [Consulta: 05/2019].
7. Regueras E, López J. Prescripciones de opioides en España entre 2019 y 2020: Qué especialidades médicas lo están prescribiendo y en qué indicaciones. MPJ. 2021;1;5-12.
8. Torres LM, Jiménez AJ, Cabezon A, Rodríguez MJ. Prevalence and Characterization of Breakthrough Pain Associated with Chronic Low Back Pain in the South of Spain: A Cross-Sectional, Multicenter, Observational Study». Pain Res Treat. 2018; 2018: 4325271. Published 2018 Apr 23. doi:10.1155/2018/4325271
9. De Vera JA, Guerra-Palmaro MJ. Implicaciones de la bioética en el tratamiento del dolor crónico: el cambio de paradigmas. Revista de la sociedad española del dolor, 2018; 25 (5): 297.
10. Soler E, Montaner MC. Consideraciones bioéticas en el tratamiento del dolor. Persona y Bioética, 2004; 8 (21): 56.
11. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. Eur J Pain 2017; 21: 3-19. 21 (2017) 3—19
12. International Pain Summit Of The International Association For The Study Of Pain. Declaration of Montréal: declaration that access to pain management is a fundamental human right. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2011;25(1):29-31
13. González Vázquez C, López Guzmán J. El conocimiento del uso fuera de ficha técnica (off-label) en la oficina de farmacia. Estudio piloto en Navarra, España. Rev. OFIL-ILAPHAR, 2019; 29 (4): 289-293.
14. Artículo 13 apartado 1 del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009.

