

2da. Cumbre Multidisciplinar de Sociedades Científicas contra el Dolor

MANIFIESTO DE USO RESPONSABLE DE ANALGÉSICOS OPIOIDES

1.- Introducción

El dolor crónico es un problema de salud pública, cuyo abordaje resulta prioritario por su elevada prevalencia y su repercusión en la calidad de vida de los pacientes, ya que interfiere en su capacidad para desarrollar actividades de la vida diaria, familiar y laboral. Se estima que uno de cada seis españoles sufre dolor crónico, (un 17%). La estrategia del Ministerio de Sanidad de 2015, plasmado en el documento *Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico*, identificó el abordaje del dolor como una de las líneas prioritarias de trabajo para mejorar la salud de la población.

Los analgésicos opioides son un componente fundamental del tratamiento del dolor crónico, principalmente del dolor de origen oncológico, donde no representan ninguna polémica su administración. Su uso en el tratamiento del dolor crónico no oncológico (DCNO) ha aumentado considerablemente en los últimos años, surgiendo la controversia en cuanto a su eficacia a largo plazo y su seguridad frente a los beneficios que se obtienen, este debate ha contribuido, en múltiples ocasiones, a un tratamiento insuficiente del dolor crónico. Como ya apuntaba el profesor Lanari: *Ningún enfermo debe desear la muerte porque su médico no le administra una dosis suficiente de analgésico*. No obstante, los opioides son un pilar fundamental en el tratamiento del dolor crónico. Han logrado mejorar la calidad de vida de la humanidad a lo largo de siglos, no consiguiéndose hasta la actualidad desarrollar un fármaco alternativo con mejores resultados. Sin embargo, hemos de aceptar que tienen una tasa de fracaso, efectos secundarios no desdeñables y es posible su uso inadecuado, aunque la prescripción sea correcta.

En Salud laboral, debe considerarse además, la ponderación entre la eficacia analgésica obtenida con estos fármacos y la compatibilidad de su uso, en cuanto a riesgos por efectos adversos que pudieran implicar riesgos para sí mismos o para terceros, tanto más cuando los avances médicos permiten una mayor supervivencia en procesos oncológicos y cuando el envejecimiento de la población conlleva la convivencia con patologías crónicas en una vida laboral que tiende a prolongarse de forma creciente.

Hay mucha confusión e información contradictoria disponible sobre la terapia de opioides, generando un miedo injustificado. Los opioides, si se utilizan adecuadamente, pueden ser

fármacos altamente efectivos para el control del dolor, pero los datos apuntan a que la selección, la dosis y la duración del tratamiento utilizadas no son las más adecuadas. El objetivo del tratamiento del DCNO es la mejora del dolor, la funcionalidad y la calidad de vida. Aunque es altamente improbable lograr la erradicación completa del dolor, se debería aspirar a una reducción de al menos un 30%. En trabajadores en activo se añade un aspecto más: la búsqueda del equilibrio eficacia-compatibilidad exenta de riesgos, mencionada previamente.

Aunque la International Association for the Study of Pain define el dolor crónico como *aquel que dura al menos 3-6 meses o que persiste más allá del tiempo esperado para la cicatrización de los tejidos o la resolución de la enfermedad subyacente*, estimamos que la esencia del DCNO no se circunscribe solo al ámbito temporal, considerando que para aproximarnos mejor a un conocimiento más exacto del dolor crónico, nos debemos centrar en la definición de John Bonica: *Es una fuerza maléfica que carece de función biológica que impone al paciente y a sus familiares una importante carga emotiva, física, económica y social.*

Como apunta Bonica, el DCNO supone un elevado coste en los países industrializados, 2,2-2,8% del PIB, lo que en España representa 13.000 millones de euros al año. Las causas de este costo son debidas a tratamientos inadecuados, pruebas complementarias innecesarias, abundantes y continuos traslados a los especialistas e ingresos hospitalarios innecesarios y repetidas asistencias a urgencias. Este grupo de costes se corresponden con costes directos-sanitarios, a los que habría que añadir un coste asociado, más cuantioso si cabe, que se corresponde con los costes indirectos en los que los laborales suponen el montante mayor: por ausencias laborales, procesos de incapacidad temporal, incapacidad permanente, secuelas de accidentes, disminución de la productividad, etc. Pero, además de este elevado coste económico y social, el DCNO tiene una significativa repercusión personal al paciente, afectando a su salud física y psicológica, a su actividad diaria y a su autonomía individual, que en el ámbito laboral puede implicar aumento de la conflictividad e incluso despidos o no contrataciones. Así mismo, debido a su naturaleza compleja, el éxito a largo plazo de su tratamiento es bastante más incierto que el control del dolor agudo.

Otro aspecto a considerar es la esperanza de vida, que es uno de los indicadores de Desarrollo Sostenible de la UE en el apartado de Salud Pública. En España, la esperanza de vida para los hombres ha pasado desde 1994 a 2016 de 74,4 a 80,4 años, mientras que para las mujeres ha variado de 81,6 a 85,9. Según estas proyecciones, la esperanza de vida al nacimiento alcanzaría los 83,2 años en hombres y los 87,7 en las mujeres para 2031, lo que supone una ganancia con respecto a los valores actuales de 2,2 y de 1,8 años respectivamente.

Estos datos son relevantes pues diversos estudios epidemiológicos apuntan que si bien la prevalencia del dolor crónico está, como se ha apuntado anteriormente, en el 17%, en población con edad superior a los 70 años puede llegar hasta el 70%, y este aumento en cantidad de tiempo con vida se debe acompañar de vida con calidad, lo que incluye entre sus parámetros la ausencia o minimización del dolor como síntoma limitante incluido en todas las escalas de calidad de vida.

Indudablemente, longevidad, calidad de vida, dolor y opioides son variables complicadas de separar.

Los efectos adversos de los analgésicos opioides son similares independientemente del tipo de fármaco (agonistas puros, agonistas –antagonistas o agonistas parciales) presentan en mayor o menor intensidad unos efectos adversos similares). Los efectos sobre el sistema nervioso central se pueden traducir en aumento de la euforia o nerviosismo que pueden conllevar una alteración de la percepción del riesgo o una mayor conflictividad laboral. Los efectos depresores condicionarían sin embargo un deterioro cognitivo que requerirá de una evaluación continuada muy cuidadosa por los efectos de alteración de la concentración, somnolencia, con gran riesgo de accidentes en puestos de manejo de maquinaria peligrosa o conducción de vehículos. De igual forma será imprescindible evaluar en estos casos la posible alteración de la coordinación motora provocada por posibles temblores o por el aumento de la fatiga. No son tampoco infrecuentes los vértigos y/o mareos, por lo que también será fundamental evaluar aquellos puestos con riesgo de caída de alturas. Otro posible efecto adverso a considerar es la alteración ocular con miosis y visión borrosa.

Este mayor riesgo de accidentabilidad laboral asociado al uso de fármacos opiáceos puede verse reflejado en la siguiente tabla:

Fármacos opiáceos y riesgo laboral		
Tipo de fármaco	Efectos adversos farmacológicos más frecuentes	Riesgos de accidentabilidad asociados a los efectos adversos
Agonistas puros Morfina, Pentidina, Fentanilo, Tapentadol, Metadona, Oxidodona, Tramadol, Codeína, Dextropropoxifeno, ...	SNC: Euforia, nerviosismo, mareo, vértigo, inestabilidad, somnolencia, alucinaciones, temblor muscular, convulsiones, supresión del reflejo de la tos, depresión respiratoria. Digestivo: náuseas, vómitos, estreñimiento Cardiovascular: hipotensión, bradicardia, cardiotoxicidad, Urinario: retención urinaria Ojos: visión borrosa	Alteraciones de la concentración Alteración de la percepción del riesgo Lentitud de reflejos psicomotrices Alteraciones de la coordinación motora
Agonistas –antagonistas Nalburfina, Butorfanol, Decocina	SNC: mareos, vértigos, ansiedad, pseudoalucinaciones, Digestivo: náuseas, vómitos, Cardiovascular: cardiotoxicidad	Alteraciones del equilibrio Alteraciones de la visión Somnolencia
Agonistas parciales Buprenorfina	SNC: somnolencia, trastornos del humor, supresión del reflejo de la tos depresión respiratoria. Digestivo: vómitos, estreñimiento Urinario: retención urinaria Ojos: miosis	

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, *el núcleo central del equilibrio representa una doble obligación de los gobiernos para establecer un sistema de control que garantice la disponibilidad adecuada del control de sustancias para fines médicos y científicos, al tiempo*

que prevenga el abuso, la diversión y el tráfico. Si bien el uso indebido de sustancias controladas plantea un riesgo para la sociedad, el sistema de control no pretende ser una barrera a su disponibilidad para fines médicos y científicos, ni interferir en su uso médico legítimo para la atención del paciente (OMS, 2011).

Un aumento del consumo de opioides en un país determinado no es en sí mismo un indicador de calidad del manejo del dolor en ese país, sin embargo, proporciona alguna evidencia indirecta de la conciencia entre los profesionales de la salud del papel de opioides en el manejo del dolor. En los últimos años se ha informado de un significativo aumento acumulativo en el uso de opioides, pero esto se ha producido principalmente en un número limitado y muy concreto de países desarrollados.

Así pues, el acceso a los opioides varía enormemente de occidente a oriente y de norte a sur, hay un mayor consumo en América del Norte, Europa Occidental y Oceanía. El 92% de la morfina del mundo es consumido por el 17% de la población mundial, dejando un mero 8% para el 83% del resto de la población mundial, con la consiguiente consecuencia de que existen millones de personas que pueden sufrir dolor porque no tienen acceso a estas terapias.

Las implicaciones bioéticas van a ser decisivas también en el uso de los opioides potentes en el tratamiento del DCNO. El derecho a recibir un tratamiento correcto representa una ética de máximos (ética del deber) que busca el bien común. Esta ética de máximos está representada, entre otros, por los principios de justicia y de no maleficencia.

- La justicia implica, como se ha comentado previamente, el derecho del paciente a un correcto equilibrio entre los riesgos y los beneficios de un determinado tratamiento.
- La no maleficencia implica la obligación de no hacer daño, extremando los beneficios y minimizando los riesgos. Por consiguiente, ser benéfico consistirá en conocer las indicaciones, modo de uso, los efectos secundarios, colaterales y efectos adversos asociados, pero se debe partir del concepto básico que los opioides administrados adecuadamente son seguros y eficaces.

Portenoy en 1994 publicó unas directrices para el manejo del tratamiento con opioides potentes de pacientes con DCNM, criterios que han sido confirmados posteriormente por la American Academy of Pain Medicine y por la American Pain Society. Destacan estos cinco puntos:

1. Realizar una evolución completa del paciente
2. Individualizar el plan terapéutico
3. Derivar a especialistas en caso de necesidad
4. Revisar periódicamente la eficacia del tratamiento
5. Registrar documentalmente todo lo anterior

En el año 2000 un comité de expertos de la SED fijó una serie de criterios para incluir a un paciente en el protocolo de tratamiento con opioides potentes:

- Evaluación detenida de origen, intensidad y repercusión funcional del dolor
- Descartar tratamiento etiológico
- No existencia de litigios laborales

- No existencia de psicopatología o antecedentes de consumo de drogas
- Descartar otras terapias no farmacológicas
- Haya respondido al tratamiento de prueba
- Posibilidad de seguimiento a lo largo de la duración del tratamiento

De lo expuesto anteriormente se desprende que estará contraindicado el consumo de opioides potentes:

- EVA inferior a 5
- Posibilidad de tratamiento etiológico
- Consumo habitual de drogas o alcohol
- No responder al tratamiento de prueba
- No pueda ser debidamente controlado

Antes de la prescripción de opioides se debe realizar una selección muy clara y definida del paciente, así como un seguimiento periódico y adecuado para evitar los usos inadecuados de estos fármacos y efectos adversos limitantes.

Para la detección de estas conductas existen las herramientas necesarias:

- Para valorar previamente al tratamiento el riesgo de que un paciente pueda desarrollar uso inadecuados, conductas aberrantes y/o adicción a los opioides, disponemos del "Opioid Risk Tool" (ORT) y el "Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain", (SOAPP).
- Para seguir al paciente una vez instaurado el tratamiento, se recomienda la escala de medición del uso indebido actual de opioides Current Opioid Misuse Measure to Monitor (COMM).

En los últimos años se ha producido un incremento en los efectos adversos por consumo excesivo de opioides, incluso fallecimientos por esta causa, especialmente en América del Norte. En EEUU algunos autores empiezan a utilizar la expresión *epidemia de opioides*. Las cifras son preocupantes, actualmente se producen más muertes por sobredosis de opioides que por consumo de drogas ilícitas, situación que ha llevado a la declaración de alarma sanitaria por los gobiernos norteamericanos. Aunque a este respecto hay que matizar que en un editorial de este año aparecido en el American Journal of Public Health, cuatro investigadores de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades afirman que muchas sobredosis de fentanilo ilícito y otros opioides sintéticos del mercado negro se han contabilizado erróneamente como muertes por medicamentos recetados.

No obstante, estos datos no son extrapolables a la situación española, ya que en nuestro país no tenemos documentados casos y en el Sistema de Farmacovigilancia se dispone de muy pocas notificaciones, aunque sí que ha comenzado a plantearse el debate. El consumo de opioides en España ha experimentado un importante crecimiento, pasando de 7,25 DHD en el año 2008 a 13,31 DHD en el año 2015, lo que supone un incremento del 83,59% y en 2016 hubo 36 millones de prescripciones de opioides. Pero esto solo es indicativo de una mayor

percepción del problema del dolor, de un mejor diagnóstico y de la aparición de nuevos fármacos y formas galénicas que los hacen más seguros y eficaces, aunque no exentos de secundarismos.

Precisamente ante esta falta de datos en España, desde el Grupo de opioides de la SED, hemos propuesto realizar una encuesta entre las unidades del dolor de todas las Comunidades Autónomas de nuestro país, para conocer el verdadero alcance del problema.

Se trata de actuar en prevención ante situaciones como la dramática realidad norteamericana, que deviene de su propia estructura sanitaria con una liberalidad absoluta para la prescripción de opioides incentivada por una sociedad compulsiva. Las prescripciones no controladas en este tipo de pacientes podrían representar uno de los factores de incremento del uso no médico de los opioides.

En España, el doble control, el propio de los prescriptores con su responsabilidad ética y deontológica y el de la administración, propician que las indicaciones del uso de opioides estén tasadas y controladas. Ello no impide, en absoluto, que se describan casos de uso inadecuado, adicción o consumo aberrantes, pero que estimamos en un porcentaje muy bajo, detectados, en la mayoría de los casos y debidamente tratados dentro del propio sistema.

Finalmente, debemos recordar la diferencia que existe entre adicción, pseudoadicción y tolerancia.

- La tolerancia representa únicamente una adaptación física, un estado de adaptación a un fármaco por lo que se produce un menor efecto o menor duración del mismo, no apareciendo en todos los pacientes y generalmente debido a causas farmacodinámicas por cambios en sensibilidad del receptor / transductor o farmacocinéticas por disminución de niveles del fármaco.
- La pseudoadicción se produce cuando el paciente recibe tratamiento inadecuado del dolor. Se suele producir cuando los intervalos entre dosis son muy prolongados o cuando las dosis son insuficientes. La conducta de estos pacientes es similar a la adicción, pero desaparece cuando el dolor es controlado. El problema que presenta este cuadro es el error interpretativo, pues el paciente queda estigmatizado, privándosele de su tratamiento.
- La adicción es una Enfermedad Crónica Primaria con una base genética de vulnerabilidad, presentando alteraciones neurobiológicas, y con decisivos factores psicosociales y ambientales. Se caracteriza por empleo "recreativo" (no médico), falta de control para el consumo, conducta compulsiva ("craving") y con conocimiento del grave perjuicio que su consumo presenta para la salud, calidad de vida y deterioro de su ambiente social, laboral y familiar.

2.- Conclusiones

1. La sociedad científica reconoce en la actualidad el uso de opioides potentes en el DCNO, sabiendo que su utilización debe ir encaminada a aliviar el dolor, reincorporación del paciente a la vida social, laboral compatible y exenta de riesgos y, como consecuencia, mejorar la calidad de vida del paciente.
2. Se debe iniciar la terapia con opioides ante un dolor intenso o refractario, o se hayan agotado de forma previa, otras alternativas terapéuticas.
3. Por tanto, los opioides se consideran medicamentos de segunda línea para el tratamiento del DCNO. Hay que tener en consideración que la respuesta individual al tratamiento varía ampliamente y hay que aceptar que existe una tasa de fracaso que en ocasiones puede condicionar la retirada del tratamiento.
4. Los opioides potentes no deben utilizarse nunca en monoterapia, sino dentro del contexto de un abordaje interdisciplinario y multimodal. Completaremos el tratamiento con fármacos coadyuvantes, rehabilitación y psicoterapia.
5. Es importante evitar la administración conjunta de benzodicepinas, especialmente en ancianos y en personas laboralmente activas con puestos de riesgo.
6. Se debe recomendar tratamiento preventivo para el estreñimiento y las náuseas puesto que aparecen en más del 80% de los pacientes tratados. Especial relevancia comporta el estreñimiento, efecto adverso sin tolerancia y que acompaña al uso de opioides en un alto porcentaje (hasta en un 80% según algunos estudios). Su tratamiento con laxantes y ante el fracaso de estos con antagonistas que actúan sobre los receptores opioides periféricos del tracto gastrointestinal, deben ser la norma para pacientes oncológicos y no oncológicos con estreñimiento inducido con opioides.
7. Evaluación inicial del paciente mediante una completa historia clínico-laboral de su dolor, exploración física, factores desencadenantes, características, tratamientos farmacológicos o intervencionistas previos, puesto de trabajo desempeñado y riesgos que comporta, así como opciones adaptativas en su empresa.
8. Se debe realizar una valoración del dolor, además de cómo afecta este a sus actividades cotidianas y funcionalidad personal, social y laboral.
9. Se hará énfasis en identificar factores de riesgo relacionados con los efectos secundarios de los opioides, así como una valoración psicosocial que pueda alertar de un posible mal uso o abuso de fármacos.
10. Asimismo, se realizará algún cuestionario de valoración del riesgo de adicción a los opioides, junto con una valoración de antecedentes de consumo de tabaco, alcohol o abuso de alguna otra sustancia.
11. Se suele recomendar una fase de prueba al opioide para decidir posteriormente si se sigue o no con el tratamiento.
12. Se proporcionará al paciente una información adecuada sobre los beneficios que se espera conseguir y los posibles riesgos. Se obtendrá un consentimiento informado (se encuentra en la página web de la SED) en el que se detalle toda la información y se recogerá toda esta información en la historia clínica y laboral. Especialmente si se usan fuera de indicación.
13. Antes de comenzar el tratamiento es importante asegurarse de que las expectativas del paciente son realistas. Así como en el dolor oncológico el objetivo es el control de los síntomas, en el DCNO el objetivo es mantener la funcionalidad del paciente tanto física como mental y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida. Un buen objetivo sería una

reducción del dolor alrededor del 30%. Aparte de los beneficios potenciales, hay que informar al paciente de los riesgos y posibles efectos secundarios, así como de las precauciones que deben tomarse con este tipo de medicaciones.

14. La selección del opioide, su vía de administración y dosis de mantenimiento se harán en función de las características del paciente y de sus condiciones de vida y de su respuesta al tratamiento y efectos adversos detectados.
15. El inicio del tratamiento se podrá hacer siguiendo la escalera analgésica de la OMS o bien, si el dolor es muy intenso, disminuyendo la calidad de vida del paciente y limitando su autonomía individual, se podrá iniciar la terapia con la subida en ascensor con bajas dosis de opioides potentes directamente.
16. Por tanto, el tratamiento se iniciará con la menor dosis requerida para obtener un alivio significativo del dolor y/o mejoría de la funcionalidad o actividades con los mínimos efectos secundarios.
17. El ajuste de dosis se hará gradualmente (25-50% en cada control) y cuando se alcance la mínima dosis efectiva debe mantenerse el máximo tiempo posible. Debe vigilarse el rápido aumento de dosis, ya que puede suponer el inicio del mal uso de estos fármacos.
18. Siempre debe prescribirse analgesia de rescate.
19. Para ajustar la dosis se utilizarán preferentemente formulaciones de acción rápida o corta hasta llegar a la dosis necesaria eficaz y segura.
20. Fundamental es la revisión periódica para detectar una posible desaparición de la mejora, o la aparición de efectos adversos o de conductas aberrantes al consumo de opioides. El uso del opioide en el dolor crónico no debe considerarse un tratamiento de por vida y los pacientes deben ser visitados y controlados cada 6-9 semanas por el mismo equipo médico y se debe monitorizar dosis administrada, intensidad de dolor, analgesia de rescate, efectos adversos, funcionalidad y cambios de comportamiento.
21. Los incrementos de dosis deben ser de 10 mg (o dosis equivalente de morfina) por semana. La necesidad de un incremento rápido nos hará sospechar que nos encontramos ante un paciente no respondedor. Al dosificar el opioide, se deben tener en cuenta las situaciones especiales tales como la edad avanzada, patología hepática o renal y tolerancia individual
22. Aunque los opioides mayores no tienen techo terapéutico, en casi todas las guías se recomienda una dosis máxima, ya que se observa que aparece una *dosis de estancamiento* con la que no aumenta la mejoría del dolor/funcionalidad y sí los efectos adversos y riesgos de adicción para el paciente. Esta dosis máxima varía según las guías, desde la equivalencia de 200 mg de morfina/día hasta la más reciente y restrictiva de 90 mg, inclinándonos por la más prudente y eficaz de 100 mg de morfina/día.
23. Las recomendaciones en cuanto al análisis de opioides en orina también son variadas. Hay guías que recomiendan hacerlo previamente al inicio del tratamiento y de forma rutinaria para monitorizar la adherencia, mientras que otras lo reservan solo a aquellos pacientes con un riesgo elevado de conductas aberrantes, inclinándonos nosotros por esta segunda actitud. En ámbito laboral se tendrán en consideración las limitaciones que la normativa impone en esta materia y la importancia de sus efectos en determinados puestos con riesgos para terceros.

24. Después de 6 meses de terapia opioide, una reducción de la dosis debe considerarse y discutirse con el paciente, valorando incluir en la estrategia la respuesta a tratamientos no farmacológicos. Hay que tener en consideración que el tratamiento a largo plazo con opioides de hasta 6 meses beneficia aproximadamente al 25% de los pacientes con dolor.
25. Ante la falta de eficacia de los opioides en el curso de un tratamiento prolongado o la aparición de efectos adversos podremos emprender dos iniciativas. La mal llamada rotación de opioides, es decir, cambio de opioides. Esta estrategia surge ante la expectativa de que la modificación farmacológica aumente la probabilidad de mejorar la analgesia y reducir efectos adversos. A pesar de no existir guías consensuadas, es una práctica aceptada y extendida en nuestro día a día. O bien la combinación de opioides. Clínicamente se ha apreciado que, en lo que se refiere a tolerabilidad y respuesta al alivio del dolor, los pacientes pueden responder mejor a un opioide agonista μ que a otro. Dichas respuestas se relacionan con características propias de la droga, del paciente o de ambas.
26. La suspensión del tratamiento se hará ante la falta de eficacia, aparición de efectos adversos o conducta aberrante, cuando se haya resuelto la causa del dolor por otros medios o el paciente lo desee, se realizará de forma gradual para evitar un síndrome de abstinencia siguiendo las recomendaciones siguientes:
- La reducción de la dosis diaria puede oscilar del 10% de la dosis total diaria hasta el 5% cada 1-4 semanas. Reducciones menores de un 10% por semana, pueden ser apropiadas y mejor toleradas, especialmente para pacientes que llevan tomando opioides mucho tiempo
 - Se recomienda retirar de forma más lenta en los pacientes que presenten ansiedad ante la retirada, los dependientes de los opioides o los pacientes con trastornos cardiorrespiratorios
 - Cuando se consigue la reducción de un tercio de la dosis, la frecuencia de la retirada se tiene que disminuir a la mitad
 - La dosis se tendría que mantener o aumentar si el paciente experimenta un síndrome de retirada intensa o un empeoramiento del dolor y el humor
 - Se recomienda soporte psicológico
27. Destacar como último punto la necesaria colaboración entre todas las especialidades implicadas y, en el caso de trabajadores en activo, conocer por los Médicos del Trabajo los riesgos laborales y las opciones adaptativas y de gestión de las empresas en situaciones de limitaciones que se incluyan en el concepto *de trabajador especialmente sensible* recogido en la normativa preventiva española (Ley 31/95, art. 25, NTP 959) y en la Guía de Trabajador Especialmente Sensible en Medicina del Trabajo de la AEEMT.

Sería conveniente finalizar este manifiesto apoyando lo apuntado en el informe de 2015 del Ministerio de Sanidad sobre Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico: *En resumen, los analgésicos opioides tienen indudables beneficios, pero también son responsables de numerosos eventos adversos prevenibles, por lo que es necesario implementar prácticas seguras para minimizarlos y evitar daños innecesarios a los pacientes. La disponibilidad de esta relación de prácticas seguras, dirigidas a evitar los errores más frecuentes en el uso de opioides en pacientes con dolor crónico, facilitará el desarrollo de*

herramientas e intervenciones para su traslado a la práctica asistencial, lo que contribuirá a mejorar la seguridad en el uso de estos fármacos.

3.-Bibliografía

Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:958-68

Alamo C, López-Muñoz F. Farmacología de los analgésicos opioides: características farmacocinéticas y farmacodinámicas. En: Rodríguez López MJ, coord. Manual práctico sobre utilización de opiáceos potentes en el tratamiento del dolor crónico. La Coruña: SED editorial, 2003: 9-58.

Beauchamp TT, Childress JM. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson,1999

Birke H, Ekholm O, Sjøgren P, Kurita GP, Højsted. Long-term opioid therapy in Denmark: A disappointing journey. *Eur J Pain*. 2017 Oct;21(9):1516-1527

Bonica JJ. Neurophysiological and pathologic aspect of acute and chronic pain. *Arch Surg* 1977;112:750-761

Calvo R y Torres LM. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Rev Soc Esp Dolor* 2017; 24(6): 313-323

Catalá E et als. Uso de opioides en el tratamiento del DCNO. Recomendaciones basadas en las guías de prácticas clínicas. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2011; 58: 283-289

Celaya C, Malón M. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Nov-Dic 2014. Vol 22 Nº 5

Chou R y als. Tratamiento a largo plazo del dolor crónico con opioides: certeza sobre sus riesgos e incerteza sobre su efectividad; *Ann Intern Med* .2015; 162(4):276-86

Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: A cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152:8592. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006.

Fredheim OM, Borchgrevink PC, Mahic M, Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013;154(11):248793. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.033. 22.

González Escalada JR, Barutell c, Camba A, Contreras D, Muriel C, Rodríguez M. Creencias, actitudes y percepciones de médicos, farmacéuticos y pacientes sobre la evaluación y el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Rev soc Esp Dolor*. 2009;16:7-21

Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, et al. Pharmaceutical treatment patterns for patients with a diagnosis related to chronic pain

initiating a slow-release strong opioid treatment in Sweden. *Pain* 2012;153(12):2325-31. DOI: 10.1016/j.pain.2012.07.011

Ho KY, Chua NH, George JM, Yeo SN, Main NB, Choo CY, et al. Evidence-based guidelines on the use of opioids in chronic non-cancer pain--a consensus statement by the Pain Association of Singapore Task Force. *Ann Acad Med Singapore* 2013;42(3):138-52.

Informe de Utilización de Medicamentos, Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad. Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios. 21-II-2017

Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Nota técnica de Prevención 959. La Vigilancia de la Salud en la normativa de Prevención de Riesgos Laborales. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/NTP/NTP/Ficheros/926a937/959w.pdf>

Interagency Guideline on opioide dosing for chronic non-cancer pain: an educational pilot to improve care and safety with opioide treatment. Washington State Agency Medical Director's Group, March 2007.

International Narcotics Control Board; World Health Organization population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2014. Disponible en: http://www.painpolicy.wisc.edu/sites/www.painpolicy.wisc.edu/files/country_files/morphine_equivalence/spain_me.pdf

Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. *Can Fam Physician*. 2011 Nov;57(11):1269-76

Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2003;7:381-6.

Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res*. 2013; 4, 6:513-529.

Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res*. 2013; 4, 6:513-529.

Lanari A. Una medicación divina. *Revista Medicina* 1982;42:451-452

Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales. Boletín Oficial del Estado núm. 269, de 10/11/1995.

Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, et al. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ* 2011;14:367-80.

López-Pérez F J, Mínguez A, Vicario E, Pastor A, Sanfeliu J, Ortega MP. Experiencia clínica en cambio de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Farm Hosp*. 2014;38(5):411-417

Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2 - guidance. *Pain Physician* 2012;15(Suppl. 3):S67-S116. 11.

McNicol E. Opioid side effects. *Pain Clinical Updates* 2007;15 (2):1-4

Meltzer EC, Rybin D, Saitz R, Samet JH, Schwartz SL, Butler SF, et al. Identifying prescription opioid use disorder in primary care: diagnostic characteristics of the Current Opioid Misuse Measure (COMM). *Pain* 2011;152(2):397402. DOI: 10.1016/j.pain.2010.11.006.

Muñiz M, Barrero E, Rodríguez I et al. La toma de decisiones al final de la vida. V Congreso Mundial de bioética. Gijón. Centro: IES "Bernaldo de Quirós" de Mieres 2007

Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD006605

Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35:214-28.

O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, Mikus G, Morlion BJ, Perez-Cajaraville J, Pogatzki-Zahn E, Varrassi G, Wells JC. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain.* 2017 Jan;21(1):3-19

Opioides en el manejo del dolor. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. *ESKUALDEKO FARMAKOTERAPI INFORMATZIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA DE LA COMARCA.* VOL 22. Nº 5. 2014

Pain and substance misuse: improving the patient experience. A consensus statement prepared by The British Pain Society in collaboration with The Royal College of Psychiatrists, The Royal College of General Practitioners and The Advisory Council on the Misuse of Drug. April 2007.

Palanca Sánchez I (Dir.), Puig Riera de Conías MM (Coord. Cient.), Elola Somoza J (Dir.), Bernal Sobrino JL (Comit. Redac.), Paniagua Caparrós JL (Comit. Redac.), Grupo de Expertos. *Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones.* Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011

Paone D, Tuazon E, Kattan J, Nolan ML, O'Brien DB, Dowell D, Farley TA, Kunins HV; Decrease in rate of opioid analgesic overdose deaths - Staten Island, New York City, 2011-2013 *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 May 15;64(18):491-4.

Pérez C et als. Uso racional de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Ed Permanyer.* 2005:5-10

Reid MC, Henderson CR Jr, Papaleontiou M, Amanfo L, Olkhovskaya Y, Moore AA, et al. Characteristics of older adults receiving opioids in primary care: Treatment duration and outcomes. *Pain Med* 2010; 11(7):1063-71. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00883.x.

Saunders C. et als. The management of the terminal disease. Londres. Oxford University Press. 1983:12-13

Schoene M. The risk/Benefit Ratio for Opioids:An increasingly Uncomfortable Relationship. Backletter.2009;1:1,7-9

The pain society. Provisional recommendations for the appropriate use of opioids in patients with chronic non cancer related pain. Available: painsociety org/pdf. Abril 2003

Torres LM. De la escalera analgésica al ascensor. Rev Soc Esp Dolor 2002;9:289-290

Tournebize J, Gibaja V, Muszczak A, Kahn J-P. Are Physicians Safely Prescribing Opioids for Chronic Noncancer Pain? A Systematic Review of Current Evidence. Pain Pract 2016;16(3):370-83. DOI: 10.1111/papr.12289. 20.

Ventafrida V. Strategies in the use of analgesic drugs for cancer pain. Abstracts of the joint meeting of the European chapters of the International Association for the Study of Pain. Abano Terme, 1983.

Vicente Herrero MT (coord.), Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L, Terradillos García MJ. El Trabajador especialmente sensible en Medicina del Trabajo. Grupo de Trabajo Guías y Protocolos-AEEMT; 2017. Disponible previo registro en: https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=https://microsites.msd.es/pdf_visor/pdf/Guia-Medicina-trabajo-VF.pdf

Vissers ZCP, Besse K, Hans G, Devulder J, Morlion B. Opioid rotation in the management of chronic pain: where is the evidence? Pain practice, Volume 10, Issue 2, 2010 85-93

Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2017 Aug 15;12(1):36.

Warner M, Chen LH, Makuc DM. Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. NCHS Data Brief 2009:1-8.

Sine
Dolore
EUROPEAN
PAIN FOUNDATION

II.- ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

1.- Introducción

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen un amplio grupo de fármacos, heterogéneos en su composición química que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos, presentan estructuras químicas muy distintas y no necesariamente relacionadas entre sí, teniendo en común, fundamentalmente, sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada (efecto techo) y no dosis dependiente (el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios). Son efectivos para el tratamiento del dolor leve-moderado, siendo especialmente eficaces en el dolor nociceptivo con componente inflamatorio o en los de tipo cólico.

En la actualidad constituye un grupo farmacológico de amplia utilización, no sólo en la práctica clínica sino también como automedicación, siendo el ibuprofeno el analgésico más vendido sin receta médica en las oficinas de farmacia. En España, según el último reporte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se encuentran dentro de la lista de los 15 medicamentos más usados dentro del Sistema Nacional de Salud en el período 2013-2016. Es de resaltar que dicho consumo ha disminuido un 12,13% al comparar datos de los años anteriormente mencionados.

El uso de AINES en el dolor crónico está relacionado con los efectos adversos que pueden poner en peligro la vida de los pacientes y que opaca la banalización que frecuentemente suele asociarse a su uso. Dentro de estos podemos resaltar: ulceración, sangrado y perforación del tracto gastrointestinal, eventos trombóticos, edema y deterioro de la función renal, asma, hipertensión arterial, cefalea y mareo.

Los AINES orales no selectivos suelen generar efectos dramáticos sobre el sistema gastrointestinal. En el Reino Unido, de 65.000 admisiones hospitalarias por hemorragia gastrointestinales, 18.000 son atribuidas directamente al uso de estos medicamentos y representan un 12,38% de muertes al año. En USA, se estiman unas 16.500 muertes/año atribuibles a complicaciones relacionadas al uso de AINES en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis.

La existencia de efectos adversos es diferente para cada antiinflamatorio. El uso de indometacina se asocia a un mayor riesgo de complicaciones digestivas superiores. El celecoxib y el ibuprofeno se asocian a un menor riesgo, y en especial la nabumetona que presenta 10 veces menos riesgo de eventos gastrointestinales. Evidentemente esta variabilidad en la presencia de efectos adversos puede ser atribuible a una mayor o menor selectividad sobre la inhibición de la enzimas COX-1 o COX-2, pero en estudios comparativos con placebo ha sido demostrado un riesgo aumentado en ambos grupos, sin importar su selectividad sobre una u otra enzima. Los AINES selectivos COX-2 están relacionados con un mayor riesgo cardiovascular y eventos tromboembólicos, y ausencia de efectos gastrointestinales, mientras que el aumento del riesgo de sufrir alteraciones renales aún no está del todo claro y ambos grupos, selectivos y no selectivos, parecen contribuir.

De todos los acontecimientos adversos que se comunican a las agencias de farmacovigilancia en todo el mundo, los relacionados con el grupo de los AINEs constituyen el grupo más frecuente, llegando a suponer hasta un 25% del total. El 21% de la población que consume AINE durante un mínimo de un mes tiene algún efecto secundario. Y está francamente infravalorada la interacción de dichos efectos adversos en la actividad laboral y en el posible aumento de la accidentalidad laboral. A parte de los referidos efectos secundarios a nivel digestivo, renal y cardiovascular, a nivel del SNC pueden ocasionar confusión, mareo, somnolencia, tinnitus e hipoacusia. Más raramente, bradipsiquia y síntomas psicopatológicos. Y a nivel oftálmico, alteraciones visuales, habitualmente reversibles.

Será por tanto imprescindible valorar si dichos efectos puede ocasionar una mayor probabilidad de exposición a riesgos laborales y accidentabilidad laboral por reducción de la alerta o la atención, por dificultad para la concentración o por la somnolencia.

La lesión gastrointestinal es la más frecuente complicación de los AINEs. Puede aparecer desde el esófago hasta el recto, siendo más frecuente en la porción gastroduodenal. Un 30 % de los pacientes que toman AINEs de forma regular presentará los siguientes síntomas: dispepsia, epigastralgia, pirosis y náuseas. También pueden aparecer diarrea, estreñimiento y dolor abdominal. No obstante, la complicación más grave y temible a nivel gastrointestinal será la irritación, erosión y, en último caso, ulceración de la mucosa gástrica, con el consiguiente riesgo de complicaciones tales como hemorragia, perforación u obstrucción al tránsito intestinal.

El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) puede ser de ayuda en disminuir el riesgo de aparición de efectos adversos gastrointestinales, disminuyendo la aparición de los mismos hasta en un 50-60%, pero generalizar el uso de los IBP no es la solución. Según el último boletín de la Escuela Andaluza de Salud Pública del año 2005 sobre Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección, la asociación de AINES y un IBP no siempre está justificada, siendo imperativo la individualización del riesgo de cada paciente.

Indudablemente, el evidente riesgo cardiovascular de los AINEs ha sido uno de los efectos adversos más discutido y estudiado en los últimos años. Las últimas publicaciones al respecto han influido de forma notable en la selección de pacientes y en la duración de tratamientos a la hora de las indicaciones de prescripción de estos fármacos. Pueden producir incremento de la Tensión Arterial e Insuficiencia Cardíaca Congestiva que puede agravarse y aparecer síntomas aumentando el riesgo de padecerlo 10 veces.

La Insuficiencia Renal Crónica por consumo de AINEs es un factor de riesgo que debe ser conocido y tomado en cuenta por las personas que mantienen tratamientos prolongados o con dosis altas de dichos fármacos. Se considera que su prevalencia puede llegar hasta un 35% de los pacientes que son tratados con este grupo de fármacos. Aunque usados en dosis terapéuticas y en tiempos cortos no presentan graves lesiones nefrotóxicas en pacientes sanos, el riesgo se eleva en pacientes ancianos, hipovolémicos, portadores de insuficiencia cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico, o en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA, bloqueadores del receptor de angiotensina, diuréticos, etc.

2.- Conclusiones

1. Existen diversos puntos de vista entre las diferentes guías internacionales en cuanto a la recomendación del uso de antiinflamatorios en el tratamiento del dolor musculoesquelético. Es indiscutible la creciente evidencia que señala el escaso beneficio en el control del dolor de los pacientes, así como el alto riesgo de precipitar eventos adversos sobre todo en la esfera gastrointestinal. La OARSI (Osteoarthritis Research Society International) desaconseja el uso de estos fármacos clasificándolos como “inapropiados” en pacientes con factores de riesgo. Por otro lado, la AAOS (American Academy of Orthopedic Surgeons) aún sigue recomendando su uso, a excepción del paracetamol.

2. La Guía de práctica clínica de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomienda el paracetamol y AINES como tratamiento de primera línea para dolor musculoesquelético en pacientes con infección VIH. Pero resalta y advierte precaución con el uso de paracetamol, ante la asociación de posibles efectos adversos cardiovasculares así como la restricción de su uso en aquellos pacientes con insuficiencia hepática. Igualmente, la muy conocida asociación con eventos gastrointestinales con el uso de AINES.

3. La ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) realizó una actualización de su algoritmo sobre el manejo terapéutico de estas patologías, basándose en la evidencia disponible y procurando con esta nueva publicación entre otros objetivos disminuir los efectos adversos asociados al tratamiento.

Escalón 1: Para el abordaje de pacientes con osteoartritis sintomáticos, recomiendan antiinflamatorios tópicos antes que iniciarlos por vía oral, considerados tan efectivos como éstos últimos y con menos efectos adversos. Con respecto al paracetamol, sólo recomiendan su uso en una dosis no superior a 3gr/día, siempre y cuando exista beneficio para el paciente. Atribuyen el gran uso que se le da a éste fármaco, sobre todo en atención primaria, a un supuesto perfil de seguridad. Ha día de hoy existe evidencia sólida en la asociación del uso de paracetamol a efectos adversos como: aumento de eventos gastrointestinales (ulceración, hemorragias y perforación), aumento de la tensión arterial debido a la disminución en el filtrado glomerular. Insisten en no prolongar el uso de este medicamento y no usar dosis superiores a 3 gr/día, ya que su efecto sobre la intensidad del dolor y la rigidez con la que suelen cursar estas patologías es mínimo.

Escalón 2: El uso de AINES orales selectivos, parcialmente selectivos o no selectivos, está relacionado con una disminución moderada de la intensidad de dolor, así como una mayor aceptación y adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Deben ser estudiados los factores de riesgos de manera individual y así decidir cuál fármaco utilizar, tiempo y dosis. Enfatizan que existe un aumento del riesgo entre el 3 y 5 veces superior de sufrir efectos adversos como: hemorragia digestiva superior, ulceración y perforación. Además se aconseja precaución en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado. Recomiendan en general su uso intermitente, o en ciclos sin cronificar su uso.

4. La Guía de práctica clínica sobre el abordaje del dolor lumbar de la ACP (American College of Physicians), publicada en el año 2007, ha sido actualizada con nueva y fuerte evidencia sobre el uso de antiinflamatorios en esta patología. Anteriormente, tanto el paracetamol como los AINES eran recomendados como primera línea de tratamiento, pero nuevos estudios sugieren cambios en este particular. Actualmente la ACP junto con la APS (American Pain Society) concluyen que el paracetamol no es útil en el tratamiento del dolor lumbar agudo y que los AINES han demostrado escasa utilidad comparado con placebo en el tratamiento del dolor lumbar crónico.

5. En el año 2015 se realizó un consenso para el tratamiento de desgarros musculares entre las principales sociedades españolas implicadas en el tratamiento del dolor en el ámbito deportivo: Sociedad Española de Traumatología del Deporte (SETRADE), la Sociedad Española de Medicina del Deporte (FEMEDE), la Asociación Española de Médicos de Equipos de Fútbol (AEMEF) y la Asociación Española de Médicos de Baloncesto (AEMB). Sugieren restringir el uso sin pauta controlada de antiinflamatorios, y no aconsejan su uso durante la fase aguda.

6. Como recomendaciones generales:

- En pacientes con bajo riesgo gastrointestinal, utilizar AINE clásico.
- En pacientes con factores de riesgo gastrointestinal, valorar el uso de COXIB o asociar un inhibidor de la bomba de protones al AINE clásico.
- La asociación de aspirina o la presencia de helicobácter pilori, aumenta el riesgo gastrointestinal y en general disminuyen los efectos beneficiosos de los COXIB.
- La combinación más segura en pacientes de alto riesgo es la asociación de COXIB y un inhibidor de la bomba de protones.

7. Riesgo cardiovascular de los AINEs:

- Diclofenaco: la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos coxibs.
- Ibuprofeno: la administración de dosis de 2.400 mg/día (es la dosis máxima autorizada actualmente) puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Para dosis de 1.200 mg, no hay evidencia de mayor riesgo cardiovascular.
- Naproxeno: los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg /día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los coxibs. Sin embargo, de ello no puede deducirse un efecto protector
- La American Heart Association realiza las siguientes recomendaciones para el tratamiento del dolor musculoesquelético en pacientes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo: usar en primer lugar paracetamol, o AAS, continuando con AINES no selectivos, y dejando los inhibidores selectivos de la COX-2 sólo como último recurso.

BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (web). 22 de septiembre de 2017. Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016. Referencia: U/AIN/V1/11/09/2017. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf>.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Nota informativa 2006/10 de 26 de octubre de 2006

Brooks P, Day R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs- Differences and similarities. *N Eng J Med* 1991; 324(24): 1716-25.

Bruce RD, Merlin J, Lum P, Ahmed E, Alexander C, Corbett A y cols. 2017 HIV Medicine Association of Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Pain in Patients Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases* 2017;65 (15 November); 1601-1606.

Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pain Res.* 2015 Feb 20; 8:105-18.

Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J y cols. Consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—From evidence-based medicine to the real-life setting. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 45(2016)S3–S11.

CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Antiinflamatorios no esteroideos y gastroprotección. Año 2005, Volumen 21 nº 3. Disponible: www.easp.es.

Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R y cols. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: A systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of Internal Medicine.* Vol. 166 No. 7, 4 April 2017.

Crofford LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Em: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sergent JS, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Seventh edition. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; p. 839-858

Day MD, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M et al. A randomised trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1781-87.

Fernandez-Jaén T, Álvarez Rey G, Ardevol Cuesta J, Arriaza Loureda R, Ávila España F, Balus Matas R y cols. Spanish Consensus Statement: The Treatment of Muscle Tears in Sport. *The Orthopaedic Journal of Sports Medicine* 2015; 3(12). DOI: 10.1177/232596711562.

Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369:1603-13.

Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013; 21:571–576.

Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006;55:1731-8

Lanas A. Aspectos relevantes sobre efectos secundarios gastrointestinales asociados a los AINE. Últimas novedades presentadas en gastroenterología. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:10-4.

McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, y cols. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22:363–388.

McGettigan P, Henry D. Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs That Elevate Cardiovascular Risk: An Examination of Sales and Essential Medicines Lists in Low-, Middle-, and High-Income Countries. *PLoS Med*. 2013; 10(2).

Muriithi, A.K., S.H. Nasr, and N. Leung, Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8(11): p. 1857-62

Musu, M., et al., Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011. 15(12): p. 1461-72.

Peña E, Saiz C, Romero M.J, Sánchez M.Y. y Sarrion A. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *SEMERGEN*. 2008;34(10):502-6 503

Pepper G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New perspectives on a familiar drug class. *Nursing Clinics North America*, 2000; 223-44.

Praga, M. and E. Gonzalez, Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*, 2010. 77(11): p. 956-61.57.-

Praga, M., et al., Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 2015. 30(9): p. 1472-9

Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, Sampson M, Moher D; U.S. Preventive Services Task Force. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*.2007;146:376-89

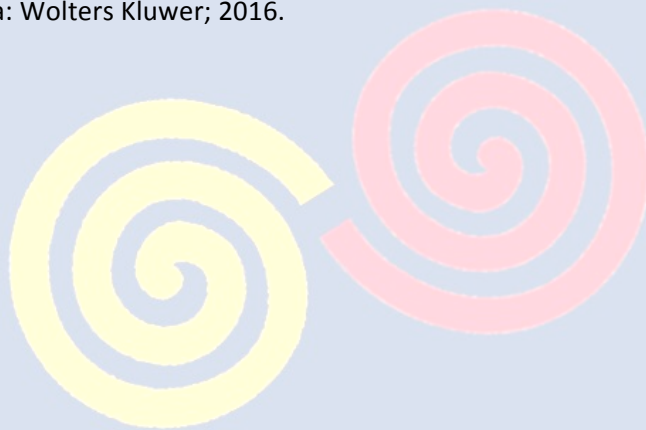
Shah S, Mehta V. Controversies and advances in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) analgesia in chronic pain management. *Postgrad Med J* 2012;88:73e78.

Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A y cols. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA. 2000 Sep 13;284(10):1247-55.

Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians A Scientific Statement From the American Heart Association Circulation. 2007;115:1634-42.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nat New Biol 1971;231:232-235

Whalen K, Finkel R y Panavelil TA. Lippincott illustrated reviews: farmacología. 6ª edición. Barcelona: Wolters Kluwer; 2016.



Sine
Dolore
EUROPEAN
PAIN FOUNDATION

A semi-circle of twelve yellow stars, similar to the European Union flag, is positioned to the right of the text 'Dolore' and 'EUROPEAN'.

SETLA- Sociedad española de traumatología laboral.

SERMEF- Sociedad española de rehabilitación.

SEMERGEN- Sociedad española de médicos de atención primaria.

ASEEDAR-TD- Asociación española de enfermería de anestesia y reanimación y terapia del dolor.

SEFID- Sociedad española de fisioterapia y dolor. Presidente

AEEMT- Asociación de Especialistas en Medicina del Trabajo .

SEDAR- Sociedad Española de Anestesia-Reanimación y Terapéutica del Dolor.

SBD- Sociedad Balear del Dolor, capítulo Balear de la Sociedad Española del Dolor (SED).

AADAC- Sociedad Andaluza del Dolor y Asistencia Continuada, capítulo Andaluz de la Sociedad Española del Dolor (SED).



SEDCYDO- Sociedad Española de Disfunción CraneoManbicular y Dolor Orofacial.

SEOR- Sociedad Española de Oncología Radioterápica.

SECPAL – Sociedad Española de cuidados paliativos.



aseedar-td
asociación española de enfermería
de anestesia-reanimación y
terapia del dolor



SEDAR
Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor



Sine
Dolore
EUROPEAN
PAIN FOUNDATION