

## Opioides en Dolor Crónico no Oncológico: Interacciones

Los problemas de seguridad y efectos adversos que pueden ocasionar el tratamiento con opioides son amplios: depresión respiratoria con la hipoventilación pulmonar resultante, inmunosupresión (codeína, morfina, fentanilo y metadona), incremento del riesgo de neumonía y de la mortalidad respiratoria, aumento del riesgo de fracturas (la somnolencia puede aumentar el riesgo de caídas; parece que afectan también al metabolismo óseo), dependencia, adicción e inducción a su uso ilegal (1).

Estos problemas de seguridad se agravan con el uso de forma concomitante de opioides con otros fármacos como benzodiacepinas o gabapentinoides.

En nuestro entorno el 47% de los pacientes con opioides están en tratamiento concomitante con benzodiacepinas, de ellos el 41% son mayores de 75 años. El 19% de pacientes están en tratamiento concomitante con opioides y gabapentinoides, de ellos el 33% son mayores de 75 años.

### Interacción de opioides con benzodiacepinas

- Una revisión de la FDA encontró que el aumento del consumo de opioides y benzodiacepinas ha dado lugar a efectos secundarios graves, incluido dificultad respiratoria y muerte (2).
- Un estudio prospectivo observacional de cohorte concluyó que las tasas de muerte por sobredosis entre pacientes a quienes se les prescribió conjuntamente analgésicos opioides y benzodiacepinas eran 10 veces superior que entre los pacientes a quienes se les prescribió analgésicos opioides solos (3).
- Un estudio de cohorte poblacional dedujo que el riesgo de muerte por sobredosis de medicamentos aumentó entre aquellos pacientes con prescripciones concomitantes de analgésicos opioides y benzodiacepinas (4).
- En una revisión sistemática publicada recientemente, el riesgo de mortalidad en pacientes con opioides y benzodiacepinas aumento un 50% (5).

### Interacción de opioides con gabapentinoides

- Una revisión de la AEMPS puso de manifiesto que el uso concomitante de opioides y gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) aumenta el riesgo de sobredosis de opioides, depresión respiratoria y muerte (6).
- Una revisión sistemática recientes pone de manifiesto que el uso combinado de opioides y gabapentinoides triplica el riesgo de depresión del SNC y mortalidad. Los gabapentinoides parecen reducir la tolerabilidad a opioides (7).
- Un estudio de cohortes reciente pone de manifiesto el riesgo de exacerbaciones graves en pacientes con EPOC, esto se puede agravar con el uso concomitante con opioides (8).

### Conclusiones

El uso concomitante de opioides y benzodiacepinas o gabapentinoides puede causar efectos bastante graves en los pacientes, sobre todo relacionados con el sistema respiratorio. Incluso en muchos casos, causar la muerte.

## Recomendaciones

- Limitar la prescripción de analgésicos opioides con benzodiazepinas o gabapentinoides solo a pacientes para los que las alternativas no sean adecuadas.
- Evitar la asociación de opioides con otros depresores del SNC. Si esto no es posible se recomienda ajustar dosis en los pacientes con mayor riesgo de depresión respiratoria: compromiso o enfermedad respiratorias, enfermedad neurológica, insuficiencia renal, tratamiento concomitante con opioides (incluido tramadol) u otros depresores del SNC y en mayores de 65 años.
- Evitar el uso de gabapentinoides en pacientes con EPOC por mayor riesgo de exacerbaciones graves.
- Evaluar minuciosamente, paciente por paciente, la prescripción de estos fármacos de forma simultánea y valorar si los beneficios superan los riesgos comentados.
- Limitar las dosificaciones y la duración de cada fármaco al mínimo posible mientras se logra el efecto terapéutico deseado.
- Advertir a los pacientes y cuidadoras sobre el riesgo de dificultad respiratoria y sedación.
- Evitar prescribir opioides para la tos a pacientes que toman benzodiazepinas.
- En el caso de pacientes que reciben opioides y benzodiazepinas de forma conjunta e interesa reducir las dosis por la afectación respiratoria, se recomienda empezar por reducir opioides ya que la privación de benzodiazepinas comporta mayor riesgo. En caso de reducir benzodiazepinas se recomienda una retirada gradual para evitar ansiedad de rebote y otros síntomas propios de la abstinencia de benzodiazepinas (crisis convulsivas, alucinaciones, delirium tremens...). Una pauta común es la reducción del 25% de las dosis cada 1-2 semanas.
- Evitar su prescripción en indicaciones en las que no ha demostrado su eficacia.
- Extremar precaución en pacientes con enfermedades cardíacas.
- Vigilar la aparición de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento y suspender de forma inmediata si esto ocurre.

### Referencias:

1. Guía de revisión de la medicación en Atención Primaria. septiembre 2021. UGC Farmacia Atención Primaria Sevilla. Distritos Aljarafe, Sevilla Norte, Sevilla. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía. Disponible en: <http://se00sdv13.dmsas.sda.sas.junta-andalucia.es>
2. La FDA advierte acerca de los graves riesgos y muerte cuando se combinan medicamentos opioides para la tos o el dolor con benzodiazepinas; requiere su advertencia más enérgica. 2016. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-acerca-de-los-graves-riesgos-y-muerte-cuando-se-combinan-medicamentos-opioides-para>
3. Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisi KM, Marshall S. Cohort Study of the Impact of High-dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. Pain Med 2016;17:85-98. 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26333030/>
4. Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. BMJ 2015;350:h2698. <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h2698>
5. Boon M, van Dorp E, Broens S, Overdyk F. Combinación de opioides y benzodiazepinas: efectos sobre la mortalidad y eventos respiratorios adversos graves. Ann Palliat Med 2020;9(2):542-557. doi: 10.21037/apm.2019.12.09. [Combinación de opioides y benzodiazepinas. efectos sobre la mortalidad y eventos respiratorios adversos graves - Boon - Annals of Palliative Medicine.pdf](https://doi.org/10.21037/apm.2019.12.09)
6. Boletín mensual de seguridad de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano del mes de julio de 2022. <https://www.aemps.gob.es/informa/boletin-mensual-de-seguridad-de-la-aemps-sobre-medicamentos-de-uso-humano-del-mes-de-julio-de-2022/>
7. Hahn J, Jo Y, Yoo SH, Shin J, Yu YM and Ah Y-M (2022), Risk of major adverse events associated with gabapentinoid and opioid combination therapy: A systematic review and meta-analysis. Front. Pharmacol. 13:1009950. doi: 10.3389/fphar.2022.1009950. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9593000/>
8. Gabapentinoids and Risk for Severe Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Intern Med. doi:10.7326/M23-0849 16 January 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38224592/>