



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Breves de la academia

## Lectura crítica del estudio «Prescripción de opioides de acción prolongada y mortalidad en pacientes con dolor crónico no oncológico»



### Critical appraisal of “Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain”

Maira Vera-Montoya<sup>a</sup>, Lina Marín-Gaviria<sup>a</sup> y José Andrés Calvache<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidad del Cauca, Departamento de Anestesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Popayán, Cauca, Colombia

<sup>b</sup> Erasmus University Medical Centre, Department of Anesthesiology, Rotterdam, The Netherlands

#### Introducción

Este comentario presenta una lectura crítica del artículo de Ray et al.<sup>1</sup>. Para su aproximación utiliza las preguntas de lectura para estudios de cohorte desarrolladas por el grupo CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*), las cuales se presentan en el interior del texto<sup>2</sup>, y un análisis de las estrategias metodológicas y técnicas analíticas utilizadas por sus autores.

Uno de los pilares del manejo de pacientes con dolor crónico, sea de etiología oncológica o no, son los opioides. Existe un claro incremento en su uso en pacientes con dolor no oncológico, y se estima que en Estados Unidos aproximadamente el 20% de personas los reciben<sup>3</sup>. Este aumento genera preocupaciones debido a los potenciales efectos secundarios que estos medicamentos podrían generar<sup>4</sup>, no solo relacionados con la sobredosificación<sup>5</sup>, sino también por efectos adversos a nivel cardiovascular, endocrino, gastrointestinal y metabólico<sup>6</sup>. Es a partir de estas preocupaciones que surge la necesidad de establecer de forma válida la existencia de asociación entre dicha prescripción y la morbimortalidad.

#### Objetivo del estudio

El objetivo fue comparar la mortalidad —por cualquier causa— en pacientes con dolor crónico no oncológico, moderado o severo, para el cual recibieran prescripción de opioides potentes en comparación con la prescripción de medicaciones alternativas coadyuvantes (grupo control).

#### Diseño del estudio

Estudio observacional tipo cohorte retrospectiva en la cual se tomó como base de datos el *Tennessee Medicaid* —una base de datos de farmacovigilancia en Estados Unidos— entre 1999 y 2012. Este registro incluye información acerca de las prescripciones de medicamentos en la población y datos de los certificados de defunción. Durante el período en estudio se seleccionaron todos los pacientes con dolor crónico no oncológico diagnosticado en los 90 días previos, para el cual se les hubiese prescrito recibir opioides potentes (morfina de

\* Autor para correspondencia. Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario San José, Popayán, Colombia.

Correo electrónico: [jacalvache@unicauca.edu.co](mailto:jacalvache@unicauca.edu.co) (J.A. Calvache).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2016.08.001>

0120-3347/© 2016 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

liberación sostenida, oxicodona de liberación controlada, fentanilo transdérmico o metadona) o neuromoduladores (anticonvulsivantes como gabapentina, pregabalina, carbamazepina o antidepresivos tricíclicos). Se excluyeron de este estudio pacientes con diagnóstico de cáncer o patologías que amenazaran su vida, pacientes en cuidados paliativos o estados de enfermedad avanzada, mayores de 75 años o que habitaran en asilos u otro tipo de centros de cuidado, pacientes con antecedente de abuso de sustancias, pacientes que estuvieran hospitalizados en los últimos 30 días o que estuvieran recibiendo o hubiesen recibido opioides durante el último año (ya fuera para dolor crónico u otra indicación médica), así como pacientes que estuvieran recibiendo dosis inusualmente elevadas de los fármacos mencionados.

El punto de iniciación de la cohorte (exposición) fue la fecha en la que el paciente reclamaba los medicamentos formulados. Clasificaron como pérdidas de la cohorte (censuras) que el paciente llevara un año sin reclamar los medicamentos, que reclamara otro medicamento distinto o que la fecha inicial de los medicamentos fuese al final del estudio. Durante el seguimiento de la cohorte se cuantificó el total de días dispensados del medicamento en cada prescripción.

El desenlace primario del estudio fue la muerte durante el período de seguimiento. La mortalidad se categorizó como intrahospitalaria o extrahospitalaria, y en sobredosis no intencional y secundaria a otras causas.

El análisis estadístico comparó el riesgo ajustado de muerte durante el seguimiento entre los grupos de opioides y de control. Estimaron el riesgo relativo cuantificando, el *hazard ratio* (HR), mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales. Adicionalmente, calcularon la diferencia ajustada del riesgo de muerte entre los grupos y realizaron análisis de subgrupos para mortalidad en los primeros 180 días de terapia y muerte por causas cardiovasculares.

## Resultados

La selección inicial consideró 23.308 pacientes con prescripción de opioides fuertes y 131.883 pacientes que recibieron manejo con coadyuvantes neuromoduladores (grupo control). Tras la inclusión, obtuvieron 22.912 pacientes con opioides, los cuales fueron emparejados a un igual número de pacientes del grupo control mediante el uso de un puntaje de propensión que consideró 122 covariables.

La media de edad fue de 47,9 años (1DE = 10,7 años). Encontraron una mayor prevalencia del género femenino (60%), y el diagnóstico de mayor frecuencia fue el dolor de espalda (75%). El 96% de los pacientes habían recibido opioides de baja potencia durante el último año y el 68% todavía los estaban recibiendo.

Durante el seguimiento, 185 pacientes murieron en el grupo opioides (167,1 por cada 10.000 personas-año) y 87 en el grupo control (107,9 por cada 10.000 personas-año). El HR ajustado para cualquier causa de muerte fue de 1,64 (IC 95%: 1,26-2,12) y la diferencia absoluta de riesgo, de 68,5 (IC 95%: 28,2-120,7) muertes en exceso por 10.000 personas-año. El 79% de las muertes del grupo opioides fueron extrahospitalarias (HR: 1,90; IC 95%: 1,40-2,58). Esta diferencia no fue significativa para la mortalidad intrahospitalaria.

Este incremento en mortalidad extrahospitalaria se mantuvo para muertes no relacionadas a sobredosis no intencional (HR: 1,72; IC 95%: 1,24-2,39) y fue consistente con mortalidad por causas cardiovasculares (HR: 1,65; IC 95%: 1,10-2,46). De la misma forma, el incremento fue significativo en los primeros 30 días de inicio de la terapia y hasta 180 días, y estuvo presente para dosis altas y bajas de opioides.

Todos los análisis de sensibilidad realizados demostraron resultados similares al análisis inicial. Tras el ajuste por posible mala clasificación del desenlace «muerte cardiovascular» (comparando registros médicos con certificado de defunción), el HR de mortalidad disminuyó a 1,58 (IC 95%: 1,05-2,36). En un extremo de mala clasificación podría haber sido de 1,36, perdiendo su significancia estadística.

## Comentarios de los revisores

El análisis de la validez interna de un estudio observacional consiste en evaluar y detectar la presencia (o ausencia) de error aleatorio y errores sistemáticos (o sesgos). El gran volumen de pacientes estudiados, en primera instancia, disminuye la posibilidad de error aleatorio.

No es posible abordar un estudio si su reporte es incompleto o no ofrece información suficiente. Tras la evaluación de este manuscrito con la declaración STROBE, cumple con 20 de los 22 criterios de completitud. No mencionan fuentes de financiación y carece de una descripción más detallada del tipo de estudio<sup>7</sup>. La ausencia de estos 2 dominios no representa una disminución considerable en la completitud y presenta un reporte aceptable.

## Riesgos de sesgo

Los estudios de cohorte retrospectiva utilizan datos ya existentes en grandes sistemas de información, como en este caso. Siguen el curso clínico de la enfermedad y por lo tanto inician con la exposición (prescripción de los medicamentos) hasta la ocurrencia de un desenlace (en este caso, mortalidad). Por su diseño, el investigador no mide directamente la exposición ni los desenlaces y depende de la calidad de la información presente en los datos<sup>8</sup>.

## Posibles sesgos de selección

Las características propias de un paciente particular afectan directamente la decisión del profesional clínico para prescribir o no un opioide de acción prolongada; por ejemplo, la intensidad del dolor. Esta «indicación» para la prescripción constituye una de las principales fuentes de sesgo de selección en estudios observacionales y se denomina «sesgo de indicación» (*indication bias*). Significa que por alguna razón, a un paciente se le inició ese medicamento, y esa decisión es sistemáticamente diferente para otro paciente a quien no se prescriba. Esto hace que los grupos de comparación (en este caso los pacientes tratados con coadyuvantes) no sean equilibrados y afecta la estimación de la asociación entre una exposición y un desenlace. Esta «confusión por indicación» (*confounding by*

indicación) es probablemente una de las principales amenazas a la validez interna en estudios observacionales.

Una estrategia para reducir la influencia de esta «indicación» o de la confusión residual que puede generar, es la aleatorización utilizada en los ensayos clínicos, la cual busca equilibrar los grupos en covariables conocidas y no conocidas que puedan tener relación con el desenlace. Sin embargo, en muchas situaciones, como esta, no es factible o ético realizarla y hay que utilizar otras estrategias para su ajuste.

### Posibles sesgos de información

En este diseño, los sesgos de información provienen de la forma en la cual se clasificó la exposición y el desenlace. Considerando que el desenlace primario en estudio fue la muerte, es poco probable que se clasifique inapropiadamente la misma (desenlace duro). Sin embargo, la causa de muerte puede ser dependiente de la calidad de los datos de los registros de defunción o registros médicos. Los autores realizan un análisis de sensibilidad con el fin de evaluar si una posible mala clasificación afectó la estimación de riesgo. Con respecto a la exposición, la calidad de la clasificación depende de la base de datos, acerca de la cual no se brindan mayores detalles. Adicionalmente, se consideraba la dispensación mas no la adherencia a la terapia directamente.

### Control de la confusión

Aun con una selección apropiada y garantizando la calidad de la información extraída, los estudios observacionales deben controlar la presencia de factores o variables que pueden estar relacionados con la exposición y con la ocurrencia del desenlace, afectando la estimación del riesgo. En epidemiología, este fenómeno se conoce como confusión y existen varios métodos para su abordaje y control (entre ellos, restricción, estratificación, emparejamiento, análisis multivariante, entre otros).

Como la indicación específica por la cual un paciente se asignó a un tratamiento específico (sesgo de indicación) puede desequilibrar los grupos de comparación, y a su vez esta puede introducir confusión a la estimación del efecto de la exposición en el desenlace (confusión por indicación), este estudio utiliza una técnica especial llamada puntaje de propensión (*propensity score*).

El puntaje de propensión es una técnica estadística en la cual se estima la probabilidad condicional que tiene un individuo particular de recibir un tratamiento (o exposición), dadas sus características (covariables) expresadas en un vector<sup>9,10</sup>. De esta forma, al calcular la probabilidad individual de haber sido asignado a una exposición se pueden emparejar dichos puntajes entre los grupos de comparación y balancearlos<sup>11-13</sup>. Esta estrategia puede complementar el análisis de regresión, pero se utiliza principalmente para minimizar la confusión por indicación<sup>14</sup>. El emparejamiento de los grupos resultante del proceso intenta simular la aleatorización realizada en un ensayo clínico en el contexto de un estudio observacional.

Adicionalmente, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, una técnica de análisis multivariante apropiada

en desenlaces de tipo «tiempo hasta la ocurrencia de un evento»<sup>15</sup>.

## Interpretación de los resultados

Como cualquier estudio observacional, no está exento de riesgo de sesgos; sin embargo, se denota un esfuerzo por controlarlos. Tras un análisis crítico de la calidad metodológica hay que resaltar que sus resultados tienen relevancia clínica. La prescripción de opioides de acción prolongada incrementa el riesgo de muerte por cualquier causa (no únicamente sobredosificaciones) y posiblemente por causas cardiovasculares. Este resultado nos muestra que los efectos adversos cardiovasculares, endocrinos, gastrointestinales y metabólicos de este tipo de medicamentos van más allá de nuestra comprensión actual.

El aumento en la mortalidad fue importante entre el inicio y hasta los 180 días de tratamiento, lo cual enfatiza la necesidad de un control apropiado y seguimiento corto al inicio de la terapia.

Los efectos adversos del uso de opioides potentes de acción prolongada han sido tema de gran importancia reciente y su relación riesgo-beneficio ha sido reevaluada. Esta preocupación y la evidencia reciente han influenciado las recomendaciones de actuales guías de práctica clínica para el uso de estos medicamentos en dolor no oncológico. La reciente guía de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda que siempre y cuando la intensidad del dolor y otras características lo permitan, ante el dolor crónico no oncológico debe preferirse la terapia no opioide<sup>16</sup>. De forma similar en recomendaciones relacionadas con dolor lumbar, dada su alta prevalencia poblacional<sup>17,18</sup>.

Colombia no es ajena a esta discusión, ni mucho menos al aumento en la prescripción de los opioides. Aproximadamente el 1,06% de la población ha consumido opioides alguna vez en su vida y una alta prevalencia de la población cursa con dolor crónico no oncológico<sup>19,20</sup>.

Los criterios de exclusión aplicados en este estudio pueden reducir la validez externa de sus resultados. Sin embargo, es altamente probable encontrar pacientes como los incluidos en la práctica clínica diaria de medicina del dolor, lo cual confiere valor a sus resultados.

En conclusión, este hecho obliga al profesional a evaluar juiciosamente la relación riesgo-beneficio de esta terapia en dolor no oncológico y a vincular al paciente en la decisión de su inicio y/o su continuidad tras un corto periodo de prueba con evaluación del alcance de objetivos preestablecidos.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Ray W, Chung C, Murray K, Hall K, Stein C. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain. *JAMA*. 2016;315:2415.
2. Critical Appraisal Skills Programme Español. Programa de Habilidades en Lectura Crítica Español [consultado Jul 2016]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
3. Daubresse M, Chang H, Yu Y, Viswanathan S, Shah N, Stafford R, et al. Ambulatory diagnosis and treatment of nonmalignant pain in the United States, 2000-2010. *Medical Care*. 2013;51:870-8.
4. Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med*. 2010;363:1981-5.
5. Bohnert A. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. *JAMA*. 2011;305:1315.
6. Chou R, Turner J, Devine E, Hansen R, Sullivan S, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162:276.
7. Von Elm E, Altman D, Egger M, Pocock S, Gøtzsche P, Vandenbroucke J. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 2007;4:e296.
8. Szklo M, Nieto F. *Epidemiology*. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 2007.
9. Austin P. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46:399-424.
10. Guertin J, Rahme E, Dormuth C, LeLorier J. Head to head comparison of the propensity score and the high-dimensional propensity score matching methods. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:1-10.
11. Martí H, Pérez-Bárcena J, Fiol M, Marrugat J, Navarro C, Aldasoro E, et al. Analysis with the propensity score of the association between likelihood of treatment and event of interest in observational studies. An example with myocardial reperfusion. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:126-36.
12. Vélez M, Eguirrola J, Jaimes F. Ronda clínica y epidemiológica. Uso de la puntuación de propensión (*propensity score*) en estudios no experimentales. *Iatreia*. 2013;26:95-101.
13. Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score. *JAMA*. 2015;314:1637.
14. Pattanayak C, Rubin D, Zell E. Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:897-903.
15. Cox D. Regression models and life-tables. *J Roy Stat Soc B Met*. 1972;34:187-220.
16. Dowell D, Haegerich T, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*. 2016;315:1624.
17. Chou R. Medications for acute and chronic low back pain: A review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147:505.
18. Carragee E. Persistent low back pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1891-8.
19. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia. Oficina de las Naciones Unidas contra la droga y el delito. 2013 [consultado 6 Jul 2016]. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio\\_de\\_Consumo\\_UNODC.pdf](https://www.unodc.org/documents/colombia/2014/Julio/Estudio_de_Consumo_UNODC.pdf)
20. VIII Estudio Nacional de Dolor 2014 — Prevalencia del dolor crónico en Colombia. *Acnweb.org*. 2016 [consultado 6 Jul 2016]. Disponible en: <http://www.acnweb.org/es/informacion/noticias/1124-viii-estudio-nacional-de-dolor-2014-prevalencia-del-dolor-cronico-en-colombia.html>