

❖ ORIGINAL

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Prevalence of chronic respiratory pathology in patients over 75 years treated with gabapentinoids and opioids

Herrero Domínguez-Berrueta C¹ ID 0000-0002-6208-5826

Gangoso Feroso A¹

Sanz Rodríguez SM²

Prieto Utiel E¹

Martín Alonso A¹

Díez Alcántara A¹

Basagoiti Carreño B¹

Almodóvar Carretón MJ¹

¹ Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Dirección Asistencial Noroeste de Madrid (Majadahonda). Gerencia Asistencial de Atención Primaria. Madrid, España

² Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda). Madrid, España
Carmen Herrero Domínguez-Berrueta: ID 000-0002-6208-5826

85

Conflicto de Intereses/Competing Interest: Ninguno que declarar

Contribuciones de autoría/Author contributions: Los autores declaran que han contribuido intelectualmente al trabajo, reúnen las condiciones de autoría y han aprobado la versión final del mismo

Financiación/Funding: Sin financiación

Agradecimientos: A todo el equipo del Servicio de Farmacia de la Dirección Asistencial Noroeste de Madrid y; a Luisa Cabello de la Unidad de Docencia e Investigación por la ayuda en el análisis estadístico.

CÓMO CITAR ESTE TRABAJO/ HOW TO CITE THIS PAPER

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ. Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides. Pharm Care Esp. 2021; 23(2):85-104

Fecha de recepción: 12/11/2020 **Fecha de aceptación:** 08/03/2021

Correspondencia: Carmen Herrero

Correo electrónico: carmen.herrero@salud.madrid.org

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

ACRÓNIMOS

CIAP: Clasificación Internacional de Atención Primaria. **CIAS:** Código de Identificación de Área Sanitaria
CIPA: Código de Identificación Personal Autonómico. **DANO:** Dirección Asistencial Noroeste
DEM: Dosis equivalente de morfina. **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA: Food and Drug Administration. **SNC:** Sistema Nervioso Central

RESUMEN

Introducción: Tras la reciente publicación de la alerta de la Food and Drug Administration (FDA) que advierte sobre la posible aparición de dificultades respiratorias en pacientes con fármacos gabapentinoides y factores de riesgo respiratorio, se plantea un estudio cuyo objetivo principal es conocer la prevalencia de patología respiratoria crónica en mayores de 75 años, en tratamiento concomitante con gabapentinoides y opioides potentes.

Material y métodos: Estudio transversal descriptivo realizado en pacientes >75 años con prescripción concomitante de gabapentinoides y opioides potentes, y al menos 3 envases dispensados en un periodo de 6 meses (julio-diciembre 2019), en 40 centros de salud.

Resultados: Tras realizar muestreo, se analizaron 57 pacientes. Edad media=84,1 (DE 5,0) años; 82,5% mujeres. Un 25,3% de la población presentaba patología respiratoria crónica asociada. El promedio del Índice de comorbilidad Charlson fue=6,4 (DE 1,88). La indicación para patología lumbar se detectó en el 50,9% de la prescripción con gabapentinoides y 47,3% con opioides. Un 68,4% tenían incluido en su tratamiento otro depresor.

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

Conclusiones: Los resultados muestran una población mayor frágil, con una elevada carga de comorbilidad. Alrededor de un cuarto de la muestra analizada ya presentaba patología respiratoria crónica, con lo que en estos pacientes el riesgo se incrementa notablemente. El uso de gabapentinoides y de opioides fue para la indicación de dolor lumbar en casi la mitad de los pacientes. La evidencia disponible en esta indicación es cuestionable y limitada. Por otro lado, el abordaje de tratamiento para dolor de tipo lumbar es complejo, y requiere un planteamiento global.

Palabras clave: *Opioides; gabapentinoides; paciente mayor; patología respiratoria; seguridad*

ABSTRACT

Introduction: following the recent publication of the Food and Drug Administration (FDA) alert, which warns about the possible occurrence of respiratory depression in patients with gabapentinoid drugs and respiratory risk factors, we present a study whose main objective is to know the prevalence of chronic respiratory diseases in patients over 75 years in concomitant treatment with gabapentinoids and potent opioids.

Material and methods: it was carried out a descriptive cross-sectional study in patients >75 years with concomitant prescription of gabapentinoids and potent opioids, and at least three dispensed containers over a 6-month period (July-December 2019), in 40 primary health-care centers.

Results: after sampling, 57 patients were analyzed. Average age=84.1 (SD 5.0) years; 82.5% women. 25.3% of the population had associated chronic respiratory pathology. The average of Charlson Comorbidity Index was=6.4 (SD 1.88). The indication for lumbar pathology was detected in 50.9% of the gabapentinoid prescription and 47.3% of opioid. Another depressant was included in their treatment, in 68.4% of patients.

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

Conclusions: the results show a fragile population with a high burden of comorbidity. About a quarter of the sample analyzed had chronic respiratory pathology, which increases the risk significantly in these patients. Gabapentinoids and opioids were used for the indication of lumbar pain in almost half of the patients. The evidence available in this indication is questionable and limited. On the other hand, the treatment approach for lumbar-type pain is complex, and requires a global management.

Key words. *Opioids; gabapentinoids; elderly patient; respiratory pathology; security.*

INTRODUCCIÓN

Gabapentina y pregabalina son los principios activos incluidos en el grupo de gabapentinoides ampliamente prescritos¹. Ambos actúan uniéndose con alta afinidad a la subunidad $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) de los canales de calcio dependientes de voltaje del Sistema Nervioso Central (SNC). El primer fármaco de esta familia en comercializarse fue la gabapentina para el tratamiento de la epilepsia. La finalización de su periodo de patente dio paso a la pregabalina, con características similares, cuyo aumento de uso se ha multiplicado de forma imparable, para indicaciones, muchas veces *off label*. Ambas presentaciones tienen aprobada la indicación para crisis parciales epilépticas y dolor neuropático, y solo la pregabalina está autorizada en el trastorno de ansiedad generalizada^{2,3}. La eficacia y seguridad en dolor neuropático se pone de manifiesto en la revisión sistemática publicada en el año 2015 en Lancet el cual comparaba estos fármacos contra placebo posicionándoles en primera línea⁴. Sin embargo, es predominante la utilización de estos fármacos en indicaciones no recogidas en ficha técnica, siendo este uso controvertido tal y como refleja el metaanálisis publicado en 2019 en JAMA⁵.

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

Desde hace unos años se advierte el mal uso y problemas de adicción que pueden causar estos fármacos y de nuevos problemas de seguridad tal y como afirma un estudio retrospectivo de 2018, que refiere que en pacientes ancianos sin enfermedad cardiovascular asociada existe una asociación entre el comienzo de tratamiento con estos fármacos y el inicio de tratamiento con fármacos antitrombóticos y antiarrítmicos⁶.

Actualmente, la mayor preocupación se centra en el uso combinado de estos fármacos con opioides. La gabapentina se ha relacionado con riesgo de depresión respiratoria severa con o sin el tratamiento concomitante de opioides. Múltiples estudios relacionan esta prescripción concomitante con un mayor riesgo de mortalidad^{7,8}. El primer artículo que lo afirmó⁹ fue un estudio anidado de casos y controles que concluye que prescripción concomitante de gabapentina y opiáceo, comparada con prescripción de opiáceo, se asoció a un incremento significativo del riesgo de mortalidad, siendo las dosis moderada y alta las de mayor riesgo. Otro estudio, con pregabalina, encontró que todos los modelos, tras ajuste multivariante, mostraron un incremento del riesgo de mortalidad con el uso concomitante de pregabalina¹⁰.

En Reino Unido, desde abril del 2019, estos fármacos se reclasificaron como sustancias controladas *clase C*, para evitar fallecimientos por su abuso. Esto significa que no se pueden realizar recetas electrónicas, las prescripciones deben de ir firmadas manualmente y los tratamientos se deben renovar cada 28 días¹¹.

En diciembre 2019, la FDA advierte oficialmente sobre la posible aparición de serias dificultades respiratorias en pacientes que usan fármacos gabapentinoides que tengan factores de riesgo respiratorio¹². Entre estos factores se incluyen el uso de analgésicos opioides y otros medicamentos que deprimen el SNC, y trastornos como la enfermedad

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Además, los adultos mayores corren un riesgo más alto. La alerta se basa en la identificación entre 2012 y 2017 de 49 casos de depresión respiratoria con gabapentinoides¹³. A partir de este momento, su uso concomitante con depresores del SNC, se incluyó en la actualización de enero de 2019 como criterio Beers de utilización inadecuada de fármacos en personas mayores¹⁴.

En este contexto, se plantea este estudio descriptivo con el objetivo de conocer las características en nuestra zona de influencia de los pacientes mayores de 75 años en tratamiento concomitante de gabapentinoides y opioides potentes y analizar la prevalencia de patología respiratoria crónica asociada.

MÉTODOS

Estudio transversal descriptivo realizado en los 40 centros de salud de la Dirección Asistencial Noroeste (DANO) de Madrid. El objetivo principal es conocer la prevalencia de patología respiratoria crónica en personas mayores de 75 años, en tratamiento concomitante con gabapentinoides y opioides potentes. Como objetivos secundarios: conocer la indicación y posología para la cual están prescritos los opioides potentes y gabapentinoides; y describir la utilización concomitante con otros fármacos depresores (benzodiazepinas y fármacos-Z, antipsicóticos, antidepresivos, ansiolíticos)

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 75 años con prescripción en la historia clínica electrónica de gabapentinoides y opioides potentes, y con dispensación de al menos 3 envases de estos grupos terapéuticos de fármacos en un periodo de 6 meses comprendido entre julio 2019 a diciembre de 2019.

Criterios de exclusión: pacientes para los cuales no sea posible en la actualidad obtener la información necesaria para el desarrollo del estudio (éxitus o seguimiento por médico)

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

de un centro privado). Pacientes en residencias públicas de la Comunidad de Madrid (en los que no está la historia clínica electrónica completa).

Selección de pacientes

Para identificar los pacientes se realiza una consulta la base de datos de facturación de Receta Médica Oficial de la Comunidad de Madrid. Mediante esta base de datos se identificaron los Códigos de Identificación Personal Autonómicos (CIPA) de pacientes >75 años a los cuales se les había dispensado al menos 3 envases de los fármacos de estudio durante un periodo de seis meses comprendido entre julio de 2019 y diciembre de 2019. Esta información fue desglosada por edad, sexo, Código de Identificación de Área Sanitaria (CIAS), centro de salud y principio activo: opioides potentes (subgrupo terapéutico ATC-OTCN02A con los principios activos: morfina, fentanilo, hidromorfona, buprenorfina, oxicodona y tapentadol) y gabapentinoides (subgrupo terapéutico ATC-OTC N03AX con los principios activos: gabapentina y pregabalina).

La población ≥ 75 años asignada a los 40 Centros de salud de la DANO es de 82.971; lo que representa un 7,73% sobre el total de la población; con un 62,7% de mujeres. Para realizar una estimación de nuestra población de estudio se realizó una consulta mediante aplicativo informático de consulta global de prescripción. Se obtuvieron los pacientes ≥ 75 años en tratamiento con gabapentinoides (5.848), opioides potentes (3.926) y patología respiratoria crónica (11.058) en los últimos 12 meses. Primero se realizó cruce de datos entre los pacientes que tienen opioides potentes y gabapentinoides, obteniéndose 1.295 pacientes. Estos a su vez se cruzaron con aquellos que tienen patología respiratoria crónica y tras el doble cruce se obtuvieron 239 pacientes que cumplen criterios. De forma global, en la población de estudio la prevalencia de pacientes con patología respiratoria crónica que están en tratamiento

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

con gabapentinoides más opioides potentes fue por tanto del 18,5%. A partir de estos datos, se realizó un muestreo para un nivel de confianza del 95%, precisión de un 10%, y 20% de pérdidas esperadas; obteniéndose finalmente una muestra a analizar de 67 pacientes. Se realizó una estratificación por sexo para que la muestra fuera representativa de la población.

Las fuentes de información utilizadas fueron la historia clínica electrónica de atención primaria de la Comunidad de Madrid, y la historia clínica de atención especializada cuando fuera necesario (si no se encuentra información suficiente en el portal de atención primaria).

Variables a estudio

- *Principales:* edad, sexo, patología respiratoria crónica asociada según clasificación CIAP (R95-EPOC, R96-Asma, R91-Bronquitis crónica., R95-Enfisema, R91-Bronquiectasias, R99-Alveolitis, R99-Apnea del sueño, R99-Insuficiencia respiratoria crónica), comorbilidad según índice de Charlson¹
- *Secundarias:* indicación de gabapentina y pregabalina; dosis total diaria prescrita de gabapentina y pregabalina; indicación del opioide; presencia de otros fármacos depresores (benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos)

Análisis estadístico

Las variables cualitativas, se presentan con distribución de frecuencias y porcentajes e intervalo de confianza al 95%. Las variables cuantitativas se resumirán con media, desviación estándar (DE), e intervalo de confianza al 95%, cuando las variables sigan una distribución normal. Se utiliza una base de datos en formato Excel para la recogida de información.

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por la Comisión Local de Investigación de la Dirección Asistencial Noroeste de Madrid en acta 05/2020. En las bases de datos no se incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio, para respetar las normas internacionales de protección de datos, así como la legislación española vigente (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales).

RESULTADOS

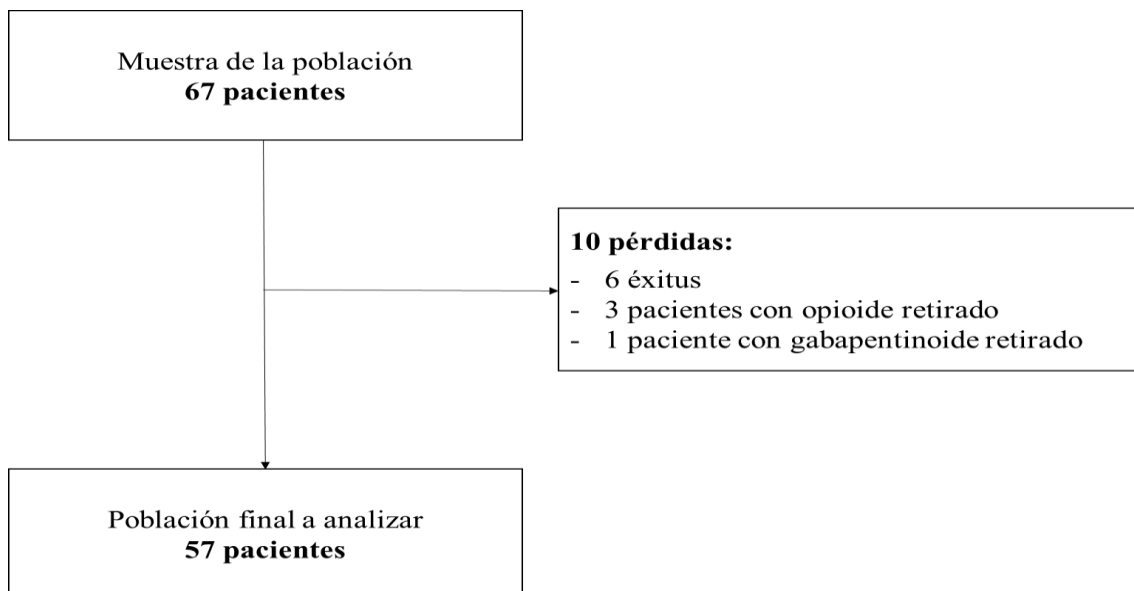


Figura 1: Diagrama de flujo del estudio

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

La información fue recopilada durante la semana del 18 al 22 de mayo de 2020. De los 67 pacientes de nuestra muestra inicial, hubo diez pérdidas (14,9%): seis pacientes habían fallecido, tres tenían el opioide retirado en el momento de la recogida de datos, y uno tenía el tratamiento con gabapentinoide suspendido. Por lo tanto, se analizaron 57 pacientes (82,5% mujeres y 17,5% hombres); con una media de edad de 84,1 (DE 5,0) años (Ver Figura 1).

Patologías incluidas en Índice de Charlson	N	% (IC 95%)
Enfermedad respiratoria crónica	15	26,3 (14-38,6)
Insuficiencia cardiaca	11	19,3 (8,2-30,4)
Accidente cerebrovascular	9	15,8 (5,5-26,1)
Insuficiencia renal crónica	7	12,3 (2,9-21,7)
Demencia	6	10,5 (1,7-19,4)
Diabetes	6	10,5 (1,7-19,4)
Diabetes con lesión	3	5,3 (1,1-14,6)
Infarto agudo de miocardio	3	5,3 (1,1-14,6)
Linfoma	3	5,3 (1,1-14,6)
Conectivopatía	2	3,6 (0,4-12,1)
Enfermedad arterial periférica	2	3,6 (0,4-12,1)
Hepatopatía crónica leve	2	3,6 (0,4-12,1)
Leucemia	2	3,6 (0,4-12,1)
Tumor con metástasis	2	3,6 (0,4-12,1)
Tumor sólido	2	3,6 (0,4-12,1)
Úlcera gastroduodenal	2	3,6 (0,4-12,1)

Tabla 1: Distribución de las patologías recogidas en el Índice de Charlson presentes en la población

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

En cuanto a la variable principal del estudio, 15 pacientes presentaban **patología respiratoria crónica asociada**, lo que representa un 25,3% de la población: asma (n= 5), EPOC (n= 4), insuficiencia respiratoria crónica (n= 3), bronquiectasias (n= 2) y apnea del sueño (n= 1).

En la población analizada, el promedio del Índice de Comorbilidad de Charlson fue de 6,4 (DE 1,88). Considerando 'comorbilidad alta' una puntuación > 3 puntos, todos los pacientes alcanzaron o superaron esta puntuación. La distribución de las patologías presentes en la población recogidas en el Índice de Comorbilidad Charlson se refleja en la Tabla 1.

En relación a la **prescripción de gabapentinoides** en la población analizada, en 38 pacientes (66,7 %) el principio activo utilizado fue pregabalina. La dosis media prescrita de gabapentina fue de 921 mg, y la de pregabalina de 175 mg. Lo que corresponde en ambos casos a dosis moderadas. En cuanto a las indicaciones para las cuales fue prescrito el gabapentinoide, se recogen en la Tabla 2.

95

Indicación	N (%)
Lumbociática	29 (50,9 %)
Artrosis	13 (22,8 %)
Neuropatía	9 (15,8 %)
Osteoporosis	5 (8,8 %)
Ansiedad	1 (1,7 %)
Epilepsia	0 (0 %)

Tabla 2: Indicaciones de gabapentinoides en la población

En cuanto a la **prescripción de opioides** en la población analizada, los principios activos utilizados se recogen en la Figura 2. La mediana de dosis de los fármacos más utilizados

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

fue en el caso del fentanilo transdérmico 40 mcg/72 horas, y en el de oxicodona 40 mg/día, mayoritariamente prescrita en combinación con naloxona.

Las indicaciones para las cuales fue prescrito el opioide se recogen en la Tabla 3. Además, ocho pacientes tenían prescrito un segundo opioide: 5 pacientes con prescripción de tramadol y 3 pacientes con dos opioides potentes con patología artrósica o lumbar (no neoplasia).

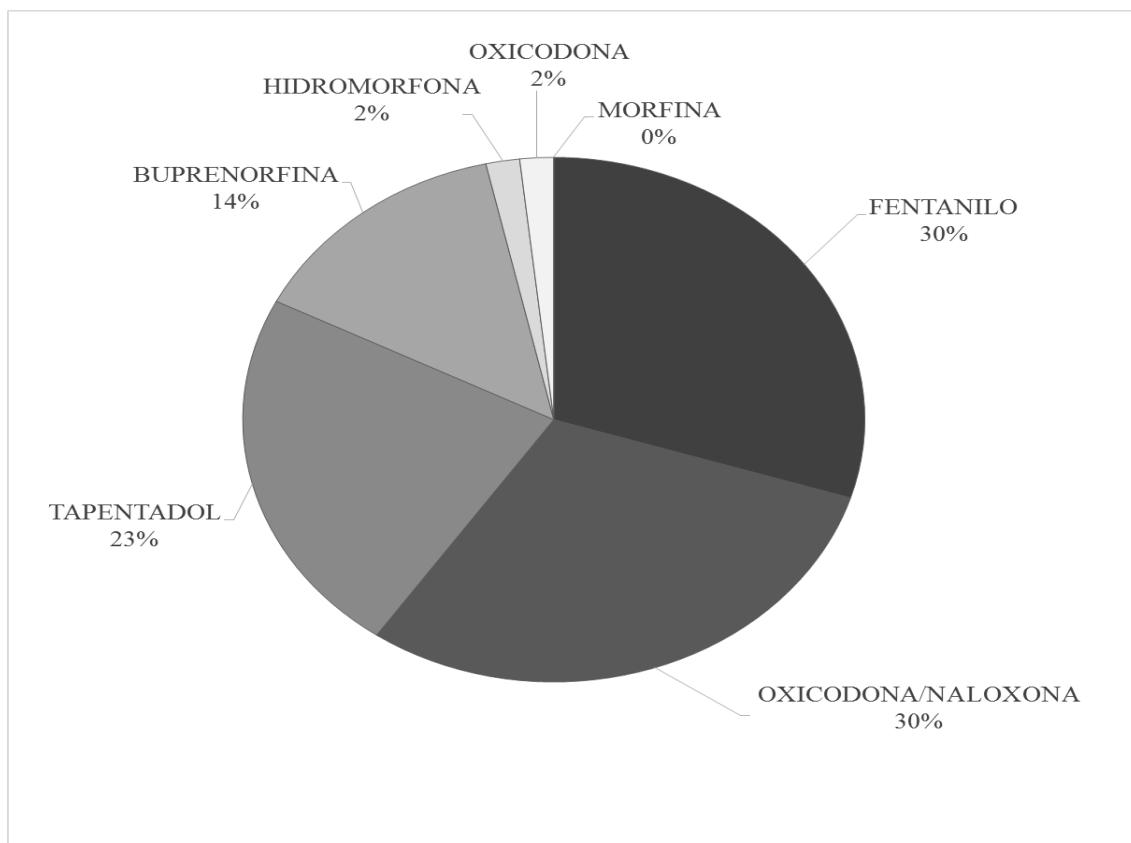


Figura 2: Opioides utilizados en la población analizada

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

Respecto al **uso concomitante de otros fármacos**, 39 pacientes (68,4%) tenían incluido en su tratamiento otro depresor del SNC, siendo éste en la mayoría de los pacientes (24) una benzodiazepina, generalmente lorazepam (8 pacientes) o lormetazepam (5 pacientes). 24 pacientes estaban en tratamiento con antidepresivos. Tres pacientes tenían prescrito un antipsicótico. Además, se detectaron 14 pacientes (24,5%) con prescripción simultánea de opioide, gabapentinoide, benzodiazepina y antidepresivos.

Indicación	N (%)
Lumbar	27 (47,3 %)
Artrosis	17 (29,8 %)
Neuropatía	6 (10,5 %)
Oncológico	6 (10,5 %)
Radicular	1 (1,7 %)

Tabla 3: Indicaciones de opioides en la población

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran una población mayoritariamente femenina (82,5%), con una alta carga de comorbilidad según el índice de Charlson (promedio en la puntuación de 6,4 [DE 1,88] puntos); dentro de las patologías consideradas en este índice, las más prevalentes en la población estudiada fueron: enfermedades respiratorias crónicas (26,3%), insuficiencia cardiaca (19,3%), accidente cerebrovascular (15,8%) e insuficiencia renal crónica (12,3%).

En este contexto, y dando respuesta al objetivo principal del estudio, destaca la **elevada prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas (> 25% de la población)**, en la muestra de pacientes en tratamiento concomitante con gabapentinoides y opioides

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

potentes. En este sentido, la alerta de la FDA sobre la posible aparición de dificultades respiratorias en pacientes que usan fármacos gabapentinoides, incide en que esta situación se agrava en pacientes que tengan factores de riesgo respiratorio, como el uso de analgésicos opioides, el tratamiento con otros medicamentos que deprimen el SNC, la presencia de trastornos respiratorios crónicos, o la edad avanzada. Así, una elevada proporción de los pacientes estudiados está expuesta a mayor riesgo de seguridad por presentar hasta cuatro de estos criterios de forma concomitante (paciente mayor, con prescripción de gabapentinoide y opioide mayor, además de la presencia de patologías respiratorias de base). Además, un 68,4% de los pacientes tenían incluido en su tratamiento otro depresor del SNC que se sumaba al opioide y al gabapentinoide, lo que incrementa el potencial riesgo de eventos adversos graves en este grupo, sobre todo con el uso concomitante de benzodiazepinas que de por sí, pueden agravar la patología respiratoria. En este sentido la FDA también ha advertido de los graves riesgos de combinar medicamentos opioides para el dolor, con benzodiazepinas para tratar la ansiedad, el insomnio o incluso como relajante muscular en lumbalgias¹⁶. Es por ello, muy interesante la implementación de programas de deshabitación de este tipo de hipnóticos, sobre todo en personas mayores y en pacientes con riesgo de cronificación del tratamiento. Este tipo de intervenciones estructuradas encaminadas a discontinuar el uso de benzodiazepinas, ha demostrado efectividad en la reducción de su consumo, tal y como demuestra el ensayo clínico de Vicens et al.¹⁷.

En cuanto a la **indicación de los gabapentinoides destaca el elevado porcentaje de prescripción de este tipo de medicamentos para patología lumbar** (más de la mitad en la muestra de la población estudiada), siendo esta una indicación *off label*; si bien existe una reconocida dificultad en la práctica clínica para identificar el tipo de dolor,

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

especialmente el lumbar con afectación nerviosa, que puede solaparse con otro tipo de dolores somatosensoriales, tal como se indica en el *NPS MedicineWise* australiano¹⁸. De hecho, la definición actual de dolor neuropático utilizada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), ‘el causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial’, se actualizó recientemente para distinguir el dolor neuropático del dolor que es claramente nociceptivo o dolor que no es claramente nociceptivo o neuropático y parece estar asociado con cambios en el sistema nervioso como la sensibilización central (como en fibromialgia o síndrome de dolor regional crónico tipo 1).

La eficacia de los gabapentinoides en usos *off label* como en dolor lumbar crónico no ha demostrado eficacia. En una revisión sistemática publicada en *Plos Medicine* se encuentra que la evidencia existente sobre el uso de gabapentinoides en este tipo de dolor es limitada y conlleva un riesgo significativo de efectos adversos sin ningún beneficio demostrado. Es cierto que la falta de recursos terapéuticos para patologías tan frecuentes puede haber favorecido el abordaje del tratamiento de patología lumbar (con o sin ciática) con este tipo de fármacos¹⁹.

Por otro lado, hemos de resaltar que **casi la mitad de los opioides mayores prescritos en la muestra de la población estudiada, fueron para la indicación por dolor lumbar, y casi un 30% dolor artrítico**. Sólo alrededor de un 10% de los pacientes tenían prescrito este tipo de fármacos para indicación oncológica. En concordancia con los resultados obtenidos en nuestra muestra (teniendo en cuenta que en nuestro caso se trata de pacientes mayores de 75 años), hay estudios que indican que en Estados Unidos más de la mitad de las personas tratadas habitualmente con analgésicos opioides tienen dolor lumbar crónico²⁰. En Australia, los tres medicamentos más comúnmente recetados para

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

este problema son los analgésicos opioides o combinaciones de estos fármacos: oxicodona (11,7 %), tramadol (8,2 %) y la combinación paracetamol-codeína (12,1 %)²¹. Alcántara y González²², exponen que los opioides proporcionan un resultado favorable para el dolor lumbar crónico, pero su efecto es pequeño. Incrementar la dosis de opioides ofrecería un aumento muy pequeño en el alivio del dolor con más posibilidades de experimentar efectos secundarios. Una revisión sistemática y metanálisis del JAMA²³ concluye que los analgésicos opioides proporcionan un alivio moderado del dolor a corto plazo en pacientes con dolor lumbar crónico, pero el efecto no es probable que sea clínicamente importante dentro de las dosis recomendadas por las guías (las últimas guías de prescripción de opioides aconsejan no sobrepasar 200 mg de dosis equivalentes de morfina por día [DEM₂₄] para disminuir el riesgo de complicaciones). En nuestro estudio los principios activos mayoritariamente prescritos fueron fentanilo, y oxicodona en combinación con naloxona, siendo la mediana de dosis de fentanilo transdérmico de 40 mcg/72 horas y la de oxicodona 40 mg/día, lo que corresponde a unas DEM₂₄ de aproximadamente 90 mg y 80 mg, respectivamente. La evidencia por tanto sobre la eficacia de su uso a largo plazo es insuficiente y desconocida en el caso del manejo del dolor lumbar agudo con estos fármacos.

El tratamiento del dolor neuropático es un reto que sigue siendo difícil – el alivio parcial del dolor generalmente se considera un buen resultado. El abordaje farmacológico del dolor debería formar parte de un plan global centrado en mejorar la calidad de vida del paciente y su capacidad funcional, incluyendo en este plan el tratamiento no farmacológico, como el ejercicio físico, la terapia cognitivo-conductual y la meditación, que pueden ayudar a aceptar y hacer frente al dolor.

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

Como limitaciones de nuestro estudio, destacar el reducido número de pacientes (10,5%) que utilizan el opioide en la indicación de dolor oncológico, que puede ser muy diferente a otro tipo de poblaciones. Consideramos que puede existir un sesgo de selección puesto que se reclutaron pacientes que tenían una prescripción concomitante previa con gabapentinoides, y estos fármacos no suelen utilizarse, y tampoco han demostrado evidencia, en patología oncológica.

La segunda es la validez de los registros en la Historia Clínica de los pacientes, que está diseñada para la práctica clínica habitual y en ocasiones puede no ser homogénea. En este punto nos gustaría mencionar la dificultad para discernir el tipo de dolor del paciente.

La tercera limitación, inherente a la técnica de muestreo probabilístico, es el potencial porcentaje de error entre la estimación de la muestra y los valores reales de la población analizada. Como última limitación también nos gustaría señalar que se trata de pacientes que acuden a la sanidad pública (si bien es la mayoría), no se han podido captar aquellos que hacen uso de la sanidad privada.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, muestran una población mayor frágil, con una elevada carga de comorbilidad, expuesta a mayor riesgo de efectos adversos por la utilización de este tipo de fármacos, gabapentinoides y opioides, junto con otros depresores del SNC. Alrededor de un cuarto de la muestra analizada ya presentaba patología respiratoria crónica, con lo que en estos pacientes el riesgo se incrementa notablemente. El uso de gabapentinoides y de opioides en la población estudiada fue para la indicación de dolor lumbar en casi la mitad de los pacientes. La evidencia

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

disponible para esta indicación, es cuestionable y limitada en ambos casos. Por otro lado, el abordaje de tratamiento para dolor de tipo lumbar es complejo, y requiere un planteamiento global que incluya el uso de técnicas no farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejada Cifuentes, F. and Romero Candel, G (2019). Gabapentinoides: nuevas evidencias para reconsiderar su uso. Castilla la Mancha. [ebook] [consultado 27 octubre 2020] Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/hem_2_2019_gabapentinoides_nuevas_evidencias_para_reconsiderar_su_uso_0.pdf
2. Ficha técnica gabapentina. [online] [consultado 27 octubre 2020] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67970/FT_67970.html
3. Ficha técnica pregabalina. [online] [consultado 27 octubre 2020] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04279018/FT_04279018.html
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14: 162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422 (14) 70251-0. [consultado [consultado 20 octubre 2020] Disponible en: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1474442214702510.pdf?locale=en_US&searchIndex=
5. Federico CA, Wang T, Doussau A, Mogil JS, Fergusson D, Kimmelman J. Assessment of pregabalin postapproval trials and the suggestion of efficacy for new indications: a systematic review. *JAMA InternMed*. 2019; 179 (1): 90-7. DOI: 10.1001/jamainternmed. 2018. 5705 [consultado 19 octubre 2020] Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/10.1001/jamainternmed.2018.5705>
6. Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, Escoda N, López P, Laporte JR. Gabapentin and pregabalin and risk of atrial fibrillation in the elderly: a population-based cohort study in an electronic prescription database. *Drug Saf*. 2018; 41 (12): 1325-31. DOI: 10.1007/s40264-018-0695-6. [consultado 20 octubre 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6223696/>
7. Gabapentin and risk of severe respiratory depression. *Drug Ther Bull*. 2018; 56 (1): 3-4. DOI: 10.1136/dtb.2018.1.0571. [consultado 21 octubre 2020] Disponible en: <https://dtb.bmj.com/content/56/1/3.2>
8. Health Canada. Summary safety review - Gabapentin - Assessing the potential risk of serious breathing problems. *MedEffectCanada Safety Reviews* September 16, 2016. [online] [consultado 20 octubre 2020] Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-gabapentin-assessing-potential-risk-serious-breathing.html>
9. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid related death: a population-based nested case-control study. *PLoS Med*. 2017; 14 (10): e1002396. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002396. [consultado 19

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

- octubre 2020] Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002396>
10. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2018; 169 (10):732-4. DOI: 10.7326/M18-1136 [consultado 20 octubre 2020] Disponible en: <https://annals.org/aim/article-abstract/2697572/pregabalin-risk-opioid-related-death-nested-case-control-study>
 11. United Kingdom Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression. Drug Safety Update. 2017. [online] . [consultado 17 octubre 2020] Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/gabapentin-neurontin-risk-of-severe-respiratory-depression>
 12. Neurontin, Gralise, Horizant (gabapentin) and Lyrica, Lyrica CR (pregabalin): Drug safety communication - Serious breathing problems U.S. Food and Drug Administration (U.S. Food and Drug Administration).[online] . [consultado 17 octubre 2020] Disponible en: <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/neurontin-gralise-horizant-gabapentin-and-lyrica-lyrica-cr-pregabalin-drug-safety-communication>
 13. Savelloni, Julie, et al. Risk of respiratory depression with opioids and concomitant gabapentinoids. *Journal of pain research* 10 (2017): 2635. . [consultado 20 octubre 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691933/>
 14. Croke, L. M. (2020). Beers Criteria for Inappropriate Medication Use in Older Patients: An Update from the AGS. *American Family Physician*, 101(1), 56-57. [consultado 20 octubre 2020] Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2020/0101/p56.html>
 15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation": *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
 16. Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. [online] [consultado 22 octubre 2020] Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-serious-risks-and-death-when-combining-opioid-pain-or>
 17. Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socías I, et al. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *Br J Psychiatry.* 2014 Jun;204 (6):471-9.
 18. Neuropathic pain: diagnosis and treatment today NPS. *Medicinewise News.* Medicinewise. March 2018. [consultado 20 octubre 2020] Disponible en: https://www.nps.org.au/assets/07f7c27169bb23c8-1d249d6217dd-NPS1992_MW_News_NP_v2.pdf
 19. La tendencia de utilización de gabapentinoides y sus riesgos. *Fármacos en el kilómetro 0.* Blog del Grupo de Farmacoterapia de la SoMaMFyC-SEFAP. 27 enero 2018. [online] [consultado 18 octubre 2020] Disponible en: <https://farmacoskm0.wordpress.com/2018/01/27/la-tendencia-de-utilizacion-de-gabapentinoides-y-sus-riesgos/>

Prevalencia de patología respiratoria crónica en pacientes mayores de 75 años en tratamiento con gabapentinoides y opioides

Herrero Domínguez-Berrueta C, Gangoso Feroso A, Sanz Rodríguez SM, Prieto Utiel E, Martín Alonso A, Díez Alcántara A, Basagoiti Carreño B, Almodóvar Carretón MJ.

❖ ORIGINAL

20. Hudson TJ, Edlund MJ, Steffick DE, Tripathi SP, Sullivan MD. Epidemiology of regular prescribed opioid use: results from a national, population-based survey. *J Pain Symptom Manage* 2008;36: 280-8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.10.003.
21. Williams CM, Maher CG, Hancock MJ, McAuley JH, McLachlan AJ, Britt H, et al. Low back pain and best practice care: a survey of general practice physicians. *Arch Intern Med* 2010;170: 271-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.507.
22. Alcántara Montero A, González Curado A. Cartas al director: reflexiones sobre el uso de opioides en dolor lumbar. *AREvSocEsp Dolor* 2017; 24(1): 00-00 DOI: 10/20986/resed.2016.3479/2016.
23. 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. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.