

COMPARACIÓN DEL CONSUMO INTRAHOSPITALARIO DE FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA EN 2014 Y 2017: ¿USO O ABUSO?

María Arrieta Loitegui (1), José Manuel Caro Teller (1), Cristian Rosas Espinoza (1) y José Miguel Ferrari Piquero (1)

(1) Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Fundamentos: El fentanilo de liberación inmediata está indicado en el tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos que ya reciben opiáceos como analgesia de base crónica. Según una alerta emitida por la Agencia Española del Medicamento, su consumo en condiciones distintas a las autorizadas ha aumentado de manera alarmante en los últimos años, con mayor riesgo de que se produzca abuso y dependencia. El objetivo principal del estudio fue comparar el uso de fentanilo de liberación inmediata fuera de ficha técnica en pacientes hospitalizados en nuestro centro en 2014 y 2017.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo en el que se compararon las prescripciones de fentanilo de liberación inmediata en los pacientes adultos ingresados durante los años 2014 y 2017 en un hospital del grupo 5 (Hospital 12 de Octubre de Madrid). Las variables fueron recogidas mediante la historia clínica electrónica. El estudio de asociación entre las variables cualitativas se calculó mediante el test de la χ^2 , y las cuantitativas mediante la prueba de t-student.

Resultados: En 2014 se realizaron 0,43 prescripciones de fentanilo de liberación inmediata por cada 100 ingresos, y en 2017 0,54 por cada 100 ingresos. El 22,1% (n=34) de las prescripciones fueron fuera de ficha técnica en 2014, mientras que en 2017 resultaron el 31,8% (n=76) (p=0,034). Las indicaciones fuera de ficha técnica más frecuentes fueron la cura de úlceras y heridas, así como el tratamiento del dolor crónico no oncológico.

Conclusiones: El uso de fentanilo de liberación inmediata en el ámbito hospitalario sufre un aumento considerable en comparación con el año 2014, así como su uso fuera de las indicaciones autorizadas.

Palabras clave: Fentanilo, Abuso de sustancias, Uso fuera de ficha técnica.

ABSTRACT

Comparison of hospital consumption of immediate-release fentanyl: use or abuse?

Background: Immediate-release fentanyl is indicated in the treatment of breakthrough pain in cancer patients who already receive opioids as background chronic analgesia. According to an alert issued by the Spanish Agency of Medicines, its consumption under non-authorized conditions has alarmingly increased in recent years, with a greater risk of abuse and dependence. The main objective of this study is to compare the off-label use of immediate-release fentanyl in our hospital during 2014 and 2017.

Methods: Retrospective cross-sectional descriptive study in which immediate-release fentanyl prescriptions were compared in adult patients admitted during 2014 and 2017 in a group 5 hospital. Variables were collected by the electronic medical record. The association study between qualitative variables was calculated using the χ^2 test, and quantitative variables with the t-student test.

Results: In 2014, 0.43 immediate-release fentanyl prescriptions were made in our center for every 100 admissions, and in 2017 0.54/100 admissions. 22.1% (n=34) prescriptions were off-label in 2014, while in 2017 31.8% (n=76) (p=0.034). Both years, the most frequent off-label indications were healing of ulcers and wounds and non-cancer chronic pain.

Conclusions: The use of immediate-release fentanyl in the hospital setting has considerably increased in comparison to 2014, as well as its off-label use.

Key words: Fentanyl, Substance-related abuse, Off-label use.

INTRODUCCIÓN

El fentanilo es un derivado opioide sintético agonista de los receptores μ . Junto a las presentaciones transdérmicas e intravenosa, existen formas de liberación inmediata de fentanilo comercializadas en España, con la indicación de tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos adultos que ya están recibiendo tratamiento analgésico crónico con opioides⁽¹⁾. Estas formas farmacéuticas incluyen: los comprimidos sublinguales o bucales, las formas sólidas orales con aplicador, las películas bucales y la solución para pulverización nasal.

El abuso de opioides es una realidad muy patente en Estados Unidos y Canadá^(2,3,4,5) y, aunque en menor medida, en España comienza a ser un problema de salud pública⁽¹⁾. Un ejemplo es la alerta emitida por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en febrero de 2018 sobre el incremento del consumo de fentanilo de liberación inmediata (FLI) para indicaciones no autorizadas. Un 40% de las primeras prescripciones de FLI realizadas en atención primaria en 2016 en nuestro país fueron para el tratamiento del dolor no oncológico. Además, en torno al 60% de las notificaciones de casos de abuso y dependencia a este tipo de medicamentos realizadas al Sistema Español de Farmacovigilancia se dan en pacientes con prescripciones no incluidas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante un periodo de tiempo prolongado. Dado que este uso en condiciones fuera de ficha técnica (FFT) conlleva un mayor riesgo de abuso y dependencia, la AEMPS recomienda respetar las condiciones de uso autorizadas y valorar la necesidad de tratamiento, así como las alternativas al FLI en aquellos pacientes que no cumplen la indicación y que ya han iniciado el tratamiento.

El objetivo principal del estudio fue comparar las prescripciones FFT de FLI realizadas a pacientes ingresados en nuestro hospital en los años

previos a la emisión de la alerta de la AEMPS, comprobando así si este incremento también estaba ocurriendo en el ámbito hospitalario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo en el que se compararon las prescripciones de FLI en los pacientes adultos ingresados durante el año 2014 y el año 2017 en un hospital del grupo 5 de la Clasificación de Hospitales Cluster⁽⁶⁾ (Hospital 12 de Octubre de Madrid).

Los pacientes en tratamiento con FLI durante el ingreso se detectaron gracias al programa de prescripción electrónica del hospital. Se recogieron las siguientes variables a través de la historia clínica electrónica (HCE): sexo, edad, Unidad de Hospitalización, indicación de FLI y analgesia de base recibida durante el ingreso. Adicionalmente, se revisaron los informes de alta para conocer si el FLI era mantenido al alta a domicilio.

Se describieron las características del estudio mediante media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas. El estudio de asociación entre las variables cualitativas (sexo, uso de FFT, mantenimiento de FLI al alta, analgesia de base) se calculó mediante el test de la χ^2 , y entre las cuantitativas (edad media, número de prescripciones de FLI por cada 100 ingresos) con el test t de Student. Se estimó un tamaño muestral de 81 pacientes por grupo, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%. En todos los análisis se consideró un nivel de significación estadística del 5%. El análisis se realizó con el paquete estadístico Stata 14[®].

RESULTADOS

Se detectaron 311 pacientes con prescripciones de FLI durante el periodo del estudio (60,8% hombres -n=189-, edad media de 64,4±16,6

años). Todos fueron incluidos. Las Unidades de Hospitalización en las que se prescribió FLI con mayor frecuencia fueron Oncología, Cirugía y Medicina Interna. Las características demográficas se recogen en la **tabla 1**.

En 2014 se realizaron en nuestro centro 0,43 prescripciones de FLI por cada 100 ingresos, mientras que en 2017 fue de 0,55 por cada 100 ingresos ($p=0,040$) (**tabla 2**).

En cuanto al uso recogido en ficha técnica, el 74,7% de prescripciones realizadas en

2014 cumplieron con la indicación autorizada ($n=115$), frente al 66,1% en 2017 ($n=158$) ($p=0,072$).

El 22,1% ($n=34$) de las prescripciones de FLI fueron para indicaciones distintas al tratamiento del dolor irruptivo en pacientes oncológicos en 2014, mientras que en 2017 fueron el 31,8% ($n=76$; $p=0,034$). Las más frecuentes en ambos años fueron la cura de úlceras y heridas, así como el tratamiento del dolor crónico de tipo no oncológico. Las indicaciones se muestran en la **tabla 3**. Con relación a la analgesia de

Variables	2014 n=120	2017 n=191	p
Sexo n (%)	-	-	0,226
Mujeres	42 (35,0)	80 (41,9)	-
Hombres	78 (65,0)	111 (58,1)	-
Edad media (años±DE)	66,3±14,0	63,3±18,0	0,057

Variables	2014	2017	p
Número total de prescripciones	154	239	-
Unidad de Hospitalización n (%)	-	-	-
Oncología	94 (61)	105 (43,9)	-
Cirugía	25 (16,2)	67 (28,1)	-
Medicina Interna	25 (16,2)	46 (19,3)	-
Dermatología	5 (3,1)	7 (2,9)	-
Digestivo	-	6 (2,5)	-
Anestesia	1 (0,7)	-	-
Reumatología	1 (0,7)	1 (0,4)	-
Neumología	1 (0,7)	1 (0,4)	-
Cardiología	1 (0,7)	2 (0,8)	-
Nefrología	1 (0,7)	4 (1,7)	-
Número de ingresos	35.686	43.624	-
Número de prescripciones por cada 100 ingresos	0,43	0,55	0,040

Variables	2014 n (%)	2017 n (%)	p
Indicaciones FFT	34 (22,0)	76 (31,8)	
Cura úlceras y heridas	20 (58,9)	46 (60,6)	
Dolor crónico no oncológico	5 (14,8)	14 (18,4)	
Dolor postquirúrgico	3 (8,8)	2 (2,6)	
Dolor asociado a traumatismo	-	3 (4,0)	
Dolor miembro fantasma	1 (2,9)	1 (1,3)	
Movilizaciones	1 (2,9)	1 (1,3)	0,034
Paliativos no oncológicos	1 (2,9)	1 (1,3)	
Pancreatitis	2 (5,9)	2 (2,6)	
Enteritis rádica	-	1 (1,3)	
Cambio vías	-	1 (1,3)	
Fistulas Enfermedad Inflamatoria Intestinal	-	4 (5,3)	
Anestesia punción lumbar	1 (2,9)	-	

base, en 2014 el 11,7% de los pacientes con FLI no tenían pautado un opiáceo (n=18), frente al 19,7% en 2017 (n=47; p=0,038) (tabla 4).

Al alta, el 35,3% (n=12) de los pacientes que utilizaban FLI FFT en 2014 continuó con dicho tratamiento en domicilio, frente al 32,9% (n=25) en el año 2017 (p=0,862) (tabla 5).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio observamos un aumento estadísticamente significativo tanto del consumo de FLI como de su uso sin analgesia de base con opiáceos, o en indicaciones distintas al dolor irruptivo oncológico, en el año 2017 con respecto al 2014. También se recoge un mayor número de pacientes que mantienen el tratamiento con FLI FFT al alta, aunque no de manera significativa. Esto puede deberse al bajo número de pacientes que continúan dicho tratamiento en domicilio.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio están en línea con los datos publicados por la AEMPS, que muestran en los últimos años una tendencia ascendente en el consumo de opiáceos en nuestro país. En 2010, el consumo global de opioides en Receta Oficial fue de 10,03 DDD por cada 1.000 habitantes y día (DHD), mientras que en 2018 esta cifra aumentó hasta 18,74 DHD. El consumo de fentanilo también aumenta, pasando a ser de 1,66 DHD en 2010 a 2,37 en 2015, alcanzando en 2018 una DHD de 2,66, aunque el 80% del total de este consumo es en forma de parches transdérmicos⁽⁷⁾.

En un estudio realizado por la Consejería de Sanidad Sanidad de Castilla y León⁽⁸⁾ se analizó la prescripción de FLI mediante los datos de facturación de receta en dicha comunidad autónoma durante tres meses, comparándose el mismo periodo de tiempo durante dos años consecutivos. El análisis muestra un incremento del 83% del consumo de FLI en el último trimestre de 2018 respecto al de 2017 (de 383 pacientes a 701). Un 24% utiliza de media más de 2 dispositivos al día, lo que puede ser indicativo de un problema de adicción. Además, el 18% no tienen prescrito un opiáceo de base y el 25% está en tratamiento concomitante con benzodiacepinas, combinación que aumenta el riesgo de abuso^(5,9). Estos datos son superiores a los obtenidos en nuestro estudio, probablemente

Tabla 4

Analgesia de base recibida durante el ingreso hospitalario por los pacientes tratados con fentanilo de liberación inmediata en 2014 y 2017.

Variables	2014 n (%)	2017 n (%)	p
Sin opiáceos mayores	18 (11,7)	47 (19,7)	0,038
Tramadol	4 (2,6)	19	
Buprenorfina	-	2	
Pregabalina	1 (0,7)	3	
Trazodona	-	1	
Gabapentina	-	1	
AINEs	11 (7,1)	18	
Sin analgesia de base prescrita	2 (1,3)	3	-
Opiáceos mayores	136 (88,3)	192 (80,3)	
Metadona	5 (3,2)	1	
Fentanilo	68 (44,2)	103	
Morfina	44 (28,6)	62	
Morfina perfusión	2 (1,3)	6	
Oxicodona	14 (9,0)	15	
Dolantina	2 (1,3)	2	
Tapentadol	1 (0,7)	3	

Tabla 5

Prescripciones de fentanilo de liberación inmediata para el tratamiento del dolor no oncológico mantenidas al alta hospitalaria en 2014 y 2017.

Variables	2014 n (%)	2017 n (%)	p
Prescripciones para el tratamiento del dolor no oncológico al alta	12 (35,3)	25 (32,9)	0,862
Cura úlceras y heridas	6 (50)	13 (52)	
Dolor crónico no oncológico	4 (33,3)	10 (40)	
Dolor asociado a traumatismo	-	2 (8)	
Pancreatitis	2 (16,7)	-	

debido a que solo incluimos la prescripción del ámbito hospitalario. Sin embargo, ambos estudios reflejan una tendencia ascendente en el consumo de estos fármacos con respecto a años previos.

Hoy en día no existe evidencia suficiente para utilizar FLI en el tratamiento del dolor irruptivo no oncológico⁽³⁾. De hecho, la Agencia Europea del Medicamento desestimó la autorización de la indicación del tratamiento de dolor irruptivo no oncológico para los comprimidos de liberación rápida de fentanilo en 2013⁽¹⁰⁾, debido a los numerosos casos de abuso y dependencia reportados en los ensayos clínicos en pacientes que van a estar durante periodos de tiempo prolongados en tratamiento con FLI. Además, un uso continuado de este tipo de dispositivos señala que la analgesia de base no está siendo lo suficientemente efectiva, por lo que la optimización del tratamiento analgésico en este grupo de pacientes es imprescindible^(8,9).

En otros países también se alerta del incremento del uso de opioides y de los problemas que conlleva^(2,11), por lo que algunas instituciones han iniciado estrategias preventivas para garantizar una prescripción segura de estos fármacos^(5,12). También en España se han publicado guías por las principales sociedades científicas para intentar solventar este problema⁽¹³⁾.

La principal limitación de nuestro estudio es su carácter retrospectivo. Tampoco hemos realizado un seguimiento al alta de los pacientes, con el que podríamos haber comprobado si se produce un mayor número de casos de abuso y dependencia en aquellos que no cumplen las condiciones de autorización de FLI, ni hemos tenido en cuenta los posibles factores de riesgo que pueden favorecer su aparición (coadministración con benzodiazepinas, antecedentes de adicción a otras sustancias...). Sin embargo, hemos considerado necesario realizar este estudio para confirmar que el aumento en

el consumo de FLI también se estaba produciendo en el ámbito hospitalario.

En nuestro entorno, para disminuir el riesgo de dependencia y abuso que conlleva el uso de FLI, sería necesario revisar la analgesia de base de los pacientes que ya están en tratamiento sin cumplir las condiciones de autorización, identificar aquellos pacientes que tengan un mayor riesgo de abuso (antecedentes de drogadicción o alcoholismo, consumo de otros psicofármacos...) y buscar alternativas terapéuticas a la utilización de FLI cuando sea posible. En cuanto a la evaluación de la efectividad del tratamiento analgésico con FLI al alta hospitalaria y a largo plazo, la coordinación entre los distintos profesionales sanitarios de atención especializada y de atención primaria es indispensable.

De acuerdo con nuestros resultados, el uso de FLI en el ámbito hospitalario sufre un aumento considerable en relación con el año 2014, así como su uso fuera de las indicaciones autorizadas. Por ello, la implantación de programas de seguimiento de utilización de opioides en coordinación con Atención Primaria puede ser una estrategia para racionalizar su uso en aquellos pacientes que continúan en su domicilio con este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Nota informativa: Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas [Internet]. 2018. [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-5_2018-Fentanilo.pdf.
2. Fischer B, Russell C, Murphy Y, Kurdyak P. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* diciembre de 2015;24(12):1334-6.

3. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta CJ, Merrill JO, Sullivan MD et al. Overdose and prescribed opioids: Associations among chronic non-cancer pain patients. 2010;16. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/reflexion-uso-fentanilo-liberacion-rapida-castilla-leon>.
4. Jannetto PJ, Helander A, Garg U, Janis GC, Goldberger B, Ketha H. The Fentanyl Epidemic and Evolution of Fentanyl Analogs in the United States and the European Union. *Clinical Chemistry*. 1 de febrero de 2019;65(2):242-53.
5. Barglow P. Commentary: The opioid overdose epidemic: Evidence-based interventions. *Am J Addict*. 12 de octubre de 2018;27(8):605-7.
6. Departamento de Métodos Cuantitativos en Economía y Gestión de la Universidad de Las Palmas. Clasificación de hospitales públicos españoles mediante el uso del análisis de conglomerados [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.mscls.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/NormaGRD2008/CLASIFICACIONHOSPITALESCLUSTER.pdf>.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2018 [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-opioides-espana-2010-2018.htm>.
8. Reflexión sobre el uso de fentanilo de liberación rápida en Castilla y León [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2019].
9. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME. Dolor crónico no oncológico: Tratamiento farmacológico. *Bol Ter Andal*. 2015;30(04).
10. European Medicines Agency. Withdrawal Assessment report Effentora [Internet]. [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/withdrawal-report/withdrawal-assessment-report-effentora_en.pdf.
11. Food and Drug Administration. Information about Medication-Assisted Treatment (MAT) [Internet]. 18 de abril de 2019 [citado 10 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/information-about-medication-assisted-treatment-mat>.
12. Frieden TR, Houry D. Reducing the Risks of Relief--The CDC Opioid-Prescribing Guideline. *N Engl J Med*. 21 de abril de 2016;374(16):1501-4.
13. Álvarez Mazariegos, J, Calvete Waldomar S, Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral R, Guardia Serecigni J, Henche Ruiz AI, Lligoña Garreta A, et al. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. Valencia: Socidrogalcohol; 2017.