DOLOR CRÓNICO ASOCIADO A CÁNCER: ¿QUÉ HACER CON EL USO PROLONGADO DE OPIOIDES?

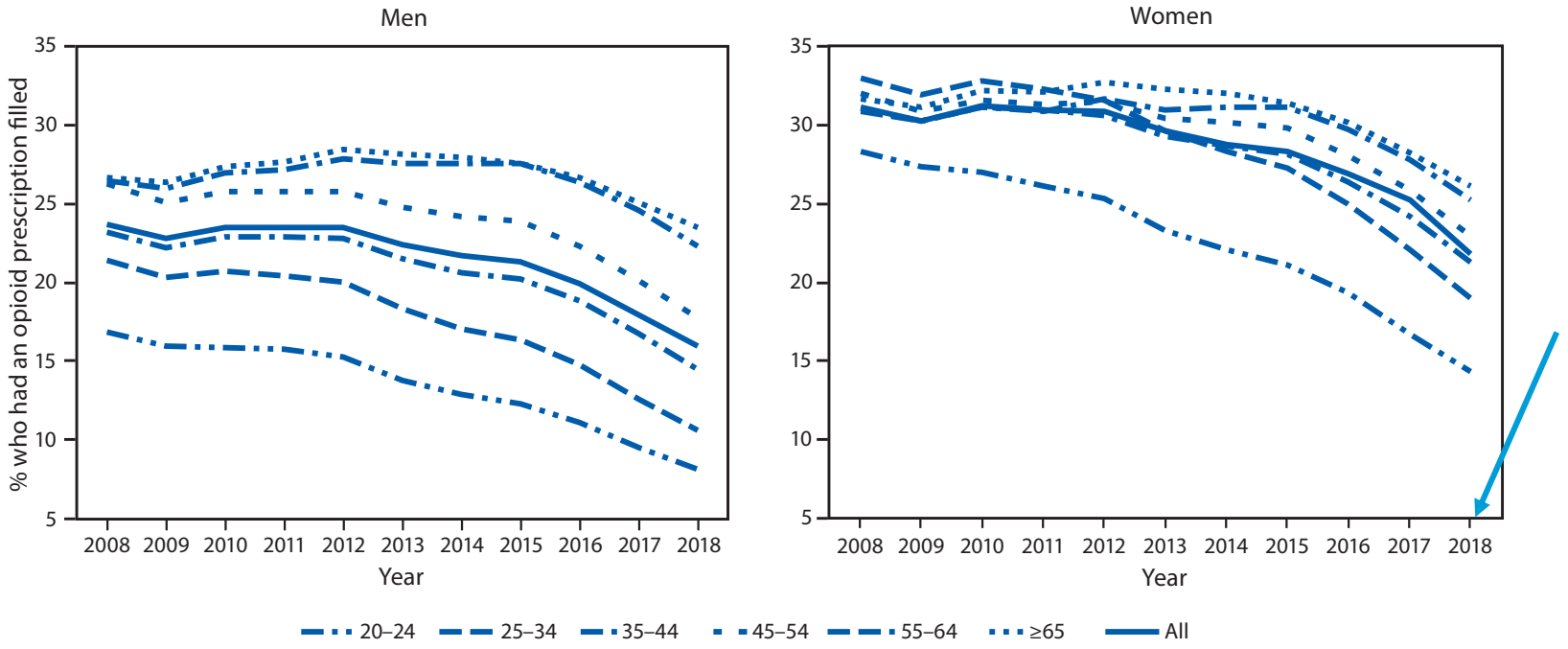
Dra. Trinidad Honorato L.
Médico Paliativista
HDS
30/09/23

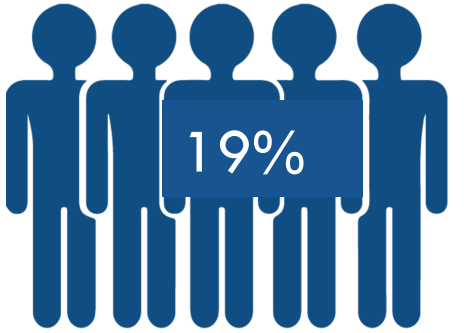
AL FINAL DE ESTA SESIÓN HABREMOS:

1. Revisado la cifras actuales respecto a prescripciones anuales y muertes por sobredosis de opiáceos (EE.UU)
2. Señalado incidencia y mortalidad de cáncer en Chile
3. Mencionado prevalencia de dolor asociado a cáncer y tipos de dolor
4. Conocido las recomendaciones actuales para el manejo de dolor crónico asociado a cáncer

POBLACIÓN USUARIA DE OPIOIDES PRESCRITOS

FIGURE 1. Comparison of trends*,† in the annual percentage of adults aged ≥20 years who had an opioid prescription filled, by age group and sex — United States, 2008–2018





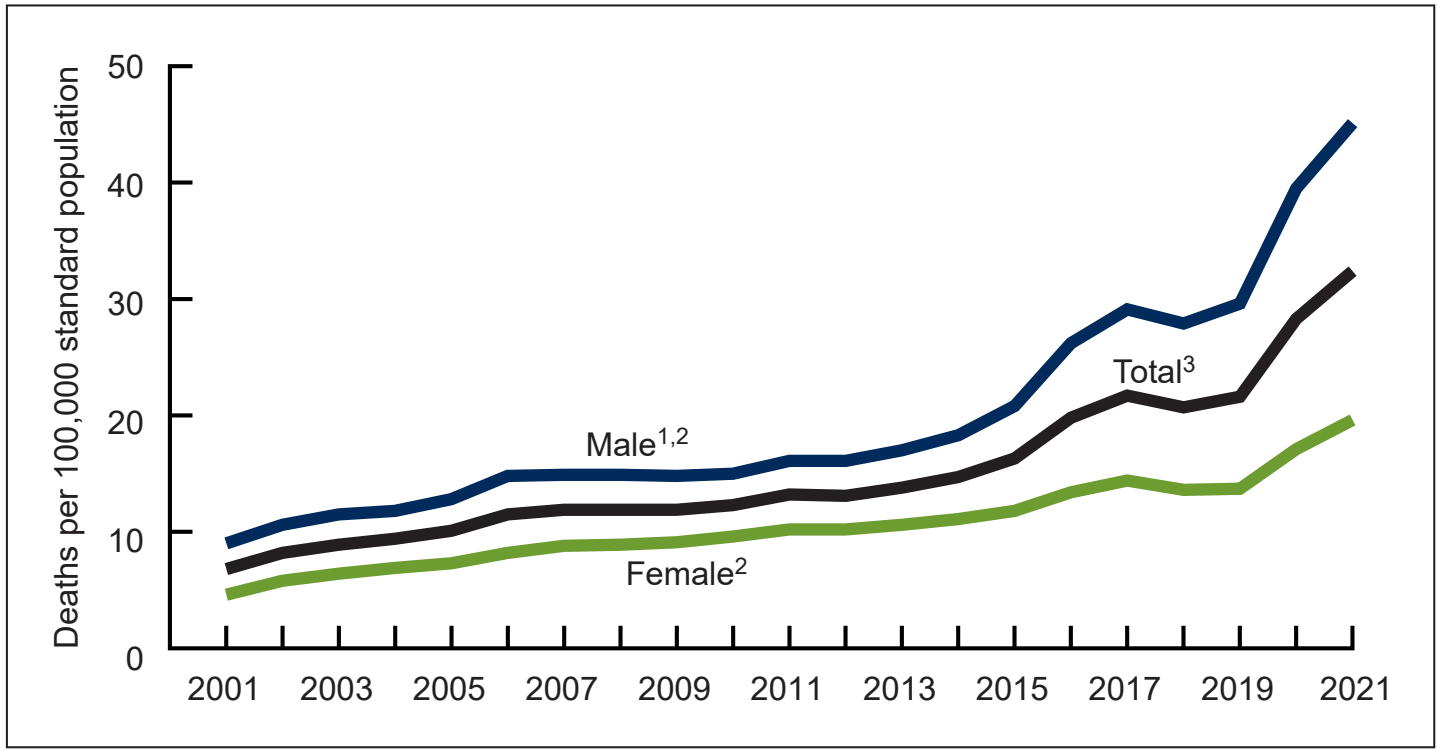
3.6 prescripciones/año x persona

* Indicates that average annual percentage change during 2008–2018 was significantly different from zero at the alpha = 0.05 level by using Joinpoint regression analysis.
† Indicates that two trends in terms of average annual percentage change compared between men and women of the same age group were parallel and identical, using parallelism or coincidence test that examines whether two regression mean functions (slope of the change in trend) are similar or identical in direction at p<0.05.

Schieber LZ, Guy GP Jr, Seth P, Losby JL. Variation in Adult Outpatient Opioid Prescription Dispensing by Age and Sex — United States, 2008–2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:298–302. DOI: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6911a5external icon.

MUERTES POR SOBREDOSIS 2001- 2021 USA

Figure 1. Age-adjusted rate of drug overdose deaths, by sex: United States, 2001–2021



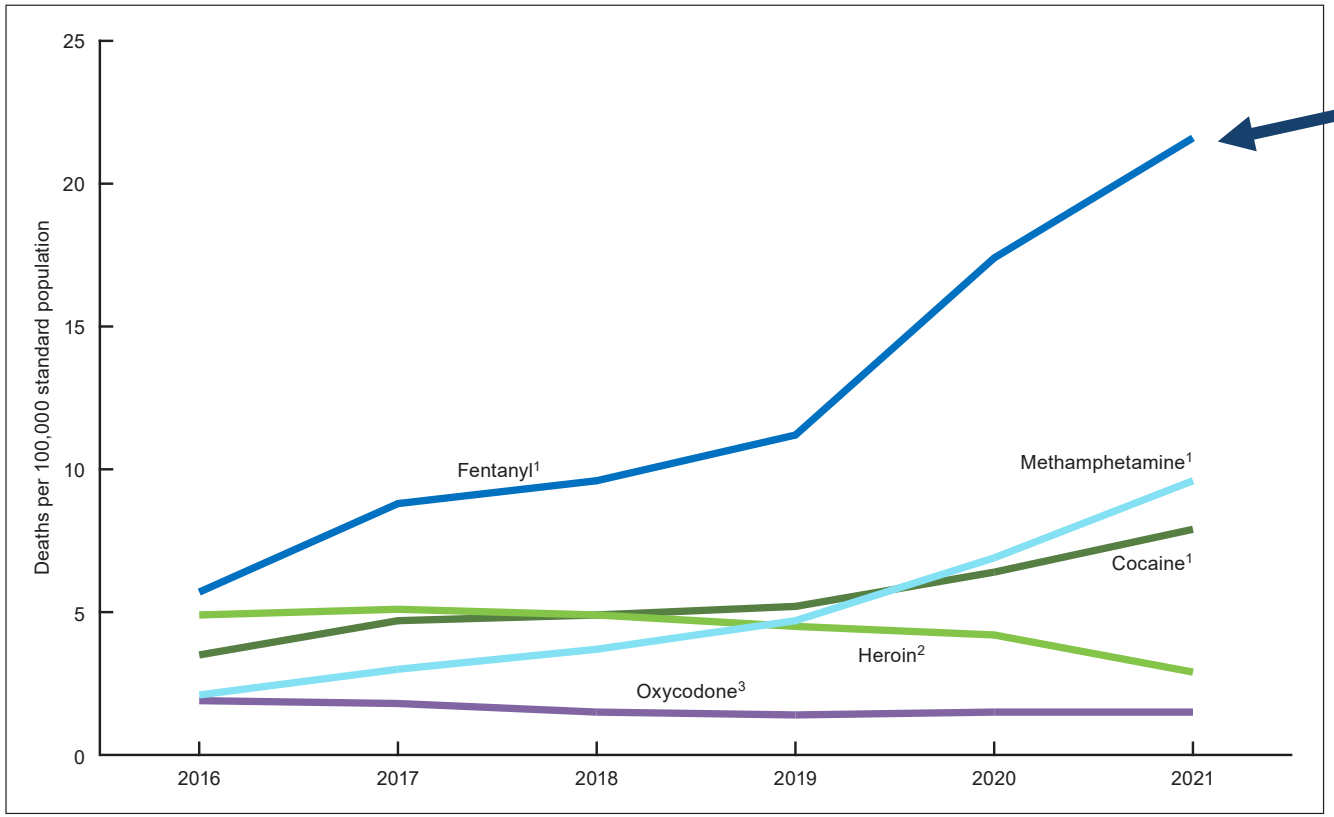
106.699 muertes en 2021

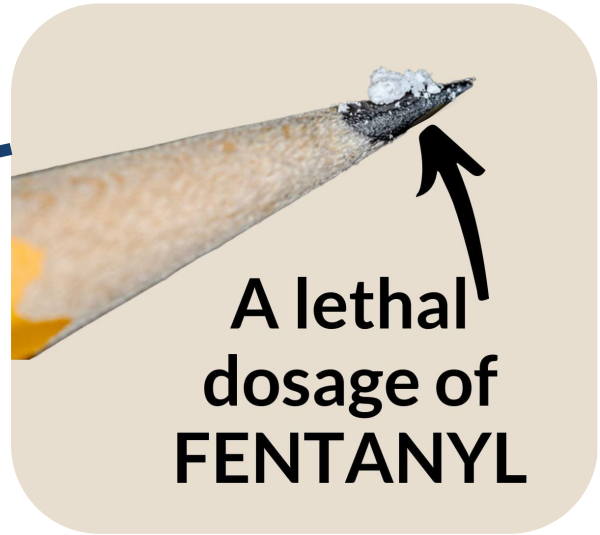
Tasa mortalidad 32.4 x 100.000 hab

Spencer MR, Miniño AM, Warner M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2001–2021. NCHS Data Brief, no 457. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 2022. DOI: https://dx.doi.org/10.15620/cdc:122556.

MUERTES POR SOBREDOSIS: TENDENCIAS

Figure 1. Age-adjusted rates of drug overdose deaths, by selected drugs: United States, 2016–2021





Spencer MR, Warner M, Cisewski JA, Miniño A, Dodds D, Perera J, Ahmad FB. Estimates of drug overdose deaths involving fentanyl, methamphetamine, cocaine, heroin, and oxycodone: United States, 2021. Vital Statistics Rapid Release; no 27. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. May 2023. DOI: https://dx.doi.org/10.15620/cdc:125504.
Spencer MR, Miniño AM, Warner M. Drug Overdose Deaths in the United States, 2001–2021. NCHS Data Brief, no 457. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics 2022.

ALGUNAS CIFRAS

2017 → 36% de las muertes por sobredosis de opioides fue en sujetos con opioides recetados por su médico

66 – 83% de usuarios de heroína iniciaron con opioides recetados por su médico

645.000 muertes x sobredosis de opioides entre 1999 y 2021: desde 2013 ↑ fentanil

Gladden RM, Martinez P, Seth P. Fentanyl law enforcement submissions and increases in synthetic opioid-involved overdose deaths—27 states, 2013–2014.MMWR MorbMortal Wkly Rep. 2016; 65:837–43.
O'Donnell JK, Halpin J, Mattson CL, Goldberger BA, Gladden RM. Deaths involving fentanyl, fentanyl analogs, and U-47700—10 states, July–December 2016.MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66:1197–202.

SOBREVIVIENTES (SV) DE CÁNCER

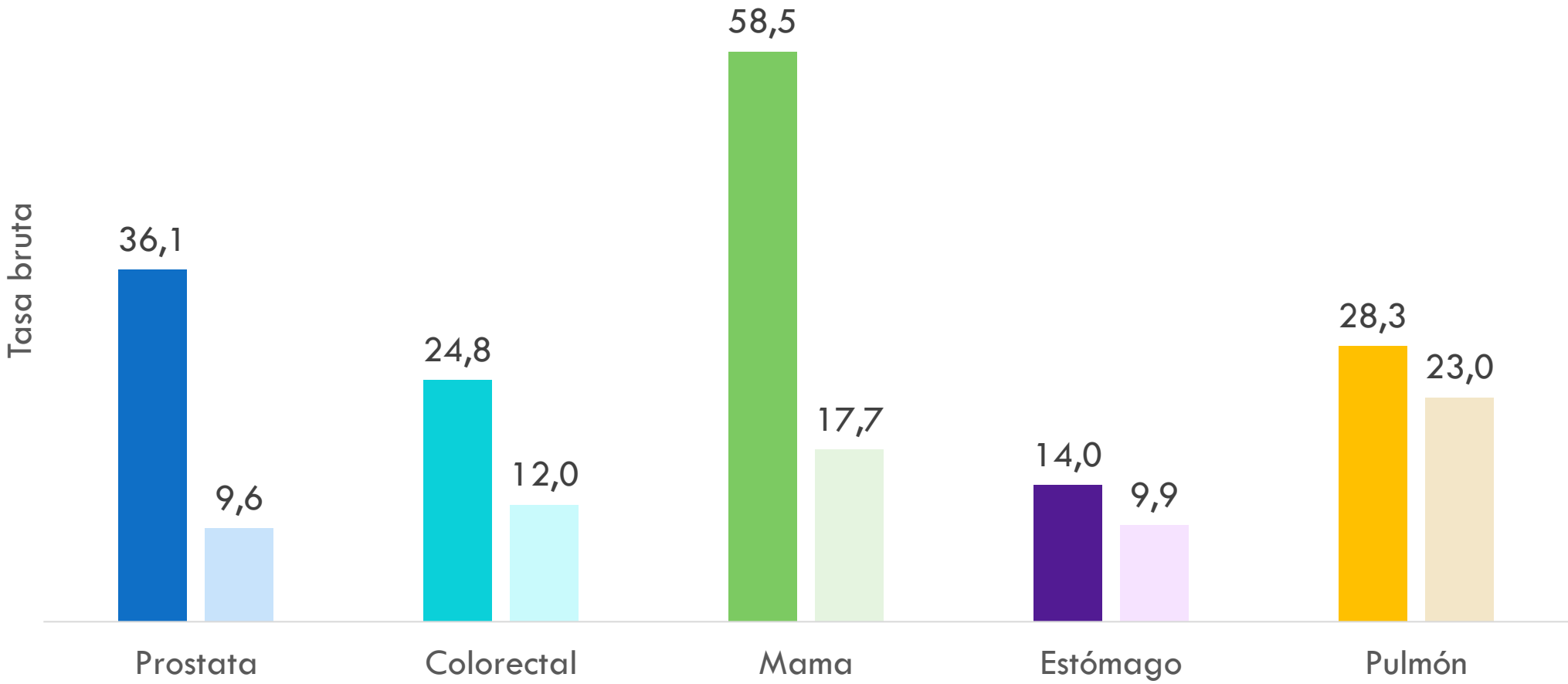


- Gracias al avance en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, el número de sobrevivientes ha aumentado considerablemente en los últimos años
- En EEUU, en 2022, de los sobrevivientes de cáncer:
  - **69**% ha vivido > 5 años
  - **47**% ha vivido > 10 años
  - **18**% ha vivido > 20 años
- Debido al gran % de pacientes que vive > 10 años, existe una preocupación global respecto al uso prolongado de opioides (efectos a largo plazo), así como el riesgo de mal uso, adicción y sobredosis en esta población

American Cancer Society. Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2022-2024. Atlanta: American Cancer Society; 2022.

INCIDENCIA VS MORTALIDAD EN CHILE, AMBOS SEXOS

Globocan 2020





SOBREVIDA EN CHILE

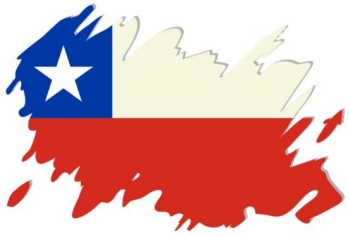
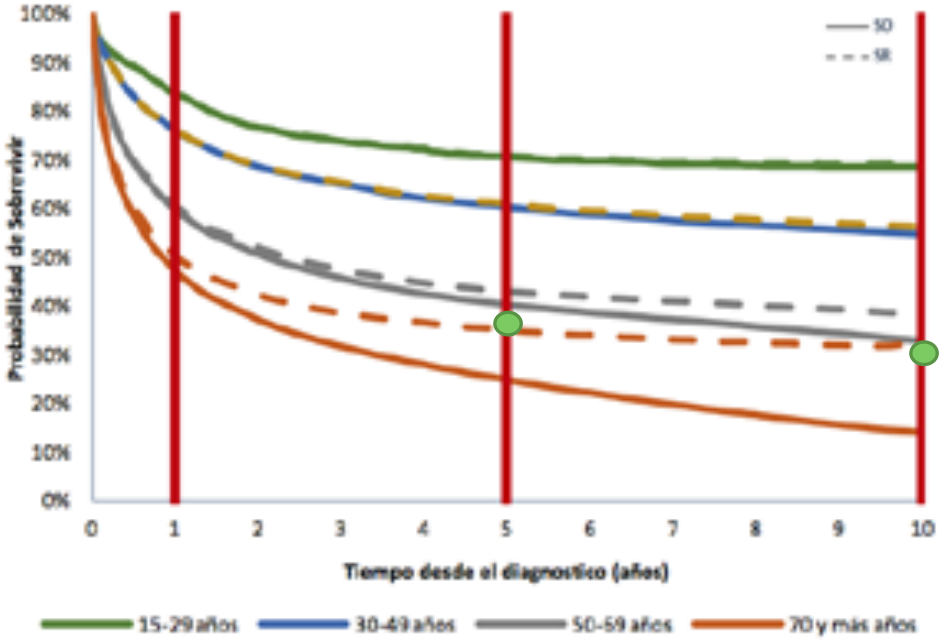
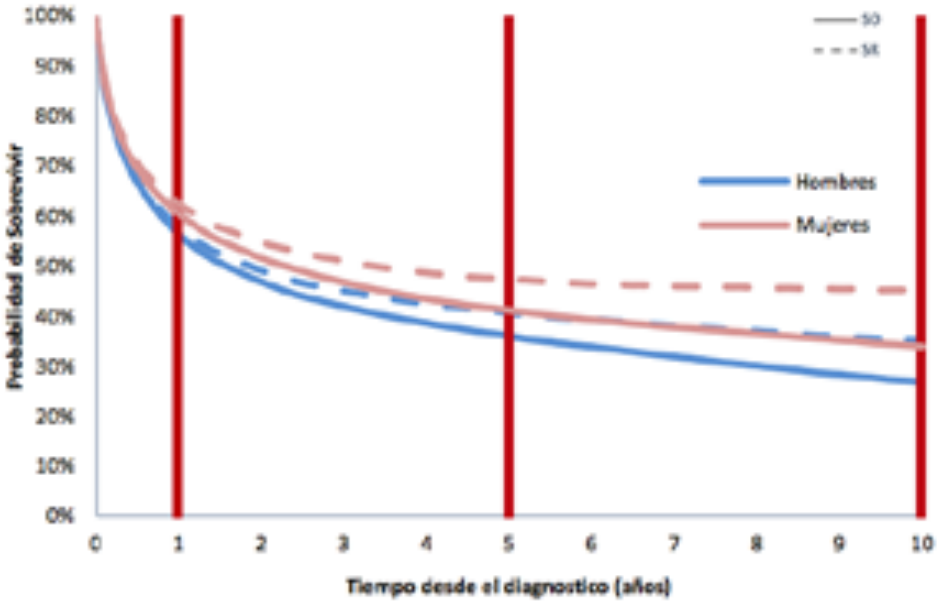


Figura 1. Supervivencia Observada (SO) y Relativa (SR) de Tumores malignos sin piel no melanoma (C00-C97, D45-D47, excluye C44) según sexo y grupo de edad en Chile. Periodo 1998 y 2012, con seguimiento hasta 2016.





Fuente: Elaboración propia con datos de RPC Chile, Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud de Chile

CASO CLÍNICO



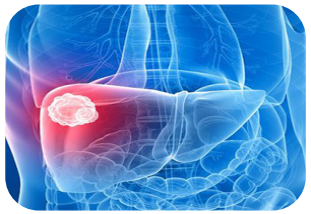
- Paciente con cáncer de colon, recibió 6 ciclos de QT en base a platinos que completó hace 3 meses
- Refiere dolor constante en sus pies, que empeora en la noche y al estar de pie. Lo describe como adormecimiento, hormigueo y a veces punzante, en ocasiones se irradia a la pierna
- Intensidad del dolor: 4/10
- Interferencia en su funcionalidad: leve
- Distress emocional que le causa el dolor: 3/10
- EF: Hipoestesia en ambos pies hasta el tobillo, ↓ discriminación de estímulos de agarre y frío
- Ha recibido Pregabalina 75mg c/12 hrs pero no nota mejoría

DOLOR CRÓNICO ASOCIADO A CÁNCER

- CIE-11: Dolor crónico (> 3 meses) 2° al tumor primario, metástasis o por el tratamiento recibido[1]
- Se ha reportado un prevalencia de dolor entre un 33 – 40% de los SV de cáncer[1]
  - 28% lo describe como moderado o severo
- En el largo plazo, se estima que un 10% de los SV de cáncer tienen dolor crónico severo que interfiere en su funcionalidad[2]

1. Bennett MI, Kaasa S, Barke A. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Pain. 2019 Jan;160(1):38-44.
2. Glare PA, Davies PS, Finlay E, Gulati A, Lemanne D, Moryl N, Oeffinger KC, Paice JA, Stubblefield MD, Syrjala KL. Pain in cancer survivors. J Clin Oncol. 2014 Jun 1;32(16):1739-47.

USO DE OPOIDES > 3 MESES





- Los opioides son eficaces en el manejo de dolor agudo, sin embargo, no se ha observado **mejoría clínicamente importante** a largo plazo en comparación con placebo[1]
- Aproximadamente el 80 % de las personas que usan opioides durante ≥3 meses experimentan efectos adversos[2]
- El uso crónico de opioides se asocia a nauseas, constipación, obnubilación mental, hipogonadismo, trastornos del sueño, hiperalgesia, tolerancia, mal uso y abuso de sustancias[3]

1. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448–2460.
2. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018;320(23):2448–2460.
3. Iare P, Aubrey K, Gulati A, Lee YC, Moryl N, Overton S. Pharmacologic Management of Persistent Pain in Cancer Survivors. Drugs. 2022 Feb;82(3):275-291.

TIPOS DE DOLOR ASOCIADO A CÁNCER

Dolor Nociceptivo	Prevalencia	Ejemplos
Dolor ME post-Qx o post RT	Variable	Raro dolor post RT Post-Qx: Mastectomía, Toracotomía
Dolor ME asociado a tto hormonal	50% con tto 28% finalizado tto	Tamoxifeno, Antiandrógenos, Inhibidores de Aromatasa, Inhibidores LH
Dolor ME x Inhibidores PD-1, PD-L1	22%	Nivolumab, Pembrolizumab
Dolor articular y fascia por GVHD	30%	
Dolor nociceptivo tumoral		Dolor óseo metastásico, dolor HD por mtt hepáticas, dolor retroesternal x tumor torácico

Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. Pain. 2019 Jan;160(1):38-44.
Glare P, Aubrey K, Gulati A, Lee YC, Moryl N, Overton S. Pharmacologic Management of Persistent Pain in Cancer Survivors. Drugs. 2022 Feb;82(3):275-291.

¿DEBEMOS DES-PRESCRIBIR OPIOIDES?





Riesgos vs Beneficios



Evidencia para des-prescribir



Intervenciones que facilitan la discontinuación

EVIDENCIA

- No está claro el papel del **tratamiento con opioides a largo plazo** (LTOT) en los sobrevivientes de cáncer
- No existe evidencia de beneficios y daños que se obtiene al reducir la dosis de LTOT en pacientes con dolor crónico asociado a cáncer (sólo dolor no oncológico)
- Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia a largo plazo en sobrevivientes de cáncer que reciben LTOT (estudios observacionales principalmente)

Fishbain DA. Does Opioid Tapering in Chronic Pain Patients Result in Improved Pain or Same Pain vs Increased Pain at Taper Completion? A Structured Evidence-Based Systematic Review. Pain Med. 2019;20.
Mackey K, Anderson J, Bourne D, et al. Benefits and Harms of Long-term Opioid Dose Reduction or Discontinuation in Patients with Chronic Pain: a Rapid Review. J Gen Intern Med. 2020;35:935-944.

EVIDENCIA

Clinical Note

Chronic Opioid Therapy in Cancer Survivors at a Specialty Oncology Pain Clinic: Opioid Dosing, Efficacy, and Safety During Five Years of Pain Management

Andréa LeVoir, PharmD, Mina Lee, PharmD, Dermot Fitzgibbon, MBBCh, Margaret Hsu, MBBCh, and Karen Posner, PhD



Conclusión:

En pacientes SV de cáncer con dolor crónico, el uso crónico de opioides fue seguro y sin aumentos significativos de la dosis basal ni evidencia de EA importantes.

Esta población se beneficia del uso de opioides cuando el objetivo se centra en mejorar funcionalidad

LeVoir A, Lee M, Fitzgibbon D, Hsu M, Posner K. Chronic Opioid Therapy in Cancer Survivors at a Specialty Oncology Pain Clinic: Opioid Dosing, Efficacy, and Safety During Five Years of Pain Management. J Pain Symptom Manage. 2021 May;61(5):1080-1087.

EVIDENCIA: BENEFICIOS DE DES-PRESCRIBIR

- Debido a [redacted] e des-prescr[redacted]ológicos con LTOT, se ex[redacted]le e[redacted]blac[redacted]ógico:
  - Con baja c[redacted]entes en que se[redacted]des presentaron mejoría o se mantuvieron los puntajes de dolor y funcionalidad
  - Cabe dest[redacted]ejoría en dolor[redacted]nciones multidiscipl[redacted]dyu[redacted]al tr[redacted]
- No se ha [redacted]pioides en [redacted] comparado el resto de la población usuaria de opioides

MEDD 99 – 177mg → Mejoría 19 – 47 %

MEDD 47 – 61mg → Mejoría 8 – 10 %

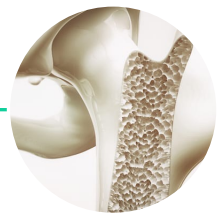
Jairam V, Yang DX, Verma V, Yu JB, Park HS. National Patterns in Prescription Opioid Use and Misuse Among Cancer Survivors in the United States. JAMA Netw Open. 2020;3(8):e2013605.
Mackey K, Anderson J, Bourne D, et al. Benefits and Harms of Long-term Opioid Dose Reduction or Discontinuation in Patients with Chronic Pain: a Rapid Review. J Gen Intern Med. 2020;35:935-944.

BENEFICIOS DE DES-PRESCRIBIR





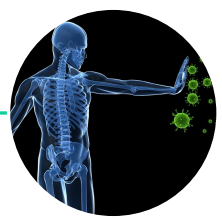
Hipogonadismo



Osteoporosis



Fatiga



Efectos en
S. Inmune

Jairam V, Yang DX, Verma V, Yu JB, Park HS. National Patterns in Prescription Opioid Use and Misuse Among Cancer Survivors in the United States. JAMA Netw Open. 2020
Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2016;34:3325-3345.

GPC: RECOMENDACIÓN POR CONSENSO

Se sugiere comenzar a des-prescribir opioides en pacientes con dolor asociado a cáncer si:

- No se ha observado mejoría clínica en función, QoL o dolor
- No ha habido progreso hacia alcanzar los objetivos terapeúticos acordados
- Si está experimentando EA serios o intolerables en el area física o psicosocial

Langford, A.V., Lin, C.C., Bero, L.. (2023), Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations. Med J Aust, 219: 80-89.

¿DEBEMOS DES-PRESCRIBIR OPIOIDES?





Riesgos vs Beneficios



Evidencia sobre cómo des-prescribir



Intervenciones que facilitan la discontinuación

GPC:

RECOMENDACIÓN A FAVOR, BAJA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Se recomienda disminuir gradualmente la dosis de opioides

La suspensión abrupta de opioides probablemente ↑ el riesgo de daño

- La discontinuación de opioides se asocia a > tasas de daños: suicidio, sobredosis y uso ilícito de drogas, "crisis de salud mental" que requieren atención médica:

$ Abrupta o disminución rápida de opioides

- Tasa incidencia ajustada de 1,28 para sobredosis y 1,74 para crisis de salud mental (discontinuación vs mantención)

Síntomas de abstinencia | ↑ dolor | ↓ función y QoL | Hospitalización y visitas a SU | Sobredosis accidental | Suicidio

- Existe evidencia que muestra que la ↓ involuntaria de opioides se asocia a ↑ daños

Craving, ansiedad, insomnio, dolor abdominal, vómitos, diarrea, diaforesis, midriasis, temblor y taquicardia

- Mientras más rápido se realiza la discontinuación de opioides, mayor riesgo de daño
- En personas con uso crónico de opioides con ≥120mg de MEDD, cada semana adicional a la interrupción se asoció con ↓ 7% del riesgo de una visita al SU u hospitalización relacionada con los opioides

Langford, A.V., Lin, C.C., Bero, L.. (2023), Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations. Med J Aust, 219: 80-89.
Agnoli A, Xing G, Tancredi DJ, Magnan E, Jerant A, Fenton JJ. Association of Dose Tapering With Overdose or Mental Health Crisis Among Patients Prescribed Long-term Opioids. JAMA. 2021 Aug 3;326(5):411-419
Darnall BD, Fields HL. Clinical and neuroscience evidence supports the critical importance of patient expectations and agency in opioid tapering. Pain. 2022 May 1;163(5):824-826.

GPC:

RECOMENDACIÓN A FAVOR, BAJA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Se recomienda disminuir gradualmente la dosis de opioides

La suspensión abrupta de opioides probablemente ↑ el riesgo de daño

- No existe evidencia suficiente para determinar qué velocidad de des-prescripción es más segura
- La evidencia existente sugiere que entre más lenta es la desprescripción, < riesgo de daños
- Algunas guías clínicas sugieren el siguiente esquema:

< 3 meses de opioides

- ↓ dosis 10 – 25% cada **1** semana
- Ej: MEDD 120mg → ↓ dosis 10% = 10 semanas

> 3 meses de opioides

- ↓ dosis 10 – 25% cada **4** semanas
- Ej: MEDD 120mg → ↓ dosis 10% = 40 semanas

GPC:

RECOMENDACIÓN A FAVOR, MUY BAJA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Se recomienda adaptar el plan de desprescripción basado en las características clínicas del paciente, los objetivos terapeúticos y preferencias

- Los estudios que han demostrado una mejoría en dolor, funcionalidad y QoL al desprescribir, realizaron una **desprescripción voluntaria**
- Se sugiere realizar un plan acordado entre el paciente y el médico y que incluya:
  1. % de reducción
  2. Velocidad de reducción
  3. Frecuencia de controles
  4. Fijar objetivos terapéuticos

Langford, A.V., Lin, C.C., Bero, L.. (2023), Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations. Med J Aust, 219: 80-89.

GPC:

RECOMENDACIÓN POR CONSENSO

Se sugiere monitoreo y controles regulares durante el proceso de desprescripción de opioides. Chequear constantemente si hay una respuesta inadecuada a los objetivos terapéuticos acordados en el plan de desprescripción

1. Se debe establecer y documentar un plan sobre cuándo y cómo se realizará el seguimiento
2. Se sugiere, como mínimo, controlar **mensualmente**
   - En ocasiones se recomienda controles más frecuentes, como al inicio y al final del proceso o cuando los resultados no son los esperados y/o el paciente presenta dificultades (sxs abstinencia, ideación suicida)
3. Se debería controlar parámetros que incluyan: funcionalidad, dolor, sueño, estado de ánimo, síntomas de abstinencia y dependencia.

Langford, A.V., Lin, C.C., Bero, L.. (2023), Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations. Med J Aust, 219: 80-89.

GPC:

RECOMENDACIÓN POR CONSENSO

Se sugiere monitoreo y controles regulares durante el proceso de desprescripción de opioides. Chequear constantemente si hay una respuesta inadecuada a los objetivos terapéuticos acordados en el plan

4. Si la desprescripción de opioides provoca síntomas de abstinencia significativos o una ↓ notoria en función, QoL o control de [...] estabilizar y reevaluar al paciente

5. Al reanudar la desprescripc[...] encia de reducción. Es posible que la desprescripción de opioi[...] y que sea necesario ↑ la dosis

6. En pacientes c/ dosis altas [...] icamente síntomas de salud mental (ej ideas suicidad) y uso ilíc[...] ría cuando corresponda



Langford, A.V., Lin, C.C., Bero, L.. (2023), Clinical practice guideline for deprescribing opioid analgesics: summary of recommendations. Med J Aust, 219: 80-89.

¿DEBEMOS DES-PRESCRIBIR OPIOIDES?





Riesgos vs Beneficios



Evidencia sobre cómo des-prescribir



Intervenciones que facilitan la discontinuación

INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

Fármaco	Tipo dolor	% de pacientes que $ o ↓ opioides
Canabinoides	Crónico No-Oncológico	0 – 44%
Buprenorfina	Crónico No-Oncológico	33 – 100%
Ketamina	Crónico No-Oncológico	18 – 27%
Clonidina y BZD para desintoxicación de opioides	Crónico No-Oncológico	91 – 100%
AINES y Paracetamol	Cáncer	No reportado

Frank JW, Lovejoy TI, Becker WC, et al. Patient Outcomes in Dose Reduction or Discontinuation of Long-Term Opioid Therapy: A Systematic Review. Ann Intern Med. 2017;167:181-191.

INTERVENCIÓN FÍSICA E INTERVENCIONAL

Tipo de terapia física	Tipo dolor	% de pacientes que $ o ↓ opioides
Acupuntura/Acupresión	Crónico No-Oncológico	66 – 86%
Terapia Física	Crónico No-Oncológico	No reportado

Tipo de terapia intervencional	Tipo dolor	% de pacientes que $ o ↓ opioides
Crioablación	Crónico No-Oncológico	40 – 97%
Estimulación médula espinal	Crónico No-Oncológico	26 – 34%

INTERVENCIÓN PSICOLÓGICA Y CONDUCTUAL

Tipo de intervención	Tipo dolor	% de pacientes que $ o ↓ opioides
Terapia cognitivo-conductual	Crónico No-Oncológico	6 – 55%
Mindfulness/Meditación	Crónico No-Oncológico	No reportado
Therapeutic interactive voice response (TIVR)	Crónico No-Oncológico	21%
Hipnosis	Crónico No-Oncológico	No reportado

INTERVENCIONES MIXTAS - COMBINADAS

Tipo de Intervención	Tipo dolor	% de pacientes que $ opioides
Programa Multidisciplinario de dolor	Crónico No-Oncológico	19 – 100%
Soporte multi-componente	Crónico No-Oncológico	45 – 72%

- Existe evidencia de muy baja calidad que muestra que **cualquier co-intervención** recibida logra > disminución de opioides vs ninguna intervención

Avery N, McNeilage AG, Stanaway F. Efficacy of interventions to reduce long term opioid treatment for chronic non-cancer pain: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022 Apr 4;377:e066375.

CONCLUSIONES

Las muertes por sobredosis de opioides siguen en ascenso

- 36% de las muertes por sobredosis fue en sujetos con opioides recetados por su médico

En EEUU, en 2022, el 47% de los pacientes c/ cáncer ha vivido > 10 años

- De ellos, un 33 – 40% vive con dolor crónico

Los opioides son eficaces en el manejo de dolor agudo, sin embargo, no se ha observado **mejoría clínicamente importante** a largo plazo

- No está claro el rol de LTOT en sobrevivientes de cáncer y está asociado a EA

CONCLUSIONES

Las GPC sugieren des-prescribir opioides en algunos casos

- Si no hay beneficios clinicos, si los EA > beneficios, si no se han alcanzado objetivos

Estudios sugieren que el dolor mejora o se mantiene igual al desprescribir

- La mejoría del dolor va a depender de la MEDD y la co-intervención recibida

La disminución de opioides DEBE ser de forma voluntaria, gradual y controlada

- Discontinuación abrupta: > tasa de suicidio, sobredosis y sxs severos de salud mental

CONCLUSIONES

Se sugiere acordar un plan consensuado de desprescripción de opioides

- Acordar % y velocidad de reducción, monitorear síntomas y tolerancia al menos 1 vez/mes

Considerar $ el plan de reducción si aparecen síntomas de abstinencia

- O se observa una ↓ notoria en función, QoL o control del dolor,

Si se tiene acceso, considerar acompañar el proceso con co-intervenciones

- Apoyo farmacológico y no farmacológico


thank you!