

Asociación de los niveles de consumo de opioides con el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas entre los pacientes que inician la terapia crónica con opioides: un estudio longitudinal

Association of levels of opioid use with pain and activity interference among patients initiating chronic opioid therapy: a longitudinal study

Publicado originalmente en Pain 2016;157(4):849-57

Judith A. Turner,¹ Susan M. Shortreed,^{2,3} Kathleen W. Saunders,² Linda LeResche,⁴ Michael Von Korff²
Traductor: Dr. Pablo Pino-Lozano

¹ Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Universidad de Washington, Seattle, WA, USA. ² Instituto de Investigación de Salud Grupal, Seattle, WA, USA. ³ Departamento de Bioestadística, Universidad de Washington, Seattle, WA, USA. ⁴ Departamento de Medicina Oral, Universidad de Washington, Seattle, WA, USA.

RESUMEN

Poco se sabe acerca del dolor y los resultados funcionales a largo plazo en los pacientes con dolor crónico no oncológico que inician la terapia crónica con opioides (TCO). En el estudio MASCOT (*Middle-Aged/Seniors Chronic Opioid Therapy*, Terapia crónica con opioides en pacientes mayores y de edad media), realizado con pacientes que fueron identificados mediante los registros electrónicos de la farmacia como iniciadores de la terapia crónica con opioides (TCO) para el alivio de dolor crónico no oncológico, se examinaron las relaciones entre el nivel de consumo de opioides (durante los 120 días anteriores a la evaluación del resultado) y los resultados sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas de los pacientes luego de 4 y 12 meses de seguimiento. Pacientes mayores de 45 años de edad (N = 1.477) completaron una entrevista inicial; 1.311 y 1.157 de ellos fueron evaluados a los 4 y 12 meses, respectivamente.

El consumo de opioides se clasificó sobre la base de las autoevaluaciones y registros electrónicos de la farmacia durante los 120 días previos a las valoraciones de los resultados al cuarto y duodécimo mes. Al controlar las características de los pacientes que predicen una TCO sostenida y los resultados sobre el dolor, se encontró que los pacientes que no habían empleado opioides o lo habían hecho de manera mínima, comparados con aquellos que habían usado opioides en dosis bajas y/o de manera intermitente y en dosis altas y/o de manera regular, tuvieron mejores resultados sobre la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas.

El nivel promedio ajustado de intensidad del dolor (intervalo de confianza de 95%), en una escala de 0 a 10 puntos, a los doce meses fue 4,91 (4,68-5,13) para el grupo de consumo mínimo/nulo y 5,71 (5,50-5,92) y 5,72 (5,51-5,93) para los grupos de consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente. Un patrón similar se observó para la intensidad del dolor a los cuatro meses y para la interferencia del dolor en las actividades cotidianas en ambos puntos de tiempo. Los mejores resultados en el grupo de consumo mínimo/nulo podrían reflejar la mejoría del dolor que conduce a la interrupción del opioide. La similitud en los resultados de los usuarios de opioides de manera regular y/o en dosis alta y de manera intermitente y/o en dosis baja sugiere que el consumo intermitente y/o en dosis bajas frente al consumo de dosis altas puede conferir una reducción del riesgo pero sin disminuir los beneficios.

Palabras clave: opioides; terapia crónica con opioides; dosis; dolor crónico; resultados; interferencia del dolor en las actividades cotidianas

ABSTRACT

Little is known about long-term pain and function outcomes among patients with chronic noncancer pain initiating chronic opioid therapy (COT). In the Middle-Aged/Seniors Chronic Opioid Therapy study of patients identified through electronic pharmacy records as initiating COT for chronic noncancer pain, we examined the relationships between level of opioid use (over the 120 days before outcome assessment) and pain and activity interference outcomes at 4- and 12-month follow-ups. Patients aged 45 years (N 1.477) completed a baseline interview; 1,311 and 1,157 of these comprised the 4- and 12-month analysis samples, respectively. Opioid use was classified based on self-report and electronic pharmacy records for the 120 days before the 4- and 12-month outcome assessments. Controlling for patient characteristics that predict sustained COT and pain outcomes, patients who had used opioids minimally or not at all, compared with those with intermittent/lower-dose and regular/higher-dose opioid use, had better pain intensity and activity interference outcomes. Adjusted mean (95% confidence interval) pain intensity (0-10 scale) at 12 months was 4.91 (4.68-5.13) for the minimal/no use group and 5.71 (5.50-5.92) and 5.72 (5.51-5.93) for the intermittent/lower-dose and regular/higher-dose groups, respectively. A similar pattern was observed for pain intensity at 4 months and for activity interference at both time points. Better outcomes in the minimal/no use group could reflect pain improvement leading to opioid discontinuation. The similarity in outcomes of regular/higher-dose and intermittent/lower-dose opioid users suggests that intermittent and/or lower-dose use vs higher-dose use may confer risk reduction without reducing benefits.

Keywords: opioid, chronic opioid therapy, dose, chronic pain, outcomes, activity interference

1. INTRODUCCIÓN

El consumo de medicamentos opioides prescritos ha aumentado significativamente en los Estados Unidos de Norteamérica, en donde la tasa de incremento del consumo a largo plazo es mayor que la del consumo inicial.³ Aproximadamente el 3% de los adultos estadounidenses usan opioides de manera regular.^{16,26,27} Casi la mitad de los usuarios regulares de opioides informan haber tomado opioides durante dos años o más¹⁶ y un estudio encontró que menos de la mitad de los pacientes en terapia crónica con opioides (TCO) había suspendido el consumo de opioides durante un período de seguimiento de dos años aproximadamente.²⁰

A pesar del uso generalizado de la TCO para el dolor crónico de origen no neoplásico, aún no se han investigado sus efectos a largo plazo sobre el dolor y los resultados funcionales, y si estos resultados difieren según la frecuencia de consumo o la dosis de opioides.^{6,8} Los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) que evalúan los beneficios y riesgos de los opioides no se extendieron más allá de unos cuantos meses y excluyeron a los pacientes con comorbilidades de salud mental y abuso de sustancias.^{2,6,8,19}

En la práctica clínica, estos son los pacientes más propensos a recibir TCO y tener problemas de mal uso y abuso, factores de riesgo para la sobredosis y malos resultados clínicos.^{4,11,25} Los estudios epidemiológicos han encontrado que la mayoría de los pacientes en TCO reportan alta intensidad de dolor y discapacidad.^{12,13} La eficacia del analgésico opioide no podrá mantenerse si se usa a largo plazo.² Sin embargo, los pacientes pueden seguir usando los opioides en ausencia de alivio significativo del dolor para evitar los síntomas de abstinencia o el empeoramiento esperado del dolor con la reducción de la dosis. La TCO puede contribuir a la obtención de pobres resultados; por ejemplo, la exposición a opioides puede dar lugar a hiperalgesia inducida por opioides.^{1,9}

En ausencia de ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen la TCO en pacientes con dolor crónico, un estudio observacional que compare los resultados en pacientes que continúan frente a quienes interrumpen la TCO, realizando los ajustes correspondientes a las características del paciente que pudieran predecir una TCO sostenida y los resultados sobre el dolor, podría ser la mejor manera de comprender la asociación de la TCO con el dolor y los resultados funcionales. En el presente estudio, denominado MAS-COT (Middle-Aged/Seniors Chronic Opioid Therapy, Terapia crónica con opioides en pacientes mayores y de edad media), se tomó como muestra a una gran cantidad de adultos mayores y de mediana edad, identificados en los registros médicos como iniciadores de

un nuevo periodo de TCO para aliviar el dolor crónico de origen no neoplásico, y se investigó el consumo de los opioides y los resultados de la TCO sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas durante el año siguiente.

El objetivo del presente estudio fue examinar si, entre los pacientes que inician la TCO, los efectos sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas diferían según el nivel de consumo de opioides previo a la evaluación de los resultados. La hipótesis fue que habría una diferencia global en los resultados sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas al emplear grupos de pacientes clasificados por categorías según su nivel de consumo previo de opioides, pero no se tenía hipótesis alguna sobre la dirección de las diferencias.

Para estimar las asociaciones de corto y largo plazo del consumo de opioides con los resultados, así como la consistencia de estas asociaciones en el tiempo, se evaluaron los resultados a los cuatro y doce meses. Para proporcionar el contexto para la comprensión de los resultados del estudio, también se examinaron, entre los pacientes que interrumpieron el consumo de opioides, sus razones para detenerlo.

2. METODOLOGÍA

2.1. Participantes del estudio, escenario y procedimientos

Los participantes del estudio eran miembros de Salud Grupal (Group Health), un gran sistema de salud sin fines de lucro en el estado de Washington. Este estudio fue aprobado por la Junta de revisión institucional de Salud Grupal y todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado. Los participantes fueron incorporados al estudio entre el 1 de noviembre de 2010 y el 5 de marzo de 2013. Los participantes potenciales del estudio fueron identificados mediante los registros electrónicos de la farmacia de Salud Grupal. Se identificó a los pacientes de Salud Grupal de 45 años o más que parecían haber iniciado recientemente la terapia con opioides y que estaban en transición hacia el consumo a largo plazo.

Se puso en práctica esto al identificar a los pacientes a quienes en los últimos cuatro meses se les había proporcionado una receta de opioides controlados (sujetos a fiscalización sanitaria) y posteriormente se les había entregado por lo menos dos recetas más de opioides y que tenían un suministro de opioides para no menos de 60 días, prescritos durante ese período de cuatro meses. Era necesario que esta prescripción fiscalizada se haya dado después de un período de tres meses como mínimo durante los cuales al paciente no

se le haya dado alguna otra receta más de opioides. Esta definición operacional fue seleccionada debido a los análisis preliminares, realizados antes de incorporar a los participantes en el estudio, que indicaron que aproximadamente la mitad de los pacientes que cumplían estos criterios continuarían usando opioides un año después.

Para garantizar que se completen los datos administrativos, fueron excluidos los pacientes que no acudieron de manera continua a Salud Grupal durante el año anterior. También fueron excluidos los pacientes con dos o más consultas para el diagnóstico de cáncer (aparte del cáncer de piel no melanoma) durante el año previo o que fueron hospitalizados o recibieron cuidados de enfermería en su domicilio.

Luego de verificar que los pacientes cumplían los criterios iniciales de inclusión para el estudio, a cada uno se le envió una carta explicativa sobre el estudio, seguida de una llamada telefónica, para seleccionar a los pacientes e inscribir a los que seguían siendo elegibles y estaban interesados. La participación en el estudio requirió el consentimiento de los pacientes para el uso de la información de los registros médicos electrónicos.

Durante la selección telefónica, se excluyó a los pacientes que dijeron que no habían tomado analgésicos prescritos durante al menos siete días en las dos semanas anteriores, así como a aquellos que no sabían hablar inglés, que no podían participar en una entrevista telefónica o que planeaban retirarse de Salud Grupal en el próximo año. También se excluyó a los pacientes que dijeron durante la entrevista inicial que ya no consumían opioides.

Personal entrenado condujo las encuestas telefónicas asistidas por computadora con los participantes del estudio, al inicio y luego a los cuatro y doce meses después. A los encuestadores se les pagó US\$ 25 por la evaluación inicial y US\$ 15 por cada evaluación de seguimiento.

2.2. Medidas

2.2.1. Variable independiente: consumo de opioides

Los registros electrónicos de la farmacia captan con precisión la información sobre la medicación dispensada, pero no plasman el detalle de cómo los pacientes toman la medicación realmente. Por lo tanto, se definió la exposición a los opioides utilizando una clasificación categórica que combinaba la información de los registros de la farmacia de los medicamentos opioides dispensados y la de las evaluaciones realizadas por los mismos pacientes sobre el consumo reciente de opioides.

Es mejor definir de manera categórica el consumo de opioides en vez de estar reduciendo continuamen-

te el riesgo de conclusiones engañosas a partir de la ponderación desproporcionada, debido al pequeño número de valores atípicos de las dosis muy altas en los análisis que examinan las asociaciones entre el consumo de opioides y los resultados.

Al utilizar la información de los registros electrónicos de la farmacia de Salud Grupal, se identificó la prescripción de los medicamentos opioides recetados (incluyendo la información sobre la cantidad y potencia del fármaco dispensado, el suministro de los días y la fecha de llenado de la receta) en los períodos de 120 días previos a las entrevistas del cuarto y duodécimo mes.

Se calculó la dosis equivalente de morfina (DEM) media por día³² a lo largo de los 120 días anteriores a cada fecha de entrevista. Se clasificó a los participantes del estudio por separado, a los cuatro y doce meses, en tres grupos de consumo de opioides, basados en la información tanto de las autoevaluaciones sobre el consumo de opioides en los últimos 28 días así como de las dosis de opioides en los 120 días previos, calculadas a partir de la información de los registros electrónicos de la farmacia.

Antes de realizar el análisis estadístico para abordar los objetivos e hipótesis del estudio, se seleccionaron las siguientes definiciones operacionales, basadas en la relevancia clínica y la necesidad de un número suficiente de pacientes en cada grupo para obtener conclusiones confiables:

2.2.1.1. Consumo mínimo/nulo. DEM media < 5 mg por día, en los 120 días anteriores, o que el mismo paciente haya informado que consumió opioides menos de dos veces por semana (incluyendo el consumo nulo) durante los 28 días previos.

2.2.1.2. Consumo-intermitente/dosis-baja. DEM media de 5 a < 15 mg diarios en los 120 días anteriores y consumo autoevaluado de opioides de al menos dos veces por semana en los 28 días previos.

2.2.1.3. Consumo-regular/dosis-alta. DEM media \geq 15 mg por día en los 120 días previos y consumo autoevaluado de opioides de al menos dos veces por semana en los 28 días previos.

2.2.2. Medidas de resultado. Nuestros resultados coprimarios fueron la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas. Nuestro punto final primario fue la evaluación a los doce meses.

La intensidad del dolor se cuantifica empleando la Escala de gradación del dolor crónico,^{30,31} con valores entre 0 y 10 puntos (0 = "sin dolor" y 10 = "dolor tan malo como podría ser") para el dolor en este momento, el peor dolor en el último mes y el dolor promedio en

el mes pasado. Se ha demostrado que esta escala es válida, confiable y sensible al cambio.^{10,15,29-31}

La interferencia del dolor en las actividades cotidianas fue medida con la ayuda de la Escala de gradación del dolor crónico: «en el último mes, ¿cuánto ha afectado el dolor a sus actividades diarias, usando una escala de 0 a 10 donde 0 es “sin interferencia” y 10 es “incapaz de llevar a cabo cualquier actividad”?».³⁰

2.2.3. Covariables. Para estimar la asociación del consumo previo de opioides con los resultados sobre el dolor, siguiendo los métodos recomendados para la selección de covariables,²⁴ se controlaron los potenciales factores de confusión identificados en investigaciones previas como predictivos de los resultados del estudio (dolor y su interferencia en las actividades cotidianas)^{7,14,22,28} y del consumo a largo plazo de opioides recetados.^{5,23}

Todas las covariables clave fueron cuantificadas empleando la información de las autoevaluaciones obtenidas durante las entrevistas telefónicas, excepto los datos sobre edad y sexo, que se obtuvieron de la base de datos electrónicos de Salud Grupal.

Las covariables autoevaluadas fueron valoradas tanto al inicio (línea basal) como al cuatro mes, excepto para el estado de discapacidad (valoración basal solamente). Las covariables clave fueron las siguientes: edad, sexo, estado de discapacidad (categorizado para este análisis como: discapacidad permanente o temporal o incapacidad para trabajar debido al dolor o salud en contraposición a: trabajando, en la escuela, jubilado, desempleado o ama de casa), número de días con dolor en los últimos seis meses, puntaje en la Escala de trastorno de ansiedad generalizada-2 (GAD-2, Generalized Anxiety Disorder-2, una medida de ansiedad de dos secciones; rango de puntuación: de 0 a 6 puntos; puntajes más altos indican mayor ansiedad),¹⁷ puntaje en el Cuestionario 8 de salud del paciente (PHQ-8, Patient Health Questionnaire-8, una medida de ocho secciones de la gravedad de los síntomas depresivos; rango de puntuación: de 0 a 24 puntos; puntajes más altos indican mayor gravedad de los síntomas depresivos)¹⁸ y una puntuación resumida que refleja la molestia por el dolor generalizado.

Esta puntuación fue la suma de las puntuaciones de los pacientes de cuánto les había molestado (nada en absoluto [0], un poco [1] o mucho [2]) el dolor en cada uno de los siete sitios diferentes del cuerpo (estómago; espalda; brazos, piernas o articulaciones; cabeza; pecho; cuello y «dolor generalizado, dolor en la mayor parte del cuerpo o fibromialgia») durante las últimas cuatro semanas. La puntuación total podría oscilar entre 0 y 14, en donde las puntuaciones más altas indican mayor molestia por el dolor generalizado.

En investigaciones anteriores encontramos una versión ligeramente más larga de esta medida (10 sitios corporales) que se asoció significativa y positivamente con el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas cuatro meses más tarde.²⁸

Se tomó la decisión a priori de realizar un análisis de sensibilidad para examinar los efectos de otras covariables (no clave) al inicio (línea basal): nivel de instrucción, raza/etnia (clasificada como blanca no hispana u otro), si fuma actualmente (fumador actual u otro) e índice de masa corporal (IMC). El IMC se obtuvo de los registros electrónicos de Salud Grupal de las visitas a la oficina.

2.2.3.1. Usuarios iniciadores de opioides confirmados. Se utilizó la información de los registros electrónicos de la farmacia para identificar a los pacientes que iniciaron un nuevo período de consumo de opioides (es decir, a los participantes del estudio que tuvieron una brecha de tres meses o más entre la fecha de llenado de una receta de opioides fiscalizados y las fechas de llenado de las anteriores prescripciones de opioides). Sin embargo, debido a que es difícil identificar de manera definitiva a los pacientes que inician la TCO utilizando solo la información de los registros electrónicos de la farmacia, también empleamos la información procedente de las entrevistas y de la farmacia para distinguir a los usuarios iniciadores de TCO confirmados de los usuarios continuadores de TCO. Muchos participantes informaron sobre su consumo de opioides antes de la fecha que figuraba en su receta de opioides fiscalizados.

Se definió como usuarios iniciadores de TCO aquellos pacientes: 1) a quienes no se les llenó una receta de opioides fiscalizados con una fecha de caducidad (basada en el suministro para los días indicados) dentro de los 30 días posteriores a la fecha de llenado de dicha prescripción y 2) pacientes que informaron en la entrevista inicial que su actual consumo de opioides empezó: a) hace menos de 6 meses o b) hace más de 6 meses, pero con un período de al menos un mes en los últimos 6 meses sin consumo de opioides, después del cual se reinició su consumo. Se definió a todos los pacientes que no cumplieron con estos criterios como usuarios continuadores de opioides.

2.2.4. Razones para detener el consumo de medicamentos opioides. A los cuatro y doce meses, se preguntó a los participantes que informaron no haber consumido opioides en las últimas dos semanas si ya habían dejado de consumirlos. A los participantes que respondieron afirmativamente se les preguntó si las siguientes razones fueron muy, algo o no importantes para decidir detenerse: «El medicamento no fue muy eficaz para aliviar su dolor». «La medicina le hizo sentir

mal físicamente; por ejemplo, le producía estreñimiento, somnolencia, náuseas o comezón». «La medicina le hizo sentir mal emocionalmente; por ejemplo, usted se sentía triste, deprimido, irritable, malhumorado o ansioso». «La medicina causó problemas con la concentración, el estado de alerta o la memoria». «Usted se sentía como si estuviera teniendo dificultades para controlar la cantidad de analgésicos que toma». «Usted se preocupó porque podría volverse dependiente o adicto a la medicina». «Su proveedor de atención médica había expresado su preocupación por el consumo de la medicina». «Su familia, amigos u otra persona habían expresado su preocupación por el consumo de la medicina». «Su dolor había mejorado».

A los doce meses, a los pacientes también se les preguntó si la siguiente fue una razón importante para detenerse: “Usted prefiere manejar el dolor sin usar medicamentos fuertes para el dolor”.

2.3. Análisis estadístico

La muestra para el análisis a los cuatro meses estuvo constituida por todos los participantes del estudio de quienes se tenía información completa sobre los resultados al inicio y a los cuatro meses, las covariables clave evaluadas al inicio del estudio y el consumo de opioides en los 120 días precedentes a la evaluación de los resultados del cuarto mes. La muestra para el análisis a los doce meses se identificó utilizando el mismo criterio, con el requisito adicional de que se tuviese información de los individuos sobre las covariables clave registradas a los cuatro meses, así como datos sobre el consumo de opioides en los 120 días previos a la evaluación del duodécimo mes y sobre los resultados a los doce meses.

En los análisis de regresión descriptos a continuación, se utilizó la ponderación de probabilidad inversa para la evaluación y corrección del sesgo de ausencia y selección en la cuantificación de las covariables, que podría resultar de este análisis de caso completo.^{19,25} Primero utilizamos estadísticos descriptivos para resumir las características de los pacientes al inicio del estudio, según su nivel de consumo de opioides en el período de 120 días previos a la evaluación del cuarto mes, como así también las características del paciente al inicio y a los cuatro meses, según su nivel de consumo de opioides en el período de 120 días anteriores a la entrevista del duodécimo mes.

A continuación, se realizaron análisis de regresión lineal para examinar las diferencias en los resultados sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas al cuarto y duodécimo mes, entre los grupos clasificados según los niveles de consumo de opioides en los 120 días precedentes. Se hicieron ajustes para edad, sexo,

estado de discapacidad (discapacidad permanente/temporal o no) y condición de iniciador de opioide confirmado (sí, no) en todos los modelos de regresión. También se ajustaron los valores basales de las covariables clave (número de días con dolor en los últimos seis meses, dolor generalizado, GAD-2 y PHQ-8) en los análisis que analizaron los resultados a los cuatro meses; asimismo, los valores basales y del cuarto mes de estas covariables en los análisis de los resultados en el duodécimo mes.

Los valores basales de ambas variables de los resultados (dolor e interferencia) también fueron ingresados como covariables en los modelos que precedían los resultados a los cuatro meses. Los valores basales y a los cuatro meses de ambas variables de los resultados fueron ingresados como covariables en los modelos que precedían los resultados a los doce meses. Se realizaron análisis de sensibilidad considerando covariables adicionales (educación, raza/etnia, estado de tabaquismo e IMC) para examinar si las estimaciones de los coeficientes cambiaron (lo que sugeriría sesgo en el modelo primario).

Se utilizó la prueba de Wald³³ para determinar si hubo una diferencia estadísticamente significativa en los resultados entre las categorías de consumo de opioides de los pacientes. Se estimaron las diferencias de promedios ajustados y los promedios ajustados de los resultados de los análisis de regresión y calculamos los intervalos de confianza de 95% (IC) para evaluar la magnitud de los efectos observados.

3. RESULTADOS

3.1. Muestras de los análisis al inicio del estudio, a los cuatro y a los doce meses

La Figura 1 muestra el flujo del estudio. De los 3.172 pacientes de Salud Grupal a quienes se les envió cartas de invitación para participar en el estudio MASCOT, 2808 (89%) fueron contactados para la selección de elegibilidad, de los cuales, 2.125 pacientes fueron elegibles para el estudio. De estos 2.125 pacientes, 1.477 (70% de los elegibles) se inscribieron y completaron la entrevista inicial. De los 1.477 participantes de MASCOT, 1.363 (92%) completaron la entrevista a los cuatro meses y 1.297 (88%) completaron la entrevista a los doce meses.

De la cohorte completa de MASCOT, para los análisis de los resultados a los cuatro meses, fueron excluidos 41 individuos con información faltante sobre una o más covariables clave basales, otros 122 con información perdida sobre el consumo de opioides a los cuatro meses y otros tres con datos incompletos de los resultados al cuarto mes; los restantes 1.311 pacientes conformaron la muestra de análisis a los cuatro meses. Para el análisis de los resultados a los doce meses, se

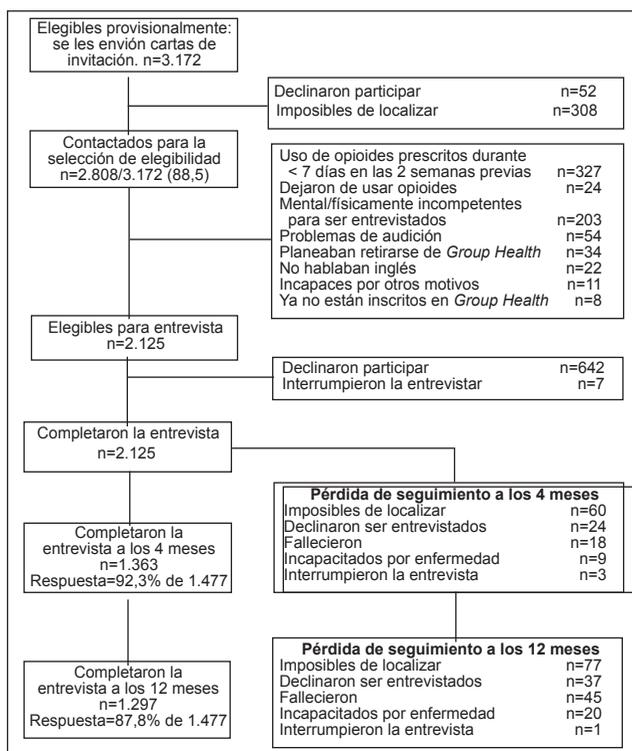


Figura 1. Proceso de reclutamiento y participación en la cohorte del estudio MASCOT (Middle-Aged Seniors Chronic Opioid Therapy -Terapia crónica con opioides en pacientes mayores y de edad media)

consideró a los individuos que estaban en la muestra analítica de resultados a los cuatro meses, excluyendo a 8 individuos de esta cohorte con información faltante sobre una o más covariables clave a los cuatro meses,

92 pacientes con información ausente sobre el consumo de opioides a los doce meses y una persona adicional con datos incompletos de los resultados a los doce meses; los restantes 1.157 individuos conformaron la muestra de análisis.

3.2. Características de la muestra al inicio del estudio y consumo de opioides a los cuatro y doce meses

Examinando las categorías de consumo de opioides en el período de 120 días previos a la evaluación del cuarto mes, de los 1.311 pacientes en la muestra analítica, el más numeroso fue el grupo de consumo mínimo/nulo (37%), seguido del grupo de consumo-regular/dosis-alta (33%) y de consumo-intermitente/dosis-baja (30%). En los 120 días anteriores a la entrevista del cuarto mes, la mediana de la dosis equivalente de morfina (DEM) por día [rango intercuartílico, RIQ] fue 3,4 [1,5-5,6], 9,4 [7,1-11,9] y 28,6 [19,2-45,4] mg en los grupos de consumo mínimo/nulo, consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente.

En el mismo período, la DEM media [desviación estándar, DE] diaria fue 5,7 [7,6], 9,6 [2,9] y 41,0 [37,4] mg en los grupos de consumo mínimo/nulo, consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente. Hubo un rango amplio de dosis en el grupo de consumo-regular/dosis-alta [DEM: 15-300,6 mg/día]. La mediana [RIQ] de los días autoevaluados de consumo de opioides en las dos semanas anteriores a la evaluación del cuarto mes fue 0 [0-5], 14 [10-14] y 14 [14-14] en los grupos de consumo mínimo/nulo, consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente.

Tabla 1. Características de la muestra basal según el nivel de consumo de opioides en los 120 días precedentes a la evaluación del cuarto mes (N = 1311)

Características basales	Consumo de opioides en los 120 días previos a la evaluación del mes 4			P*
	Consumo mínimo/nulo n = 486 (37,1%)	Consumo-intermitente/dosis-baja n = 397 (30,3%)	Consumo-regular/dosis-alta n = 428 (32,7%)	
Edad, años, media [DE]	64,4 [11,1]	65,6 [11,1]	63,5 [10,4]	0,02
Mujeres, %	63,4	68,0	59,6	0,04
Etnia blanca no hispánica, %	85,9	85,2	85,2	0,94
Con discapacidad, %	9,5	13,1	19,4	< 0,0001
Nivel de instrucción, %				0,03
Escuela secundaria o menor	22,0	28,2	26,6	
Alguna educación superior	42,2	45,3	42,3	
Universidad o mayor	35,8	26,5	31,1	
IMC, media [DE]	32,2 [8,6]	32,8 [8,7]	31,2 [8,0]	0,02
Fumador actual, %	13,2	10,3	15,7	0,08
Iniciador de opioide confirmado, %	72,2	51,4	56,5	< 0,0001
Número de días sin dolor, en los últimos 6 meses, media [DE]	132,0 [56,9]	148,7 [51,1]	149,3 [51,6]	< 0,0001
Molestia por el dolor generalizado† (0-14), media [DE]	5,7 [2,6]	6,2 [2,7]	6,1 [2,7]	0,008
PHQ-8 (0-24), media [DE]	7,0 [5,2]	7,3 [5,8]	7,8 [5,8]	0,09
GAD-2 (0-6), media [DE]	1,5 [1,7]	1,6 [1,8]	1,8 [1,9]	0,04

* El valor de P resulta del análisis de la varianza para las variables continuas, la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas.

† Suma de las puntuaciones de los pacientes de la molestia producida por el dolor en 7 sitios diferentes del cuerpo (estómago; espalda; brazos, piernas o articulaciones; cabeza; pecho; cuello y «dolor generalizado, dolor en la mayor parte del cuerpo o fibromialgia») durante las últimas 4 semanas.

DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; GAD-2, Escala de trastorno de ansiedad generalizada-2 (Generalized Anxiety Disorder-2); PHQ-8, Cuestionario de salud del paciente-8 (Patient Health Questionnaire-8).

La Tabla 1 muestra las características basales de la muestra analítica distribuida según el nivel de consumo de opioides en los 120 días previos a la entrevista del cuarto mes. Los pacientes con un consumo mínimo o nulo de opioides antes de la evaluación del cuarto mes, en comparación con los usuarios de opioides de manera-intermitente/dosis-baja y de manera-regular/dosis-alta, tenían un nivel de instrucción más alto y tenían mayor probabilidad de ser confirmados como iniciadores de opioides al principio del estudio (Tabla 1). Parecían tener un pronóstico más favorable al inicio del estudio (es decir, puntuaciones más bajas en el nivel de intensidad de dolor generalizado, menor proporción con discapacidad laboral y menos días con dolor en los 6 meses anteriores).

En los 120 días anteriores a la entrevista del duodécimo mes, la mediana de la DEM [RIQ] diaria fue 0 [0-2,5], 9,3 [7,2-11,7] y 27,3 [19,7-51,8] mg en los grupos

de consumo mínimo/nulo, consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente. En el mismo período, la DEM media [DE] diaria fue 1,8 [4,2], 9,5 [2,9] y 43,4 [42,0] mg en los grupos de consumo mínimo/nulo, consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente. Semejante a lo que se observó a los cuatro meses, también hubo un rango amplio de dosis en el grupo de consumo-regular/dosis-alta [DEM: 15-299 mg/día].

La mediana [RIQ] de los días autoevaluados de consumo de opioides en las dos semanas precedentes a la evaluación del duodécimo mes fue 0 [0-3], 14 [10-14] y 14 [14-14] en los grupos de consumo mínimo/nulo, consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente.

La Tabla 2 muestra las características de la muestra al inicio y a los cuatro meses según el consumo de opioides en los 120 días previos a la entrevista

Tabla 2. Características al inicio y a los 4 meses del nivel de uso de opioides 120 días antes de la evaluación de los 12 meses (N = 1157).

Características	Consumo de opioides en los 120 días previos a la evaluación del mes 12			P*
	Consumo mínimo/nulo n = 573 (49,5%)	Consumo-intermitente/dosis-baja n = 397 (30,3%)	Consumo-regular/dosis-alta n = 428 (32,7%)	
Características basales				
Edad, años, media [DE]	64,4 [10,6]	66,0 [11,2]	63,7 [10,0]	0,03
Mujeres, %	63,0	66,6	64,7	0,59
Etnia blanca no hispánica, %	84,6	85,1	88,4	0,29
Con discapacidad, %	11,7	8,8	19,3	0,0003
Nivel de instrucción, %				0,008
Escuela secundaria o menor	20,9	26,8	30,7	
Alguna educación superior	42,9	44,4	41,7	
Universidad o mayor	36,1	28,9	27,7	
IMC, media [DE]	32,1 [8,4]	31,9 [8,5]	32,6 [8,7]	0,55
Fumador actual, %	11,7	10,2	15,7	0,11
Iniciador de opioide confirmado, %	73,8	46,5	51,7	< 0,0001
Número de días sin dolor, en los últimos 6 meses, media [DE]	136,0 [56,1]	151,3 [47,8]	150,2 [50,8]	< 0,0001
Dolor generalizado (0-14), media [DE]	5,6 [2,5]	6,1 [2,7]	6,3 [2,6]	0,0003
PHQ-8 (0-24), media [DE]	7,2 [5,6]	6,9 [5,3]	8,0 [5,7]	0,046
GAD-2 (0-6), media [DE]	1,5 [1,7]	1,6 [1,8]	1,8 [1,8]	0,08
Características a los 4 meses				
Número de días sin dolor, en los últimos 6 meses, media [DE]	123,2 [63,6]	145,3 [54,9]	150,1 [54,9]	< 0,0001
Molestia por el dolor generalizado† (0-14), media [DE]	5,1 [2,7]	5,9 [2,7]	6,3 [2,7]	0,0001
PHQ-8 (0-24), media [DE]	5,4 [5,0]	5,9 [4,9]	6,9 [5,6]	0,0002
GAD-2 (0-6), media [DE]	1,2 [1,6]	1,4 [1,8]	1,6 [1,8]	0,005
Consumo de opioides en los 120 días previos a la entrevista de los 4 meses, n (%)				
Consumo mínimo/nulo	378 (66,0)	42 (14,8)	13 (4,3)	
Consumo-intermitente/dosis-baja	117 (20,4)	186 (65,5)	57 (19,0)	
Consumo-regular/dosis-alta	78 (13,6)	56 (19,7)	230 (76,7)	

* El valor de P resulta del análisis de la varianza para las variables continuas, la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas.

† Suma de las puntuaciones de los pacientes de la molestia producida por el dolor en 7 sitios diferentes del cuerpo (estómago; espalda; brazos, piernas o articulaciones; cabeza; pecho; cuello y «dolor generalizado, dolor en la mayor parte del cuerpo o fibromialgia») durante las últimas 4 semanas.

‡ Datos presentados con fines descriptivos; no se realizó ninguna comparación estadística.

DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; GAD-2, Escala de trastorno de ansiedad generalizada-2 (Generalized Anxiety Disorder-2); PHQ-8, Cuestionario de salud del paciente-8 (Patient Health Questionnaire-8).

del duodécimo mes. Del cuarto al duodécimo mes, la proporción de participantes en el estudio con consumo nulo o mínimo de opioides aumentó sustancialmente (de 37 a 50%), mientras que las proporciones en los grupos de consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta disminuyeron (de 30 a 25% y de 33 a 26%, respectivamente).

Parecido a lo que se observó a los cuatro meses, los pacientes del grupo de consumo mínimo/nulo de opioides a los doce meses mostraron un perfil más favorable en relación con algunas características basales que previamente habían sido identificadas como factores pronósticos de los resultados sobre el dolor (por ejemplo, una media [DE] de 136 [56] días con dolor en los 6 meses precedentes frente a 151 [48] y 150 [51] días en los grupos de consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente; una puntuación media [DE] de dolor generalizado de 5,6 [2,5] en comparación con 6,1 [2,7] y 6,3 [2,6] en los grupos de consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta, respectivamente).

Los pacientes que usaron opioides de manera regular y/o en dosis alta al duodécimo mes tuvieron un pronóstico menos favorable para el dolor en comparación con los pacientes de los otros dos grupos al inicio del estudio, como lo indica la mayor proporción de pacientes con discapacidad (19% vs 12% en el grupo de consumo mínimo/nulo de opioides y 9% en el grupo de consumo-intermitente/dosis-baja) y puntuaciones más altas en el cuestionario de depresión PHQ-8 (media [DE] = 8,0 [5,7] frente a 7,2 [5,6] y 6,9 [5,3] en los grupos de consumo mínimo/nulo y consumo-intermitente/dosis-baja, respectivamente).

El patrón de características pronósticas previas más favorables en el grupo de consumo mínimo/nulo de opioides y características pronósticas menos favorables en el grupo de consumo-regular/dosis-alta se replicó cuando se compararon los grupos de consumo de opioides a los doce meses con respecto a sus características al cuarto mes. En la entrevista a los cuatro meses, los pacientes con consumo mínimo/nulo de opioides en los 120 días anteriores a la entrevista del duodécimo mes habían reportado el menor número de días con dolor en los últimos 6 meses (media [DE] = 123,2 [63,6] vs 145,3 [54,9] y 150,1 [54,9] en los grupos de consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta a los doce meses, respectivamente) y presentaron las puntuaciones más bajas de dolor generalizado, ansiedad y depresión. A los cuatro meses, el grupo de pacientes con consumo de opioides de manera regular y/o en dosis alta al duodécimo mes había reportado el mayor número de días con dolor y también tenía las puntuaciones más altas de dolor generalizado, depresión y ansiedad.

Como puede verse en la Tabla 2, aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes en el grupo de consumo-regular/dosis-alta al duodécimo mes también habían estado en esa misma categoría a los cuatro meses. Casi dos tercios de los pacientes del grupo de consumo-intermitente/dosis-baja y del grupo de consumo mínimo/nulo al duodécimo mes habían estado en las mismas categorías al cuarto mes. A los doce meses, solo un pequeño porcentaje de pacientes había migrado al grupo de consumo-regular/dosis-alta desde el grupo de consumo mínimo/nulo de opioides al cuarto mes (4%) o al grupo de consumo mínimo/nulo desde el grupo de consumo de opioides de manera regular y/o en dosis alta a los cuatro meses (14%).

3.3. Resultados sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas para los diferentes grupos de consumo de opioides

Al ajustar las características basales predictivas de los resultados, hubo una diferencia significativa en el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas al cuarto mes según el consumo de opioides en los 120 días precedentes, con puntuaciones promedio ajustado para el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas, en las escalas de 0 a 10, de aproximadamente un punto más alto entre los usuarios de opioides de manera-intermitente/dosis-baja y de manera-regular/dosis-alta que en el grupo de consumo mínimo/nulo (Tabla 3). Las puntuaciones promedio ajustado para la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas también fueron más altas en los grupos de consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta de opioides que en el grupo de consumo mínimo/nulo al duodécimo mes (Tabla 4).

Al duodécimo, la diferencia en relación con la interferencia del dolor en las actividades cotidianas fue mayor en el grupo de consumo-regular/dosis-alta, tomando como referencia al grupo de consumo mínimo/nulo [diferencia estimada de promedios ajustados = 1,08, IC de 95%, 0,75-1,40]. Como se puede ver en los Gráficos 2 y 3, para los tres grupos categorizados según el consumo de opioides en los 120 días precedentes a la evaluación del duodécimo mes, en promedio, hubo una disminución tanto del dolor como de su interferencia en las actividades cotidianas durante el año posterior a la evaluación inicial. Sin embargo, esta disminución fue mayor en los pacientes del grupo de consumo mínimo/nulo y las disminuciones fueron comparables para los otros dos grupos de consumo de opioides. Los análisis de sensibilidad para los modelos de regresión que predijeron la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas a los cuatro y doce meses, que también se ajustaron para la instrucción, raza/etnia,

Tabla 3. Intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas, al inicio y 4 meses después, y efectos estimados del consumo de opioides antes de la evaluación del cuarto mes sobre la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas a los 4 meses (N = 1311).

Intensidad del dolor						Interferencia del dolor en las actividades cotidianas			
Consumo de opioides, en el período de 120 días previos a la entrevista del mes 4	Intensidad del dolor, promedio basal ajustado [IC 95%]	Intensidad del dolor, promedio ajustado a los 4 meses [IC 95%]	Efecto estimado del consumo de opioides [IC 95%]*	P†	Interferencia del dolor en las actividades cotidianas, promedio basal ajustado [IC 95%]	Interferencia del dolor en las actividades cotidianas, promedio ajustado a los 4 meses [IC 95%]	Efecto estimado del consumo de opioides [IC 95%]*	P†	
Consumo mínimo/nulo	5,82 [5,62-6,03]	4,94 [4,71-5,17]	Ref	< 0,001	5,57 [5,25-5,88]	3,92 [3,59-4,25]	Ref	< 0,001	
Consumo-intermitente/dosis-baja	6,03 [5,82-6,24]	5,97 [5,78-6,16]	1,03 [0,82-1,24]		5,38 [5,07-5,70]	5,08 [4,76-5,41]	1,16 [0,85-1,47]		
Consumo-regular/dosis-alta	6,14 [5,94-6,35]	5,87 [5,67-6,08]	0,94 [0,72-1,15]		5,52 [5,21-5,83]	5,08 [4,77-5,39]	1,16 [0,85-1,46]		

* Diferencia en los valores de la media entre cada grupo de consumo de opioides y el grupo referencial de consumo de opioides (de consumo mínimo/nulo). El valor P para la prueba t de 2 colas de la diferencia del efecto estimado (coeficiente) desde cero fue < 0,001, para cada efecto estimado que se muestra en la tabla.
 † Valor de P para la prueba de Wald de cualquier diferencia significativa entre las categorías de consumo de opioides.
 Los efectos estimados del consumo de opioides fueron obtenidos de los modelos de regresión ajustados para: edad, sexo y estado de discapacidad basal (discapacidad permanente/temporal o no); condición de iniciador de opioides confirmado (sí, no); número de días con dolor en los últimos 6 meses; molestia producida por el dolor generalizado; GAD-2, Escala de trastorno de ansiedad generalizada-2 (Generalized Anxiety Disorder-2); PHQ-8, Cuestionario de salud del paciente-8 (Patient Health Questionnaire-8); intensidad del dolor e interferencia del dolor en las actividades cotidianas. Las puntuaciones promedio basales de la intensidad del dolor y su interferencias en las actividades cotidianas se muestran en la tabla, donde fueron ajustadas para todas aquellas variables, excepto la intensidad del dolor o su interferencia en las actividades cotidianas al inicio, respectivamente. Las puntuaciones promedio de la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas a los 4 meses fueron ajustadas para todas aquellas variables.
 † Suma de las puntuaciones de los pacientes de la molestia producida por el dolor en 7 sitios diferentes del cuerpo (estómago; espalda; brazos, piernas o articulaciones; cabeza; pecho; cuello y «dolor generalizado, dolor en la mayor parte del cuerpo o fibromialgia») durante las últimas 4 semanas.
 IC, intervalo de confianza; Ref, grupo referencial.

Tabla 4. Intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas, al inicio y 4 y 12 meses después, y efectos estimados del consumo de opioides antes de la evaluación del duodécimo mes sobre la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas a los 12 meses (N = 1157).

Intensidad del dolor						Interferencia del dolor en las actividades cotidianas				
Consumo de opioides, en el período de 120 días previos a la entrevista del mes 12	Intensidad del dolor, promedio basal ajustado [IC 95%]	Intensidad del dolor, promedio ajustado a los 4 meses [IC 95%]	Intensidad del dolor, promedio ajustado a los 12 meses [IC 95%]	Efecto estimado del consumo de opioides a los 12 meses [IC 95%]*	P†	Interferencia del dolor en las actividades cotidianas, promedio basal ajustado [IC 95%]	Interferencia del dolor en las actividades cotidianas, promedio ajustado a los 4 meses [IC 95%]	Interferencia del dolor en las actividades cotidianas, promedio ajustado a los 12 meses [IC 95%]	Efecto estimado del consumo de opioides a los 12 meses [IC 95%]*	P†
Consumo mínimo/nulo	5,96 [5,74-6,18]	5,26 [5,05-5,47]	4,91 [4,68-5,13]	Ref	< 0,001	5,67 [5,35-5,99]	4,53 [4,22-4,83]	3,77 [3,43-4,11]	Ref	< 0,001
Consumo-intermitente/dosis-baja	6,05 [5,82-6,29]	5,83 [5,61-6,04]	5,71 [5,50-5,92]	0,80 [0,59-1,10]		5,51 [5,16-5,87]	4,97 [4,64-5,30]	4,61 [4,27-4,95]	0,84 [0,51-1,17]	
Consumo-regular/dosis-alta	6,12 [5,88-6,35]	5,82 [5,61-6,03]	5,72 [5,51-5,93]	0,81 [0,61-1,02]		5,43 [5,07-5,78]	4,99 [4,67-5,30]	4,84 [4,51-5,18]	1,08 [0,75-1,40]	

* Diferencia en los valores de la media entre cada grupo de consumo de opioides y el grupo referencial de consumo de opioides (de consumo mínimo/nulo). El valor P para la prueba t de 2 colas de la diferencia del efecto estimado (coeficiente) desde cero fue < 0,001, para cada efecto estimado que se muestra en la tabla.
 † Valor de P para la prueba de Wald de cualquier diferencia significativa entre las categorías de consumo de opioides.
 Los efectos estimados del consumo de opioides fueron obtenidos de los modelos de regresión ajustados para: edad, sexo y estado de discapacidad basal (discapacidad permanente/temporal o no); condición de iniciador de opioides confirmado (sí, no); número de días con dolor en los últimos 6 meses; molestia producida por el dolor generalizado; GAD-2, Escala de trastorno de ansiedad generalizada-2 (Generalized Anxiety Disorder-2); PHQ-8, Cuestionario de salud del paciente-8 (Patient Health Questionnaire-8); intensidad del dolor e interferencia del dolor en las actividades cotidianas. Las puntuaciones promedio basales de la intensidad del dolor y su interferencias en las actividades cotidianas se muestran en la tabla, donde fueron ajustadas para todas aquellas variables, excepto la intensidad del dolor o su interferencia en las actividades cotidianas al inicio, respectivamente. Las puntuaciones promedio de la intensidad del dolor y su interferencias en las actividades cotidianas a los 4 meses fueron ajustadas para todas aquellas variables.
 IC, intervalo de confianza; Ref, grupo referencial.

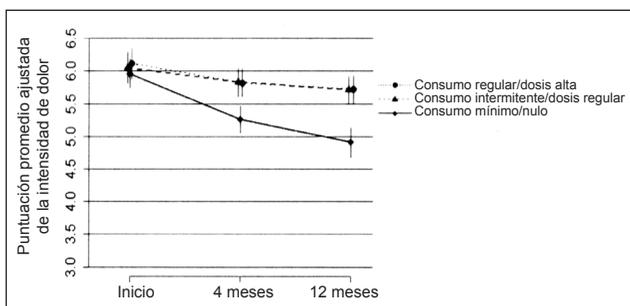


Gráfico 2. Puntuaciones (0-10) promedio ajustado (intervalo de confianza de 95%) de la intensidad del dolor al inicio del estudio y a los 4 y 12 meses, según el nivel de consumo de opioides en los 120 días previos a la evaluación del duodécimo mes.

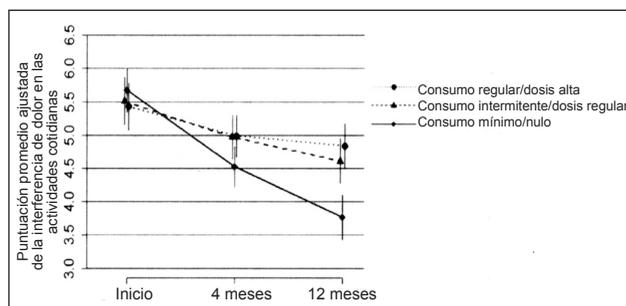


Gráfico 3. Puntuaciones (0-10) promedio ajustado (intervalo de confianza de 95%) de la interferencia del dolor en las actividades cotidianas al inicio del estudio y a los 4 y 12 meses, según el nivel de consumo de opioides en los 120 días previos a la evaluación del duodécimo mes.

Tabla 5. Razones para la interrupción de los opioides entre los pacientes quienes a los 12 meses estaban en la categoría de uso mínimo/nulo de opioides e informaron que habían dejado de usar opioides (n = 337).

Razón	Muy importante, n (%)	Algo importante, n (%)	No importante, n (%)
Usted prefiere manejar el dolor sin usar medicamentos fuertes para el dolor	238 (70,8)	55 (16,4)	43 (12,8)
Su dolor había mejorado	202 (60,3)	54 (16,1)	79 (23,6)
Usted estaba preocupado porque podría llegar a ser dependiente o adicto al medicamento	92 (27,3)	74 (22,0)	171 (50,7)
El medicamento le hizo sentir mal físicamente; por ejemplo, le producía estreñimiento, somnolencia, náuseas o escozor	68 (20,2)	51 (15,1)	218 (64,7)
El medicamento no fue muy efectivo para aliviar su dolor	64 (19,5)	53 (16,1)	212 (64,4)
Su proveedor de atención médica ha expresado su preocupación por el uso del medicamento	54 (16,2)	43 (12,9)	237 (71,0)
El medicamento causó problemas con la concentración, el estado de alerta o la memoria	48 (14,2)	54 (16,0)	235 (69,7)
El medicamento le hizo sentir mal emocionalmente; por ejemplo, usted se sintió triste, deprimido, irritable, malhumorado o ansioso	46 (13,7)	26 (7,7)	265 (78,6)
Usted se sentía como si estuviera teniendo dificultades para controlar cuánto medicamento tomó para el dolor	32 (9,5)	30 (8,9)	275 (81,6)
Su familia, amigos u otra persona han expresado su preocupación por el uso del medicamento	24 (7,1)	24 (7,1)	289 (85,8)

Los valores de "n" de las celdas de la fila no siempre suman igual al valor de "n" de la muestra total debido a que los participantes se negaron a responder algunas preguntas o escogieron la opción "no sabe".

tabaquismo e IMC, dieron resultados que no difirieron significativamente de aquellos de los análisis primarios.

3.4. Razones referidas por los mismos pacientes para detener el consumo de opioides

Debido a que las diferencias en la mejoría del dolor en el tiempo pueden haber influido en el consumo de opioides durante el seguimiento, se examinaron las razones que los mismos pacientes dieron para detener el consumo de opioides (Tabla 5). De las 568 personas del grupo de consumo mínimo/nulo de opioides a los doce meses, el 59% (n = 337) declaró haber dejado de usar opioides. Entre los que pararon, el 76% de ellos declaró que la mejoría del dolor fue una razón algo o muy importante para hacerlo. Sin embargo, el 35% informó que dejó de usar la medicación opiácea porque no era muy eficaz para aliviar su dolor. Para una mayor proporción de iniciadores de opioides confirmados, en comparación con los usuarios continuadores (78 vs 67%), la mejoría del dolor fue una razón importante para dejar de consumir opioides. La razón más común dada para hacerlo fue la preferencia del paciente para controlar el dolor sin usar medicamentos fuertes para el dolor (87%). Otras razones respaldadas como importantes para dejarlo fueron las preocupaciones acerca de convertirse en dependientes o adictos (49%), efectos secundarios físicos desagradables (35%), preocupación de sus proveedores de atención médica sobre el consumo de opioides (29%), problemas de concentración, estado de alerta o memoria (30%), efectos secundarios emocionales negativos (21%) y problemas para controlar el consumo de opioides (18%). Las proporciones

de varias razones para dejar de fumar que adujeron quienes habían dejado de usar opioides a los cuatro meses fueron similares a las de aquellos que lo hicieron a los doce meses (por ejemplo, al cuarto mes el 79% adujo que la mejoría del dolor fue la razón principal; mientras que al duodécimo mes lo hizo el 76%).

4. DISCUSIÓN

En una muestra grande de adultos mayores y de edad media que inician la terapia crónica con opioides (TCO) para el alivio del dolor crónico no oncológico, la mitad había dejado de consumir opioides o los usó solo de manera mínima un año después. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes consumió opioides de manera intermitente y/o en dosis bajas y la cuarta parte restante utilizó opioides con regularidad y/o en dosis altas durante un año. El nivel de consumo de opioides fue estable del cuarto al duodécimo mes para la mayoría de los participantes del estudio. Un estudio previo²⁰ encontró que aproximadamente dos tercios de los individuos que tuvieron un nuevo período de TCO permanecieron usando opioides años más tarde, pero la muestra de ese estudio se caracterizó por dosis de opioides mucho más altas y más individuos con dosis muy altas (DEM ≥ 120 mg) al inicio; estas variables son fuertes predictores de la continuación del consumo de opioides.²⁰

Los pacientes con consumo mínimo o nulo de opioides en los períodos de 120 días previos a las entrevistas del cuarto y duodécimo mes después de la evaluación inicial, comparados con aquellos que usaron mayores niveles de opioides, tuvieron un perfil

basal que era más favorable en lo que respecta a las características predictivas de los resultados sobre el dolor. Sin embargo, incluso después de controlar las variables pronósticas, tuvieron mejores resultados sobre el dolor al cuarto y duodécimo mes. Los pacientes que usaron opioides de manera-intermitente/dosis-baja y de manera-regular/dosis-alta tuvieron puntuaciones promedio ajustado más altas (aproximadamente un punto, en las escalas de 0 a 10) para la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades cotidianas, a los cuatro y doce meses, en comparación con aquellos con un mínimo o nulo consumo de opioides. No hubo diferencias significativas entre los grupos de consumo-intermitente/dosis-baja y consumo-regular/dosis-alta en relación con los resultados sobre el dolor o su interferencia.

Aunque se controlaron múltiples variables pronósticas de los resultados sobre el dolor y el consumo de opioides, es probable que la interrupción del opioide debido a la mejoría del dolor haya sido una razón importante para obtener mejores resultados sobre el dolor y su interferencia entre los pacientes con mínimo o nulo consumo de opioides que entre los usuarios que los consumían de manera intermitente y/o en dosis baja y con regularidad y/o en dosis alta. A los cuatro y doce meses, más de tres cuartos de los pacientes que habían dejado de usar opioides dijeron que la mejoría del dolor fue una razón importante para hacerlo. Por ello, es probable que el dolor sostenido y su interferencia en las actividades cotidianas hayan motivado el consumo sostenido de opioides.

Sin embargo, no podemos descartar la posibilidad de que el consumo de opioides haya causado el empeoramiento de los resultados. Además, observamos que los pacientes con un consumo mínimo o nulo de opioides en los 120 días precedentes a las evaluaciones del cuarto y duodécimo mes calificaron la intensidad de su dolor en el rango de 4,5 a 5,5 y la interferencia del dolor en las actividades cotidianas en el rango de 3,5 a 4 en esos momentos, mientras que los pacientes que habían estado usando opioides de manera intermitente y/o en dosis bajas o con regularidad y/o en dosis altas tenían puntuaciones de intensidad de dolor en el rango de 5,5 a 6 y las puntuaciones de la interferencia del dolor en las actividades cotidianas en el rango de 4 a 5,5.

Esto sugiere que muchos pacientes que experimentaron moderada intensidad de dolor e interferencia en las actividades cotidianas optaron por interrumpir el consumo de opioides, y aquellos que mantuvieron el consumo de opioides continuaron reportando una intensidad moderada a severa de dolor e interferencia en las actividades cotidianas. Estos hallazgos son consistentes con los datos de Noruega, que indican que entre los individuos que reportaron dolor crónico

severo, la mayoría no usó opioides, y entre quienes usaron opioides, la mayoría reportó dolor severo.¹³

En el presente estudio, no hay evidencia de que la TCO de manera intermitente y/o en dosis baja o con regularidad y/o en dosis alta resulte en mejoría de los resultados sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas en comparación con el consumo mínimo o nulo de opioides, y los datos son consistentes con la posibilidad de que la TCO pueda haber contribuido a los resultados desfavorables. Sin embargo, el diseño observacional no apoya la inferencia causal con respecto a los efectos de los opioides en los resultados sobre el dolor.

El estudio aborda una brecha en la literatura²⁰ al arrojar luz sobre por qué los pacientes interrumpen el consumo de opioides después de iniciar la TCO. Al duodécimo mes, la razón más comúnmente dada para la interrupción fue la preferencia por el manejo del dolor sin medicación fuerte (87%). Aunque más de tres cuartos de los pacientes que detuvieron el consumo de opioides dijeron que la mejoría del dolor fue una razón algo o muy importante para hacerlo, aproximadamente un tercio dijo que se detuvieron porque los opioides no eran eficaces para aliviar su dolor. Entre estos pacientes mayores y de edad media, tanto los pacientes como sus médicos tenían preocupaciones concernientes a los riesgos de desarrollar algún trastorno debido al consumo de opioides.

Al duodécimo mes, las razones comúnmente dadas para detener el consumo de opioides incluían la preocupación por la adicción o dependencia (aproximadamente la mitad de la muestra), dificultad para controlar el consumo de opioides (casi un quinto) y preocupación del médico por el consumo de opioides (aproximadamente 30%). En general, los hallazgos sugieren que algunos pacientes, aquellos con más probabilidades de tener características pronósticas favorables al iniciar la TCO, experimentan mejoría del dolor y por lo tanto interrumpen el consumo de opioides; mientras que otros lo detienen por una variedad de otras razones, mayoritariamente, prefieren manejar su dolor sin medicación fuerte, falta de alivio del dolor, preocupaciones del paciente u otros acerca de la dependencia o adicción a los opioides y los efectos físicos y/o psicológicos desagradables.

Es importante destacar que entre los pacientes que continuaron la TCO a largo plazo, se encontró que, luego de realizar los ajustes para las múltiples variables predictivas del consumo de opioides a largo plazo y los resultados sobre el dolor/función, aquellos que consumieron opioides de manera intermitente y/o en dosis bajas obtuvieron resultados sobre el dolor y su interferencia similares a los de quienes usaron opioides de manera regular en dosis altas. Estos resultados concuerdan con los hallazgos en un ensayo clínico

controlado aleatorizado que no encontró diferencias con respecto al dolor o discapacidad funcional entre los pacientes asignados al azar a una dosis conservadora y estable, en contraste con un enfoque más liberal de incremento progresivo de la dosis en la prescripción de opioides para el alivio del dolor crónico no oncológico.²¹

Estos resultados también son coherentes con los de otros estudios que han observado altos niveles de dolor y discapacidad entre los pacientes con dolor crónico a pesar del tratamiento con dosis altas de opioides.^{12,13} Muchos de los riesgos de los opioides son dependientes de la dosis.⁸ Es posible que cuando se usan opioides a largo plazo para el dolor crónico, de manera intermitente y/o en dosis baja, en comparación con el consumo regular de dosis altas, se pueden obtener resultados similares sobre el dolor y la función, al tiempo que disminuyen los riesgos dependientes de la dosis. Esta hipótesis debe ser probada en un ensayo clínico controlado aleatorizado grande que compare las estrategias de dosificación, pero tales ensayos son difíciles de conducir.

Aunque nuestra intención fue estudiar a los pacientes que habían iniciado recientemente la TCO, se confirmó tras la entrevista que solo el 61% de ellos eran verdaderos iniciadores. Un estudio anterior²⁰ también encontró altas tasas de consumo previo de opioides entre individuos a quienes se les identificó que estaban iniciando nuevos periodos de TCO. Otra semejanza con ese estudio fue el hallazgo de que los pacientes con consumo previo de opioides fueron significativamente más propensos a continuar con la TCO durante el seguimiento. Se realizaron los ajustes para la iniciación de opioides frente al consumo continuo en todos los análisis. La diferenciación de los periodos verdaderamente iniciales de TCO de los nuevos periodos después del consumo previo de opioides será importante en investigaciones futuras y puede ser útil para los prescriptores interesados en identificar a los pacientes en riesgo de consumo de opioides a largo plazo.

Reconocemos las limitaciones del estudio. No se controlaron todos los factores basales que podrían predecir el consumo de opioides a largo plazo o los resultados sobre el dolor. No se examinaron las características de quienes prescribían opioides a los pacientes ni el consumo por parte de los pacientes de otros medicamentos o tratamientos no farmacológicos durante el período de estudio que podrían haber afectado el consumo de los opioides y los resultados sobre el dolor y su interferencia en las actividades cotidianas. No se disponía de datos detallados sobre el tipo de dolor; es posible que pudiésemos haber encontrado diferentes asociaciones del consumo de opioides con los resultados sobre el dolor si hubiésemos distinguido entre los diferentes tipos de dolor (por ejemplo, nociceptivo

o neuropático) o condiciones (por ejemplo, lumbalgia o cefalea). Sin embargo, es típico que los pacientes en TCO tengan múltiples condiciones de dolor.

Aunque se tuvo cierta información reportada por los mismos pacientes sobre la frecuencia del consumo de opioides, no se contó con datos detallados sobre el consumo real de opioides por parte de los participantes. No se pudo recolectar información sobre los opioides dispensados en las farmacias que no pertenecen a Salud Grupal; sin embargo, en cada punto de tiempo, más de 90% de los pacientes de la muestra de estudio informó haber recibido todos sus opiáceos prescritos en las farmacias de Salud Grupal. Finalmente, estos resultados pueden no generalizarse a otros entornos o poblaciones de pacientes, incluyendo aquellos con un rango más amplio de dosis de opioides. La mayoría de los pacientes de esta muestra no tenían dosis altas de opioides. Los puntos fuertes del estudio son: el gran tamaño de la muestra, la información procedente de la farmacia sobre los opiáceos dispensados y el uso de modelos multivariados que se ajustan para múltiples variables pronósticas de los resultados sobre el dolor.

Este estudio aborda la brecha en el conocimiento sobre los efectos del consumo a largo plazo de opioides sobre el dolor y la función de los pacientes. Una reciente revisión sistemática concluyó que la evidencia es insuficiente para determinar la efectividad de la terapia con opioides a largo plazo para aliviar el dolor crónico y mejorar la función, pero apoya un riesgo de sufrir serios daños dependientes de la dosis.⁸ Los resultados del presente estudio sugieren que, de los pacientes que inician la TCO, aquellos que continúan usando opioides a largo plazo en promedio tienen peores resultados sobre el dolor y la función que los pacientes que dejan de usar opioides o los usan mínimamente, incluso después de realizar los ajustes para el dolor y la función basal así como para las otras características predictivas del consumo de opiáceos y los resultados sobre el dolor.

Los resultados no difirieron entre el consumo de opioides de manera intermitente y/o en dosis bajas y el de manera regular y/o en dosis altas. Esto apoya la investigación anterior,²¹ que sugiere que el incremento progresivo de la dosis del opioide a niveles más altos no mejora los resultados sobre el dolor/función. El consumo de opioides de manera intermitente y/o en dosis bajas de opioides, comparado con el consumo en dosis altas, puede reducir los riesgos relacionados con los opioides sin reducir los beneficios, aunque esta hipótesis debe ser probada en un ensayo clínico controlado aleatorizado.

Muchos pacientes dejaron de usar opiáceos porque no les eran gratos sus efectos físicos o psicológicos, mientras que otros lo detuvieron debido a la preocu-

pación por volverse dependientes. Estos resultados concuerdan con un creciente número de investigaciones que indican que: 1) muchos pacientes con dolor crónico prefieren las estrategias de manejo del dolor sin opioides; 2) el consumo sostenido de opioides, incluso con dosis más altas, no está asociado con resultados favorables sobre el dolor y la función y 3) la dependencia/adicción a los opioides es una preocupación importante de muchos pacientes y médicos.

Declaración de conflictos de interés

M. Von Korff ha sido el investigador principal de las subvenciones de investigación concedidas al Instituto

de Investigación de Salud Grupal de Pfizer, Inc.

K. W. Saunders también ha sido apoyado por el Instituto de Investigación de Salud Grupal de Pfizer, Inc. W. Saunders posee acciones en Merck.

S. M. Shortreed se desempeñó como bioestadístico en subvenciones al Instituto de Investigación de Salud Grupal de Bristol-Myers Squibb y Pfizer.

Los otros autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Con el apoyo de la subvención NIH 1R01AG034181, de los Institutos Nacionales, del Instituto Nacional de Salud sobre el Envejecimiento. Los hallazgos y las conclusiones no representan necesariamente los puntos de vista de Salud Grupal.

REFERENCIAS

1. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia. A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-87.
2. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain* 2008;24:469-78.
3. Braden JB, Fan M-Y, Edlund MJ, Martin BC, DeVries A, Sullivan MD. Trends in use of opioids for noncancer pain type 2000-2005 among arkansas medicaid and healthcare enrollees: results from the troupe study. *J Pain* 2008;9:1026-35.
4. Braden JB, Sullivan MD, Ray GT, Saunders K, Merrill J, Silverberg MJ, Rutter CM, Weisner C, Banta-Green C, Campbell C, Von Korff M. Trends in long-term opioid therapy for noncancer pain among persons with a history of depression. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:564-70.
5. Campbell CI, Weisner C, LeResche L, Ray GT, Saunders K, Sullivan MD, Banta-Green CJ, Merrill JO, Silverberg MJ, Boudreau D, Satre DD, Von Korff M. Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *Am J Public Health* 2010;100:2541-7.
6. Chou R, Deyo RA, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik JG, Blazina I, Dana T, Bougatsos C, Turner J. The effectiveness and risks of long-term opioid treatment of chronic pain. AHRQ publication no. 14-E005-EF. Evidence report/technology assessment No. 218. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.
7. Chou R, Shekelle P. Will this patient develop persistent disabling low back pain? *JAMA* 2010;303:1295-302.
8. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, Dana T, Bougatsos C, Deyo R. 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: 276-86.
9. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24:479-96.
10. Dworkin SF, Von Korff M, Whitney CW, Le Resche L, Dicker BG, Barlow W. Measurement of characteristic pain intensity in field research. *PAIN* 1990;41(suppl.1):S290.
11. Edlund MJ, Martin BC, DeVries A, Fan M-Y, Brennan Braden J, Sullivan M. Trends in use of opioids for chronic noncancer pain among individuals with mental health and substance use disorders: the troupe study. *Clin J Pain* 2010;26:1-8.
12. Eriksen J, Sjøgren P, Bruera E, Ekholm O, Rasmussen NK. Critical issues on opioids in chronic non-cancer pain: an epidemiological study. *PAIN* 2006;125:172-9.
13. Fredheim OMS, Mahic M, Skurtveit S, Dale O, Romundstad P, Borchgrevingk PC. Chronic pain and use of opioids: a population-based pharmacoepidemiological study from the Norwegian prescription database and the Nord-Trøndelag health study. *PAIN* 2014;155: 1213-21.
14. Hayden JA, Chou R, Hogg-Johnson S, Bombardier C. Systematic reviews of low back pain prognosis had variable methods and results-guidance for future prognosis reviews. *J Clin Epidemiol* 2009; 62:781-96.
15. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures. *PAIN* 1999;83:157-62.
16. Kelly JP, Cook SF, Kaufman DW, Anderson T, Rosenberg L, Mitchell AA. Prevalence and characteristics of opioid use in the U.S. adult population. *PAIN* 2008;138:507-13.
17. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Löwe B. The patient health questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:345-59.
18. Kroenke K, Strine T, Spitzer R, Williams J, Berry J, Mokdad A. The PHQ-8 as a measure of current depression in the general population. *J Affect Disord* 2009;114:163-73.
19. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR, Fiellin DA. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: prevalence, efficacy, and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007;146:116-27.
20. Martin BC, Fan M-Y, Edlund MJ, DeVries A, Brennan Braden J, Sullivan M. Long-term chronic opioid therapy discontinuation rates from the troupe study. *J Gen Intern Med* 2011;26:1450-7.
21. Naliboff BD, Wu SM, Schieffer B, Bolus R, Pham Q, Baria A, Aragaki D, Van Vort W, Davis F, Shekelle P. A randomized trial of 2 prescription strategies for opioid treatment of chronic non-malignant pain. *J Pain* 2011;12:288-96.
22. Ramond A, Bouton C, Richard I, Roquelaure Y, Baufreton C, Legrand E, Huez J-F. Psychosocial risk factors for chronic low back pain in primary care—a systematic review. *Fam Pract* 2011;28:12-21.
23. Rogers KD, Kemp A, McLachlan AJ, Blyth F. Adverse selection? A multidimensional profile of people dispensed opioid analgesics for persistent non-cancer pain. *PLoS ONE* 2013;8:e80095.
24. Sauer B, Brookhart MA, Roy JA, VanderWeele TJ. Chapter 7. Covariate selection. In: Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith SR, Torchia MM, editors. Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: a user's guide AHRQ Publication No 12(13)- EHC099. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2013. p. 93-108.
25. Seal KH, Shi Y, Cohen G, Cohen BE, Maguen S, Krebs EE, Neylan TC. Association of mental health disorders with pres-

- cription opioids and highrisk opioid use in US veterans of Iraq and Afghanistan. *JAMA* 2012;307:940-7.
26. Sullivan MD, Edlund MJ, Steffick D, Unutzer J. Regular use of prescribed opioids: association with common psychiatric disorders. *PAIN* 2005;119:95-103.
 27. Sullivan MD, Edlund MJ, Zhang L, Unutzer J, Wells KB. Association between mental health disorders, problem drug use, and regular prescription opioid use. *Arch Intern Med* 2006;166:2087-93.
 28. Turner JA, Shortreed SM, Saunders K, LeResche L, Berlin JA, Von Korff M. Optimizing prediction of back pain outcomes. *PAIN* 2013;154: 1391-401.
 29. Von Korff M. Epidemiological and survey methods: assessment of chronic pain. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment*. New York: The Guilford Press, 2001. p. 603-18.
 30. Von Korff M. Epidemiological and survey methods: assessment of chronic pain. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment*, 3rd edition. New York: The Guilford Press, 2011. p. 455-73.
 31. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *PAIN* 1992;50:133-49.
 32. Von Korff M, Saunders K, Ray GT, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, Sullivan MD, Rutter CM, Silverberg MJ, Banta-Green C, Weisner C. De facto longterm opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain* 2008;24:521-7.
 33. Wald A. Sequential tests of statistical hypotheses. *Ann Math Statist* 1945;16:117-86.