

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Programa de Doctorado en Farmacia

Farmacología, Farmacognosia y Plantas Medicinales



**SEGURIDAD DEL USO DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.
INTERVENCIONES PARA LA ADECUACIÓN DEL USO DE OPIOIDES EN EL
SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA**

DIRECTORAS DE TESIS:

Dra. Concepción Pérez Guerrero

Dra. Isabel Villegas Lama

TESIS DOCTORAL:

Regina Sandra Benavente Cantalejo

Sevilla, 2022



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacología
Prof. García González, 2
41012-SEVILLA (SPAIN)

Dra. Concepción Pérez Guerrero, Profesora Titular de Universidad y Directora del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Sevilla

INFORMA: Que la presente Tesis Doctoral titulada “Seguridad del uso de opioides en dolor crónico no oncológico. Intervenciones para la adecuación del uso de opioides en el Sistema Sanitario Público de Andalucía” ha sido realizada por Dña. Regina Sandra Benavente Cantalejo y dirigida por las Doctoras Dña. Isabel Villegas Lama y Dña. Concepción Pérez Guerrero, y realizada en el Departamento de Farmacología de esta Facultad cumpliendo los requisitos del Programa de Doctorado de Farmacia.

Y para que conste, firma el presente en Sevilla, a 23 de marzo de 2022.

Fdo.: Dra. Concepción Pérez Guerrero

(Directora del Departamento de Farmacología)

Dra. Isabel Villegas Lama y Dra. Concepción Pérez Guerrero, Profesoras Titulares de Universidad del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia (Universidad de Sevilla)

INFORMAN: Que la presente Tesis Doctoral titulada "Seguridad del uso de opioides en dolor crónico no oncológico. Intervenciones para la adecuación del uso de opioides en el Sistema Sanitario Público de Andalucía" ha sido realizada por Dña. Regina Sandra Benavente Cantalejo bajo su dirección, en el Departamento de Farmacología de esta Facultad, para aspirar al grado de Doctora en Farmacia, cumpliendo los requisitos del Programa de Doctorado de Farmacia.

Y para que conste, firma el presente en Sevilla, a 23 de marzo de 2022.



Fdo.: Dra. Isabel Villegas Lama



Fdo.: Dra. Concepción Pérez Guerrero
(Directora del Departamento de Farmacología)

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todas las personas que me han apoyado y acompañado en la realización de esta tesis. Ha sido un camino largo, repleto de días y horas de trabajo, pero que, a su vez, me ha brindado experiencias positivas y la oportunidad de aprender de grandes personas y profesionales, a los cuales doy mi más sincero agradecimiento:

A mis directoras, la Dra. Concepción Pérez Guerrero y la Dra. Isabel Villegas Lama, por haber confiado en este proyecto y haberme dedicado su tiempo, apoyo, conocimientos y experiencias.

A los profesionales y compañeros del Área de Gestión Sanitaria de Osuna, por hacerme crecer como profesional y permitirme adquirir los conocimientos iniciales para el desarrollo del trabajo.

A la Subdirección de Farmacia y Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud, por brindarme la oportunidad de poder participar en la construcción del objetivo y en la consecución de este.

A la Subdirección Técnica Asesora de Gestión de la Información del Servicio Andaluz de Salud, por su apoyo y hacer de facilitadores de la información necesaria para poder llevar a cabo el objetivo.

A la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud, del Servicio Andaluz de Salud, por creer en el proyecto y permitirme desarrollarlo.

A los profesionales sanitarios del Sistema Sanitario Público de Andalucía, porque a pesar de la crisis sanitaria, han colaborado en el desarrollo de este estudio y no han dejado de velar por la seguridad de los pacientes. Y como no, a los pacientes, a quienes van orientado estas intervenciones, con la finalidad de fomentar la seguridad de los tratamientos y contribuir en una mejora de la calidad de vida.

A mi familia por su apoyo, paciencia y amor. Especialmente a mi compañero de viaje "Jose" por su ánimo y entrega, y hacerme reír día a día. A mi madre y mi hermana, por su soporte y cariño incondicional. Y a mi padre, que me enseñó a ser sensible y fuerte a la vez, y que sus consejos y vitalidad hicieron que no abandonase todo aquello que perseguían mis sueños.

A mi amiga Elena, que después de muchos años el destino nos volvió a encontrar, y que me ha sido de gran ayuda en el análisis estadístico.

A mi amiga Isabel, por ser mi confidente y no dejarme caer ante las adversidades.

RESUMEN

Antecedentes: El aumento detectado en el consumo de opioides en dolor crónico no oncológico (DCNO) en los últimos años y la débil evidencia demostrada de eficacia y seguridad en ensayos clínicos a corto plazo o estudios observacionales, además de los efectos no deseables, como la tolerancia, dependencia física y el riesgo de adicción, hace que estos medicamentos sean calificados como de alto riesgo en pacientes crónicos. El Ministerio de Sanidad publicó, en 2015, un documento sobre las prácticas seguras de los mismos en paciente con dolor crónico. De esta problemática se han hecho eco diferentes agencias gubernamentales, como es el caso de EE. UU., considerándolo un problema de Salud Pública. En el año 2021, en España, el Ministerio de Sanidad aprobó un “Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud (SNS)” con el objetivo principal de analizar la información relativa a la utilización de los opioides en el SNS así como identificar los puntos de mejora y establecer, de forma consensuada, las líneas de actuación necesarias para optimizar la utilización de estos medicamentos opioides en el SNS en DCNO, desde un punto de vista transversal y holístico.

Metodología: El presente estudio trata de una revisión exploratoria que nos permite sintetizar la evidencia sobre el tema objeto de estudio, la seguridad del uso de opioides en el DCNO, permitiéndonos obtener una visión general del panorama actual en este tema de salud en concreto. Para ello se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos científicas (Scopus, MEDLINE, EMBASE, PubMed y The Cochrane Library) y en recursos electrónicos, webs de agencias gubernamentales y de organismos de seguridad de pacientes. Se han tenido en cuenta en el estudio, ensayos y prácticas del periodo temporal entre 2010 y 2021. Se lleva a cabo una evaluación del consumo de opioides en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), mediante el análisis de las prescripciones en recetas del SNS de los opioides, tanto manuales como electrónicas, en el periodo 2010 y 2021, utilizando para ello Microstrategy®, herramienta Web para la explotación de los datos. Este análisis del consumo de opioides se ha desagregado por sexo y por el nivel asistencial donde se han prescrito, atención primaria (AP) o atención hospitalaria (AH). Con el objeto de adecuar los tratamientos de fentanilo de liberación inmediata (LI) en pacientes con DCNO, se realiza una intervención consistente en la inclusión del objetivo de fentanilo de LI en el Contrato Programa del SSPA en el año 2020. Con posterioridad a la intervención llevada a cabo en el presente estudio, el Ministerio de Sanidad, ha impuesto a estos tratamientos, a partir de julio de 2021, el visado de inspección para restringir su prescripción y dispensación a la indicación autorizadas en la ficha técnica.

Resultados: Las guías de práctica clínica (GPC), revisiones y los recursos web encontrados, resumen las prácticas de las instituciones sanitarias, profesionales, pacientes, familiares y cuidadores. A nivel de instituciones sanitarias, la mayoría de los recursos van encaminados a implantar las medidas necesarias para el manejo

seguro de opioides; en los profesionales sanitarios, al uso correcto de los opioides y a evitar errores de medicación; y a nivel de pacientes, familiares y cuidadores a potenciar la información para un uso adecuado y hacer que tomen parte activa en los tratamientos. De los datos analizados en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día (DHD) se obtiene que el consumo de opioides ha aumentado en Andalucía de 9,70 DHD en el año 2010 a 21,23 DHD en el año 2020, suponiendo un incremento de 118,87%. Del total de pacientes que consumieron opioides en el año 2020 en Andalucía, 1.092.920, el 38,89% son hombres, y el 61,11% mujeres, con una edad media de edad en hombres de 56,21 \pm 18,61 años, y de 59,74 \pm 18,67 años en mujeres. Si se analiza el consumo en importe, número de envases y dosis diaria definida (DDD) de opioides en el año 2020, desagregados por ámbito asistencial, se observa que en importe, el 9,69% (8.833.086 €) son derivados de las prescripciones de la AH, frente al 90,31% (82.290.788 €) de la AP; en número de envases, el 8,25% (468.628 envases) de AH, frente al 91,75% (5.213.701 envases) de la AP; y en DDD, el 7,36% (4.859.416 DDD) de AH, frente al 92,64% (61.134.942 DDD) de la AP. De la intervención llevada a cabo en este estudio, se obtiene un aumento en los porcentajes de las prescripciones con opioides en la indicación aprobada en ficha técnica en los diferentes ámbitos asistenciales de las estructuras sanitarias existentes en el SSPA: en los hospitales, 11,91 puntos porcentuales (de 74,41% en enero 2020 a 86,32% en diciembre 2020), en las áreas de gestión sanitarias (AGS) 1,51 puntos porcentuales (de 66,43% en enero 2020 a 67,94% en diciembre de 2020), y en los distritos, 10,9 puntos porcentuales (de 55,03% en enero de 2020 a 65,93% en diciembre 2020)

Conclusiones: El tratamiento de opioides para el DCNO es controvertido, debiendo usarse solo, cuando otras terapias eficaces y más seguras no hayan dado resultado en el alivio del dolor y, cuando los beneficios superen a los riesgos. En los últimos 10 años ha aumentado de manera uniforme y sustancial, el consumo de opioides en el SSPA, medido en número de recetas, importe y DDD. La prescripción de opioides es mayor en la AP que en la AH, haciendo que la AP juegue un papel importante a la hora del seguimiento de los pacientes en tratamiento. También se ha detectado en éste estudio, un consumo superior en mujeres, lo que hace necesario profundizar en el estudio desde una perspectiva de género para detectar posibles factores o causas. Existe una proporción significativa de utilización de fentanilo de LI instaurados en pacientes no oncológicos de uso *off label* que, aunque permitida, debe ser con carácter excepcional. Los profesionales sanitarios colaboran en la consecución de los objetivos propuestos en el Contrato Programa del SSPA y se ha puesto de manifiesto la eficacia de las medidas de control adoptada por el Ministerio sobre la prescripción y la dispensación de los fentanilos de LI en julio del año 2021.

Palabras claves: pain, opioid*, chronic non cancer pain, chronic opioid therapy, drug abuse, drug dependence, addiction, overdose.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1. Historia del dolor y la utilización de opioides	1
2. Definición de dolor.....	2
3. Epidemiología del dolor crónico y de tratamientos con opioides	4
4. Etiología del dolor	8
5. Fisiopatología de dolor.....	9
6. Clasificación del dolor	10
7. Evaluación del dolor.....	16
7.1. Escalas utilizadas en la evaluación del dolor.....	17
7.2. Cuestionarios y test utilizados en la evaluación del dolor	18
7.3. Escalas y cuestionarios utilizados en el dolor neuropático.....	19
7.4. Otros cuestionarios	21
8. Abordaje terapéutico con opioides	22
8.1. Grupos terapéuticos.....	22
8.2. Mecanismos de acción	24
8.3. Acción farmacológica	28
9. Efectos adversos de los opioides	31
10. Contraindicaciones y precauciones del uso de opioides	31
11. Eficacia e indicación de los opioides.....	36
12. Seguridad de los opioides	37
13. Papel del Farmacéutico de atención primaria en el uso adecuado de los opioides.....	39
II. JUSTIFICACIÓN.....	43
III. OBJETIVOS	47
IV. METODOLOGÍA.....	48
1. Ámbito de estudio.....	48
2. Estudios realizados.....	48
2.1. Revisión exploratoria de la seguridad del uso de opioides en dolor crónico no oncológico (DCNO)	49

2.1.1 Tipos de estudios.....	49
2.1.2 Procedimiento	49
2.2. Evaluación del consumo de opioides	50
2.2.1 Tipos de estudios.....	50
2.2.2 Muestra	50
2.2.3 Variables	50
2.2.4 Procedimiento	50
2.3. Intervención para adecuar el tratamiento de fentanilo de liberación inmediata en pacientes con DCNO en el SSPA.....	52
2.4.1 Tipos de estudios.....	52
2.4.2 Variables	52
2.4.3 Procedimiento	52
2.4. Análisis estadísticos de los resultados	53
3. Aspectos éticos	53
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
1. Revisión exploratoria de la seguridad del uso de opioides en DCNO...	55
2. Evaluación del consumo de opioides.....	61
3. Intervención para adecuar el tratamiento de fentanilo de liberación inmediata en pacientes con DCNO en el SSPA.....	77
4. Evaluación del consumo de opioides, tras la imposición del visado de inspección.....	89
VI. CONCLUSIONES	99
VII. BIBLIOGRAFÍA	101
VIII. ANEXOS	126
ANEXO I. Estructura general de la clasificación del dolor crónico primario.....	126
ANEXO II. Fichas resumen de los efectos, mecanismo de acción, farmacoci- nética, uso clínico y efectos adversos de los opioides	127
ANEXO III. Analgésicos opioides comercializados en España	131
ANEXO IV. Lista resultado del proyecto MARC. Medicamentos de alto ries- go en pacientes crónicos	133
ANEXO V. Notas informativas de la AEMPS relativas al uso de opioides	134

ANEXO VI. Contrato Programa 2020. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Familias. Junta de Andalucía	140
ANEXO VII. Cambio en la condición en la financiación del fentanilo de liberación inmediata por parte del Ministerio de Sanidad.	142
ANEXO VIII. Revisión exploratoria de la seguridad del uso de opioides en DCNO.....	145
ANEXO IX. Informe favorable del Comité de Ética de Investigación	150
ANEXO X. Conformidad de la dirección del centro.....	152
ANEXO XI. Producción científica	153

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición revisada de dolor de la IASP (2020).....	4
Tabla 2. Criterios CIE-11	14
Tabla 3. Criterios diagnósticos DSM-5. Trastornos de síntomas y otros trastornos relacionados.	15
Tabla 4. Escalas utilizadas en la evaluación del dolor	17
Tabla 5. Cuestionarios y test utilizados en la evaluación del dolor.....	18
Tabla 6. Escalas y cuestionarios utilizados en el dolor neuropático	20
Tabla 7. Otros cuestionarios	21
Tabla 8. Clasificación de los opioides según su estructura química.....	24
Tabla 9. Péptidos opioides endógenos.....	25
Tabla 10. Principales tipos de receptores opioides.....	25
Tabla 11. Consideraciones sobre la titulación de opioides	34
Tabla 12. Consideraciones sobre la supervisión de opioides	35
Tabla 13. Regímenes de reducción de opioides	35
Tabla 14. Criterios diagnósticos para alteraciones en el uso de opioides	38
Tabla 15. Criterios diagnósticos para la intoxicación por opioides	38
Tabla 16. Criterios diagnósticos para la abstinencia por opioides	39
Tabla 17. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) de los opioides	51
Tabla 18. Clasificación de opioides según su potencial de acción	51
Tabla 19. Objetivo Contrato Programa 2020. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud	52
Tabla 20. Recomendaciones basadas en guías de práctica clínica.....	56
Tabla 21. Consumo del grupo ATC N02A desagregado por sexo. Año 2020.....	62
Tabla 22. Consumo en importe, del grupo ATC N02A, por principios activos. Año 2020.....	66
Tabla 23. Consumo en envases, del grupo ATC N02A, por principios activos. Año 2020.....	67

Tabla 24. Consumo en envases, del grupo ATC N02A, por principios activos. Año 2020.....	68
Tabla 25. Análisis del consumo de fentanilo de liberación inmediata entre 2019 y 2020 (importe, envases, DDD y DTD).	84
Tabla 26. Resumen del procesamiento de los casos	85
Tabla 27. Parámetros descriptivos	85
Tabla 28. Pruebas de normalidad	87
Tabla 29. Estadísticos para una muestra	88
Tabla 30. Prueba para una muestra	89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia de consumo de analgésicos opioides según edad y sexo 2019/2020.	7
Figura 2. Importe por subgrupo farmacológico ATC N02A y por niveles asistenciales. Año 2020	63
Figura 3. Envases del subgrupo farmacológico ATC N02A por niveles asistenciales. Año 2020	64
Figura 4. DDD del subgrupo farmacológico ATC N02A por niveles asistenciales. Año 2020.	65
Figura 5. Evolución del importe del subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2020)	69
Figura 6. Evolución del importe de opioides menores en Andalucía (2010-2020) .	70
Figura 7. Evolución del importe opioides menores en Andalucía (2010-2020)	71
Figura 8. Evolución del nº de envases subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2020)	72
Figura 9. Evolución del nº de envases de opioides menores en Andalucía (2010-2020).....	73
Figura 10. Evolución del nº de envases de opioides mayores en Andalucía (2010-2020).....	74
Figura 11. Evolución de las DDD del subgrupo farmacológico ATC N02 en Andalucía (2010-2020)	75
Figura 12. Evolución de las DDD opioides menores en Andalucía (2010-2020)	76
Figura 13. Evolución de las DDD opioides mayores en Andalucía (2010-2020).....	76
Figura 14. Importe de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2020).....	77
Figura 15. Envases de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2020).....	78
Figura 16. DDD de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2020)	78
Figura 17. Importe de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2020).....	79

Figura 18. Envases de fentanilo por vía de administración en Andalucía (2010-2020).....	80
Figura 19. Dosis diarias definidas por vía de administración en Andalucía (2010-2020).....	80
Figura 20. Porcentaje de fentanilo de liberación inmediata en pacientes oncológicos en Andalucía. Año 2020.....	81
Figura 21. Porcentaje de incremento de envases de fentanilo de liberación inmediata en comparación con los envases del total de medicamentos de la prestación farmacéutica del SNS	83
Figura 22. Evolución de importe del subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2021)	90
Figura 23. Evolución de importe de opioides mayores en Andalucía (2010-2021).....	90
Figura 24. Evolución del número de envases del subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2021)	91
Figura 25. Evolución del número de envases de opioides mayores en Andalucía (2010-2021)	92
Figura 26. Evolución de las DDD del subgrupo ATC N02A en Andalucía (2010-2021)	93
Figura 27. Evolución de las DDD opioides mayores en Andalucía (2010-2021)	93
Figura 28. Evolución de importe de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2021)	94
Figura 29. Evolución del número de envases de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2021).....	95
Figura 30. Evolución de las DDD de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2021)	95
Figura 31. Evolución del importe de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2021)	96
Figura 32. Evolución del número de envases de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2021)	97
Figura 33. Evolución de las DDD de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2021)	97

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

A

ABIM: American board of internal medicine

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AGS: Área de gestión sanitaria

AH: atención hospitalaria

AHRQ: National Health Service (National Patient Safety Agency)

AMPc: adenosín monofosfato cíclico

AP: atención primaria

ATC: anatomical, Therapeutic, Chemical classification system

B

BOE: Boletín Oficial del Estado

BOJA: Boletín Oficial de la Junta de Andalucía

C

CAD: cuestionario de afrontamiento ante el dolor crónico

CCAA: Comunidades Autónomas

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CDE: cuestionario de dolor en español

CEPD: cuestionario de evaluación psicológica del dolor

CP: Contrato programa

D

DCNO: dolor crónico no oncológico

DDD: dosis diaria definida

DEM: dosis equivalenten de morfina

DHD: DDD por 1.000 habitantes y día

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th Edition

DTD: dosis tratamiento día

E

EASP: Escuela Andaluza de Salud Pública

ECA: ensayos clínicos aleatorizados

EVA: escala visual analógica

F

FAP: Farmacéutico de atención primaria

FDA: Food and Drug Administration

G

GPC: guía de práctica clínica

I

IASP: International Association for the Study of Pain

IHI: Institute for Healthcare Improvement

IMSN: Irish Medication Safety Network

ISMP: Institute for Safe Medication Practices

IUPHAR: International Union of Basic and Clinical Pharmacology

L

LC: liberación controlada

LI: liberación inmediata

M

MME: equivalente en mg de morfina

MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory

MOS: cuestionario Medical Outcomes Study

MPQ: McGill. Pain Questionnaire

N

NMDA: ácido N-metil-D-aspartico

NPQ: Northwick Park Neck Pain Questionnaire

NSQHS: Estándares del Servicio Nacional de Seguridad y Calidad de la Salud

NSW: New South Wales Health

O

OECD: Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico

OMS: Organización mundial de la Salud

P

PAINAD: Paint Assessment in Advanced Dementia

Pennsylvania PSA: Pennsylvania Patient Safety Authority

PIB: producto interior bruto

S

SA Health: South Australia Health

SECPAL: Sociedad Española de Cuidados Paliativos

SED: Sociedad Española del Dolor

SEDAR: Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

SEFAP: Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria

SEMERGEN: Sociedad Española de Medicina General

SEMFyC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

SNS: Sistema Nacional de Salud

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

U

UE: Unión Europea

UNICEF: Fondos de Naciones Unidas para la infancia

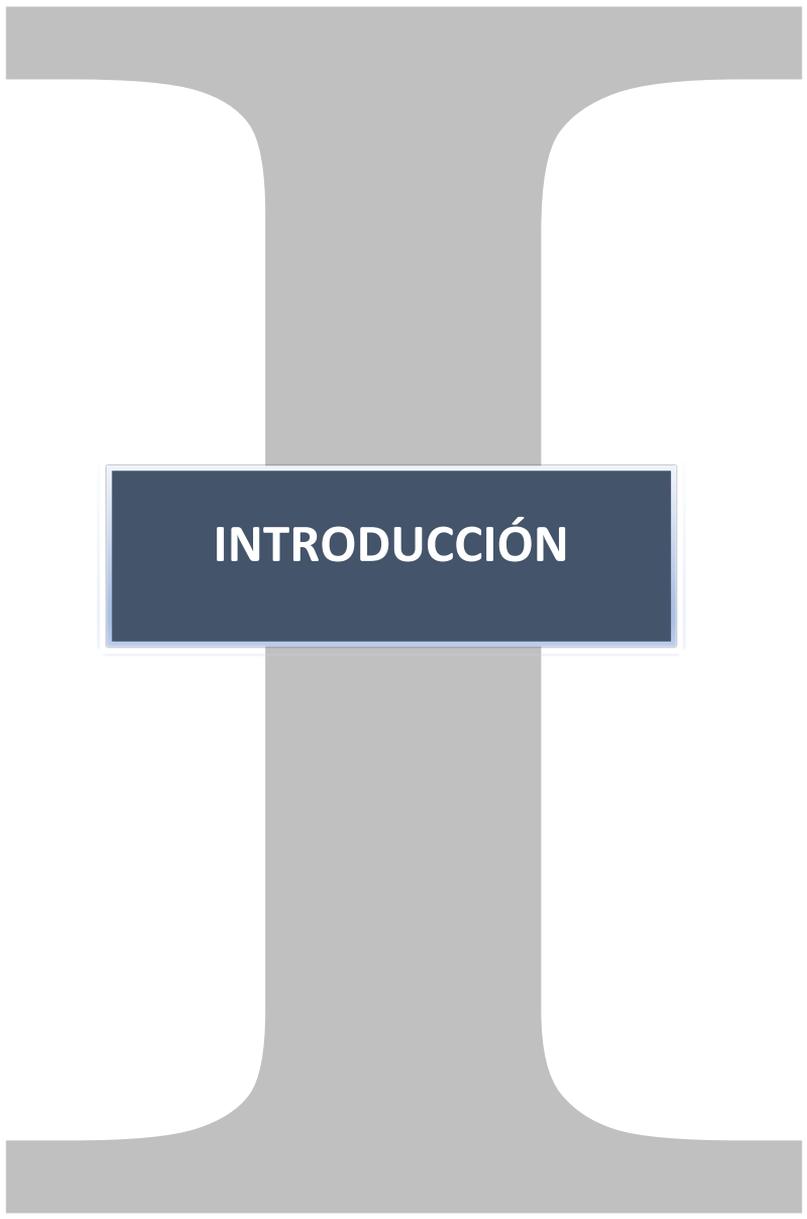
V

VAS: escala visual analógica

W

WDR: Word Drug Report

WHO: World Health Organization



INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1. Historia del dolor y de la utilización de opioides

El concepto de dolor y su tratamiento ha evolucionado a lo largo del tiempo. Si partimos de las civilizaciones más antiguas, observamos que el tratamiento del dolor en su aspecto físico y su afán por erradicarlo se confiaba a lo que proporcionaba la tierra: las plantas naturales, la sangre de los animales, y a los recursos más accesibles como era la utilización del frío y del calor sobre la zona afectada. Hemos de valorar la aportación de los *sumerios* en el año 4000 a.C. porque fueron ellos de los que hemos tomado el uso del “Hul Gil”, planta de la alegría o adormidera, para paliar el dolor. En el *periodo mesopotámico*, comenzaron a utilizar las hojas de mirto por su propiedad analgésica, hoy precursores del ácido acetilsalicílico. En *Siria* se utilizaba la práctica de la circuncisión como técnica de anestesia. Presionaban las arterias carótidas del cuello para mediante isquemia del cerebro, provocar una pérdida de consciencia para aliviar el dolor. En el *antiguo Egipto*, asistimos de nuevo al uso de narcóticos vegetales, cultivados en la India y en Persia. Hay documentos que constatan el empleo del opio como tratamiento para la cefalea. También hay que destacar el uso de otras plantas como el mandrágora y el cannabis. En *China* el dolor se entendía como un desequilibrio entre el ying y el yang. La forma de anestesiarlo era administrando hachís a sus pacientes y mediante la acupuntura. Hacían prácticas de moxibustión en la piel de los pacientes para aliviarlo. Importante reseñar la aportación de *los griegos* con el uso de la esponja soporífera “*espongia somnifera*” preparada con opio, beleño (hoy en día escopolamina) y mandrágora, y el uso de la técnica de la anestesia inhalatoria durante muchos siglos. Resaltar al filósofo Hipócrates como el precursor del ácido acetilsalicílico. Filósofos, como Aristóteles, entendían que el origen del dolor procedía del corazón. Galeno, contribuyó al entendimiento de que el dolor se originaba en el sistema nervioso y utilizó las hojas de plantas como apósitos para heridas. Con él nace lo que hoy conocemos como polimedicación o polifarmacia. Tras la caída del Imperio Romano, los árabes divulgaron el uso del opio. En la *Edad Media y en el Renacimiento* destacaron figuras como Leonardo da Vinci, que realizó una descripción de la anatomía del sistema nervioso en el cuerpo humano y lo relacionó con el dolor, confirmando lo que decía Galeno acerca de que el cerebro era el motor central del mismo. Una práctica utilizada durante esta época fue la crioanalgesia, técnica que consistía en aplicar el frío y la congelación en la zona operatoria como sistema de anestesia. También se extendió la práctica de mezclar el opio y el vino de Jerez conocido como “Laudanum”. A partir del *siglo XVIII* y debido al gran avance de la ciencia paramédica, asistimos al nacimiento de la anestesia moderna. Aparece una corriente basada en el poder curativo de las manos y otra fundamentada en

avances de la química moderna en el uso de los gases medicinales. Fue en el *siglo XIX* cuando Friedrich Sertürner, farmacéutico de Paderborn, aisló la morfina como alcaloide del opio, y dio su nombre en honor al dios griego de los sueños, Morfeo, ya que esta sustancia producía un profundo sueño. En esta época, fue muy utilizada en afecciones dentarias (Pérez-Cajaraville et al., 2005).

Thomas Sydenham fue quien sistematizó el uso del opio como tratamiento de primera elección contra el dolor (1680). En 1827, una compañía farmacéutica comercializó por primera vez la morfina. En 1853, Alexander Wood inventó la aguja hipodérmica para inyectar morfina, y fue la primera vez que se usó esta droga por vía endovenosa. Tres años después la morfina desplazó definitivamente al opio en el mundo occidental (Sertürner, 1805; Pérez-Cajaraville et al., 2005).

En 1950, John J. Bonica, padre de la analgesia moderna y creador de la primera Unidad de Tratamiento de Dolor (Tompkins et al., 2017), definió el dolor crónico como “una forma maléfica que impone al enfermo, a su familia y a la sociedad un grave estrés emocional, físico, económico y sociológico”. Este concepto supone que el dolor ya no funciona como una señal y que adquiere un significado autónomo que debe considerarse en sí misma como una enfermedad (Moscoso, 2015). Es quien plantea la dificultad del tratamiento del dolor, y aboga por darle un enfoque multidisciplinar (Pérez-Cajaraville et al., 2005; Tompkins, 2017). Sin embargo, a pesar de las numerosas evidencias que demostraban la efectividad de realizar el tratamiento del dolor crónico en equipo (Kamper et al., 2015; van Erp, 2019), hoy día, agencias reguladoras e intereses económicos han favorecido que los tratamientos con opioides sean una de las medidas más utilizada para paliar el dolor, en perjuicio del manejo multidisciplinar (Fashler et al., 2016; Penney et al., 2017; Bernard et al., 2018).

Posteriormente en 1973, tres grupos de investigadores, Pert, y Snyder, el grupo de Simon, y Terenius, descubrieron los receptores opioides, hallazgo que hizo razonar sobre la posibilidad de que existieran ligandos endógenos. En 1975, Kosterlitz y Waterfield aislaron dos pentapéptidos (leu encefalina y met-enkefalina), conocidos como los primeros péptidos opioides endógenos (Álamo & López-Muñoz, 2006; Pasternak & Pan, 2013).

2. Definición de dolor

En España, en la última década, el término dolor es más buscado en herramientas que recopilan datos de búsqueda (Big data) que la frecuencia de exploración de otros términos médicos de interés, como pueden ser cáncer o sida (Google Trend, 2022). Esto indica la gran popularidad de este término en nuestro entorno.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), en el año 1979, lo definió como *“Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”* (IASP, 1979). Esta reconoce que, aunque la lesión tisular es un antecedente común del dolor, este puede estar presente incluso cuando el daño tisular no es perceptible (Merskey, 1994; Merskey 2008; Aydede, 2017). Esta definición ha sido aceptada en el mundo científico y sanitario y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como referente, y ha influido en las políticas de salud, la investigación y la atención clínica. Sin embargo, dicha definición también ha sido criticada por dejar fuera aspectos cognitivos y sociales, por la no identificación del dolor en neonatos y ancianos, además de la necesidad de argumentar que el dolor es más que un síntoma, ya que el dolor crónico puede ser, en sí mismo, una enfermedad con su propio curso clínico, por lo que la definición debería reflejar esta perspectiva.

En el año 2020, un grupo de trabajo de expertos elaboró la nueva versión de la definición del dolor, en la que contaron con herramientas que permitieron adoptar múltiples enfoques, así como con asesoramiento externo de un experto en bioética, filósofos y un experto lingüista. Además de este grupo de trabajo, la definición inicial fue expuesta públicamente, con una invitación para recibir comentarios por escrito en abierto durante un mes. Este grupo de trabajo realizó un análisis cualitativo de los comentarios recibidos, que presentó al Consejo de IASP para su aprobación. La versión revisada define dolor como *“Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial”* (Raja et al., 2020). La definición incluye unas notas aclaratorias, detalladas en la tabla 1.

El dolor crónico se define como aquel dolor que ha persistido más de tres meses y está asociado con angustia emocional significativa y/o discapacidad funcional, y el dolor no se explica por otra condición (Fernández & García, 2016; Treede et al., 2019).

Una de las terapias utilizadas en el dolor crónico son los opioides. El tratamiento crónico con opioides del dolor crónico no oncológico (DCNO) es controvertido. Existe poca literatura científica que haya analizado, a lo largo del tiempo, la evolución de la definición comúnmente aplicada a terapia crónica con opioides respecto al término de frecuencia, cantidad y dosis de opioides. En la actualidad, cada vez hay un mayor número de estudios que definen tratamiento crónico con opioides como aquel que es superior a 90 días, y la literatura más reciente tiende hacia criterios de duración más corta en general, lo que sugiere que los criterios de definición de tratamiento crónico con opioides en DCNO, son cada vez más rigurosos. Sin embargo, las definiciones de tratamiento crónico con opioides empleadas en la investigación clínica siguen siendo inconsistentes en los últimos

años, y esto puede hacer que se obstaculicen los esfuerzos para aclarar las recomendaciones clínicas para el uso de opioides en DCNO y en el tratamiento para otras condiciones de dolor. Se pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios con diseños mejorados, definiciones de resultado estandarizadas y metodologías más rigurosas para evaluar los umbrales de dosificación y duración, lo cual, permitiría a los investigadores, pacientes, y proveedores de salud, aumentar la comprensión de la probabilidad de eventos adversos relacionados con terapias crónicas en el DCNO, mejorar las evaluaciones de riesgo-beneficio de la terapia crónica del DCNO en pacientes en tratamiento con diferentes tipos de dolor y aclarar las pautas de prescripción (Shen et al., 2021).

Tabla 1. Definición revisada de dolor de la IASP (2020). Tomada de "The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises" (Raja et al., 2020)

<p>Dolor <i>Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o parecida a la asociada con, daño tisular real o potencial.</i></p>
<p>Notas</p> <ul style="list-style-type: none"> - El dolor es siempre una experiencia personal que está influenciada en diversos grados por factores biológicos, psicológicos y sociales. - El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no puede inferirse únicamente de la actividad de las neuronas sensoriales. - A través de sus experiencias de vida, las personas aprenden el concepto de dolor. - Debe respetarse el relato de una persona sobre una experiencia como dolor. * - Aunque el dolor por lo general cumple una función adaptativa, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar social y psicológico. - La descripción verbal es solo uno de varios comportamientos para expresar dolor; la incapacidad de comunicarse no niega la posibilidad de que un humano o un animal no humano experimente dolor.
<p>Etimología: Inglés medio, del anglo-francés peine (dolor, sufrimiento), del latín poena (pena, castigo), a su vez del griego poinḗ (pago, pena, recompensa).</p> <p>* La Declaración de Montreal, un documento desarrollado durante la Primera Cumbre Internacional del Dolor el 3 de septiembre de 2010, establece que "El acceso al tratamiento del dolor es un derecho humano fundamental".</p>

3. Epidemiología del dolor crónico y de tratamientos con opioides

A pesar de que el dolor crónico es muy común, existen escasas aportaciones científicas que reflejen, con precisión, la epidemiología del dolor crónico a nivel mundial. Hay estudios que fijan este dato indicando que alrededor del 20% de la población mundial lo padece (Treede et al., 2015). Se estima que la prevalencia del dolor crónico en Europa es aproximadamente del 19% (Torralba, 2014), y en España el dolor crónico afecta aproximadamente a un intervalo de la población de entre el 17% y el 18% (Fernández-Torres et al., 1999; Langley, et al., 2011; Aguilar et al.,

2019). Las patologías más prevalentes que cursan con dolor crónico en España son: 14,8% dolor lumbar (Humbria et al., 2002), 21,0% dolor musculoesquelético (Martín et al., 2005), 32,8% dolor neuropático (Pérez et al., 2013), más del 50,0%, artrosis (> 65 años) (Failde & Dueña 2016).

El dolor crónico es un problema frecuente, complejo y angustiante que provoca repercusiones a nivel individual, así como elevadas consecuencias económicas, sociales y familiares (Prego-Domínguez et al., 2021; Horn et al., 2021). Con frecuencia, el dolor se presenta como sintomatología de una enfermedad o lesión; sin embargo, no es simplemente una señal, sino una condición separada en sí misma, con su propia taxonomía y definición médica. La distribución y los determinantes del dolor crónico nos permiten comprender y manejar el problema a nivel individual y poblacional. Las estrategias de prevención y tratamiento dirigidas y apropiadas deben tener en cuenta los determinantes biológicos, psicológicos, sociodemográficos y de estilo de vida y los resultados del dolor. Existen diversos factores asociados al desarrollo del dolor crónico como son (van Hecke et al., 2011; Dueñas et al., 2016; Rose, 2018; Mills et al., 2019; Cohen et al., 2021):

- Factores demográficos (edad, género, origen étnico y cultural, o la situación laboral y factores ocupacionales),
- Comportamientos y estilos de vida (fumar, alcohol, actividad física, nutrición, sol y vitamina D),
- Factores clínicos (dolor, multimorbilidad y mortalidad, salud mental, intervenciones quirúrgicas y médicas, peso, trastornos del sueño y genética) u
- Otros, como pueden ser (actitudes y creencias sobre el dolor y antecedentes de lesiones violentas o abuso)

Aunque no existen estudios que analicen de manera precisa el coste del dolor crónico en todas sus dimensiones, se cree que cuesta a Europa más de 300 billones de euros, lo que representa en torno al 1,5-3% del PIB (producto interior bruto). En España se estima que el coste total (directos e indirectos) ocasiona un coste de 16 millones de euros anuales, lo que representa un 2,5% del PIB (Langley et al., 2011; Torralba, 2014).

En el manejo del dolor crónico existe un amplio espectro de tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos (Kela et al., 2021). Estas opciones de tratamiento se clasifican en seis categorías principales: farmacológica, medicina física, medicina conductual, neuromodulación, intervención y abordaje quirúrgico (Turk et al., 2011). El tratamiento farmacológico es la opción terapéutica más utilizada para la mejora del dolor crónico, incluyendo los analgésicos no opioides,

los opioides y los adyuvantes, como medicamentos utilizados para tratar efectos secundarios asociados a los analgésicos o para potenciar la misma.

El uso de opioides, para tratar el dolor crónico, es una práctica clínica, cada día más extendida en todo el mundo (Cooper et al., 2017; Krausz et al., 2021; Gardner et al., 2022). Estados Unidos y Canadá, han sido de los países que más aumento han experimentado en los últimos años (Clark & Schumacher, 2017; Helmerhorst et al., 2017; Gardner et al., 2022), hasta tal límite, que prescribe 50 veces más opioides que el resto del mundo, lo que puede explicar por qué la crisis de los opioides no ha alcanzado la misma magnitud en otros países (Schuchat et al., 2017). No obstante, el aumento del consumo de analgésicos opioides no es único de los países de EE.UU., puesto que esta tendencia también se ha observado en Europa, especialmente en los países de Europa del Norte y Occidental (Bosetti et al., 2019; Häuser et al., 2021; Pierce et al., 2021).

En EE. UU., son las diferentes autoridades sanitarias (Fisher et al., 2015; FDA, 2021) y organismos internacionales (Frieden et al., 2016) los que se han hecho eco del problema que supone el elevado crecimiento de opioides en los últimos años, especialmente aquellas formulaciones de liberación rápida (sin indicación aprobada para su uso en DCNO), opioide extremadamente potente que ofrece alivio significativo a quienes padecen patologías que cursan con dolor severo, pero que también puede causar daños considerables, o incluso la muerte, en personas que hacen un uso incorrecto o se exponen accidentalmente. En los últimos años se ha observado un cambio de tendencia en las sustancias involucradas en las muertes por sobredosis de drogas, detectándose un aumento de muerte por consumo de fentanilo, frente a la oxicodona (Hedegaard et al., 2018)

En España, el 15,2% de la población de 15 a 64 años reconoce haber consumido analgésicos opioides con o sin receta en alguna ocasión. El consumo de estas sustancias es mayor entre las mujeres (16.2%) que entre los hombres (14.1%), creciendo en ambos grupos su prevalencia a medida que lo hace la edad.

En el siguiente gráfico (figura 1) se representa la prevalencia del consumo de analgésicos opioides según rangos de edad, comprendidas entre los 15-64 años, el sexo, y la periodicidad de uso (alguna vez en la vida, últimos 12 meses, o últimos 30 días) (EDADES, 2020; Ministerio de Sanidad, 2021b).

El aumento del consumo de opioides en nuestro país ha dado lugar a la elaboración, a nivel del Ministerio de Sanidad, de un “Plan de optimización de analgésicos opioides en el dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud (SNS)” (SNS, 2021), en el que participa como miembro del equipo de trabajo la autora de la presente memoria.

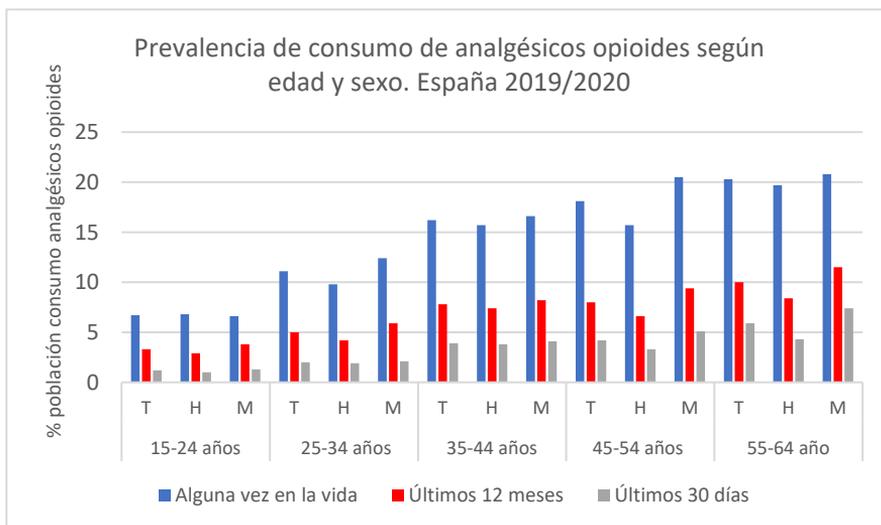


Figura 1. Prevalencia de consumo de analgésicos opioides según edad y sexo. España 2019/2020. Gráfico elaborado de los datos del Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas. (T: total; H: hombre; M: mujer)

4. Etiología del dolor

Según su etiología, el dolor nociceptivo, también denominado normal o fisiológico, es frecuente en el dolor agudo, y es generado mediante estimulación de los nociceptores. En la transmisión del dolor participan estructuras centrales y periféricas. Es un proceso complejo, pero necesario conocer puesto que son los que facilitan las posibles dianas terapéuticas útiles para tratar los diferentes tipos de dolor. Los estímulos del dolor se transmiten por diferentes vías específicas hasta alcanzar el tálamo y la corteza cerebral. El dolor neuropático, a diferencia del nociceptivo, se origina a raíz de una afectación del sistema nervioso, bien mediante lesión o a nivel funcional, provocando una alteración del sistema nervioso tanto a nivel central como periférico (Flórez, 2014; Koeppen et al., 2018; Rang, 2020; SED, 2020)

En relación con el dolor nociceptivo, y siguiendo el orden de las estructuras anatómicas implicadas en la transmisión del dolor según el curso natural de la transmisión nociceptiva, partimos del sistema nervioso periférico continuando con el sistema nervioso central (nivel espinal y supraespinal) para finalmente llegar a las vías implicadas en la modulación de esa señal nociceptiva.

- ✓ A nivel de las bases neuroanatómicas periféricas del dolor, la información que llega al sistema nervioso central (SNC) se lleva a cabo a través de las fibras nerviosas que forman parte del Sistema Nervioso Periférico (SNP), fibras que transportan la información tanto a fibras aferentes (SNP) como también transportar respuesta desde el SNC mediante las fibras eferentes
- ✓ A nivel de las bases neuroanatómicas centrales del dolor se implica a la médula espinal y a estructuras supraespinales, como son el tálamo y corteza cerebral, y el sistema límbico.
- ✓ A nivel de las bases neuroanatómicas de la modulación del dolor, existe un control a nivel medular y a nivel supraespinal. (SED, 2020)

En la transmisión del dolor y la señalización moduladora se ven implicadas múltiples vías, y receptores y neurotransmisores excitadores e inhibidores, que son objetivos para el tratamiento del dolor. El tratamiento farmacológico para el dolor crónico puede dirigirse a varios sitios, incluidos los neuroreceptores (p. ej., los receptores de opioides), los canales iónicos (p. ej., los canales de calcio y sodio) y los neurotransmisores (p. ej., la norepinefrina y la serotonina). Existen tratamientos no farmacológicos dirigidos mayoritariamente a los mecanismos de acción periférica.

En relación con el dolor neuropático, principalmente se desarrollan por dos tipos de fenómenos: negativos, por interrupción de la conducción nerviosa a nivel de los axones y porque la vaina de mielina provoque un bloqueo en la conducción; y

positivos, mediante mecanismos fisiopatológicos complejos aún por estudiar. (Flórez, 2014; Koeppen et al., 2018; Rang, 2020; SED, 2020)

5. Fisiopatología de dolor

La fisiopatología del dolor desde el punto de vista de la neurofisiología de los sistemas encargados de señalar y procesar la información relacionada con los daños tisulares es compleja. La analgesia mediada por los opioides se debe a la unión del agonista a su receptor. A nivel de la segunda neurona aferente de la vía del dolor, la estimulación de los receptores postsinápticos es mediado por la proteína G, provocando hiperpolarización de la membrana por la salida de K⁺, inhibiendo la vía del adenosín monofosfato cíclico (AMPC), nucleótido que funciona como mensajero en procesos biológicos. A nivel presináptico, en los receptores de terminales de las fibras A y C, se produce una inhibición de los canales de calcio voltaje dependiente. Ello hace que disminuya el AMPC y se bloquee la dirección de los neurotransmisores excitatorio de la vía ascendente del dolor, mediado mediante glutamato, sustancia P y péptido del gen de calcitonina.

Los opioides además actúan a nivel de la vía nociceptiva por su acción en la sustancia gris que rodea el acueducto cerebral en el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal), cuya función principal es la de reducir el dolor excesivo. A esta sustancia llega información desde las vías eferentes del hipotálamo. También modula a nivel de la médula rostral ventromedial, mediante inhibición de neuronas gabaérgicas, bloqueando la vía descendente inhibitoria del dolor serotoninérgica y adrenérgica. además de toda esta acción, los opioides inhiben directamente las neuronas descendentes facilitadoras de la vía nociceptiva. (Flórez, 2014; Koeppen et al., 2018; Rang, 2020; SED, 2020).

Una estimulación agonista del receptor opioide de manera repetida y mantenida en el tiempo puede generar tolerancia para los efectos analgésicos, así como efectos colaterales y psicomiméticos (Bailey, C. P., & Connor, M., 2005; Christie M. J., 2008). La tolerancia al efecto analgésico a nivel de SNC, puede provocar hiperalgesia causada por apoptosis de células gabaérgico del asta dorsal, así como por efecto agonista de los metabolitos opioides a nivel del receptor de glutamatérgico del N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta acción puede variar en función del paciente y al tipo de opioide utilizado. (Flórez, 2014; Koeppen et al., 2018; Rang, 2020; SED, 2020).

6. Clasificación del dolor

Existen diversas formas de clasificar el dolor (Puebla 2015; Fernández & García, 2016; CIE, 2019) según se atiende a:

- La duración del dolor (agudo o crónico),
- La fisiopatología (neuropático o nociceptivo)
- La localización (somático o visceral)
- El curso (continuo o irruptivo)
- La intensidad (leve, moderado o intenso)
- Los factores pronósticos de control del dolor
- La farmacología (buena respuesta a opioides, parcialmente sensible a opioides, escasamente sensible a opioides)
- La etiología (oncológico y no oncológico)
- El sistema afectado (sistema nervioso o muscoesquelético)

El dolor, según su duración, puede ser agudo o crónico. El *dolor agudo* es aquel que dura menos de 3 meses. Esta codificación debe utilizarse únicamente cuando no hay otra especificación acerca de la localización. En contraposición, el *dolor crónico* se describe como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial. El dolor crónico es un dolor que persiste o se repite durante más de 3 meses. Es multifactorial: factores biológicos, psicológicos y sociales contribuyen al síndrome de dolor.

El dolor, según la fisiopatología y localización, puede ser: nociceptivo o neuropático. El *dolor nociceptivo*, es aquel dolor que surge del daño real o amenazado al tejido no neural y se debe a la activación de los nociceptores (IASP, 2022). Aparece en los individuos después de un estímulo producido por un daño o lesión en órganos somáticos o viscerales. *Dolor nociceptivo somático* es aquel cuyo origen viene de la información nociceptiva procedente de cualquier tejido que constituye la estructura del cuerpo: huesos, músculos, articulaciones, ligamentos y tendones de la columna, tronco y extremidades. Igualmente se incluye el dolor mediado por el sistema nociceptivo procedente del cráneo, las meninges, la médula ósea y los dientes. El dolor somático incluye todas aquellas estructuras musculoesqueléticas de la pared torácica y abdominal, la columna y las extremidades. Este dolor es el más frecuente en las consultas de las Unidades del Dolor. *Dolor nociceptivo visceral* es aquel que proviene de órganos internos como el corazón y grandes vasos, los pulmones y las vías respiratorias, aparato digestivo, hígado, vesícula biliar, órganos urológicos, riñones y vías excretoras, y el aparato reproductor. Existen órganos insensibles al dolor, y otros en los que el dolor aparece cuando existe una lesión muy importante y extensa, en el que puede comprometerse la vida (Colloca et al., 2017).

Dolor neuropático es aquel causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial, y consiste en un trastorno central y/o periférico de la modulación del dolor (Colloca et al., 2017; IASP, 2022). Normalmente, el daño en el sistema nervioso resulta como una pérdida de función (entumecimiento, debilidad, etc), pero en el dolor neuropático hay una ganancia de función; puede ocurrir en ausencia de estímulo nocivo activo o como respuesta exagerada a un estímulo nociceptivo leve o moderado (Arendt-Nielsen & Arendt-Nielsen, 2009; Olesen et al., 2012a).

Tradicionalmente el dolor neuropático se ha subdividido según la enfermedad o la localización anatómica de la lesión que la desencadenaba (neuralgia postherpética, polineuropatía dolorosa de origen diabético, neuralgia del trigémino, síndrome de cirugía fallida de espalda, síndrome de dolor regional complejo tipo I, síndrome de dolor regional complejo tipo II). Es importante tener en cuenta las etiologías subyacentes y la patogenia de estos daños y también los signos y síntomas sensoriales que se producen después de la neuropatía, pues pueden variar entre las diferentes etiologías e incluso entre pacientes individuales con neuropatías del sistema nervioso somatosensorial. La evidencia actual sugiere categorizar el dolor neuropático, conocido como “fenotipado”, mediante la descripción del dolor (quemante, intermitente, constante) y el examen físico (*alodinia*: dolor anormal debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor; *hiperalgesia*: aumento del dolor por un estímulo que normalmente provoca dolor o pérdida de sensibilidad) (Olesen et al., 2012b; Widerström-Noga, 2017; Tampin et al., 2019)

Los diversos orígenes del dolor neuropático es lo que dificulta su manejo, por lo que muchos pacientes con dolor neuropático no reciben el tratamiento adecuado (Finnerup et al., 2015; Bouchenaki et al., 2019).

Una clasificación no extendida aún en la práctica clínica, pero que el IASP lo contempla, es el dolor **nociplástico**. Se define como aquel dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que provoque la activación de los nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que causa el dolor (IASP, 2022). El nuevo descriptor tiene como objetivo distinguir a los pacientes que padecen afecciones en las que se ha documentado una nocicepción alterada de aquellos en los que los mecanismos del dolor aún son realmente desconocidos. Por lo tanto, el nuevo descriptor no se aplica a los pacientes que reportan dolor sin hipersensibilidad. Como tal, no es un sinónimo de dolor idiopático o dolor de origen desconocido ni una etiqueta otorgada por exclusión (Kosek et al., 2016).

El dolor, según su curso, puede ser: continuo o irruptivo. El *dolor continuo*, es persistente a lo largo del día y no desaparece. El *dolor irruptivo* se define como

dolor intenso y transitorio que se presenta en un contexto de dolor estable, persistente y adecuadamente controlado. Es un dolor transitorio que aparece de repente y no se alivia con el control regular del dolor del paciente (Portenoy & Hagen, 1990; Caraceni et al., 2012; Mishra et al., 2019; Greenfield et al., 2020; Liossi et al., 2021). La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española de Dolor (SED), establecieron un documento de consenso en el que asumieron el término “dolor irruptivo”, para definir una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores. La clasificación del dolor irruptivo más utilizada es la que distingue entre dolor irruptivo incidental (predecible o impredecible), idiopático y relacionado con el final de dosis. El manejo adecuado del dolor irruptivo se basa en tres aspectos: prevención, anticipación y uso de la medicación adecuada (Román et al., 2012).

El dolor, según la intensidad, se clasifica en: leve, moderado o intenso. *Leve*: puede realizar actividades habituales; moderado: interfiere con las actividades habituales, y precisa tratamiento con opioides menores; intenso: interfiere con el descanso, y precisa opioides mayores. Según el resultado obtenido en la Escala Visual Analógica (EVA), en función de la puntuación obtenida, hablaríamos del dolor leve ≤ 4 , moderado $>4-7$ e intenso >7 , sobre 10 puntos.

El dolor, según factores pronósticos de control del dolor, se definiría como *dolor difícil (o complejo)* cuando no responde a la estrategia analgésica habitual (escala analgésica de la OMS).

Según a la farmacología, el dolor se clasifica como: *responde bien a los opioides*, como los dolores viscerales y somáticos; *parcialmente sensible a los opioides*, como el dolor óseo, donde son útiles los AINE, y el dolor por compresión de nervios periféricos, donde es conveniente asociar un esteroide; o *escasamente sensible a opioides*, como el dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos, que responde a antidepresivos o a anticonvulsiantes (Puebla 2015).

El dolor, según su etiología, puede ser: *oncológico*, o relacionado con cáncer, siendo este un síntoma complejo cambiante a lo largo del tiempo y el resultado final de varios mecanismos del dolor. Abarca mecanismos inflamatorios, neuropáticos, isquémicos y compresivos en diversos lugares. Existen otros factores que pueden influir en la percepción del dolor oncológico, aparte de la enfermedad: la parte emocional, incluida la depresión y la ansiedad; la parte cognitiva, que implica la

habilidad para manejar el dolor, y la parte social y su entorno. El dolor crónico relacionado con el cáncer es el dolor de larga duración cuya causa es un cáncer primario o sus metástasis (CIE, 2019). *El dolor no oncológico*, también llamado no maligno o benigno, incluye todos aquellos dolores que no son secundarios a un proceso relacionado con el cáncer o a sus tratamientos (Puebla 2015).

Por último, el dolor también se clasifica atendiendo al sistema afectado (sistema nervioso, sistema respiratorio y cardiovascular, sistema musculoesquelético, sistema cutáneo y subcutáneo, sistema gastrointestinal, y sistema genitourinario). Los dolores más comunes entre ellos son los que afectan el sistema nervioso y el sistema músculo esquelético (Puebla 2015).

Con relación a los principales sistemas de clasificación diagnóstica utilizados internacionalmente para el dolor crónico se encuentran la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), publicado por la OMS, y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM), publicado por la American Psychiatric Association (APA), utilizándose principalmente el primero (Nicholas et al., 2019). En ambos sistemas se encontraban deficiencias en la clasificación del dolor crónico por no reflejar la evolución de la investigación en las últimas dos décadas, además de no clarificar las implicaciones del tratamiento o el manejo de este.

Los códigos diagnósticos CIE-10 no presentaban la clasificación sistemática de los diferentes tipos de dolor crónico, influyendo tanto en la evaluación del dolor crónico, como en el desarrollo de nuevas terapias. Asimismo, se necesitaba que nuevos diagnósticos CIE de dolor crónico no fueran independientes de los factores biológicos o psicológicos, como lo son los CIE-10, que se centran exclusivamente en causas fisiopatológicas (Fillingim et al., 2014; Treede et al., 2015; Nicholas et al., 2019). El objetivo era crear una clasificación que fuera útil en el manejo del dolor, tanto en atención primaria como en los entornos de la asistencia especializada, como son las Unidades del Dolor (Treede et al., 2015; Nicholas et al., 2019). La nueva clasificación CIE-11 se distingue por hacer distinción entre los síndromes de dolor crónico primario, donde el dolor se constituye como una enfermedad en sí misma, y el dolor crónico secundario, como síntoma de una enfermedad de base (Nicholas et al., 2019; Treede et al., 2019). Esta nueva clasificación pretende facilitar entre los profesionales el manejo del dolor crónico, permitiendo abordar el mismo desde aspectos biológicos, psicológicos y sociales, como factores que contribuyen en la aparición del dolor crónico, y permitir opciones de tratamientos específicos para cada subcategoría del dolor crónico primario que se detallan en el ANEXO I. El objetivo principal del tratamiento del dolor crónico primario es reducir el malestar emocional y mejorar la capacidad funcional de los pacientes, pues la discapacidad funcional cubre una amplia gama de interferencias en la vida diaria, como

dificultades para trabajar, dormir o participar en actividades (Nicholas et al., 2019; Treede et al., 2019).

La CIE-11, define dolor como experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con daño tisular real o potencial. El dolor crónico es un dolor que persiste o se repite durante más de 3 meses. El dolor crónico es multifactorial: factores biológicos, psicológicos y sociales contribuyen al síndrome de dolor. La clasificación internacional de los distintos tipos de dolores crónicos queda recogida en la tabla 2 (CIE, 2019).

Mientras que los criterios diagnósticos de la CIE hacen referencia a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en el dolor crónico, en el DSM de la APA lo hacen a través de la clasificación de síndromes clínicos, donde destacan los síntomas somáticos y cognitivo-afectivos. En la tabla 3, se describen los diagnósticos del trastorno de síntomas somáticos y otros trastornos relacionados.

Tabla 2. Criterios CIE-11 (CIE, 2019)

Criterios CIE-11 (International Statistical Classification of Diseases 11 th Revision. 2019)	
MG30	Dolor crónico: El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con daño tisular real o potencial. El dolor crónico es un dolor que persiste o se repite durante más de 3 meses. El dolor crónico es multifactorial: factores biológicos, psicológicos y sociales contribuyen al síndrome de dolor.
MG30.0	Dolor crónico primario: El dolor crónico primario presente en una o más regiones anatómicas se caracteriza por una angustia emocional significativa (ansiedad, ira / frustración o estado de ánimo deprimido) o discapacidad funcional (interferencia en las actividades de la vida diaria y participación reducida en los roles sociales). El dolor crónico primario es multifactorial: factores biológicos, psicológicos y sociales contribuyen al síndrome de dolor. El diagnóstico es apropiado independientemente de los contribuyentes biológicos o psicológicos identificados, a menos que otro diagnóstico explique mejor los síntomas de presentación.
MG30.1	Dolor crónico oncológico: es el dolor de larga duración cuya causa es un cáncer primario o sus metástasis.
MG30.2	Dolor crónico posquirúrgico y postraumático: es el dolor que se desarrolla o aumenta en intensidad después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular (que implica cualquier trauma, incluidas las quemaduras) y que persiste más allá del proceso de curación, es decir, al menos 3 meses después de la cirugía o el trauma tisular. El dolor se localiza en el campo quirúrgico o en el área de la lesión, se proyecta al territorio de inervación de un nervio situado en esta área o se hace referencia a un dermatoma (después de una cirugía / lesión de los tejidos somáticos o viscerales profundos). Deben excluirse otras causas de dolor, como infección, malignidad, etc., así como el dolor que continúa por un problema de dolor preexistente.
MG30.3	Dolor crónico secundario musculoesquelético: es un dolor crónico que surge de hueso (s), articulación (s), músculo (s), columna vertebral, tendón (s) o tejido (s) blando relacionado (s). Es un grupo heterogéneo de condiciones de dolor crónico que se originan en la nocicepción persistente en articulaciones, huesos, músculos, columna vertebral, tendones y tejidos blandos relacionados, con etiologías locales y sistémicas,

	pero también relacionadas con lesiones somáticas profundas. El dolor puede ser espontáneo o inducido por un movimiento.
MG30.4	Dolor crónico secundario visceral: dolor persistente o recurrente que se origina en los órganos internos de la región de la cabeza o cuello y de las cavidades torácica, abdominal y pélvica. Debe ser muy alta la probabilidad de que el dolor sea de origen visceral; si el origen es dudoso, considere usar los códigos de la sección sobre el dolor primario crónico.
MG30.5	Dolor crónico neuropático: dolor de larga duración provocado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensitivo. El dolor puede ser espontáneo o provocado y representa una reacción exagerada a un estímulo doloroso (hiperalgesia), o bien una reacción dolorosa ante un estímulo que normalmente no causa dolor (alodinia). El diagnóstico de dolor neuropático crónico requiere la presencia de antecedentes de lesión o enfermedad del sistema nervioso y una distribución del dolor que parezca plausible desde el punto de vista neuroanatómico. Los síntomas y signos sensitivos negativos (por ejemplo, la disminución o pérdida de la sensibilidad) y positivos (por ejemplo, la alodinia o la hiperalgesia) que apuntan a una afectación del sistema nervioso somatosensitivo deben ser compatibles con el territorio de inervación de la estructura nerviosa afectada.
MG30.6	Dolor crónico secundario orofacial y cefalea crónica: el dolor de cabeza secundario crónico y el dolor orofacial comprenden todos los trastornos de dolor de cabeza y dolor orofacial que tienen causas subyacentes y ocurren al menos el 50% de los días durante al menos tres meses. La duración del dolor por día es de al menos 2 horas.

Tabla 3. Criterios diagnósticos DSM-5. Trastornos de síntomas y otros trastornos relacionados (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013)

<p>Criterios diagnósticos DSM-5. Trastornos de síntomas somáticos y otros trastornos relacionados</p> <p>A. Uno o más síntomas somáticos que causan malestar o dan lugar a problemas significativos en la vida diaria.</p> <p>B. Pensamientos, sentimientos o comportamientos excesivos relacionados con los síntomas somáticos o asociados a la preocupación por la salud, como se pone de manifiesto por una o más de las características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pensamientos desproporcionados y persistentes sobre la gravedad de los propios síntomas. 2. Grado persistentemente elevado de ansiedad acerca de la salud o los síntomas. 3. Tiempo y energía excesivos consagrados a estos síntomas o a la preocupación por la salud. <p>C. Aunque algún síntoma somático puede no estar continuamente presente, el estado sintomático es persistente (por lo general más de seis meses).</p> <p>Especificar si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Con predominio de dolor. - Persistente: curso persistente se caracteriza por presencia de síntomas intensos, alteración importante, > 6 meses. <p>Especificar la gravedad actual:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leve (cumple solo un síntoma del criterio B) - Moderada (cumple dos o más síntomas del criterio B) - Grave (cumple dos o más síntomas del criterio B, además de múltiples quejas somáticas o presencia de un síntoma somático muy intenso) <p>Criterio B</p>

Pensamientos, sentimientos o comportamientos excesivos relacionados con los síntomas somáticos o asociados a preocupación por la salud, por una de las características siguientes:

1. Pensamientos desproporcionados y persistentes sobre la gravedad de los propios síntomas.
2. Grado persistentemente elevado de ansiedad acerca de la salud o los síntomas.
3. Tiempo y energía excesivos consagrados a estos síntomas o a la preocupación por la salud

7. Evaluación del dolor

La evaluación del dolor requiere de una valoración integral del paciente, donde se lleve a cabo una búsqueda de la causa biomédica, un examen de la capacidad física, un estudio del sueño, una evaluación psicológica, y la determinación de los factores sociales que puedan potenciar la gravedad del dolor y empeorar los resultados clínicos. Existe evidencia de que estos factores sociales pueden aumentar el riesgo del uso prolongado de opioides (Sullivan & Ballantyne, 2012). El estudio debe incluir: evaluación médica completa, una historia clínica y un examen físico centrado en el dolor.

Para realizar la historia clínica, la información se obtiene de los pacientes, familiares, cuestionarios y test realizados por el paciente. El protocolo estándar de la mayoría de las Unidades del Dolor recoge: un cuestionario de dolor (completado por el paciente previo a la consulta), la entrevista clínica, medidas para evaluar el dolor como: escalas y test de medición del dolor, exploración clínica y evaluación psicológica (Cid et al., 2014).

Los cuestionarios del dolor deben contener la información básica y más importante del paciente, incluyendo sus antecedentes y tratamiento. En la entrevista, es necesario ganarse la confianza del paciente, teniendo empatía con el mismo y transmitiéndole credibilidad de su padecimiento. El objetivo es elaborar un plan de evaluación y un tratamiento que sea consensuado con el paciente. Mediante esta entrevista se realizará una anamnesis detallada, la cual proporcionará información relevante de los mecanismos fisiopatológicos posibles del dolor crónico, así como del estado psicológico y emocional del paciente (Cid et al., 2014).

A continuación, se detallan escalas, cuestionarios y test, considerándose todas ellas válidas y ninguna concluyente, requiriéndose de la destreza del médico, quien debe decidir cuál utilizar en cada caso en función de su experiencia y del objetivo buscado (Vicente-Herrero et al., 2018).

7.1. Escalas utilizadas en la evaluación del dolor

El dolor es subjetivo del paciente, y para cuantificarlo utilizamos instrumentos que miden la dimensión (intensidad del dolor), y de este modo, evaluamos, reevaluamos y comparamos el dolor del paciente a lo largo del tiempo. En la tabla 4 se muestran las diferentes escalas utilizadas en la evaluación del dolor:

Tabla 4. Escalas utilizadas en la evaluación del dolor (SED, 2020; EASP, 2021)

Descripciones	Mediciones
Escalas descriptivas simples o escalas de valoración verbal	
La intensidad del dolor es expresada a través de un sistema convencional donde se ofrece al paciente una serie de adjetivos atribuibles a su dolor.	<p><i>Keele:</i> ningún dolor /leve/moderado/intenso</p> <p><i>Melzack:</i> leve/incómodo/penoso/horrible/agudísimo</p>
Escalas numéricas	
Cuantifican la intensidad del dolor mediante números de menor a mayor.	<p><i>Downie:</i> 0 como ausencia de dolor y 10 como el dolor más intenso que se pueda imaginar. 0 como ausencia de dolor y 100 como el dolor más intenso que se pueda imaginar.</p>
Escala visual analógica (EVA, VAS o EAV)	
Es una de las escalas más empleadas por tener una mayor sensibilidad de medición. Requiere mayor colaboración y comprensión del paciente, aunque no emplea palabras descriptivas ni números.	<p><i>Scott Huskinson:</i> es una línea horizontal (más empleada), vertical, incluso curva, de 10 cm de longitud acotada por sus extremos donde uno de ellos es la ausencia de dolor y el otro el máximo dolor posible. El nivel de dicha línea se corresponde con una intensidad de dolor entre 0 (ausencia de dolor) y 10 (máximo dolor). El paciente marca el lugar donde cree que corresponde la intensidad de su dolor.</p>
Se ha establecido una correlación entre la escala numérica, la visual analógica y la verbal: 0 -ningún dolor, 3 -leve, 5 -moderado, 7 -intenso y 10 -insoponible	
Escalas gráficas	
	<p><i>Grisés de Luesher:</i> consiste en establecer una escala de grises, que va desde el blanco al negro, y se solicita al paciente que identifique su dolor con una de las tonalidades posibles, siendo el blanco “ningún dolor” y el negro “dolor máximo”. Posteriormente se traslada el resultado al valor de la EVA.</p> <p><i>Escala analógica luminosa de Nayman:</i> se basa en la utilización de un sistema de colores codificados (blanco, amarillo, anaranjado, rojo y violeta) dispuestos de forma lineal. Los colores representan una intensidad de dolor. Correspondiendo el blanco con el extremo de “ningún dolor” y el violeta con el extremo del “dolor insoponible”.</p>

Combinan la escala visual analógica con la escala numérica y verbal.	<i>Escalas de expresión facial como el test de Oucher o la Wong-Baker FACES® Paiting Rating Scale:</i> recomendada en pacientes pediátricos o de bajo nivel cultural, o con discapacidad intelectual o deterioro cognitivo, donde el resto de las escalas puedan resultar incompresibles. En estas escalas se establece una serie de iconos que representan rostros con diferentes expresiones, que van desde la felicidad al llanto, recibiendo cada una de ellas una puntuación. Los resultados se pueden extrapolar a la escala EVA, multiplicando por dos los resultados.
	<i>Escala de Andersen:</i> utilizada en pacientes con bajo nivel de conciencia (unidades de pacientes críticos). En esta escala el observador externo es el que indica la puntuación al dolor del paciente en función de las reacciones, en reposo, con movimiento o con la tos.
	<i>Escala de PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia):</i> está enfocada a la valoración del dolor en pacientes con deterioro cognitivo. Esta escala contempla aspectos no verbales y de respuesta vegetativa, como la respiración, verbalización, expresión facial, lenguaje corporal y el grado de consolabilidad, estableciendo una puntuación de 0 a 10.
Escala multidimensionales	
Las escalas multidimensionales pretenden valorar el dolor en todo su espectro, incluyendo intensidad, cualidades y aspectos emocionales.	<i>Melzack y Casey:</i> establecieron que el dolor se conforma mediante tres dimensiones: sensorial, emocional o afectivo y cognitiva, mediante el cual se podrá otorgar al mismo una intensidad.

7.2. Cuestionarios y test utilizados en la evaluación del dolor

Además de las escalas, existen cuestionarios multidimensionales que son más complejos y donde, además del dolor, se evalúan otros aspectos como el sensorial, afectivo o cognitivo (tabla 5).

Tabla 5. Cuestionarios y test utilizados en la evaluación del dolor (SED, 2020; EASP, 2021)

Descripciones	Mediciones
Cuestionario de McGill-Melzack (McGILL PAIN QUESTIONNAIRE MPQ)	

Muy completo, pero requiere mucho tiempo y concentración por parte del paciente y no es sencillo de interpretar. Existen versiones abreviadas, más accesibles en la práctica clínica habitual, y adaptados a diferentes idiomas para facilitar su comprensión. Es uno de los más utilizados. Explora las esferas sensorial y afectiva.	<i>Melzack y Casey:</i> MPQ está estructurado en dos partes, la primera recoge datos personales, antecedentes, diagnóstico, tratamientos, etc, similar a una historia clínica. La segunda, recoge la intensidad del dolor en una escala numérica, la localización en un pictograma y sus características. Los índices de dolor se calculan para la puntuación total, así como para cada dimensión. Es útil para discriminar entre pacientes que tienen clases diferentes de dolor. La versión abreviada del MPQ (Short Form SF-MPQ) consta sólo de 15 objetivos y existe una versión española, elaborada y validada por Lázaro y cols. en 1994.
Dartmouth Pain Questionnaire	
Es una modificación del cuestionario de McGill-Melzack	Añade al cuestionario MPQ, dos variables nuevas: el índice de autoestima de la percepción dolorosa, y las actividades que realiza el paciente a pesar de su dolor
Escala de Nottingham	
Diseñado para la evaluación del impacto de las enfermedades crónicas sobre las actividades de la vida diaria de los pacientes.	Consta de 38 preguntas sobre el dolor, la energía del paciente, sobre su movilidad física, sobre las características del sueño, sobre aspectos emocionales y sobre aislamiento social.
Medical Outcome Study (MOS SF-36)	
Cuestionario general de salud, validado en la valoración del dolor crónico.	Cuenta con 36 ítems que valoran ocho dimensiones de la salud: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, salud mental, rol emocional, funcionamiento social, vitalidad y percepción general de la salud. Establecen una puntuación entre 0 y 100, siendo 0 el estado de peor percepción de la salud, y 100, el estado de mejor percepción.
Cuestionario de Calidad de Vida de la OMS (WHOQOL)	
Cuestionario que valora diferentes aspectos de calidad de vida del paciente.	Formado por 100 ítems agrupados en 6 grupos que valoran 25 aspectos diferentes de la calidad de vida del paciente. Existe la versión abreviada de este cuestionario denominado WHOQOL-BREF
Test de Latineen	
Test muy utilizado por su sencillez y facilidad de interpretación	Ofrece la posibilidad de evaluar diferentes dimensiones del dolor (frecuencia, intensidad, consumo de analgésicos, grado de incapacidad y alteraciones del sueño). Establece 5 categorías con cuatro posibles respuestas en cada una.
Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor crónico (CAD)	
Dirigido a población general con dolor de una duración superior a 6 meses.	Cuestionario autoadministrado de 31 ítems 4 distribuidos en 6 subescalas. Sirve para explorar el afrontamiento del dolor crónico y sus áreas.
Inventario Multidimensional del Dolor de West Haven- Yale (WHYMPI)	

Instrumento que fue diseñado específicamente para enfermos con dolor crónico.	Consta de 52 ítems agrupados en 12 escalas que se distribuyen en tres partes: 1ª (20 ítems), que evalúa 5 escalas de la experiencia de dolor (intensidad, interferencia en áreas de la vida del paciente, insatisfacción con su situación actual, visión del apoyo que recibe de otros, control que percibe tener sobre su vida, estados de ánimo negativos); 2ª (14 ítems) en tres escalas, que evalúan las respuestas de los allegados a las demostraciones y quejas del dolor del paciente, y 3ª (18 ítems), que evalúa la participación del paciente en diferentes tipos de actividades diarias.
Cuestionario de Dolor en español (CDE)	
Dirigido a población general con dolor agudo o crónico.	Cuestionario autoadministrado con varias dimensiones: sensorial, afectiva y evaluativa.

7.3. Escalas y cuestionarios utilizados en el dolor neuropático

Así mismo, existen escalas y cuestionarios que se utilizan únicamente en el dolor neuropático, y quedan resumidas en la tabla 6.

Tabla 6. Escalas y cuestionarios utilizados en el dolor neuropáticos (SED, 2020; EASP, 2021)

Descripciones	Mediciones (<i>diagnósticos</i>)
Escala de dolor neuropático	
Diseñada para este tipo de dolor y validada exclusivamente en la neuralgia postherpética.	<i>Galer y Jensen:</i> El orden de valoración de este cuestionario es, en primer lugar, la valoración de la intensidad y el grado de malestar que provoca el dolor en el paciente, mediante la valoración de 11 ítems, y en un segundo lugar, se valora las características del dolor. Cada uno de estos ítems recibe una valoración entre 0 y 10.
Escala de dolor de LANSS	
Diseñada con el fin de establecer la medida en la que los mecanismos neuropáticos contribuyen al dolor en un paciente determinado.	<i>Bennett:</i> Escala diseñada para ser presentada al paciente en forma de entrevista. Consta de dos partes, en la primera se realizan al paciente una serie de preguntas a las que deberá responder solo con un "sí" en caso de que se corresponda exactamente con el dolor que ha aparecido en la última semana. Cada descriptor del dolor se presenta con su correspondiente escala. La segunda parte del cuestionario persigue que el evaluador establezca puntuaciones a los parámetros de disfunción sensorial que pudiera tener el paciente. La puntuación de las dos partes, deben ser sumadas y comparadas con los valores de referencia.
Cuestionario de ID-PAIN	
Cuestionario breve y auto-administrado, creado para	Es un cuestionario se pregunta a los pacientes por las características del dolor experimentado en la última semana.

detectar de forma rápida la presencia de dolor neuropático.	
Cuestionario DN4	
Versión española del cuestionario Dolour Neuropathique 4. Se ha validado en 15 idiomas, entre ellos el español.	Se realiza mediante 10 preguntas orientadas a la descripción y signos de dolor percibidos por el paciente. Las respuestas se evalúan con 1 (Sí) o 0 (No). Conta de siete ítems referidos a síntomas y tres referidos a la exploración. Es fácil de puntuar. Una puntuación total de 4/10 o mayor sugiere dolor neuropático.
PaintDetect	
Cuestionario de cribado para identificar componentes neuropáticos en pacientes con dolor de la región lumbar, por médicos no especialistas.	<i>Freyenhagen:</i> Incorpora un cuestionario autorrellenable con siete preguntas. Las cinco primeras preguntas están relacionadas con la intensidad del dolor. La pregunta seis se refiere al esquema con el que cursa.
Screening Tool	
Consiste en un test diseñado para detectar fácilmente la presencia del dolor neuropático localizado.	Consta de cuatro preguntas cuya respuestas afirmativas irán aumentando la probabilidad de dolor neuropático localizado.
The Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)	
Tiene poder de discriminar entre dolor neuropático y no neuropático.	Consiste en 12 ítems que incluyen 10 referidos a sensaciones o respuestas sensoriales y dos referidos al afecto. Existe una forma corta.

7.4. Otros cuestionarios

Existen otros cuestionarios utilizados en la valoración de otras características relacionadas con el dolor que quedan resumidas en la tabla 7.

Tabla 7. Otros cuestionarios (SED, 2020)

Cuestionarios utilizados en valoración de alguna característica del dolor
Cuestionario del dolor lumbar de Levit y Garron
Cuestionario de evaluación psicológica del dolor (CEPD)
Perfil del dolor de Ducan
Womac, Owestry, Neck y de calidad de vida [euroQuool (EQ-5)]
Cuestionarios dirigidos a la valoración cognitiva relacionados con el dolor
COPE (relacionado con los modos de afrontamiento del dolor)
El inventario sobre el manejo del dolor de Vanderbilt
Escala de evaluación cognitiva de Bakal
Escalas y cuestionarios dirigidos a la valoración psicológica del paciente
Escala de depresión de Zung
Escala de depresión de Beck

Escala de ansiedad de Hamilton
Inventario psicosocial del dolor (PSPI) de Heaton
Cuestionario sobre ansiedad estado-rasgo (STAI)
Cuestionarios dirigidos a valorar la personalidad del paciente con dolor
Cuestionario 16 Personality Factors de Cattell
Cuestionario de personalidad de Eysenk
Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)
Cuestionarios que permiten evaluar las creencias acerca del dolor en los pacientes
Illness Behaviour Questionnaire

8. Abordaje terapéutico con opioides

8.1 Grupos terapéuticos

Aunque los términos *opioáceos* y *opioides* se utilizan indistintamente en la literatura científica, debemos aclarar que existen diferencias entre los dos términos. Se entiende por *opioides*, los alcaloides presentes en el opio que se extrae de la cápsula de la adormidera (*Papaver somniferum*) y por extensión a los productos químicos derivados de la morfina. El término opioide atiende a cualquier sustancias endógenas (péptidos opioides) o exógenas (derivados naturales y semisintéticos del opio, así como el opioides sintéticos, con afinidad a los receptores opioides del sistema nervioso central y del tracto gastrointestinal).

Existe una falsa creencia de considerar que todos los medicamentos que pertenecen al mismo grupo terapéutico son iguales. La gran variabilidad en el uso de los diferentes opioides en los diferentes países, hace pensar que la selección de los opioides se basa en una práctica particular de cada lugar y bajo tradiciones, en lugar de fundamentarse en un uso racional de estos medicamentos (Drewes et al., 2013).

Aunque los fármacos opioides tengan aspectos farmacodinámicos comunes, existen diferencias tanto en su origen, estructura química, características farmacocinéticas y propiedades farmacodinámicas. Estas diferencias, condicionan el uso clínico de cada opioide, tanto desde el punto de vista de aplicación terapéutica, como desde el aspecto de su perfil de tolerabilidad y de seguridad (Tobin et al., 2016; Álamo, 2016). Esta diferencia hace que cobre sentido la práctica clínica, contrastada, de la rotación y combinación de los opioides.

Existen diferentes criterios para clasificar los opioides. La forma más básica es la basada en el origen de estos. Si atendemos a esta clasificación, los opioides pueden ser alcaloides naturales del opio, derivados semisintéticos o sintéticos. Los principales alcaloides naturales extraídos directamente del opio y con propiedades

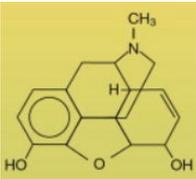
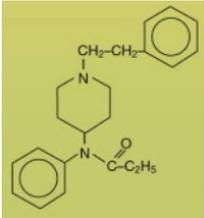
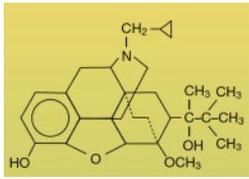
analgésicas, son la morfina y la codeína. El prototipo de opioides es la morfina, y su acción analgésica es el parámetro de referencia comparativo con otros opioides.

Muchos de los opioides están relacionados desde el punto de vista estructural con la morfina. Esta se compone de 5 anillos con grupos hidroxilo y un anillo de piperidina con un grupo N-metilo y un carbono cuaternario en la posición 13. Variaciones en la estructura de la morfina dan lugar a diferentes opioides con variaciones desde el punto de vista de su actividad. La estructura química de los opioides (tabla 8) influye en las diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas y en consecuencias clínicas de los diferentes opioides (Álamo, 2016).

El código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: *acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) (WHO, 2022) es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos. Este sistema fue establecido por la OMS. El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. El código ATC al que pertenecen los analgésicos opioides, es el **N02A**. ATC primer nivel, hace referencia al grupo anatómico principal, **N** (Sistema nervioso); ATC segundo nivel, hace referencia al subgrupo terapéutico, **02** (Analgésicos); ATC tercer nivel, hace referencia al subgrupo farmacológico, **A** (Opioides). El cuarto nivel, indica el subgrupo químico: **N02AA**, alcaloides naturales del opio; **N02AB**, derivados de la fenilpiperidina; **N02AC**, derivados de la difenilpropilamina; **N02AD**, derivados del benzomorfolano; **N02AE**, derivado de la oripavina, **N02AJ**, opioides combinados con otros analgésicos, y **N02AX**, otros opioides. Los principios activos de cada uno de los subgrupos farmacológicos de los cuales existe al menos un principio activo comercializado en España, son los siguientes:

- N02AA (hidromorfona, hidromorfona/naloxona, morfina, oxicodona, oxicodona/ naloxona, oxicodona/naltrexona)
- N02AB (fentanilo, petidina clorhidrato)
- N02AE (buprenorfina)
- N02AJ (codeína/ácido acetilsalicílico/ácido ascórbico, codeína/ácido acetilsalicílico/cafeína, codeína/ibuprofeno, codeína/paracetamol, codeína/paracetamol/ácido ascórbico, dihidrocodeína/ ácido acetilsalicílico, dihidrocodeína/paracetamol, oxicodona/ ácido acetilsalicílico, oxicodona/ibuprofeno, oxicodona/paracetamol, tramadol/dexketoprofeno, tramadol/paracetamol)
- N02AX (tramadol clorhidrato, tapentadol)

Tabla 8. Clasificación de los opioides según su estructura química. Imágenes tomadas de Flórez (2014)

ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO	DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA	DERIVADO DE LA ORIPAVINA
Hidromorfona Hidromorfona/naloxona* Morfina Oxicodona Oxicodona/naloxona Oxicodona/naltresona*	Fentanilo Petidina clorhidrato	Buprenorfina
		
Morfina	Fentanilo	Buprenorfina
OTROS OPIOIDES	OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS	*No comercializadas
Tramadol clorhidrato Tapentadol	Codeína/ácido acetilsalicílico/ácido ascórbico Codeína/ácido acetilsalicílico/cafeína Codeína/ibuprofeno Codeína/paracetamol Codeína/paracetamol/ácido ascórbico Dihidrocodeína/ ácido acetilsalicílico* Dihidrocodeína/paracetamol* Oxicodona/ ácido acetilsalicílico* Oxicodona/ibuprofeno* Oxicodona/paracetamol* Tramadol/dexketoprofeno Tramadol/paracetamol	
Tramadol		

8.2. Mecanismos de acción

Conocer el mecanismo de acción proporciona información sobre la seguridad del medicamento y sus efectos en el organismo. La acción farmacológica dependerá de los receptores donde actúe el fármaco. Los opioides exógenos van a intentar imitar las acciones de los péptidos opioides endógenos, actuando sobre sus receptores. Los péptidos opioides endógenos se describen en la tabla 9.

Tabla 9. Péptidos opioides endógenos. Receptores opioides. μ (mu): receptores OP₃; δ (delta): receptores OP₁; κ (Kappa): receptores OP₂; ORL-1: receptor nociceptina-orfanina FQ

PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS			
Familia	Receptores opioides	Localización	Efectos
Enkefalinas	$\delta > \mu$	Supraespinal/Espinal/Periférica	Analgesia Depresión respiratoria
Endorfinas	$\mu, \delta \gg \kappa$	Supraespinal/periférica	Analgesia. Regulación hormonal
Dinorfinas	$\kappa > \mu$	Espinal/Supraespinal	Analgesia Disforia Diuresis
Endorfinas	$\mu \gg \kappa$	Espinal/ Supraespinal	Analgesia Depresión Cardiovascular
Orfaninas FQ	ORL-1 (NOP, OP ₄)	Supraespinal/Espinal	Hiperalgia supraespinal Analgesia espinal Diuresis

Los receptores opioides se encuentran mayoritariamente en el sistema nervioso central y, en menor proporción, en el aparato gastrointestinal, sistema cardiovascular y en el sistema nervioso periférico (Wall & Melzack's, 2011). Los receptores opioides han sido clonados y han recibido a lo largo de la historia diversas denominaciones. En el año 1996, la IUPHAR (*International Union of Pharmacology*), les dio la denominación oficial a estos receptores opioides de OP₁, OP₂, OP₃ y OP₄. En la década de los 70 del siglo pasado, se les denominaron con terminología de signos griegos. Por convención, se agrupan en cuatro familias: MOP (μ , μ , OP₃), DOP (delta, δ , OP₁) y KOP (kappa, κ , OP₂), y el receptor de nociceptina NOP(OP₄). Esta terminología ha tenido poca aceptación y por ello se ha vuelto a la terminología de signos griegos, aunque la IUPHAR permite utilizar las abreviaturas al cuarto receptor opioide clonado (Cox et al., 2015; IUPHAR, 2015; IUPHAR/BPS, 2022). Los receptores, la ubicación más común en el SNC y su rol y funciones más comunes se describen en la tabla 10 (Alexander et al., 2013).

Tabla 10. Principales tipos de receptores opioides, extraída de Alexander et al. (2013)

Nomenclatura de receptores*	Gen	Ubicación más común en el SNC*	Rol y funciones más comunes	Agonista selectivo*	Agonista selectivo*
μ , mu, MOP	OPRM1	Tálamo, amígdala, asta dorsal, corteza cerebral, cuerpo estriado,	Analgesia, tránsito intestinal, alimentación, estado de ánimo, secreción	DAMGO, sufentanilo, PL017	CTAP CTOP β -PAAF

		hipocampo, locus coeruleus	hormonal, termorregulación, función cardiovascular		
δ , delta, DOP	OPRD1	Bulbo olfatorio, tálamo, corteza, putamen caudado, núcleo accumbens (NAc), amígdala, asta dorsal	Analgesia, estado de ánimo, motilidad gastrointestinal, comportamiento, regulación cardiovascular	DPDPE, [D-Ala 2] deltorfina I, [D-Ala 2] deltorfina II SNC80	Naltrindol TIPP ψ Naltriben
κ (kappa)	OPRK1	Bulbo olfatorio, NAc, corteza cerebral, claustró, amígdala, núcleo caudado, hipotálamo, núcleo subtalámico, tálamo, cuerpo calloso.	Analgesia en inflamación, diuresis, alimentación, neuroprotección, funciones neuroendocrinas	Enadolina, U50488 , U69593 , salvinorina A	norBNI, GNTI
N/OAQ, NOP	OPRL1	Hipocampo, hipotálamo, amígdala, sustancia negra, asta dorsal, tabique lateral	Analgesia espinal, ansiedad, estado de ánimo, memoria, alimentación, actividad locomotora	UFP-102, Ro64-6198, N/OAQ-(1-13)-NH2 UFP -112	UFP-101, SB 612111, J-113397, JTC-801

**Se puede obtener más información detallada en la guía de farmacología IUPHAR/BPS (<http://www.guidetopharmacology.org> ; consultada el 26 de octubre de 2021)*

Esta relación es más compleja de lo que se valoró en un principio, ya que además de los receptores descritos hasta entonces existen subtipos, que se piensa que surgen como consecuencia de divisiones alternativas del ARNm o de procesos postranscripcionales. En un principio surgió la existencia de dos subtipos para el receptor μ , dos para el δ y tres para el κ . Actualmente, se sabe que en el humano existen más de cien polimorfismos genéticos conocidos del receptor μ , dando lugar a receptores μ sobre los que los agonistas tienen distintas afinidades y actividades intrínsecas, lo que dificulta intuir cómo actúa cada opioide en cada paciente porque además dependerá de la cantidad de receptores que se tenga (Álamo, 2016).

La relación entre opioides y sus receptores es muy compleja. Los efectos de la estimulación del receptor tienen variaciones de acuerdo con la familia a la que pertenecen. Los opioides son diferentes por su afinidad y actividad intrínseca sobre sus receptores. Desde un punto de vista farmacológico y clínico los opioides pueden

diferenciarse por su relación fármaco-receptor. Uno de los elementos más importantes en esta relación fármaco-receptor es la afinidad, definida como la capacidad de unirse al receptor, que funcionará a modo de interruptor, y el otro, es la actividad intrínseca, definida como capacidad de modificar la función del receptor y sus vías acopladas de señalización y traducción celular. El hecho de que existan diferentes tipos de receptores en el caso de los opioides hace que las diferencias entre agentes dependan también de que se tenga afinidad por todos o solo por alguno de ellos, ya que los receptores pueden convivir en una misma neurona y el trabajo resultante de esta dependería de los receptores que estén activados (Álamo & López-Muñoz, 2011).

Atendiendo a la afinidad y actividad intrínseca, podemos clasificar a los opioides en:

- a. Agonistas puros o totales. Presentan gran afinidad y alta actividad intrínseca por los receptores opioides, en especial por los receptores μ . Esta afinidad por los receptores μ la tienen la mayoría de los opioides, aunque además pueden tener actividad sobre otros tipos de receptores opioides. La morfina es el ejemplo prototipo. Estos agonistas, por su afinidad al receptor μ y por su potencia analgésica, también se les considera como opioides mayores o de alta/media potencia. Ejemplo de ello son el fentanilo, sufentanilo, hidromorfona, meperidina, metadona, morfina, oxicodona y el tapentadol. No pertenecen a este grupo de opioides mayores, la codeína o el tramadol, que, aunque sean agonistas puros se les consideran opioides menores o débiles (Álamo & López-Muñoz, 2011). Los opioides débiles o menores se utilizan solos, pero más frecuentemente se formulan asociados a analgésicos no opioides para incrementar su potencial analgésico. Los opioides mayores son empleados en situaciones de dolor más intenso, pero ello va de la mano de mayor efectos adversos, seguridad y tendencia al abuso de estos. El uso de opioides débiles o menores en nuestro país está muy extendido, mayoritariamente tramadol solo o combinado con paracetamol (AEMPS, 2021).
- b. Agonistas/antagonistas. Estos pueden presentar afinidad sobre el receptor μ como agonista parcial o incluso como antagonista, pero en ningún caso como agonistas puros. Actuando sobre el receptor κ actúan como agonistas. Un ejemplo de principio activo con esta acción dual es la pentazocina, actualmente no comercializada en España (Álamo & López-Muñoz, 2011).
- c. Agonistas parciales. Presentan afinidad por los receptores μ , pero la actividad intrínseca es inferior a la de los agonistas puros. Al administrarlos solos se comportan como agonistas y en presencia de un agonista puro pueden comportarse como antagonistas (Álamo & López-Muñoz, 2011).

En el caso de la buprenorfina, además de tener afinidad por los receptores μ , pueden interactuar con los κ , lo que les confiere unas características desde el punto de vista fármacodinámico y probablemente clínico, como es el caso de la buprenorfina y de la oxiconona. La buprenorfina o su metabolito activo, norbuprenorfina, puede tener efecto también sobre los receptores δ (Drewes et al., 2013; Emery & Eitan, 2019).

- d. *Antagonistas puros*. Poseen afinidad por los receptores ROP y en especial por los receptores μ , pero no tienen actividad intrínseca. Ejemplo de ello son la naloxona y naltrexona (Álamo & López-Muñoz, 2006; Álamo & López-Muñoz, 2011).

Debido a que esta relación entre opioides y sus receptores es tan compleja no resulta válido, para explicar la mayoría de los efectos de los diferentes opioides, el modelo clásico de interacción ligando-receptor, basado en la afinidad y efectividad, lo que hace que aumente la posibilidad diferencial de los efectos de los opioides.

8.3. Acción farmacológica

Para describir las acciones farmacológicas de este grupo terapéutico, se toma la morfina como compuesto de referencia por ser el más característico de los analgésicos opioides. Como se ha nombrado anteriormente, sus efectos son mediados por los receptores μ , δ y κ y NOP(OP₄). Los efectos más importantes de estos fármacos se producen sobre el sistema nervioso central, el tubo digestivo, y otros sistemas, aunque en menor entidad.

- A nivel del Sistema Nervioso Central (SNC)

Analgesia: ausencia de dolor en respuesta a una estimulación que normalmente sería dolorosa (Vidal, 2016). En el dolor agudo y en el dolor terminal secundario al cáncer, la morfina y otros opioides son muy eficaces, siendo menos efectivos para el dolor crónico y para el dolor neuropático (Rang et al., 2020).

Hiperalgnesia: aumento del dolor de un estímulo que normalmente provoca dolor (Vidal, 2016). La exposición prolongada a estos fármacos induce, paradójicamente, un estado de hiperalgnesia en el que se registra sensibilización al dolor o alodinia (Rang et al., 2020).

Euforia: la morfina produce una fuerte sensación de placer y bienestar, pudiendo contribuir a su acción analgésica. La administración por vía intravenosa de la morfina o la diamorfina (heroína), da un resultado repentino de bienestar. La euforia que produce la morfina depende de las circunstancias del paciente. En pacientes que presentan ansiedad, la euforia se ve pronunciada, y en pacientes

habitados al dolor crónico, provoca analgesia con escasa euforia o nula. Algunos pacientes refieren inquietud en vez de euforia. La euforia está mediada por los receptores μ , en tanto que la activación de los receptores κ produce disforia y alucinaciones. Por ello la euforia que genera los opioides varían en gran medida (Rang et al., 2020).

Depresión respiratoria: se manifiesta a dosis normales de morfina o compuestos afines, aunque, en pacientes con dolor grave, el grado de depresión respiratoria generado puede ser menor de lo previsto. La depresión respiratoria, establece un aumento de la presión de CO_2 arterial. La depresión respiratoria está mediada por los receptores μ . El efecto depresor se asocia a disminución de la sensibilidad de los centros respiratorios a la presión de CO_2 arterial y a inhibición de la generación de ritmo respiratorio. La depresión respiratoria es un efecto adverso peligroso de estos fármacos y, a diferencia de la causada por los fármacos depresores generales del SNC, puede registrarse con dosis terapéuticas. Es la principal causa de muerte en casos de intoxicación aguda por opioides (Rang et al., 2020).

Depresión del reflejo de la tos: el efecto antitusivo, no guarda una correlación estrecha con el efecto analgésico y depresor de la respiración de los opioides, y su mecanismo no está claro respecto a los receptores implicados. En general, el incremento de las sustituciones del grupo hidroxilo fenólico de la morfina aumenta el efecto antitusivo en relación con la actividad analgésica. La codeína suprime la tos en dosis subanalgésicas, pero induce estreñimiento como efecto adverso (Rang et al., 2020).

Náuseas y vómitos: las náuseas y vómitos están presentes en el 40% de los pacientes a los que se les administra morfina y no parece que este efecto sea separable de la acción analgésica en un amplio espectro de analgésicos opioides. El lugar de acción es el área postrema (zona gatillo quimiorreceptora), una región del bulbo raquídeo en la que estímulos químicos de diferentes tipos inician el vómito. Las náuseas y vómitos subsiguientes a la inyección de morfina suelen ser transitorios y desaparecen con la administración repetida, aunque, en algunos individuos, persisten y pueden disminuir el cumplimiento por parte del paciente (Rang et al., 2020).

Constricción pupilar: la constricción pupilar o miosis se produce por estimulación del núcleo oculomotor y está mediada por los receptores μ y κ . La miosis es una importante característica diagnóstica en la intoxicación por opioides, dado que la mayoría de las otras causas de coma y depresión respiratoria producen dilatación pupilar. Una excepción de esta acción farmacológica la presenta la petidina, que produce midriasis porque bloquea los receptores muscarínicos. En las personas drogodependientes, consumidores de opioides, no se desarrolla tolerancia a la

constricción pupilar, por lo que puede observarse en este tipo de consumidores de drogas, que pueden haber estado consumiendo opioides durante un tiempo prolongado (Rang et al., 2020).

- A nivel del tubo digestivo

Los opioides actúan aumentando el tono y reduciendo la motilidad intestinal en diversas partes del sistema digestivo, lo que da lugar a estreñimiento, que puede ser intenso y muy problemático para el paciente. No obstante, este efecto adverso puede ser utilizado como acción farmacológica con el empleo de loperamida, derivado de la piperidina que se utiliza como antidiarreico por su acción normalizadora del hiperperistaltismo y del equilibrio hidroelectrolítico entre la secreción y la absorción a través de la pared del intestino. En el tratamiento del dolor, el estreñimiento es considerado un efecto adverso indeseado (CIMA, 2019; Rang et al., 2020).

El retraso del vaciamiento gástrico que producen estos fármacos hace que la absorción de otros fármacos se vea considerablemente retardada. La presión en las vías biliares aumenta como consecuencia de la contracción de la vesícula biliar y la constricción del esfínter biliar. El uso de opioides ha de evitarse en pacientes que padezcan cólico biliar causado por coleditiasis, ya que el dolor puede intensificarse en vez de aliviarse. El aumento de la presión intrabiliar produce en ocasiones un incremento transitorio de la concentración plasmática de amilasa y lipasa (Rang et al., 2020).

- Otras acciones de los opioides

La morfina puede actuar sobre el sistema inmunitario a nivel de los mastocitos produciendo liberación de histamina por parte de estos. Algunos opioides no producen este efecto, como es el caso de la petidina o el fentanilo. A veces, la liberación de histamina produce efectos locales como son la urticaria y picor en el punto de inyección, o a efectos sistémicos como broncoconstricción e hipotensión.

Los opioides también pueden actuar sobre el bulbo raquídeo a dosis elevadas provocando hipotensión y bradicardia. Cuando se utilizan morfina y fármacos similares, la liberación de histamina contribuye a veces al desarrollo de hipotensión.

También pueden ejercer efectos inmunodepresores complejos que pueden ser representativos de vínculos entre el sistema nervioso y la función inmunitaria. Aunque no se conoce el significado farmacológico de tales efectos con precisión, existen indicios de que el consumo de opioides a largo plazo deprime el sistema inmunitario humano y de que, en las personas drogadictas con VIH, el consumo de opioides puede agravar la inmunodeficiencia (Rang et al., 2020).

9. Efectos adversos de los opioides

Los fármacos opioides son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor agudo y crónico de moderado a intenso. Estos fármacos analgésicos no están libres de efectos adversos, además de producir tolerancia, adicción y efectos adversos conductuales, provocando un uso aberrante de los mismos. Los adultos mayores sufren de dolor crónico oncológico y no oncológico más que los adultos jóvenes (Paul et al., 2021; Tinnirello et al., 2021), debido a los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento y sus capacidades metabólicas reducidas y, por lo tanto, muestran un mayor número de reacciones adversas a los fármacos opioides (Paul et al., 2021). Todos los opioides utilizados clínicamente son agonistas de los receptores opioides μ , y los principales efectos adversos están directa o potencialmente relacionados con este receptor.

En las fichas técnicas (AEMPS, 2022) de los medicamentos opioides, están descritos los efectos adversos más habituales de estos fármacos: efectos gastrointestinales (náuseas, vómitos, estreñimiento, disminución del apetito, dispepsia), efectos respiratorios (broncoespasmo, depresión respiratoria, disminución del reflejo de la tos), efectos cognitivos (confusión, mareos, alteraciones del pensamiento y de la atención), trastornos del sueño (somnolencia, insomnio) y otros efectos (sequedad de boca, rash, hiperhidrosis, prurito, astenia, ansiedad, depresión, cefalea, temblor, disfunción sexual, diarrea, ataxia, edemas, retención urinaria, piernas inquieta, etc)

El uso prolongado con opioides puede hacer que aparezcan posibles complicaciones como son las endocrinopatías (hipogonadismo, disfunción eréctil, infertilidad, menstruaciones irregulares) y como eventos adversos sobre el reemplazo de andrógenos, puede producir: apnea del sueño, reacciones cutáneas locales, policitemias y colesterol HDL sérico reducido (predisponiendo a las personas a enfermedades cardiovasculares). A nivel de alteraciones cognitivas, pueden provocar: reducción en las funciones cognitivas (tiempo de reacción, deterioro de la atención, memoria y concentración). Otras complicaciones son, posibles caídas y fracturas, como consecuencias de la sedación y mareos al comienzo de la terapia. La predisposición a la inmunosupresión e infecciones puede ser provocada mediante varios mecanismos de acción (Davis & Mehta, 2016).

Otros efectos adversos relacionados con la neurotoxicidad (Mercadante & Portenoy, 2001; O'Brien et al., 2017), como el síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (Cid, 2008; Bower, 2008), hiperalgesia inducida por opioides (Guichard et al., 2021), y síndrome serotoninérgico (Baldo, 2021)

10. Contraindicaciones y precauciones en el uso de opioides

Las contraindicaciones generales recogidas en fichas técnicas (AEMPS, 2022) de estos medicamentos son: hipersensibilidad a los opioides, antecedentes de efectos

adversos graves o falta de eficacia en tratamientos previos con opioides, enfermedad respiratoria severa (depresión respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial), obstrucción gastrointestinal, insuficiencia hepática grave, traumatismo craneoencefálico o hipertensión intracraneal, trastornos convulsivos, trastorno psiquiátrico agudo o riesgo de suicidio no controlado, trastorno por consumo de alcohol o drogas no controlado, pacientes en tratamiento con IMAO, intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central u otros psicotrópicos, uso inadecuado de otros fármacos, embarazo o lactancia.

A pesar del uso común de opioides para tratar el DCNO, hay poca evidencia de eficacia a largo plazo (Dowell et al., 2016; AMDG, 2015) La evidencia disponible describe solo un efecto modesto (AMDG, 2015). Sin embargo, los daños graves asociados con los opioides, como la sobredosis, la dependencia física y el abuso de sustancias, están bien documentados. El riesgo de estos eventos adversos son dosis dependiente (AMDG, 2015; Dowell et al., 2016). Las opciones de tratamiento no opioides suelen ser igual o más eficaces que los opioides sin los riesgos potenciales (AMDG, 2015).

Los opioides generalmente no se consideran terapia de primera línea para el DCNO. Se recomiendan solo cuando el beneficio potencial supera los riesgos del tratamiento, y debe realizarse en combinación con una terapia farmacológica no opioide y medidas no farmacológicas cuando corresponda (Dowell et al., 2016; AMDG, 2015). Varias organizaciones, incluidos los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de diferentes países, han desarrollado recomendaciones sobre el uso de opioides para el DCNO con el propósito de equilibrar el control del dolor efectivo y apropiado y los daños potencialmente significativos (Chou et al., 2009; AMDG, 2015; Dowell et al., 2016).

Así, la actuación más adecuada antes de iniciar una terapia con opioides contemplaría lo siguiente:

1. Obtener un diagnóstico preciso (Chou et al., 2009; AMDG, 2015).
2. El uso crónico puede originarse involuntariamente con el tratamiento del dolor agudo. Cuanta más exposición tenga un paciente a los opioides durante los episodios de dolor agudo, mayor será el riesgo de uso a largo plazo. Para evitar el uso crónico innecesario después del tratamiento del dolor agudo, puede considerarse lo siguiente (Dowell et al., 2016):
 - Prescribir la dosis eficaz más baja de un opioide de liberación inmediata (LI).

- No prescribir una cantidad mayor a la necesaria para el dolor agudo, ya que 3 días o menos de tratamiento con opioides suele ser suficiente y rara vez es necesario más de 7 días.

- Evitar prescribir una cantidad mayor a la necesaria "por si acaso" el dolor continúa más de lo esperado.

3. Discutir y desarrollar un plan de atención con el paciente, y revisarlo según sea necesario durante el tratamiento. Este plan de atención debe incluir lo siguiente: discusión de riesgos y beneficios, responsabilidades del paciente y del proveedor, establecimiento de expectativas y objetivos de tratamiento realistas, cómo evaluar la eficacia, cuándo y cómo interrumpir el tratamiento con opioides (Chou et al., 2009; AMDG, 2015; Dowell et al., 2016)

4. Realizar las siguientes evaluaciones de referencia: evaluar el dolor y la función utilizando herramientas validadas, revisar los datos del programa de monitorización de medicamentos recetados, llevar a cabo la prueba de detección de drogas en orina (AMDG, 2015; Dowell et al., 2016)

5. Iniciar un régimen adecuado intestinal para prevenir en lo posible el problema de estreñimiento derivado de la utilización de estos fármacos o minimizarlo (AMDG, 2015)

En el caso de una prescripción conjunta de naloxona a pacientes de alto riesgo con el objetivo de reducir el riesgo de muerte por sobredosis de opioides, habría que considerar seriamente recetar naloxona a los siguientes pacientes (HHS, 2018):

1. Pacientes a los que se les recetan opioides que: están tomando una dosis de opioides de 50 equivalentes de morfina mg o más, tiene afecciones respiratorias como EPOC o apnea obstructiva del sueño (independientemente de la dosis de opioides), le han recetado benzodiazepinas (independientemente de la dosis de opioides), o tiene un trastorno por abuso de sustancias no opioides, consumo excesivo de alcohol o un trastorno de salud mental (independientemente de la dosis de opioides).

2. Pacientes con alto riesgo de experimentar o responder a una sobredosis de opioides, como aquellos que: consumen heroína, opioides sintéticos ilícitos o abusan de opioides recetados, usan otras drogas ilícitas, incluidos estimulantes (p. ej., metanfetamina, cocaína) que podrían estar potencialmente contaminados con opioides sintéticos ilícitos (p. ej., fentanilo), reciben tratamiento para el trastorno por consumo de opioides, incluido el tratamiento con metadona, naltrexona o buprenorfina, o tienen antecedentes de abuso de opioides que hayan sido liberados recientemente de un entorno

controlado (p. ej., encarcelamiento) que hayan perdido la tolerancia a los opioides.

Por lo tanto, para un inicio de la terapia con opioides se deberían prescribir opioides de LI en la dosis efectiva más baja (AMDG, 2015; Dowell et al., 2016). No hay evidencia de una mayor eficacia usando formulaciones de liberación prolongada o de acción prolongada para la terapia inicial; sin embargo, con su uso existe un mayor riesgo de sobredosis (Dowell et al., 2016).

En el caso de adultos mayores, en la prescripción de inicio habría que considerar lo siguiente: uso de opioides con vida media corta, inicio del uso de opioides en dosis entre un 25 % y un 50 % más bajas que las recomendadas para adultos más jóvenes y aumentar la dosis en incrementos del 25%, evitando los agonistas-antagonistas, la codeína, la meperidina y la metadona para este perfil de pacientes (AMDG, 2015).

Con relación a la titulación de opioides, habría que considerar esperar al menos 5 vidas medias antes de aumentar la dosis. Y en el caso de la metadona, habría que esperar al menos 1 semana antes de aumentar las dosis de dicho fármaco (Dowell et al., 2016) (tabla 11).

Tabla 11. Consideraciones sobre la titulación de opioides

Titulación de opioides	
Nivel de dosis (equivalente en mg de morfina (MME))	Consideraciones
50 MME o más	Determinar si se están cumpliendo los objetivos del tratamiento antes de aumentar la dosis a 50 MME
	Implementar medidas de precaución adicionales, como aumentar la frecuencia del seguimiento o proporcionar naloxona para llevar a casa
90 MME o más	Solo aumente la dosis a 90 MME o más previa justificación
120 MME o más	Consultar a un especialista en dolor

En cuanto a la supervisión del tratamiento con opioides, la tabla 12 recoge cuál debería ser la actuación de seguimiento de la prescripción de estos agentes farmacoterapéuticos según se esté iniciando o ya se haya establecido un tratamiento en función del parámetro a supervisar (Chou et al., 2009; AMDG, 2015; Dowell et al., 2016)

Tabla 12. Consideraciones sobre la supervisión de opioides

Supervisión de opioides		
Parámetro	Antes de iniciar un opioides	Durante el tratamiento
Medicamentos con receta médica. Datos del programa de seguimiento	Sí	Periódicamente (p. ej., con cada receta, cada 3 meses etc.)
Prueba de drogas en orina	Sí	Al menos anualmente; pruebas aleatorias con intervalo determinado por el riesgo del paciente de una a cuatro semanas
Dolor y función usando herramientas validadas, progreso hacia las metas, riesgos vs beneficios	Sí	Después del inicio o aumento de la dosis, luego al menos cada 3 meses; considere cada mes para pacientes de alto riesgo y cada 6 meses para pacientes de bajo riesgo

Por último, en lo que respecta a la discontinuación del tratamiento con opioides, si los beneficios ya no superan los riesgos del uso continuo (Dowell et al., 2016) , o si no se obtiene una mejora funcional significativa y sostenida después de 3 meses, habría que disminuir y suspender el uso de opioides (AMDG, 2015). Si el alivio del dolor no es evidente después de 1 mes, es probable que los pacientes no tengan alivio del dolor después de 6 meses (Dowell et al., 2016).

Así, los regímenes de disminución sugeridos se pueden encontrar en la tabla 13, donde se muestra una reducción de la medicación más o menos lenta en función de los casos (AMDG, 2015; Dowell et al., 2016).

Tabla 13. Regímenes de reducción de opioides

Regímenes de reducción de opioides		
Reducción	Cuando usar	Régimen
Rápida	En respuesta a problemas de seguridad del paciente (p. ej., sobredosis o trastorno por uso de sustancias)	Disminuir durante un período de 2 a 3 semanas
Normal	Falta de eficacia	Disminuir la dosis en un 10% o menos por semana; una vez que se alcance la dosis más baja disponible, tienda el intervalo de dosificación; cuando se tome con menos frecuencia que una vez al día, suspende
Lenta	Dificultad para tolerar los regímenes de reducción gradual en el pasado; larga duración (por ejemplo, años)	Disminuir la dosis en un 10% cada mes

Es importante resaltar que la reducción puede ralentizarse o pausarse según la respuesta del paciente, pero no se debe invertir

Por último, si hubiera que tratar la abstinencia se utilizaría un tratamiento no benzodiazepínico (AMDG, 2015).

11. Eficacia e indicación de los opioides

La evidencia de la eficacia de los opioides en el dolor oncológico es claramente reconocida, pero su uso en el DCNO es todavía controvertido en las terapias a largo plazo, debido a la escasa evidencia existente que pueda avalar su eficacia a largo plazo y en relación con los daños graves que pueden provocar (Reinecke et al., 2015; Dowell et al., 2016).

El éxito de la estrategia terapéutica dependerá de la evaluación previa que permita diferenciar el tipo del dolor y la intensidad de este. En los estudios de opioides frente a placebo, se asocia un alivio del dolor a corto plazo, pero la mayoría de los ensayos clínicos aleatorios controlados no superan las 6 semanas de seguimiento. Ningún estudio de terapia con opioides frente a placebo evaluó los resultados a largo plazo (> 1 año) en lo relacionado con los efectos de dolor, la funcionalidad, la calidad de vida, el abuso de opioides o la adicción. Los estudios observacionales de buena calidad sugieren que la terapia con opioides para el dolor crónico se asocia con un mayor riesgo de sobredosis, abuso de opioides, fracturas, infarto de miocardio y marcadores de disfunción sexual, aunque hay pocos estudios para cada uno de estos resultados; para algunos daños, las dosis más altas se asocian con un mayor riesgo. La evidencia sobre la efectividad y los daños de las diferentes dosis de opioides y las estrategias de mitigación de riesgos es limitada (Chou et al., 2015; Krebs et al., 2018).

Entre los estudios revisados encontramos una revisión sistemática y un metanálisis, relacionado con el uso de opioides en el DCNO, en el que se incluyeron 96 ECA con 26169 participantes (61 % mujeres; mediana de edad, 58 años [rango intercuartílico, 51 a 61 años]); entre los estudios incluidos, hubo 25 ensayos de dolor neuropático, 32 ensayos de dolor nociceptivo, 33 ensayos de sensibilización central (dolor presente en ausencia de daño tisular) y 6 ensayos de tipos mixtos de dolor. Se concluyó que, frente a placebo, el uso de opioides se asoció con mejoras estadísticamente significativas pero pequeñas en el dolor y el funcionamiento físico, y un mayor riesgo de vómitos. Las comparaciones de opioides con alternativas no opioides sugirieron que el beneficio para el dolor y el funcionamiento puede ser similar, aunque la evidencia provino de estudios de calidad baja a moderada (Busse et al., 2018).

Los opioides solo deben iniciarse para el tratamiento en DCNO cuando (Chou et al., 2015; Dowell et al., 2016; Frieden & Houry et al., 2016): las terapias alternativas de menor riesgo no han proporcionado suficiente alivio del dolor o no pueden usarse por contraindicaciones, el dolor está afectando la funcionalidad y/o la calidad de vida del paciente, cuando los beneficios de la terapia con opioides superan los daños potenciales, y después de comunicar al paciente todos los riesgos, beneficios y alternativas a la terapia con opioides.

Los opioides son una opción de tratamiento farmacológico para la terapia a corto (4-12 semanas), intermedia (13-25 semanas) y largo plazo (≥ 26 semanas) de la osteoartritis crónica, la polineuropatía diabética, la neuralgia postherpética. También están indicados en otros síndromes de dolor neuropático (miembro fantasma, lesión de médula espinal, radiculopatía, polineuropatía por VIH), osteoartritis, dolor de espalda crónico, artritis reumatoide (tiempo limitado a 6 semanas). Sin evidencia científica (con datos insuficientes), están indicados en: cefaleas secundarias (enfermedad vascular, trastornos intracraneales), osteoporosis importante (fracturas vertebrales), enfermedades reumáticas (lupus, espondiloartritis), dolor postoperatorio crónico (tras toracotomía, esternotomía, mastectomía, cirugía abdominal, cirugía facial), dolor en las extremidades por arteriopatía isquémica o enfermedad venooclusiva, dolor crónico asociado a úlceras por decúbito de grados 3 y 4, dolor neuropático cerebral (esclerosis múltiple), síndrome de dolor regional complejo tipos I y II. No están indicados en cefaleas primarias, así como los síndromes somáticos funcionales y los trastornos mentales con el dolor como síntoma. Para todas las demás presentaciones clínicas, se debe evaluar de forma individual una terapia a corto y largo plazo con analgésicos que contengan opioides. La terapia a largo plazo con analgésicos opioides se asocia con riesgos importantes (Häuser et al., 2015).

12. Seguridad de los opioides

Como se ha expuesto en el apartado anterior, los analgésicos opioides son eficaces en el alivio del DCNO. Sin embargo, en tratamiento a largo plazo, y como fenómeno predecible con la administración repetida de estos, puede generar: tolerancia, dependencia física y riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia. Como fenómenos no predecibles, pueden provocar abuso o adicción. Para la detección del uso correcto de los opioides en el DCNO, a través del DSM-5, existen criterios diagnósticos para detectarlo.

A continuación, en las tablas 14, 15 y 16 se detallan los criterios diagnósticos de alteración (dependencia y abusos), intoxicación y abstinencia, respectivamente, en el uso de los opioides, según DSM-5.

Tabla 14. Criterios diagnósticos para alteraciones en el uso de opioides

1	Los opioides a menudo se toman a dosis superiores a las recomendadas o durante un mayor tiempo establecido
2	Continuo deseo o esfuerzo ineficaz para reducir o controlar el uso de opioides
3	Inversión de mucho tiempo para obtener el opioide, usarlo o recuperarse de los efectos que producen
4	Necesidad del uso de opioides con deseo o gran deseo
5	Uso reiterado de opioides que influyen en el incumplimiento de obligaciones laborales, la escuela o en tareas del hogar
6	Uso de opioides aun existiendo problemas sociales o interpersonales por causas de los efectos de los opioides
7	Abandono o disminución de actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al uso de opioides
8	Uso continuo de opioides poniéndose en peligro la integridad física
9	Uso reiterado de opioides a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por la sustancia
10	Tolerancia, definida como: La necesidad de aumento en las cantidades de opioides para lograr el efecto deseado o la intoxicación a. Una reducción en el efecto con el uso de la misma cantidad de un opioide de forma continuada (no se aplica para quienes toman opioides bajo la adecuada supervisión médica)
11	Retiro, manifestándose de cualquiera de los siguientes: a. El síndrome de abstinencia de opioides típico b. Tomando los opioides o sustancias relacionadas para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia (no se considera para aquellas personas que toman opioides bajo la adecuada supervisión médica)
<i>Alteración leve (2-3 criterios), moderada (4-5 criterios), severa (6-7 criterios)</i>	

Tabla 15. Criterios diagnósticos para la intoxicación por opioides

A	El consumo de opioides debe ser reciente
B	Cambios significativos de conducta o psicológicos (por ejemplo, agitación o retraso psicomotor, euforia inicial seguida de apatía, etc) que aparecen durante o después del uso de opioides
C	Constricción de las pupilas (o dilatación, por anoxia de sobredosis grave) además de padecer uno (o más) de los siguientes signos o síntomas: 1. Somnolencia o coma 2. Dificultad en el habla 3. Falta de atención o memoria
D	Los signos o síntomas no se deben a otra patología y no se atribuyen a otro problema en la salud mental del paciente, o a la intoxicación con otra sustancia

Tabla 16. Criterios diagnósticos para la abstinencia por opioides

A	Presentar alguna de las siguientes causas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Reducción o cese del uso de opioides intenso y prolongado (semanas, meses o años) 2. Toma de un antagonista opioide después de un período de uso de opioides
B	Padecer tres (o más) de los siguientes signos o síntomas que se desarrollan a continuación, en cuestión de minutos a varios días después del Criterio A: <ol style="list-style-type: none"> 1. Disforia. 2. Náuseas o vómitos. 3. Dolores musculares. 4. Lagrimeo o rinorrea. 5. Dilatación de las pupilas, sudoración o piloerección. 6. Diarrea. 7. Bostezo. 8. Fiebre. 9. Insomnio
C	Los signos o síntomas del Criterio B cursan con trastornos en las actividades sociales, ocupacionales o recreativas.
D	Los signos o síntomas no son atribuibles a otra patología y no se explican por otro problema de salud mental, incluida la intoxicación o la abstinencia por otra sustancia.

13. Papel del Farmacéutico de atención primaria en el uso adecuado de los opioides.

En la conferencia Internacional, convocada por la OMS de Alma-Ata, en 1978, se definió la atención primaria de salud (AP) como “la asistencia sanitaria esencial basada en métodos y tecnologías prácticos, científicamente fundados y socialmente aceptables, puesta al alcance de todos los individuos y familias de la comunidad mediante su plena participación y a un costo que la comunidad y el país puedan soportar, en todas y cada una de las etapas de su desarrollo con un espíritu de autorresponsabilidad y autodeterminación. La AP forma parte integrante tanto del SNS, del que constituye la función central y el núcleo principal, como del desarrollo social y económico global de la comunidad. Representa el primer nivel de contacto de los individuos, la familia y la comunidad con el SNS, llevando lo más cerca posible la atención de salud al lugar donde residen y trabajan las personas, y constituye el primer elemento de un proceso permanente de asistencia sanitaria” (OMS, 1978).

En 2018, cuarenta años más tarde, los Estados Miembros de las Naciones Unidas, en Astaná, respaldaron una nueva declaración donde se enfatizaba el papel fundamental de la AP de la salud en todo el mundo (OMS/UNICEF, 2018). El objetivo de esta declaración era reenfocar los esfuerzos en la AP de la salud para garantizar que en todas partes se pueda disfrutar del nivel más alto de salud. Esta nueva declaración ha renovado el compromiso político con la AP de la salud de los gobiernos, las organizaciones no gubernamentales, las organizaciones

profesionales, el mundo académico y las organizaciones mundiales de salud y desarrollo.

En España, las funciones de promoción, prevención, asistencia y rehabilitación dirigidas tanto al individuo, como a los grupos sociales y a las comunidades en que se insertan, las tienen atribuidas las estructuras básicas de salud (BOE, 1984). En 1986, en la Ley General de Sanidad, aparecen los Servicios Farmacéuticos de AP, y en ella se define las áreas de salud, la atención primaria y las actividades a desarrollar en este ámbito (BOE, 1986). En la Ley de Salud de Andalucía de 1998 (BOJA, 1998), se recoge lo siguiente “la atención primaria de salud constituye el primer nivel de acceso ordinario de la población al Sistema Sanitario Público de Andalucía, y se caracteriza por prestar atención integral a la salud, la atención primaria de salud será prestada en cada zona básica de salud por los profesionales que desarrollan su actividad en la misma y que constituyen los equipos de atención primaria. Dicha atención se prestará a demanda de la población en los correspondientes centros de salud y consultorios, bien sea de carácter programado o bien con carácter urgente, y tanto en régimen ambulatorio como domiciliario, de manera que aumente la accesibilidad de la población a los servicios”.

En Andalucía, los Servicios de Farmacia se recogen en la ley de Farmacia de 2007 (BOJA, 2007), que los define como aquel servicio de los centros y establecimientos que presta asistencia y atención farmacéutica, de acuerdo con los requisitos y condiciones que se establecen en la Ley para cada caso. Para ello, “distritos de atención primaria, hospitales y áreas de gestión sanitaria, con el fin de promover el uso racional de los medicamentos, los distritos de atención primaria, los hospitales y las áreas de gestión sanitaria deberán: a) Garantizar el suministro y, en su caso, la elaboración y el acondicionamiento de los medicamentos necesarios en sus centros y un sistema de distribución y dispensación interna que asegure la calidad de los mismos y su trazabilidad. b) Impulsar el desarrollo de cuantos programas y actuaciones específicas se estimen oportunos para optimizar la efectividad, seguridad y eficiencia de los tratamientos farmacológicos instaurados por sus profesionales, en especial los orientados a una mejor adecuación de los medicamentos a las necesidades individuales de los pacientes. c) Impulsar aquellas otras medidas que sean adecuadas para mejorar la calidad de la prescripción de los medicamentos y productos sanitarios”.

El farmacéutico de atención primaria (FAP), como profesional sanitario se integra en AP a través de los servicios de farmacia de este nivel asistencial para velar por el uso racional del medicamento. El uso racional del medicamento, en la Conferencia de Expertos sobre Uso Racional de los Medicamentos (Nairobi, Kenia, 25 -29 de noviembre de 1985), se definió como “Los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos

individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad” (OMS, 1986). El papel del FAP y sus responsabilidades en las administraciones públicas, han ido evolucionando, amoldándose a las necesidades del SNS, aportando un valor añadido al mismo. Sus funciones se regulan a nivel estatal en el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE, 2015), y en Andalucía, estas se recogen en la Orden de 2 de junio de 2008, por la que se crean las categorías de Epidemiólogos y Farmacéuticos de AP en el ámbito de los Centros y de las Instituciones Sanitarias del Servicio Andaluz de Salud (BOJA, 2008).

La misión del FAP es la de liderar la gestión del medicamento en la AP, centrada en el paciente y orientada al resultado en su salud, basada en información veraz, dirigida a optimizar la selección y el uso efectivo, seguro y eficiente de los medicamentos y productos sanitarios a nivel individual y poblacional (SEFAP, 2017).

En España, el uso de estupefacientes está regulado por una estricta normativa que desde 1967 se viene adaptando a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas (BOE, 1967). Las recetas y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario están regulados en el Real Decreto 1675/2012 (BOE, 2012). Los opioides son estupefacientes, y están considerados por el ISMP-España, como medicamentos de alto riesgo (Ministerio de Sanidad, 2014). Se denominan “medicamentos de alto riesgo” aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. La tabla donde se recoge la relación de medicamentos de alto riesgo establecida para pacientes crónicos se adjunta en el anexo IV. Esta lista debe ser divulgada para conocer los medicamentos en los que interesa priorizar la implantación de prácticas seguras para una mejor utilización de estos. Las buenas prácticas deben contemplar todos los procesos de la cadena de utilización de los medicamentos: prescripción, dispensación, administración, seguimiento y educación a pacientes y cuidadores. Es aquí donde el FAP debe velar por optimizar la selección y el uso efectivo, seguro y eficiente de los mismos en la población.

Desde la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, se apuesta por una sanidad pública gestionada con profesionales, basada en los resultados en salud y orientada a prestar la mejor asistencia posible a sus pacientes. Una sanidad que cuenta con un sistema de evaluación continua del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), que apuesta por la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud, y que salvaguarde los principios de igualdad y equidad en el acceso al sistema, la dignidad de la calidad y de los derechos del paciente. A nivel del SSPA, a través del Contrato Programa, (instrumento de que se dota la Dirección Gerencia

del Servicio Andaluz de Salud (SAS) para establecer las actividades a realizar por sus centros, los recursos de que estos dispondrán, así como el marco y dinámica de sus relaciones) no solo constata el compromiso adquirido por el SAS para alcanzar los objetivos fijados, sino también el compromiso de los centros para dar respuesta a las necesidades de los ciudadanos en materia de salud, con criterios de calidad y seguridad. Este Contrato Programa supone un esfuerzo de síntesis y concreción de objetivos orientados a la consecución de resultados en salud, así como a la evaluación más eficiente y eficaz que se respalde en los sistemas de información sanitaria implantados en nuestro sistema sanitario.

En el Contrato Programa 2020, en el área estratégica de calidad asistencial, uso racional del medicamento, se propuso como objetivo, descrito en el anexo VI, el de mejorar el uso de los fentanilos de LI, siguiendo las indicaciones que las fichas técnicas de estos medicamentos tienen recogido. Este objetivo se denominó "*Fentanilo de LI en dolor crónico no oncológico (DCNO)*", en el que tenía como meta la siguiente: más del 80% de las nuevas prescripciones de fentanilo de LI se realizarán para pacientes adultos con dolor irruptivo oncológico que ya estén recibiendo de forma crónica otro tratamiento de mantenimiento con opioides. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informó, en 2018, sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de LI. Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, (BOE, 2009) en caso de utilizar estos medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, el médico responsable del tratamiento debe justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso de los mismos e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, norma básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE, 2002).

El FAP, como profesional sanitario que lidera la gestión de los medicamentos, contribuye a que este objetivo se cumpla mediante formación e información a los profesionales sanitarios de su ámbito de actuación en el SSPA. Para ello, se realizan sesiones formativas e informativas, así como retroalimentación de la consecución del objetivo a través de portales adaptados para retroalimentación de datos.



JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

El crecimiento en el consumo de opioides en los últimos años se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial. Este aumento no se ha producido de igual forma en todos los países, presentando mayores tasas de consumo y efectos negativos en países desarrollados, en contraposición a los países en vías de desarrollo, donde aún es menor por falta de disponibilidad de estos fármacos. (Korff, 2013; Shei et al., 2015; Brady et al., 2015; Dowell et al., 2016).

La OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico) ha realizado un informe, publicado en 2019, en el que se refiere al auge en el consumo de opioides como *la crisis de los opioides*, considerándolo un problema de Salud Pública y recomendando diseñar estrategias gubernamentales con intervenciones eficaces para controlar el riesgo y reducir los posibles efectos sobre la salud pública y a nivel económico. Se requiere un enfoque global de todos los sectores: servicios sociales, salud y normativa reguladora (OECD, 2019).

La Organización mundial de la Salud (OMS), a través del reporte anual WDR (World Drug Report) informa del problema por el aumento del acceso de los analgésicos opioides bajo prescripción médica. En el informe WDR de 2021 indica que, entre 2010 y 2019, la cantidad estimada de usuarios de opioides en todo el mundo casi se duplicó. En 2019 se estimó que casi 62 millones de personas habían consumido opioides en el último año, incluidas las personas que usan opioides con fines médicos y no médicos; esto corresponde al 1,2 % de la población mundial de 15 a 64 años (UN, 2021).

Los posibles factores que han podido influenciar en este incremento del uso de opioides a nivel mundial, han sido: (a) la regulación en la prescripción de dichos fármacos (b) los sistemas de dispensación de estos medicamentos, (c) la posibilidad de disponer de diferentes opioides como alternativas terapéuticas y otros psicofármacos alternativos, (d) la publicidad de la industria farmacéutica y (e) la cultura tanto de los médicos, como de los pacientes, que conceden actitudes positivas hacia el uso de estos fármacos, fomentándolos (Fischer et al., 2014).

Al igual que en otros países, en España la utilización de los opioides se ha incrementado de forma notable en los últimos años; así pues, se observa un incremento de un 53,6% de la dosis diaria definida por cada mil habitantes y día (DHD) desde el año 2013 al 2020, pasando de 3,57 a 5,48. Asimismo, se observa que existe una gran variabilidad en el uso de opioides entre las distintas comunidades autónomas (CCAA) siendo el rango de DHD entre 3,76 y 7,98 (Ministerio de Sanidad, 2021c).

Esta evolución en el incremento del consumo de opioides hizo que, en 2014, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, publicara un Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS, cuyo objetivo de este documento es proporcionar un marco de referencia para garantizar la calidad, equidad y eficiencia de la atención a las personas con dolor en el SNS, contribuyendo a la mejora de su calidad de vida. Se establecen objetivos y recomendaciones orientadas a promover la valoración del dolor, y mejorar su prevención y atención integral. La línea 3 “Tratamiento del dolor” tiene como objetivo específico la de adecuar el uso de las medidas terapéuticas para aliviar el dolor, y la recomendación de “Mejorar la accesibilidad, disponibilidad y utilización segura de los opioides, incorporando las nuevas tecnologías en la prescripción de los mismos” (Ministerio de Sanidad, 2014). En 2015, también publicó una Guía de Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico, siendo este un documento de consenso sobre prácticas para el manejo seguro de opioides en pacientes con dolor crónico (Ministerio de Sanidad, 2015).

El Ministerio de Sanidad, desde la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCF) (BOE, 2018), como órgano perteneciente al mismo, tiene entre sus funciones coordinar con las CCAA, por un lado, las medidas y actuaciones relacionadas con la prestación farmacéutica y la ordenación farmacéutica del SNS a través de su Consejo Interterritorial (CISNS) y, por otro lado, coordinar la información sobre utilización de medicamentos y productos sanitarios dispensados a través de receta oficial y adoptar medidas para asegurar su uso racional. El consumo de opioides en el SNS es motivo de análisis específico de la Comisión Permanente de Farmacia (CPF) del Consejo Interterritorial, llegándose a aprobar, en el 2021, por parte de esta y del CISNS, un “Plan de optimización de analgésicos opioides en el dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud”. El objetivo principal de este plan es analizar la información relativa a la utilización de los opioides en el SNS, así como identificar los puntos de mejora y establecer, de forma consensuada, las líneas de actuación necesarias para optimizar la utilización de estos medicamentos opioides en el SNS en DCNO, desde un punto de vista transversal y holístico. Como objetivos secundarios, el plan pretende definir la estrategia terapéutica para el manejo del DCNO con opioides, analizar si procede la revisión de las condiciones de financiación de medicamentos con opioides, y abordar el problema asistencial de la prevención del mal uso, abuso y adicción a opioides (Ministerio de Sanidad, 2021a).

Los analgésicos opioides son eficaces para paliar el DCNO, no obstante, en tratamientos de larga duración generan tolerancia, dependencia física y riesgo de desarrollar adicción. Existen diversos estudios, donde se evalúa este riesgo de desarrollo de adicción a opioides en el tratamiento del DCNO. Estudios actuales

realizados en pacientes tratados con opioides en DCNO, muestran que la prevalencia en el abuso de opioides se ha triplicado en los últimos 30 años, llegando a valores del 12% al 15% (Boscarino et al., 2010; Boscarino et al., 2011; Vowles et al., 2015; Palmer et al., 2015).

Los datos publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre el consumo de opioides desde el 2010 al 2020, suponen un incremento de estos del 98,90% en un periodo de 10 años, de 10,03 DHD en 2010 a 19,95 DHD en 2020. Si disgregamos estos datos por principios activos, reflejan que el consumo más alto corresponde a la combinación a dosis fijas de tramadol y paracetamol, con un incremento de más del 282% en este periodo (de 2,64 DHD a 10,11 DHD), seguido de tramadol, que ha mantenido un consumo constante a lo largo de este periodo (2,82 DHD en 2010, 3.06 DHD en 2015 y 2,66 DHD en 2020). El tercer principio activo de mayor consumo es el fentanilo, con un incremento de 62,27% en este periodo (de 1,66 DHD a 2,76 DHD), y que, en el año 2020, representó un 13,82% del consumo total de opioides y aproximadamente el 50% del total de los opioides mayores en España (AEMPS, 2022).

El fentanilo es un analgésico opioide muy utilizado para el tratamiento del dolor intenso. Existen diferentes formas farmacéuticas para distintas vías de administración: las formas farmacéuticas de LI, de absorción transmucosa (oral y nasal), ya que esta vía permite una absorción rápida del fármaco y una elevada biodisponibilidad, y las de liberación controlada (LC), los parches transdérmicos. Los fentanilos de LI, se usan para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico porque este tipo de dolor es de aparición súbita, intenso y de corta duración, por lo que se requiere un medicamento de inicio rápido y corta acción. Por otro lado, las formas farmacéuticas de fentanilo de LC se usan para el tratamiento del dolor crónico o basal ya que permiten mantener niveles plasmáticos constantes del fármaco (Holgado & Candil-Recio, 2020).

El aumento del uso de los fentanilos de LI, junto a la preocupación por el riesgo de abuso y dependencia para los pacientes, ha motivado una revisión de la información disponible por parte de la AEMPS, una vez consultado el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, como órgano colegiado para el asesoramiento técnico y científico en materia de seguridad de los medicamentos de uso humano, y las siguientes sociedades científicas: Sociedad Española del Dolor (SED), Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), y la Sociedad Española de Medicina General (SEMERGEN). La Nota informativa de seguridad de la AEMPS relativa a “Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas” se describe en el ANEXO VII: se ha constatado un aumento del uso de las presentaciones de fentanilo de liberación

inmediata, y que un elevado porcentaje de estos tratamientos no cumplen con las condiciones de uso autorizadas para estos medicamentos, con el consiguiente riesgo de abuso y dependencia para los pacientes (AEMPS, 2018).

Este marco tan complejo confirma la necesidad de estudiar las posibles causas del incremento del consumo y, siguiendo las recomendaciones dadas por las instituciones, consensuar estrategias de actuación con el objetivo de optimizar la prescripción y evitar posibles situaciones inadecuadas de utilización de estos medicamentos.



OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

Dada la falta de conocimiento y las limitaciones sobre las investigaciones publicadas en el tema, así como la necesidad que ha habido de analizar el uso de los opioides en DCNO, y de adecuar el uso de los fentanilos de LI al uso correcto de la ficha técnica autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, para evitar el riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento del DCNO, el objetivo general de la presente tesis doctoral es analizar el uso de opioides en el DCNO y poner en marcha instrumentos por parte de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud para establecer actividades que deberán realizar los profesionales sanitarios de sus centros con el fin de dar respuesta al uso adecuado de los opioides en esta situación clínica concreta, con criterios de calidad y seguridad.

Por tanto, el *objetivo principal* del presente trabajo ha sido analizar el uso de opioides en DCNO. Para su consecución, se llevaron a cabo los siguientes *objetivos específicos*:

- ✓ Revisar y presentar el panorama actual del uso de opioides en el DCNO a nivel mundial.
- ✓ Identificar las actuaciones que se están llevando a cabo desde las Autoridades Sanitarias, Agencias Reguladoras, Administraciones y otros organismos para evitar el uso indebido de opioides.
- ✓ Describir la evolución del consumo de opioides en recetas en el Sistema Sanitario Público de Andalucía entre 2010 y 2020: importe, envases y dosis diaria definida (DDD).
- ✓ Comparar el uso de opioides entre mujeres y hombres en el año 2020.
- ✓ Comparar la prescripción de opioides entre diferentes ámbitos asistenciales (atención primaria y atención hospitalaria) en el año 2020.
- ✓ Analizar la prescripción de opioides por subgrupos farmacológicos y principios activos entre 2010 y 2020: importe, envases y DDD.
- ✓ Conocer el uso de fentanilo de liberación inmediata LI fuera de ficha técnica en el año 2020.
- ✓ Evaluar la intervención en seguridad de pacientes con prescripción de fentanilo de LI en DCNO (2019 vs. 2020).
- ✓ Evaluar el consumo de opioides, tras la imposición del visado de inspección (1 de julio de 2021) para restringir la prescripción y dispensación de fentanilos de LI, desde julio de 2021 a diciembre del mismo año.



METODOLOGÍA

IV. METODOLOGÍA

1. Ámbito de estudio

El estudio se realiza en el ámbito del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA), que está integrado por:

- Atención primaria (AP) (BOJA, 2007), primer nivel de atención sanitaria. Los servicios de atención primaria están organizados en distritos, integrados a su vez por demarcaciones territoriales denominadas zonas básicas de salud. En cada zona básica de salud se ubican los centros de atención primaria (centros de salud y consultorios médicos), donde se proporciona una asistencia sanitaria en primera instancia.
- Atención hospitalaria o especializada (AH) (BOJA, 1986; BOJA, 1996), segundo nivel de atención y atiende a los pacientes que requieren atención sanitaria que no puede ser resuelta por la atención primaria. Asimismo, en ellos se desarrolla docencia e investigación, conformando los llamados hospitales universitarios. El SSPA cuenta en la actualidad con 83 centros de atención especializada: 36 de ellos son centros de especialidades de consultas externas y los 47 restantes son hospitales.

Los centros hospitalarios se reparten de la siguiente forma, 29 hospitales del Servicio Andaluz de Salud y 18 pertenecientes a las Agencias Públicas Empresariales, distribuidos tal como se indica a continuación: 2 hospitales más un centro especializado pertenecientes a la Agencia Sanitaria Costa del Sol, 4 hospitales pertenecientes a la Agencia Sanitaria Hospital de Poniente, 7 hospitales perteneciente a la Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir, y 4 hospitales de la Agencia Sanitaria Bajo Guadalquivir.

El ámbito de la AP cuenta con 1.515 centros sanitarios (Centros de salud y Consultorios locales), en las que prestan sus servicios aproximadamente 5.170 médicos de AP y 1.200 Pediatras.

Áreas de Gestión Sanitaria: existen 16 Áreas de Gestión Sanitaria, modelo de organización que gestiona de forma unitaria los niveles de AP y AH, en una demarcación territorial específica.

2. Estudios realizados

Los estudios realizados se llevan a cabo en tres dimensiones: en primer lugar, una revisión bibliográfica exploratoria que nos permite sintetizar la evidencia sobre la seguridad del uso de opioides en el DCNO, proporcionándonos una visión general del panorama actual en este tema de salud en concreto; en segundo lugar, un estudio observacional descriptivo, con la finalidad de la evaluar el consumo de

opioides y analizar la evolución del uso de opioides en recetas en el SSPA en los último 10 años (importe, envases y DDD); y por último, un estudio cuasi-experimental, antes/después, de una intervención sin grupo control, para adecuar los tratamientos de fentanilo de LI a lo recogido en ficha técnica.

2.1. Revisión exploratoria de la seguridad del uso de opioides en DCNO

2.1.1. Tipo de Estudio: revisión bibliográfica exploratoria, llamada en inglés *scoping review*, que tiene como propósito proporcionar una visión general de la evidencia disponible sobre un tema. Puede ser útil para responder preguntas amplias, así como para recopilar y evaluar información antes de realizar una revisión sistemática.

2.1.2. Procedimiento.

1. Búsqueda bibliográfica: los términos de búsqueda fueron pain, opioid*, chronic opioid therapy, chronic non cancer pain, drug abuse, drug dependence, addiction, drug overdose, guideline, practice guidelines, clinical practice guidelines.
2. Identificación de seguridad y acciones llevadas a cabo desde organizaciones Autoridades Sanitarias, Agencias Reguladoras, Administraciones y otros organismos para evitar el uso indebido de opioides.
3. Identificación de estudios relevantes: revisiones sistemáticas, ECA, GPC, revistas, manuales, redes, etc; asimismo, se han realizado otras búsquedas en páginas web de agencias gubernamentales y organismos que desarrollan actividades relacionadas con la Seguridad del Paciente. Para ello, se realiza una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos y recursos electrónicos: Scopus, MEDLINE, EMBASE, PubMed y The Cochrane Library.
4. Selección de los estudios: los criterios de selección utilizados para limitar la búsqueda se señalan a continuación:

Criterios de inclusión:

- Condición o temática de estudio: prevalencia del uso de opioides en el DCNO, seguridad e intervenciones para una prescripción segura.
- Población: pacientes en tratamiento con opioides en DCNO.
- Intervenciones o exposiciones: uso de opioides en DCNO.
- Periodo de estudio: años 2010 a 2022. Se restringe la selección a los estudios analizados en los 10 últimos años, con el propósito de recoger la evidencia y los resultados más actualizados que permitan valorar el

panorama actual y direccionar las actuaciones más recientes en la problemática objeto de estudio.

Criterios de exclusión:

- Idioma: se limitan los estudios en idiomas distintos a inglés y español.
- Intervenciones o exposiciones: se excluyen estudios de uso de opioides en procesos oncológicos.
- Población: se excluyen estudios no realizados en humanos y de pacientes que no estén en tratamiento con opioides en DCNO.

2.2. Evaluación del consumo de opioides

2.2.1. Tipo de estudio: estudio observacional descriptivo. Evaluación del consumo de opioides para analizar la evolución del uso de opioides en recetas en el SSSPA en los último 10 años, (importe, envases y DDD); comparar el uso de opioides entre mujeres y hombres, y la prescripción de opioides entre diferentes ámbitos asistenciales (atención primaria y atención hospitalaria) en el año 2020; conocer el uso de fentanilo de liberación inmediata fuera de ficha técnica en el año 2020.

2.2.2. Muestra: recetas de opioides del grupo N02A, siguiendo la clasificación ATC de la OMS (tabla 17), prescritas mediante recetas electrónicas a través del módulo de prescripción de Diraya, y mediante recetas manuales, en el SSPA, durante el periodo de 2010-2020.

Los opioides pueden clasificarse por su potencial de acción en menores y mayores (tabla 18).

2.2.3. Variables: importe, recetas y DDD, definiéndose esta como la dosis de mantenimiento promedio supuesta por día para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos (WHO, 2021).

2.2.4. Procedimiento: la explotación de datos se realiza mediante la base de datos MicroStrategy®, que permite la misma de forma automatizada.

Tabla 17. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system)

ATC4	<u>CLASIFICACIÓN DE OPIOIDES</u>
N02AA	<u>ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO</u>
	MORFINA
	DIHIDROCODEINA
	OXICODONA
	HIDROMORFONA
	OXICODONA / NALOXONA
N02AB	<u>DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA</u>
	FENTANILO
	PETIDINA CLORHIDRATO
N02AC	<u>DERIVADOS DE LA DIFENILPROPILAMINA</u>
	DEXTROPROPOXIFENO CLORHIDRATO
N02AD	<u>DERIVADOS DEL BENZOMORFANO</u>
	PENTAZOCINA
N02AE	<u>DERIVADOS DE LA ORIPAVINA</u>
	BUPRENORFINA
N02AJ	<u>OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS</u>
	PARACETAMOL / CODEINA
	PARACETAMOL / CODEINA / ASCORBICO ACIDO
	CODEINA / ACETILSALICILICO ACIDO / ASCORBICO ACIDO
	ACETILSALICILICO ACIDO / CODEINA / CAFEINA
	TRAMADOL CLORHIDRATO / PARACETAMOL
	IBUPROFENO / CODEINA
	TRAMADOL CLORHIDRATO / DEXKETOPROFENO
N02AX	<u>OTROS OPIOIDES</u>
	TRAMADOL CLORHIDRATO
	TAPENTADOL

Tabla 18. Clasificación de opioides según su potencial de acción

ATC4	<u>OPIOIDES MENORES</u>	ATC4	<u>OPIOIDES MAYORES</u>
N02AJ	PARACETAMOL / CODEINA	N02AA	MORFINA
N02AJ	PARACETAMOL / CODEINA / ASCORBICO ACIDO	N02AA	OXICODONA
N02AJ	CODEINA / ACETILSALICILICO ACIDO / ASCORBICO ACIDO	N02AA	OXICODONA / NALOXONA
N02AJ	ACETILSALICILICO ACIDO / CODEINA / CAFEINA	N02AA	HIDROMORFONA
N02AJ	IBUPROFENO / CODEINA	N02AB	FENTANILO
N02AJ	TRAMADOL CLORHIDRATO / PARACETAMOL	N02AB	PETIDINA
N02AJ	TRAMADOL CLORHIDRATO / DEXKETOPROFENO	N02AE	BUPRENORFINA
N02AX	TRAMADOL CLORHIDRATO	N02AX	TAPENTADOL

2.3. Intervención para adecuar el tratamiento de fentanilo de liberación inmediata en pacientes con DCNO en el SSPA

- 2.3.1. Tipo de Estudio: estudio cuasi-experimental, antes/después, de una intervención sin grupo control.
- 2.3.2. Variable: número de nuevas prescripciones de medicamentos que contienen fentanilo de LI en pacientes oncológicos/número de nuevas prescripciones de medicamentos que contienen fentanilo de LI.
- 2.3.3. Procedimiento: para ello se incluye el objetivo de fentanilo de LI, detallado a continuación, en Contrato Programa (CP) 2020 del SSPA (tabla 19).

Tabla 19. Objetivo Contrato Programa 2020. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud

Fentanilo de liberación inmediata en dolor crónico no oncológico (DCNO)

OBJETIVO	Más del 80% de las nuevas prescripciones de Fentanilo de liberación inmediata se realizarán para pacientes adultos con dolor <u>irruptivo</u> oncológico que ya estén recibiendo de forma crónica otro tratamiento de mantenimiento con opioides
META	>=80%
CÁLCULO	(Nº de nuevas prescripciones de medicamentos que contienen Fentanilo de liberación inmediata en pacientes oncológicos / Nº de nuevas prescripciones de medicamentos que contienen Fentanilo de liberación inmediata) X 100
SEGUIMIENTO	Trimestral
CENTROS	Hospitales, Distritos y Áreas de Gestión Sanitarias
FUENTE DE INFORMACIÓN	FARMA
UNIDAD INFORMANTE	Subdirección de Farmacia y Prestaciones
ACLARACIONES	La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha informado sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen Fentanilo de liberación inmediata. Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, en caso de utilizar estos medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, el médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso de <u>los mismos</u> e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
MÉTODO DE EVALUACIÓN	≥ 80%: 100% de los puntos 70 a <80%: 80% de los puntos 60 a <70%: 60% de los puntos 50 a <60%: 40% de los puntos 40 a <50%: 20% de los puntos < 40%: 0% de los puntos

Este CP es un instrumento de que se dota la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud para establecer las actividades a realizar por sus centros, los recursos de que éstos dispondrán, así como el marco y dinámica de sus relaciones para el año 2020. El CP para Hospitales, Distritos y Áreas de Gestión Sanitaria supone no solo la constatación del compromiso adquirido por el Servicio Andaluz de Salud para alcanzar los objetivos fijados, sino también el compromiso de los centros para dar respuesta a las expectativas de los ciudadanos en materia de salud, con criterios de calidad y seguridad.

2.4. Análisis estadístico de los resultados

En el caso de la revisión bibliográfica exploratoria de la seguridad del uso de opioides en DCNO (ítem 2.1) se realiza un análisis cualitativo de las Guías de Práctica Clínica y de las revisiones sistemáticas disponibles en PubMed y Cochrane database.

El análisis estadístico de los datos numéricos obtenidos en el estudio se lleva a cabo utilizando el software estadístico SPSS®, versión 26, mediante el cual se realiza un análisis descriptivo de las variables objeto de estudio. Las variables cuantitativas se resumen en media, rango y desviación estándar (DE) junto al intervalo de confianza al 95%. Se realiza la comparación de las características previas de los dos grupos, con el test de la t de Student para muestras independientes en variables cuantitativas. La distribución t de Student es muy parecida a la distribución normal, pero su aplicación está indicada cuando no se dispone de parámetros de dispersión poblacional y el estimador μ utilizado se calcula en la propia muestra. En las variables cualitativas se usa el test de la X² o prueba exacta de Fisher. Ambas pruebas tienen las mismas utilidades, se escoge una u otra en función de los valores esperados, si alguno es inferior a 5 se emplea la prueba exacta de Fisher. Los resultados se expresan en forma de diferencia de medias y proporciones con sus intervalos de confianza al 95% (IC al 95%). Se realiza un análisis de la varianza de medidas repetidas (ANOVA) para evaluar la diferencia en la media de la situación inicial o basal y el seguimiento. Se incluye un factor intrasujeto (medida en el tiempo) y un factor entre sujetos (grupo de estudio). Para el análisis entre pares de variables cuantitativas se utiliza el método estadístico paramétrico de correlación: coeficiente de correlación de Pearson.

3. Aspectos éticos

El presente estudio gestiona datos de consumo de medicamentos que se incluirá en una base de datos anonimizada que no contiene datos identificativos de pacientes. Así mismo, no supone riesgo para los sujetos, ya que se trata de describir el uso de los medicamentos en su práctica clínica habitual. Por este motivo se solicita la exención de consentimiento informado. Se garantiza lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). Igualmente, se garantiza lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

El presente Proyecto de Investigación fue evaluado con dictamen favorable por parte del Comité de Ética e Investigación Clínica de los Hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío (anexo X). Asimismo, cuenta con la autorización correspondiente de la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud, del Servicio Andaluz de Salud, para su ejecución (anexo XI).



RESULTADOS Y DISCUSIONES

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Revisión exploratoria de la seguridad del uso de opioides en DCNO

Para proporcionar una visión general de la evidencia disponible sobre el uso de opioides en DCNO se llevó a cabo una revisión bibliográfica en la que se obtuvo información procedente de diferentes fuentes documentales, originarias de distintos países, acerca de la actuación profesional que debe seguir un profesional sanitario, con capacidad de prescribir los fármacos en estudio, para que los pacientes puedan tener un uso eficaz y seguro de los mismos durante el abordaje farmacológico de su patología dolorosa crónica no oncológica.

Así, se obtuvieron un total de 60 documentos, cuyos títulos han sido traducidos al castellano para facilitar su lectura (ANEXO VIII). Entre estos documentos se pueden distinguir tres tipos, principalmente: guías clínicas, *Choosing Wisely* y documentos de recomendaciones, así como otros documentos de la Biblioteca Cochrane.

Entre las recomendaciones basadas en las guías clínicas consultadas, se encuentran las de Canadá, Estados Unidos, Australia-Nueva Zelanda y Europa, y por países Reino Unido, Escocia y España (ANEXO VIII-A). El total de guías consultadas fue de 18.

En estas guías se distinguía una actuación secuencial para el uso del opioide al inicio del tratamiento, durante ese tratamiento y en su retirada (tabla 20). Puesto que en un tratamiento crónico la exposición repetida a fármacos opioides genera neuroadaptación al efecto analgésico, un tratamiento a largo plazo es una más que probable causa de generación de adicción como consecuencia de la aparición de tolerancia a la acción analgésica, a la que se sumaría dependencia física y riesgo de desarrollar adicción. Es por ello por lo que se hace necesario someter al paciente a una supervisión de su tratamiento farmacológico en cada una de sus fases: en el inicio, durante su utilización y tras su retirada (Chou et al., 2009; AMDG, 2015; Dowell et al., 2016; Acuña, 2019).

De la misma forma, se obtuvo información a partir de la iniciativa conocida como *Choosing Wisely*, seguida por los mismos países previamente indicados (ANEXO VIII-A). Esta iniciativa fue ideada por la ABIM (American Board of Internal Medicine) en 2012 (ABIM, 2022), y promueve la relación médico-paciente haciendo uso de listados de recomendaciones específicas por especialidad, con el objetivo de empoderar al paciente sobre su situación de salud y poder llevar a cabo una toma de decisiones compartida que aseguren un abordaje farmacoterapéutico de su patología seguro y eficiente. Se encontraron un total de 10 recomendaciones relacionadas con el tema que nos ocupa.

Tabla 20. Recomendaciones basadas en guías de práctica clínica. (RAFC, 2020)

Antes de iniciar el tratamiento	Durante el tratamiento	Retirada del tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> - Exhaustiva historia clínica y exploración física - Revisar los programas de monitorización de las prescripciones - Identificar factores de riesgo de mal uso/abuso - Informar a paciente y familiares - Objetivo de Tratamiento: mejoría del dolor, funcionalidad y calidad de vida. Objetivo disminuir el dolor un 30% o mejorar la funcionalidad un 30% - Se recomienda reservar los Opioides como Tratamiento de 2ª línea cuando el resto de las terapias farmacológicas e intervencionistas hayan fracasado. - Se recomienda no utilizar un opioide como monoterapia, ni usar combinaciones de opioides. 	<ul style="list-style-type: none"> - Iniciar, Titular y Revisar - Dosis Mínima eficaz - Iniciar con menos de 50 mg DEM. Valorar prescribir sólo un opioide de liberación inmediata: NO ultrarrápido, NO retardada. - No superar 90 mg DEM - Profilaxis efectos adversos - Control cada 6-9 semanas - Formulación liberación inmediata para dolor intermitente y retardada para continuo. - Incrementos no superiores al 10-20% mg DEM/semana - Dosis de rescate: siempre opioides de liberación inmediata. NO opioides ultrarrápidos. No superar el 10-20% de la DEM de mantenimiento, en el caso de que se necesiten. - Utilizar instrumentos de medida en cada visita para valorar evolución - Evitar prescribir opioides concomitantes con benzodiazepinas - Control cada menos de 3 meses. 1ª visita de control de inicio de tratamiento debe ser < 1er mes. - Si se decide rotar a otro opioide, se recomienda que la dosis inicial del nuevo fármaco no sea superior al 50-75% de la dosis equivalente. - Pacientes en que se necesiten dosis diarias > 100 mg DEM, se recomienda derivarlos a una Unidad del Dolor. 	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento debe suspenderse si no se consiguen los objetivos terapéuticos individuales durante la fase de titulación (máximo 12 semanas), o después de la rotación a otro opioide, o si se sospecha abuso de opioides. - Si se debe suspender el tratamiento de forma gradual, disminuyendo la dosis un 25% en cada visita, o bien un 10% semanalmente de la dosis total administrada. - Criterios de retirada: <ul style="list-style-type: none"> - Resolución patología de base - Efectos adversos no tolerables

Aparte de las guías clínicas y de las *Choosing Wisely* revisadas, también se accedió a un total de 9 documentos de recomendaciones relacionadas con el tema de estudio (ANEXO VIII-A), 7 de ellos de publicación nacional.

Es interesante resaltar que, en el caso de España, aunque no hemos podido encontrar ninguna guía de práctica clínica específica para el uso de opioides en DCNO publicada por el Sistema Nacional de Salud, a través de GuíaSalud, sí que se encuentran disponibles unas recomendaciones de “No Hacer” con relación a no prescribir opioides en dolor lumbar discapacitante agudo antes de evaluar y considerar otras alternativas (SECOT, 2016). Asimismo, en junio de 2014, El Consejo Interterritorial del SNS aprobó un documento marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS14, cuyo objetivo era proporcionar un marco de referencia en el cual se garantiza la calidad, la equidad y la eficiencia en la atención de las personas con dolor en el SNS, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Para ello el documento desarrolla líneas estratégicas y objetivos específicos. Además, como ya se ha indicado anteriormente en el apartado de Introducción de la presente memoria, en 2021 se desarrolla el “Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud” (Ministerio de Sanidad, 2021a), aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia el 13 de julio de 2021, y por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 22 de septiembre de 2021, con el objetivo de analizar la información relativa a la utilización de los opioides en el Sistema Nacional de Salud e identificar los puntos de mejora y establecer, de forma consensuada, las líneas de actuación de los medicamentos opioides en el Sistema Nacional de Salud en DCNO, desde un punto de vista transversal y holístico.

Además, se localizaron y revisaron 23 documentos más relacionados con el tema de estudio en la Biblioteca Cochrane, entre ellos varias revisiones sistemáticas (ANEXO VIII-B).

Por otro lado, también se encontraron diferentes recursos webs de análisis de uso de opioides y de seguridad del uso de estos agentes. Así:

- La AEMPS, publicó en mayo de 2019 el “Informe de utilización de analgésicos opioides en la prestación farmacéutica ambulatoria del SNS (AÑOS 2013-2018)”, de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia, del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, para realizar un análisis del consumo de opioides en los últimos años. El informe concluyó resumiendo el aumento de los diferentes opioides en (DHD) y sus formas farmacéuticas y una comparativa del consumo entre CCAA a nivel nacional. En junio de este mismo año, el Consejo Interterritorial del SNS, creó grupos de trabajo para el análisis de la utilización de medicamentos: opioides mayores. La encuesta sobre alcohol y otras

drogas en España (EDADES), 1995-2017, incluyendo el análisis específico de la prevalencia del consumo de opioides en España, recogiendo dicha encuesta que el 14,5% de la población española de entre 15 y 64 años, reconocía el consumo de opioides en alguna ocasión. También reflejaba que el consumo en mujeres es mayor que en hombres (Häuser, 2017). Ya en 2014, la AEMPS emitió una nota informativa para los profesionales sanitarios, referente a los parches transdérmicos de fentanilo y el riesgo de exposición en personas no usuarias de los parches de manera accidental (AEMPS, 2014), y en febrero 2018, debido al aumento del uso del fentanilo en los últimos años, emitió otra nota informativa en la que alertó a los profesionales sanitarios de la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata (AEMPS, 2018).

- Diversas sociedades científicas y asociaciones, como Socidrogalcohol (Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías), SEMFyC, FAECAP y SECPAL son conscientes de la problemática existente y elaboró una Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides > Gestión de riesgos y beneficios (Socidrogalcohol, 2017). Esta Guía de Consenso recoge la epidemiología del problema, la utilidad, indicaciones y monitorización de los analgésicos opioides en el tratamiento del dolor, los efectos no deseables como problemas en su manejo, trastornos por su uso cuando los riesgos superan a los beneficios, la importancia del abordaje integral y multidisciplinar en la atención del dolor crónico, la educación y el autocuidado en el uso de opioides, y las recomendaciones para un uso seguro y racional de estos. Otras sociedades como la SED, recomienda la herramienta para la Valoración del Riesgo de abuso de opioides (SED, 2010), adaptación de Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain.

- El ISMP-España, recoge en su página web un documento resultado del proyecto en el que se revisa la evidencia científica disponible y llegan a un consenso, denominado “Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico” (Ministerio de Sanidad. 2015), cuya finalidad es evitar los errores que se producen en el uso de los analgésicos opioides y alcanzar una mejora en la seguridad de los opioides en pacientes con DCNO. Este documento de consenso se ha llevado a cabo entre el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, con colaboración del ISMP-España, doce sociedades científicas y un comité científico.

- ISMP, a través de ConsumerMedSafety.org, dispone de recursos de Guías de aprendizaje para medicamentos de alto riesgo, entre ellas, para fentanilo, oxycodona, etc.

- ISMP-Canadá contiene numerosos recursos tanto a nivel de datos y estadística del uso de opioides, como información de los propios medicamentos, forma correcta de almacenamiento y eliminación, información tanto para proveedores de servicios de salud como para pacientes y familiares.

- AHRQ, La Agencia para la investigación y la Calidad de la Atención Médica, del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU, tiene publicado numerosos datos estadísticos, seguimiento de la situación y recursos tanto para instituciones sanitarias y profesionales sanitarios, como para pacientes, familiares y cuidadores. Como hemos descrito anteriormente, el CDC publicó la GPC “Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016” (CDC, 2016) donde se indica una lista de verificación para recetar opioides en el DCNO y un sitio web con recomendaciones y herramientas para el uso seguro de opioides por parte de los médicos, y también recursos para los pacientes, familiares y cuidadores.

- IHI, recoge un informe (Martin et al., 2016) donde se analiza la ineficacia de las medidas llevadas a cabo hasta el momento para reducir el uso indebido de opioides en EE.UU. Destaca la necesidad del trabajo multidisciplinar y coordinado de todos los estados para abordar la crisis de opioides. Presenta cuatro estrategias principales para reducir el uso de opioides: 1.- Limitar la distribución de opioides, tanto bajo prescripción médica como heroína; 2.- Concienciar más a la población sobre el riesgo a la adicción de opioides, tantos a las personas que lo consumen bajo prescripción médica, como los que no; 3.- Identificar a la población diana dentro del propio sistema sanitario, para poder actuar en caso de uso indebido; 4.- Proporcionar el tratamiento adecuado a las personas dependientes de los opioides a nivel comunitario.

- The Joint Commission recoge estándares de calidad del dolor, pero se ha cuestionado, aunque desmentido, si estos mismos pudieron causar o contribuir a la actual epidemia de opioides recetados bajo prescripción médica.

- Pennsylvania PSA, en su web, refleja el posible desconocimiento sobre el uso de opioides y facilita recursos para la evaluación y el análisis de este hecho, y herramientas para reducir los errores de medicación relacionados con el uso de opioides. Facilita datos claves y estadística del problema, como lo recogido en los documentos siguientes: “Disminución de eventos graves e informes de medicamentos incorrectos que involucran opioides en los centros sanitarios de Pennsylvania” (Pennsylvania Patient Safety Authority, 2016) y “Resultados de la evaluación del conocimiento de opioides 2013-2014: progreso visto y margen de mejora” (Pennsylvania Patient Safety Authority, 2014). También se facilita

herramientas educativas, vídeos y enlaces relacionados, artículos de asesoramiento y consejos de seguridad para pacientes. Una herramienta utilizada es la hoja de trabajo de medidas HAP PA-HEN ADE para monitorizar el uso seguro de medicamentos de alto riesgo. Posteriormente analizan y generan documentos como los que se relacionan a continuación: “Resultados de la evaluación de prácticas seguras de la organización PA-HEN para una clase de medicamentos de alto riesgo” (Pennsylvania Patient Safety Authority, 2013a), “Resultados de la evaluación del conocimiento sobre opioides de la colaboración de eventos adversos de drogas de la red de compromiso del hospital en la postanestesia” (Pennsylvania Patient Safety Authority, 2013b) y también realizan otros estudios como el “Análisis de los riesgos múltiples que implican el uso de fentanilo intravenoso” (Pennsylvania Patient Safety Authority, 2012).

- La FDA, como la agencia federal encargada de garantizar la eficacia y la seguridad de los medicamentos utilizados, está comprometida a trabajar proactivamente con otras agencias gubernamentales, proveedores de atención sanitaria, industria farmacéutica, y como lo más importante, con los pacientes y sus familias, frente a la crisis de salud pública producida por el consumo inadecuado de opioides. En su web presenta un “Plan de acción de opioides de la FDA” (FDA, 2016), e información y herramientas de utilidad para el uso correcto de los mismos.

- Australian Commission on Safety and Quality in Health Care con sus normas NSQHS, intentan proteger al público de daños y mejorar la calidad de la provisión de servicios de salud. Uno de sus estándares en la norma de Seguridad de la Medicación. En 2008 ya publicaron una guía práctica “Opioid prescription in chronic pain conditions guidelines for south australian general practitioners (GPs)” (SA health, 2008), en el cual recogía la problemática de posibles efectos por el uso incorrecto de estos medicamentos en el dolor crónico, en Australia del Sur.

- SA Health dispone de numerosos recursos con el tema objeto de revisión, además de ayuda a pacientes con dependencia a opioides y dispone de una guía “Opioids: Guidelines for Prescribing on Discharge” (SA health, 2015).

- NSW-Health publica en su web la “NSW Clinical Guidelines Opioid Dependence” (NSW, 2018), en la que se proporcionan pautas para orientar, sobre la problemática de dependencia a opioides, a los profesionales sanitarios y gestores de salud en la Nueva Gales del Sur. Unifican recomendaciones a nivel nacional e incorporan las últimas evidencias clínicas.

- Health Quality and Safety Commission New Zealand publica un documento donde se recoge conjunto de implementación para reducir el daño relacionado con

el uso de opioides. “Opioid implementation package. The use of a care-bundle to reduce opioid-related harm” (HQSC New Zealand, 2018).

Las GPC, revisiones y los recursos web encontrados, resumen las prácticas de las instituciones sanitarias, profesionales, pacientes, familiares y cuidadores. A nivel de instituciones sanitarias, la mayoría de los recursos van encaminados a implantar las medidas necesarias para el manejo seguro de opioides; en los profesionales sanitarios, al uso correcto de los opioides y a evitar errores de medicación; y a nivel de pacientes, familiares y cuidadores a potenciar la información para un uso adecuado y hacer que tomen parte activa en los tratamientos.

2. Evaluación del consumo de opioides en recetas de la prestación farmacéutica del SNS

El consumo en recetas de la prestación farmacéutica del SNS (en lo sucesivo, el consumo) de opioides, lleva experimentando un aumento progresivo desde hace años. En la última década se han incorporado nuevos opioides (principios activos, asociaciones o formas farmacéuticas) que pueden ser prescritos con cargo al SNS. El consumo de opioides en España ha pasado de 10,03 DHD en el año 2010 a 19,95 DHD en el año 2020 (AEMPS, 2021), lo que supone un incremento del 98,90%. A nivel de Andalucía estos datos fueron de 9,70 DHD en el año 2010 y 21,23 DHD en año 2020 (SAS, 2020), suponiendo un incremento del 118,87%, superior al de España.

El número de pacientes que consumieron opioides en Andalucía en el año 2020 fue de 1.092.920, 425.084 hombres (38,89%) y 667.836 mujeres (61,11%), con una edad media en hombres de 56,21± 18,61 años y en mujeres de 59,74± 18,67 años.

Si se analiza el consumo (importe, envases y DDD) de opioides en el año 2020, de los subgrupos farmacológicos ATC N02A, desagregados por sexo, se observa que este consumo es superior en mujeres frente a hombres, tanto en el total de opioides como para cada uno de los subgrupos farmacológicos, y así se puede observar en la tabla 20. De estos datos se puede deducir fácilmente que las mujeres son mayores consumidoras de opioides que los hombres, y este resultado muestra coincidencia con los publicados en el informe de 2021 por el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (Ministerio de Sanidad, 2021b). Es posible que esta diferencia de consumo de opioides por género sea debida a que las mujeres presentan dolor con mayor frecuencia que los hombres, concretamente el 61 % frente al 39 %, y con carácter más intenso, como así se constató para España y otros 4 países europeos en el estudio NHWS (Langley et al., 2010), en el que también se indicaba que tanto la calidad de vida como la frecuentación de consultas médicas y

la hospitalización se ven afectados por el dolor intenso y diario con gran diferencia frente a los demás tipos de dolor.

Tabla 21. Consumo del subgrupo ATC N02A desagregado por sexo. Año 2020

GRUPO ATC	Sexo	Importe	Envases	DDD
TOTAL	HOMBRE	34,23%	32,35%	31,60%
	MUJER	65,77%	67,65%	68,40%
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	HOMBRE	32,71%	34,73%	34,40%
	MUJER	67,29%	65,26%	65,59%
DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA (N02AB)	HOMBRE	40,23%	30,87%	31,60%
	MUJER	59,77%	69,13%	68,39%
DERIVADOS DE LA ORIPAVINA (N02AE)	HOMBRE	22,32%	22,79%	22,17%
	MUJER	77,68%	77,19%	77,82%
OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS	HOMBRE	31,95%	30,87%	32,09%
	MUJER	68,05%	69,13%	67,91%
OTROS OPIOIDES (N02AX)	HOMBRE	30,50%	30,89%	30,65%
	MUJER	69,50%	69,11%	69,34%

Si se analiza el consumo (importe, envases y DDD) de opioides en el año 2020, de los subgrupos farmacológicos ATC N02A, desagregados por ámbito asistencial, se observa que este consumo es superior en la AP frente a la AH, tanto en el total de opioides como para cada uno de los subgrupos farmacológicos, y así se puede observar en la tabla 1, 2 y 3. En importe, el 9,69% (8.833.086 €) son derivado de prescripciones de la AH, frente al 90,31% (82.290.788 €) de la AP; en envases, el 8,25% (468.628 envases) de AH, frente al 91,75% (5.213.701 envases) de la AP; y en DDD, el 7,36% (4.859.416 DDD) de AH, frente al 92,64% (61.134.942 DDD) de la AP.

En relación con el importe diferenciado por niveles asistenciales (figura 2), de los derivados de la fenilpiperidina (N02AB), el 86,90% lo prescribe la AP (más de 29,5 millones de euros) y el 13,10% la AH (casi 4,5 millones de euros); de otros opioides (N02AX), el 91,93% lo prescribe AP (casi 22 millones de euros) y el 8,07% la AH (casi 2 millones de euros); de los opioides combinados con otros analgésicos (N02AJ), el 92,94% lo prescribe la AP (algo más de 20 millones de euros) y el 7,06% la AH (algo más de 1,5 millones de euros); de los alcaloides naturales del opio (N02AA), el 91,29% lo prescribe la AP (algo más de 8,2 millones de euros) y el 8,71% la AH (algo menos de 800 mil euros); y de los derivados de la oripavina (N02AE), el 94,67% lo prescribe la AP (algo menos de 2,5 millones de euros) y el 5,33% la AH (algo más de 137 mil euros).

Si traducimos estos importes a número de envases (figura 3), de los opioides combinados con otros analgésicos (N02AJ), el 92,89% lo prescribe la AP y el 7,11% la AH; de otros opioides (N02AX), el 91,09% lo prescribe AP y el 8,91% la AH; de los derivados de la fenilpiperidina (N02AB), el 89,44% lo prescribe la AP y el 10,56% la AH; de los alcaloides naturales del opio (N02AA), el 87,01% lo prescribe la AP y el 12,99% la AH; y de los derivados de la oripavina (N02AE), el 94,52% lo prescribe la AP y el 5,48% la AH.

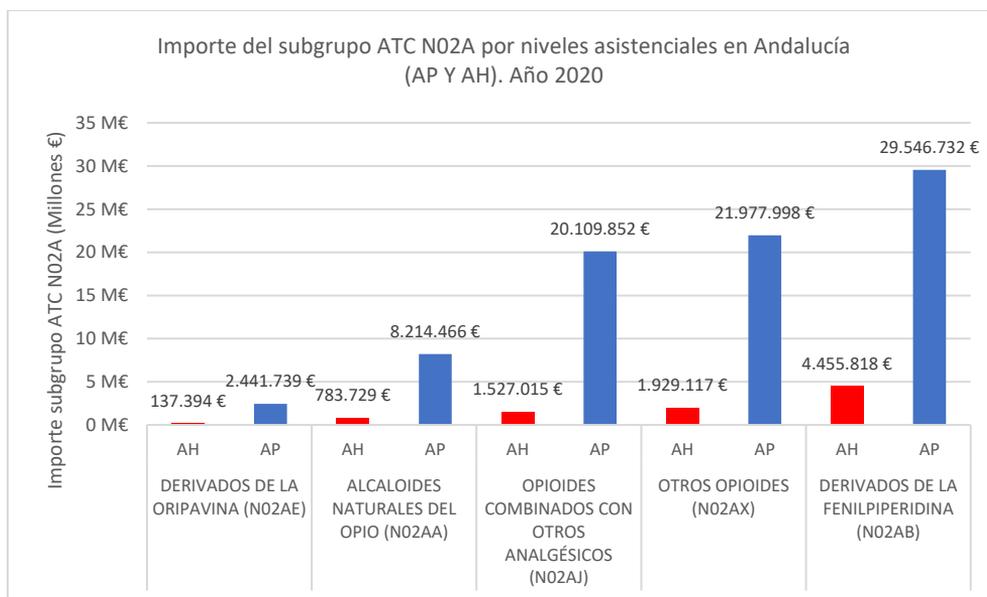


Figura 2. Importe por subgrupo farmacológico ATC N02A y por niveles asistenciales. Año 2020

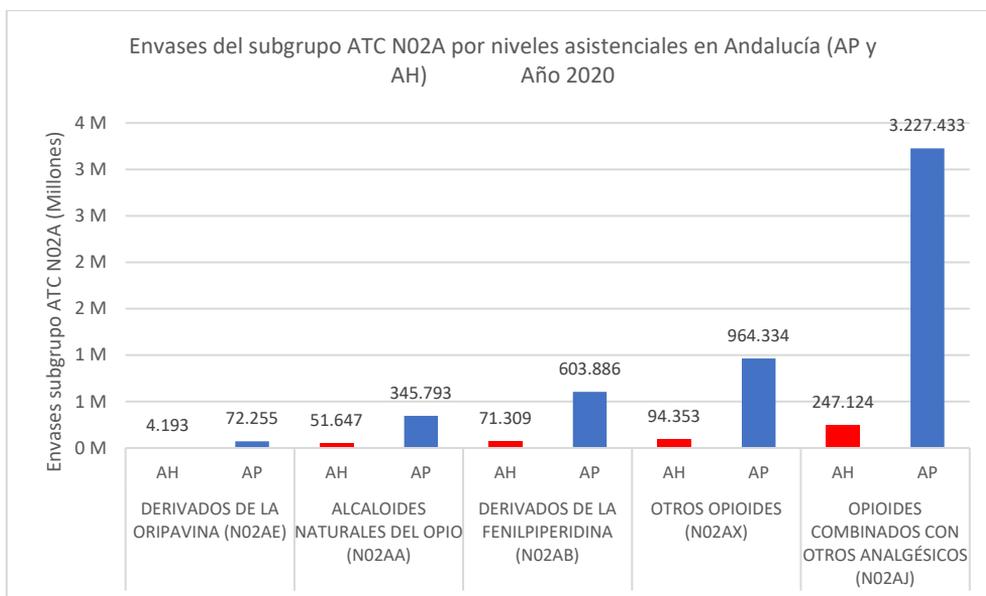


Figura 3. Envases del subgrupo farmacológico ATC N02A por niveles asistenciales. Año 2020

La figura 4 representa los datos de DDD para los diferentes subgrupos farmacológicos, y en ella se puede observar que, de los opioides combinados con otros analgésicos (N02AJ), el 92,73% lo prescribe la AP y el 7,27% la AH; de otros opioides (N02AX), el 93,52% lo prescribe AP y el 6,48% la AH; de los derivados de la fenilpiperidina (N02AB), el 91,42% lo prescribe la AP y el 8,58% la AH; de los alcaloides naturales del opio (N02AA), el 90,26% lo prescribe la AP y el 9,74% la AH; y de los derivados de la oripavina (N02AE), el 94,72% lo prescribe la AP y el 5,28% la AH.

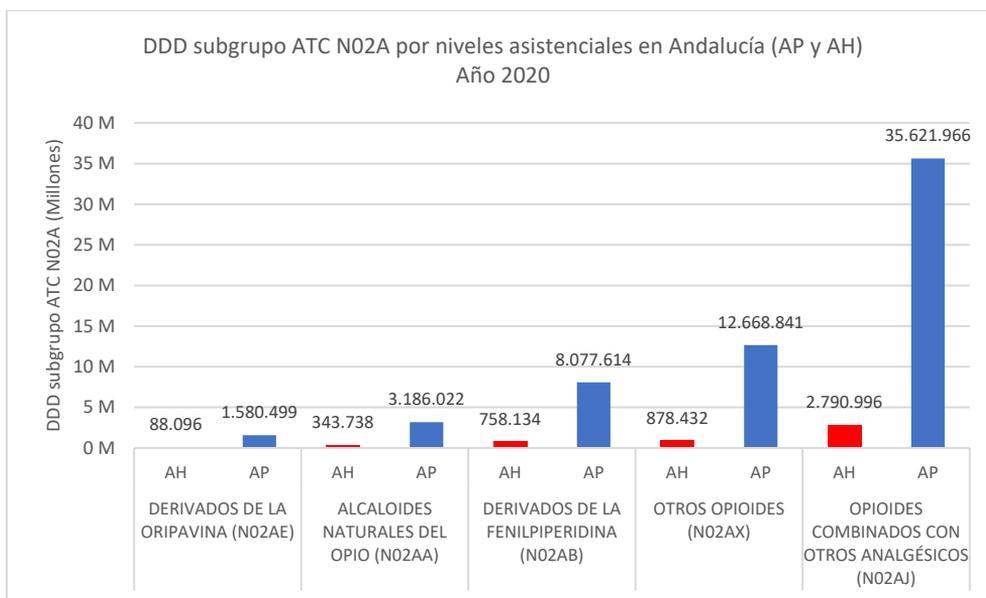


Figura 4. DDD del subgrupo farmacológico ATC N02A por niveles asistenciales. Año 2020

Como se puede observar en las figuras 2, 3 y 4, a pesar de que la AH es la que suele considerarse como responsable de la mayor prescripción de opioides en el tratamiento de las diferentes patologías que los pacientes sufren, nuestros resultados muestran que realmente es la AP la que juega el papel preponderante en cuanto a la prescripción de estos agentes farmacológicos. Estos resultados concuerdan con los publicados recientemente para un estudio a nivel nacional (Regueras Escudero y López Guzmán, 2021a), donde se ve que el prescriptor más relevante de fármacos del subgrupo N02A de la ATC (analgésicos narcóticos) es la AP, con el 73 % de las recetas.

Para profundizar un poco más y poder comprobar si por principio activo existían diferencias entre ellos en cuanto a los parámetros evaluados, se obtuvieron también datos de importe, de envases y de DDD para cada uno de los opioides prescritos durante el mismo período de evaluación, como se puede observar en las tablas 22, 23 y 24, respectivamente.

Tabla 22. Consumo en importe, del subgrupo ATC N02A, por principios activos. Año 2020

GRUPO TERAPÉUTICO ATC N02A	PRINCIPIO ACTIVO	Importe total	Nivel asistencial	Importe por nivel asistencial
		91.123.874 €	AH	8.833.086 €
			AP	82.290.788 €
DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA (N02AB)	FENTANILO	33.963.722 €	AH	4.453.246 €
			AP	29.510.476 €
OTROS OPIOIDES (N02AX)	PETIDINA CLORHIDRATO	38.829 €	AH	2.573 €
			AP	36.257 €
OTROS OPIOIDES (N02AX)	TAPENTADOL	17.184.010 €	AH	1.529.151 €
			AP	15.654.859 €
OTROS OPIOIDES (N02AX)	TRAMADOL CLORHIDRATO	6.723.059 €	AH	399.966 €
			AP	6.323.092 €
OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS (N02AJ)	TRAMADOL CLORHIDRATO / PARACETAMOL	17.076.661 €	AH	1.182.770 €
			AP	15.893.891 €
	PARACETAMOL / CODEINA / ASCORBICO ACIDO	1.873.375 €	AH	84.732 €
			AP	1.788.644 €
	TRAMADOL CLORHIDRATO / DEXKETOPROFENO	1.559.600 €	AH	185.062 €
			AP	1.374.539 €
	PARACETAMOL / CODEINA	904.041 €	AH	51.192 €
			AP	852.850 €
	IBUPROFENO / CODEINA	190.614 €	AH	22.113 €
			AP	168.501 €
OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS (N02AJ)	CODEINA / ACETILSALICILICO ACIDO / ASCORBICO ACIDO	24.131 €	AH	1.053 €
			AP	23.079 €
OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS (N02AJ)	ACETILSALICILICO ACIDO / CODEINA / CAFEINA	8.503 €	AH	107 €
			AP	8.397 €
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	OXICODONA / NALOXONA	6.215.013 €	AH	449.835 €
			AP	5.765.178 €
	MORFINA	1.839.430 €	AH	284.828 €
			AP	1.554.601 €
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	OXICODONA	510.293 €	AH	29.765 €
			AP	480.528 €
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	HIDROMORFONA	433.460 €	AH	19.301 €
			AP	414.159 €
DERIVADOS DE LA ORIPAVINA (N02AE)	BUPRENORFINA	2.579.133 €	AH	137.394 €
			AP	2.441.739 €

Entre todos los opiodes destaca fentanilo, con un importe de casi 34 millones de euros, seguido de tapentadol o de tramadol con una gran diferencia en el importe entre estos dos últimos y fentanilo (algo más de 17 millones de euros) (tabla 22), por lo que se puede deducir que el coste/DDD es muy superior para este opiode frente al resto (tabla 24).

Tabla 23. Consumo en envases, del subgrupo ATC N02A, por principios activos. Año 2020

GRUPO TERAPÉUTICO ATC N02A	PRINCIPIO ACTIVO	Envases total	Nivel asistencial	Envases por nivel asistencial
		5.682.329	AH	468.628
			AP	5.213.701
OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS (N02AJ)	TRAMADOL CLORHIDRATO / PARACETAMOL	2.231.198	AH	168.125
			AP	2.063.073
	PARACETAMOL / CODEINA / ASCORBICO ACIDO	611.926	AH	28.246
			AP	583.680
	PARACETAMOL / CODEINA	371.955	AH	21.136
			AP	350.819
	TRAMADOL CLORHIDRATO / DEXKETOPROFENO	219.662	AH	26.065
			AP	193.597
OTROS OPIOIDES (N02AX)	CODEINA / ACETILSALICILICO ACIDO / ASCORBICO ACIDO	7.886	AH	344
			AP	7.542
	IBUPROFENO / CODEINA	27.153	AH	3.150
			AP	24.003
OTROS OPIOIDES (N02AX)	ACETILSALICILICO ACIDO / CODEINA / CAFEINA	4.787	AH	60
			AP	4.727
OTROS OPIOIDES (N02AX)	TRAMADOL CLORHIDRATO	755.091	AH	59.724
			AP	695.367
OTROS OPIOIDES (N02AX)	TAPENTADOL	303.588	AH	34.629
			AP	268.959
DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA (N02AB)	FENTANILO	670.354	AH	70.969
			AP	599.385
DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA (N02AB)	PETIDINA CLORHIDRATO	4.841	AH	340
			AP	4.501
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	MORFINA	186.916	AH	34.290
			AP	152.626
	OXICODONA / NALOXONA	163.880	AH	14.351
			AP	149.529
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	OXICODONA	37.653	AH	2.571
			AP	35.082
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	HIDROMORFONA	8.991	AH	435
			AP	8.556
DERIVADOS DE LA ORIPAVINA (N02AE)	BUPRENORFINA	76.448	AH	4.193
			AP	72.255

Tabla 24. Consumo en DDD, del subgrupo ATC N02A, por principios activos. Año 2020

GRUPO TERAPÉUTICO ATC N02A	PRINCIPIO ACTIVO	DDD total	Nivel asistencial	DDD por nivel asistencial
		65.994.358	AH	4.859.416
			AP	61.134.942
OTROS OPIOIDES (N02AX)	TRAMADOL CLORHIDRATO	10.549.669	AH	614.459
			AP	9.935.211
	TAPENTADOL	2.997.604	AH	263.974
			AP	2.733.630
DERIVADOS DE LA FENILPIPERIDINA (N02AB)	FENTANILO	8.824.596	AH	757.396
			AP	8.067.201
	PETIDINA CLORHIDRATO	11.152	AH	739
			AP	10.414
OPIOIDES COMBINADOS CON OTROS ANALGÉSICOS (N02AJ)	PARACETAMOL / CODEINA	2.297.674	AH	124.209
			AP	2.173.465
	PARACETAMOL / CODEINA / ASCORBICO ACIDO	2.585.730	AH	116.248
			AP	2.469.481
	CODEINA / ACETILSALICILICO ACIDO / ASCORBICO ACIDO	26.260	AH	1.146
			AP	25.115
	ACETILSALICILICO ACIDO / CODEINA / CAFEINA	11.737	AH	148
			AP	11.589
	TRAMADOL CLORHIDRATO / PARACETAMOL	28.826.810	AH	1.996.465
			AP	26.830.345
	IBUPROFENO / CODEINA	271.530	AH	31.500
			AP	240.030
	TRAMADOL CLORHIDRATO / DEXKETOPROFENO	4.393.240	AH	521.300
			AP	3.871.940
ALCALOIDES NATURALES DEL OPIO (N02AA)	OXICODONA / NALOXONA	1.828.221	AH	132.322
			AP	1.695.900
	MORFINA	1.290.973	AH	189.781
			AP	1.101.192
	OXICODONA	249.145	AH	14.420
			AP	234.725
	HIDROMORFONA	161.420	AH	7.215
			AP	154.205
DERIVADOS DE LA ORIPAVINA (N02AE)	BUPRENORFINA	1.668.596	AH	88.096
			AP	1.580.499

En relación con la evolución del consumo de opioides en Andalucía desde el año 2010 al 2020, en importe, envases y DDD, en la figura 5 se puede observar un ascenso gradual del importe en el total de opioides de 2010 a 2019, decreciendo el importe de 2019 a 2020. Por orden de consumo en importe, nos encontramos, en primer lugar, el grupo de los derivados de la fenilpiperidina, **N02AC**, (fentanilo y petidina clorhidrato), siendo el que más se consume, el fentanilo, en segundo lugar, otros opioides, **N02AX**, (tramadol clorhidrato en monofármaco y tapentadol), siendo el de mayor consumo, el tapentadol, en tercer lugar, el grupo de los opioides combinados con otros analgésicos, **N02AJ**, (paracetamol/codeína, paracetamol/codeína/ácido ascórbico, codeína/ácido acetilsalicílico/ácido

ascórbico, ácido acetilsalicílico/codeína/cafeína, ibuprofeno/codeína, tramadol clorhidrato/ paracetamol, tramadol clorhidrato/ dexketoprofeno). En cuarto lugar, el grupo de los alcaloides naturales del opio, **N02AA**, (morfina, dihidrocodeína, oxicodona, hidromorfona, oxicodona/naloxona). En quinto lugar, están los derivados de la oripavina, **N02AE**, cuyo único principio activo comercializado es la buprenorfina. En sexto y séptimo lugar, ya en desuso, los derivados de la difenilpropilamina, **N02AC**, cuyo principio activo es el dextropropoxifeno clorhidrato, y el grupo **N02AD**, derivados del benzomorfanio, cuyo principio activo es la pentazocina.

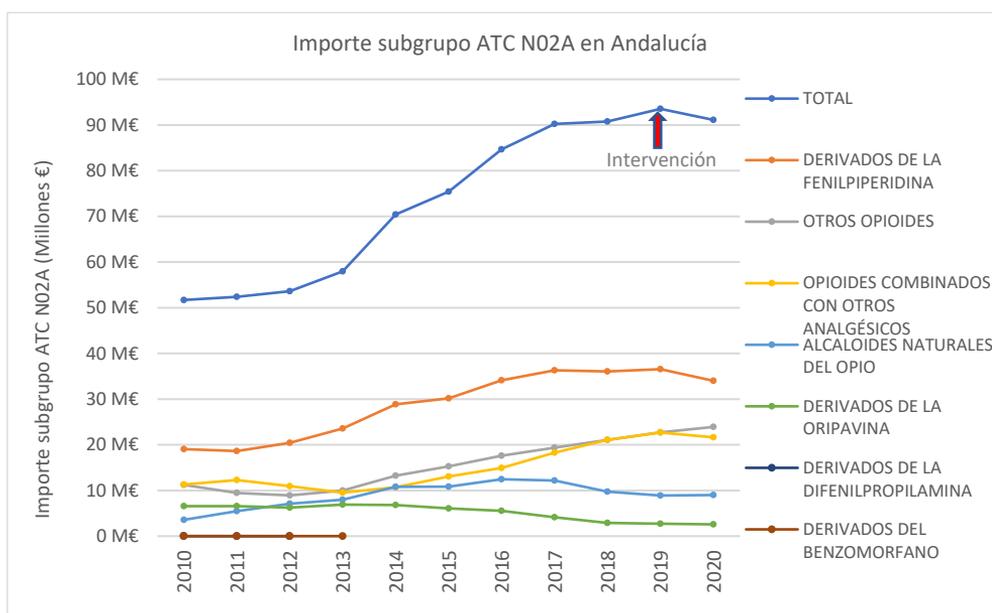


Figura 5. Evolución del importe del subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2020)

El descenso observado en el período 2019-2020 está directamente relacionado con la intervención realizada, y recogida en la presente tesis doctoral, que consistió en incluir, en el CP 2020 del SAS, el objetivo de fomentar que las nuevas prescripciones de fentanilo de LI se realizasen según lo autorizado en ficha técnica. Los detalles de esta intervención se muestran en la tabla 19, localizable en el apartado de Metodología.

En las siguientes figuras, se representan la evolución del importe de los importes de los grupos de los opioides menores y mayores en Andalucía, observando, dentro del grupo de los opioides menores (figura 6), que el principio activo que más ha incrementado el importe a lo largo de esta última década ha sido tramadol

clorhidrato/paracetamol, principalmente desde el 2013 hasta el 2020. Puede observarse también, a lo largo del periodo de estudio, como en el 2017 se autorizó en España el medicamento tramadol clorhidrato/dexketoprofeno, y ha ido aumentando el consumo en importe a lo largo de los últimos años.

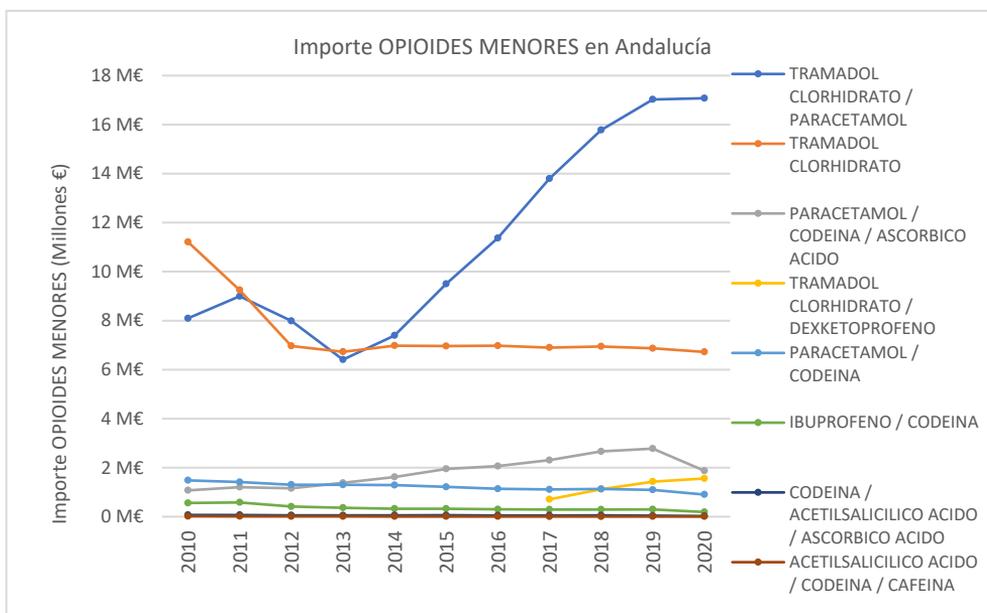


Figura 6. Evolución del importe de opioides menores en Andalucía (2010-2020)

Por otro lado, dentro del grupo de los opioides mayores (figura 7), se puede observar como el principio activo fentanilo, ha experimentado un importante incremento en el consumo en esta última década, al igual que tapentadol, que desde su comercialización en 2011 no ha dejado de crecer. La oxycodona/naloxona, desde su comercialización hasta el 2016, tuvo un importante crecimiento, que ha ido disminuyendo en los últimos años. La buprenorfina, desde el año 2014 también está experimentando un descenso. No obstante, en el caso de fentanilo la intervención promovió un descenso en el importe para este fármaco en el año 2020.

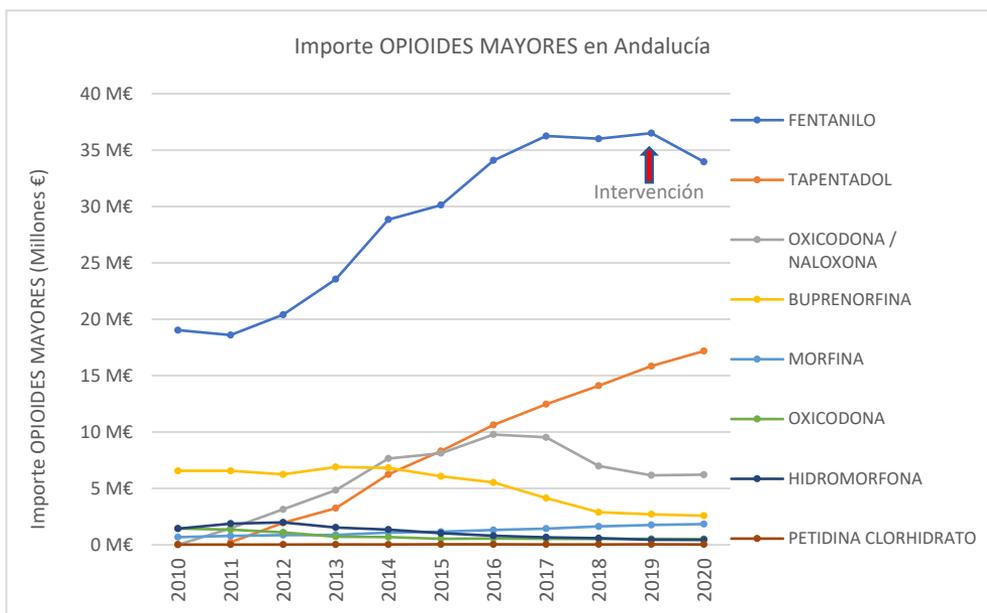


Figura 7. Evolución del importe de opioides mayores en Andalucía (2010-2020)

En relación con la evolución del consumo de opioides en envases en Andalucía, en la figura 4 se puede observar un ascenso gradual de los envases en el total de opioides de 2010 a 2019, decreciendo de 2019 a 2020 tras haberse llevado a cabo la intervención y recogida como objetivo para 2020 en el CP correspondiente (figura 8, tabla 19).

Por orden de consumo en envases, nos encontramos, en primer lugar, el grupo de los opioides combinados con otros analgésicos, N02AJ, (paracetamol / codeína, paracetamol / codeína / ácido ascórbico, codeína / ácido acetilsalicílico / ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico / codeína / cafeína, ibuprofeno / codeína, tramadol clorhidrato / paracetamol, tramadol clorhidrato / dexketoprofeno), en segundo lugar, otros opioides, N02AX, (tramadol clorhidrato en monofármaco y tapentadol), en tercer lugar, el grupo de los derivados de la fenilpiperidina, N02AC, (fentanilo y petidina clorhidrato), siendo el que más se consume, el fentanilo, en cuarto lugar, el grupo de los alcaloides naturales del opio, N02AA, (morfina, dihidrocodeína, oxycodona, hidromorfona, oxycodona / naloxona), en quinto lugar, están los derivados de la oripavina, N02AE, cuyo único principio activo comercializado es la buprenorfina, en sexto y séptimo lugar, ya en desuso, los derivados de la difenilpropilamina, N02AC, cuyo principio activo es el dextropropoxifeno clorhidrato, y el grupo N02AD, derivados del benzomorfolano, cuyo principio activo es la pentazocina.

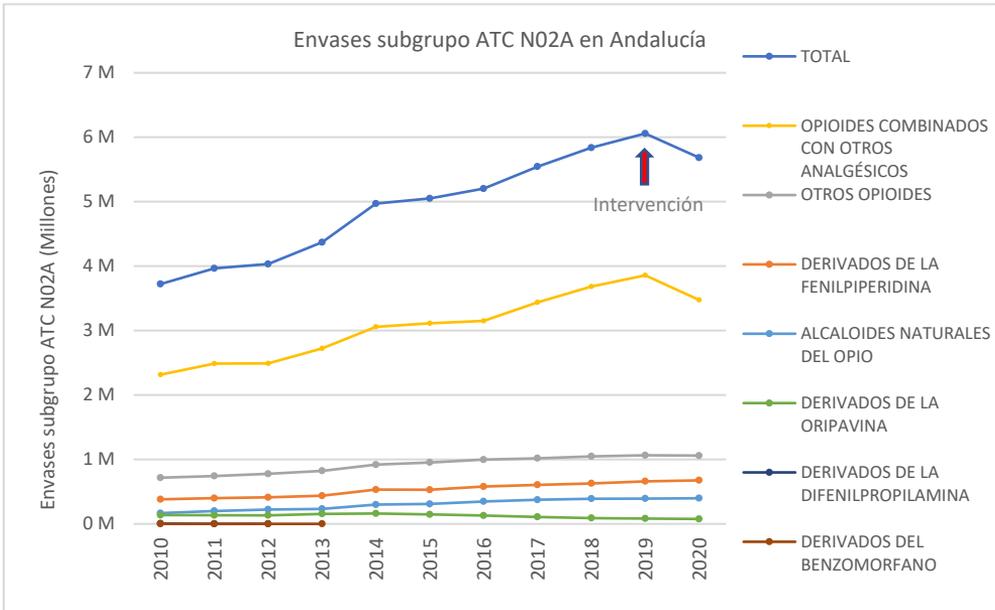


Figura 8. Evolución del nº de envases subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2020)

Desdoblando los resultados totales para diferenciar qué ha sucedido en el caso de opioides menores y mayores, en las siguientes figuras se representa la evolución de los envases de los grupos de estos dos tipos de opioides, menores y mayores, en Andalucía. Así, dentro del grupo de los opioides menores (figura 9), se observa que el principio activo que más ha incrementado los envases a lo largo de esta última década ha sido tramadol clorhidrato/paracetamol.

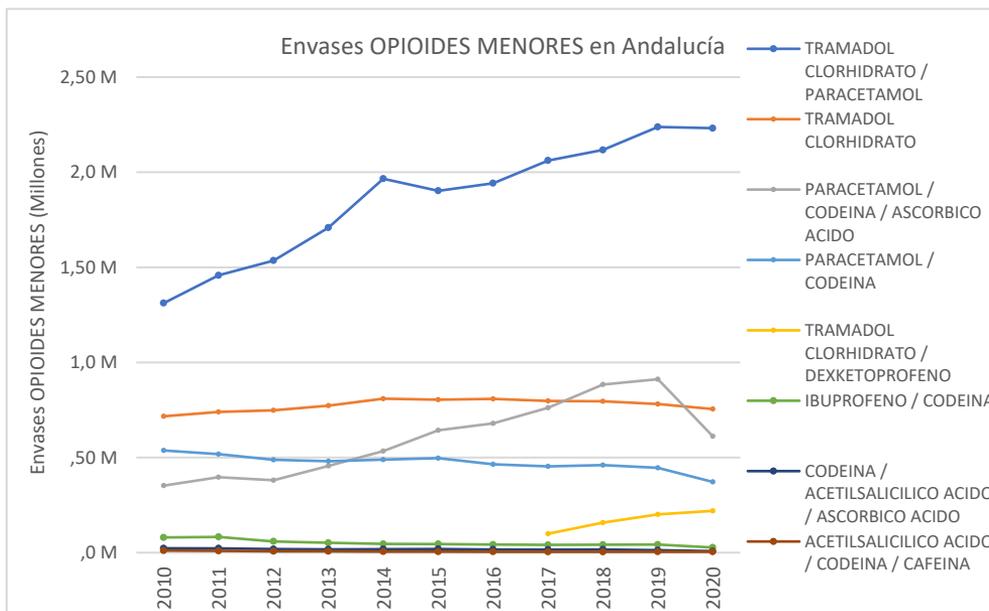


Figura 9. Evolución del nº de envases de opioides menores en Andalucía (2010-2020)

Por otro lado, dentro del grupo de los opioides mayores (figura 10), se puede observar como el principio activo fentanilo, ha experimentado un importante incremento en envases en esta última década, al igual que tapentadol, que desde su comercialización en 2011 no ha dejado de crecer. La oxycodona/naloxona, desde su comercialización hasta el 2016, tuvo un importante crecimiento en envases, que ha ido disminuyendo en los últimos años. La buprenorfina, desde el año 2014 también está experimentando un descenso en envases.

También fentanilo, tapentadol y la combinación oxycodona/naloxona aparecen en los primeros puestos a nivel nacional, sólo que es tapentadol quien ocupa la primera posición, seguido de fentanilo y de la combinación oxycodona/naloxona en el tercer puesto en lugar de morfina en este estudio realizado por Regueras Escudero y López Guzmán (2021a)

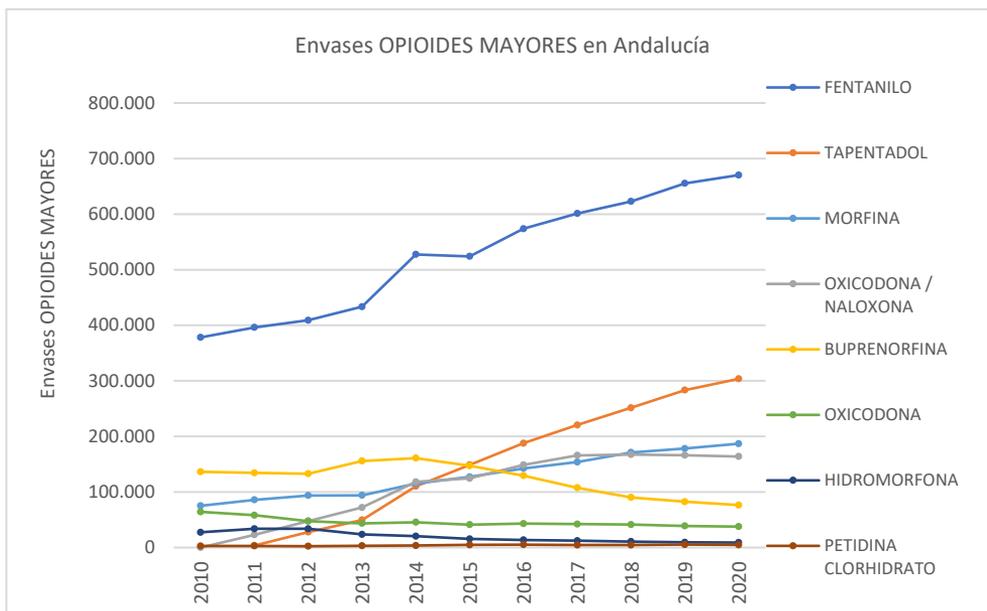


Figura 10. Evolución del nº de envases de opioides mayores en Andalucía (2010-2020)

En cuanto a la evolución del consumo de opioides en Andalucía en DDD, en el siguiente gráfico (figura 11) se observa el crecimiento de las DDD en el total de opioides de 2010 a 2019, observando un descenso en este crecimiento de 2019 a 2020, tras la intervención realizada.

Por orden de consumo en DDD, nos encontramos, en primer lugar, el grupo de los opioides combinados con otros analgésicos, N02AJ, (paracetamol / codeína, paracetamol / codeína / ácido ascórbico, codeína / ácido acetilsalicílico / ácido ascórbico, ácido acetilsalicílico / codeína / cafeína, ibuprofeno / codeína, tramadol clorhidrato / paracetamol, tramadol clorhidrato / dexketoprofeno), en segundo lugar, otros opioides, N02AX, (tramadol clorhidrato en monofármaco y tapentadol), en tercer lugar, el grupo de los derivados de la fenilpiperidina, N02AC, (fentanilo y petidina clorhidrato), siendo el que más se consume, el fentanilo, en cuarto lugar, el grupo de los alcaloides naturales del opio, N02AA, (morfina, dihidrocodeína, oxidona, hidromorfona, oxidona / naloxona), en quinto lugar, están los derivados de la oripavina, N02AE, cuyo único principio activo comercializado es la buprenorfina, en sexto y séptimo lugar, ya en desuso, los derivados de la difenilpropilamina, N02AC, cuyo principio activo es el dextropropoxifeno clorhidrato, y el grupo N02AD, derivados del benzomorfolano, cuyo principio activo es la pentazocina.

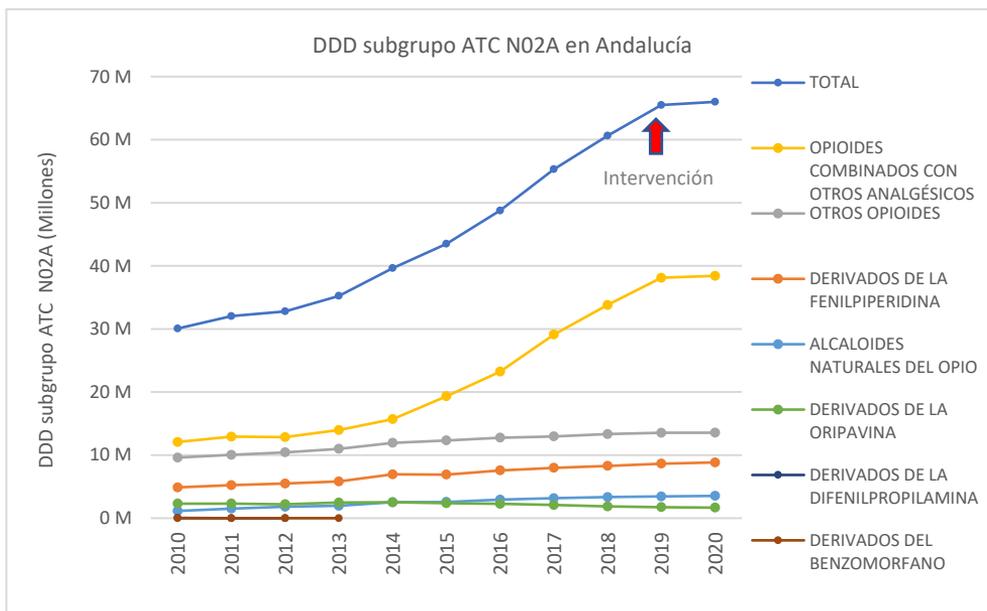


Figura 11. Evolución de las DDD del subgrupo farmacológico ATC N02 en Andalucía (2010-2020)

De la misma forma que para los datos de importe y envases, en los siguientes gráficos se representa la evolución de las DDD de los grupos de los opioides menores y mayores en Andalucía. Dentro del grupo de los opioides menores (figura 12), se observa que el principio activo que más ha incrementado las DDD a lo largo de esta última década ha sido tramadol clorhidrato/paracetamol.

En el grupo de los opioides mayores (figura 13), se puede observar como el principio activo fentanilo ha experimentado un importante incremento en DDD en esta última década, al igual que tapentadol, que desde su comercialización en 2011 no ha dejado de crecer. La oxycodona/naloxona, desde su comercialización hasta el 2016, tuvo un importante crecimiento en DDD, que ha ido disminuyendo en los últimos años. La buprenorfina, desde el año 2014 también está experimentando un descenso en DDD.

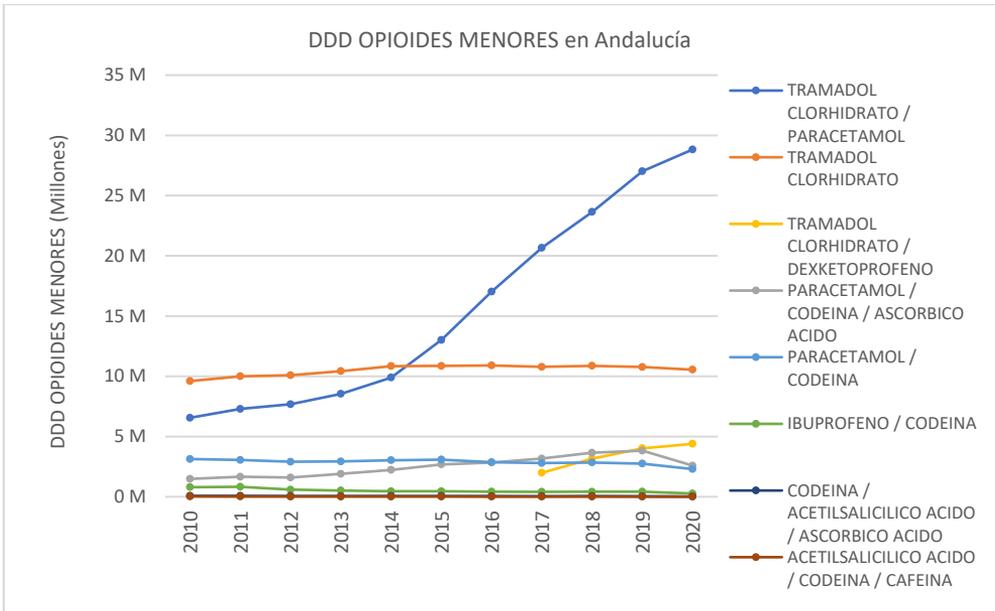


Figura 12. Evolución de las DDD opioides menores en Andalucía (2010-2020)

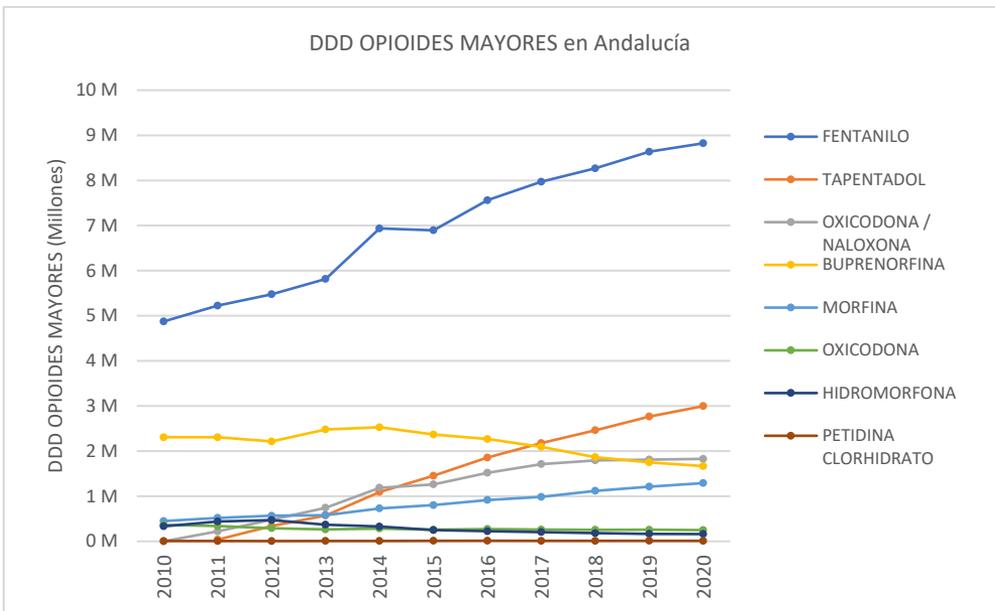


Figura 13. Evolución de las DDD opioides mayores en Andalucía (2010-2020)

3. Intervención para adecuar el tratamiento de fentanilo de liberación inmediata en pacientes con DCNO en el SSPA

A continuación, se detalla la evolución del consumo, en importe, envases y DDD, del analgésico opioide fentanilo, con formas farmacéuticas de liberación inmediata (LI) (comprimidos para chupar con aplicador bucal integrado, comprimidos bucales y sublinguales, películas bucales y preparados intranasales) y las de formas farmacéuticas de liberación controlada (LC) (parches transdérmicos).

En el siguiente gráfico (figura 14), se observa que el consumo en importe de las formas farmacéuticas de LI es superior al de las formas farmacéuticas de LC. El importe de ambas formas farmacéuticas de fentanilo ha ido creciendo a lo largo de esta última década, aunque las de LI han sufrido un descenso en importe desde el 2017, y aunque pareció estabilizarse en el año 2019, con la intervención realizada disminuyó más aún si cabe su consumo en importe en 2020.

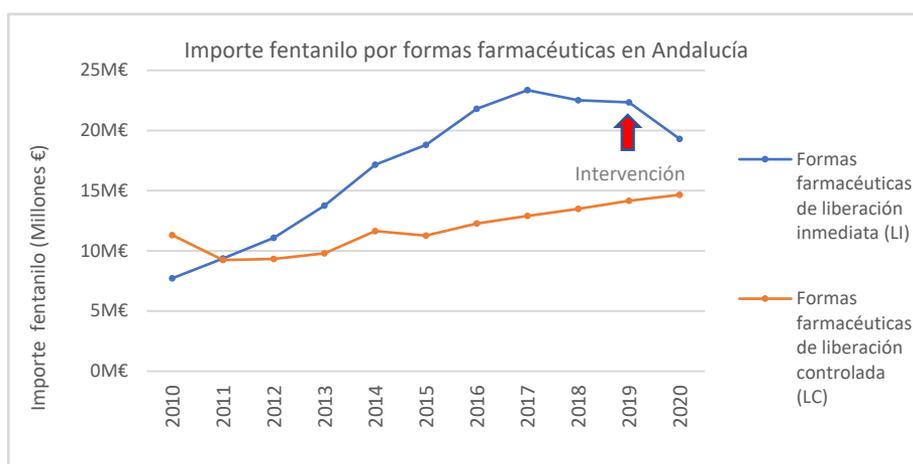


Figura 14. Importe de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2020)

En el gráfico siguiente (figura 15) se detalla la evolución del consumo, en envases, del analgésico opioide fentanilo, con formas farmacéuticas LI y de LC. Se observa, que las formas farmacéuticas de LC se consume en un mayor número de envases que las de LI. Las formas farmacéuticas de LI y LC, han experimentado un crecimiento continuado en envases desde el 2010, mientras que los de LI en 2019, han experimentado un descenso a consecuencia de la intervención.

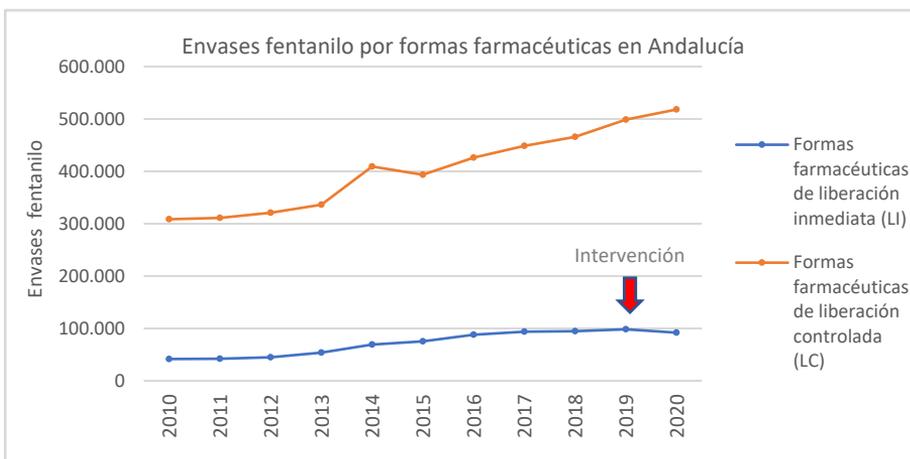


Figura 15. Envases de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2020)

Al igual que los números de envases, en el gráfico siguiente (figura 16), se observa la evolución del consumo de las DDD, del analgésico opioide fentanilo, con formas farmacéuticas de LI y LC. Las formas farmacéuticas de LC se consume en un mayor número de DDD que las de LI. Las formas farmacéuticas de LI y LC, han experimentado un crecimiento continuado en DDD desde el 2010, mientras que los de LI en 2019, han experimentado un descenso a consecuencia de la intervención realizada.

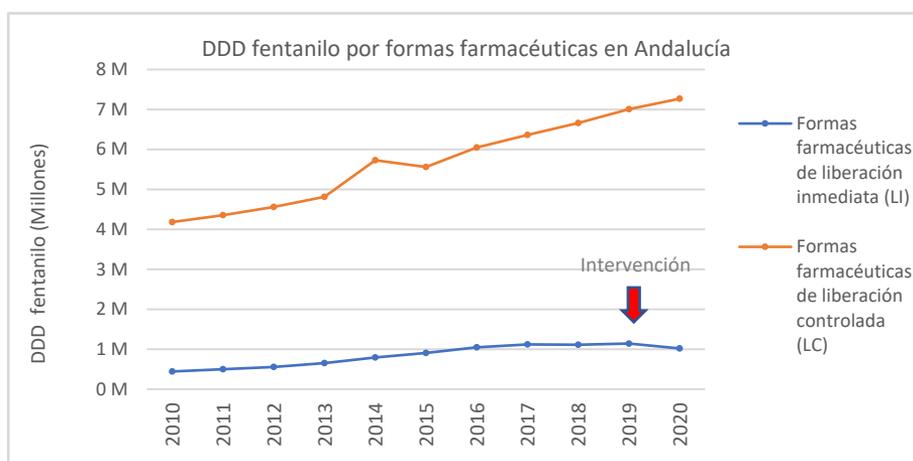


Figura 16. DDD de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2020)

En los siguientes gráficos se representan la evolución del consumo en importe, envases y DDD, de las diferentes vías de administración de fentanilo: oral, nasal y transdérmica. Las formas farmacéuticas de LI utilizadas para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico son de absorción transmucosa (oral y nasal), mientras que las formas farmacéuticas de LC, que se usan en el dolor crónico o basal para disponer de niveles plasmáticos constantes del fármaco, son de absorción transdérmica (Holgado MA, Candil-Recio J).

En el gráfico siguiente (figura 17), se representa el ascenso gradual del importe en todas las formas farmacéuticas desde 2010 a 2019, observando un descenso de 2019 a 2020. Esto se debe a la reducción del consumo de las formas farmacéuticas con vías de administración oral y nasal.

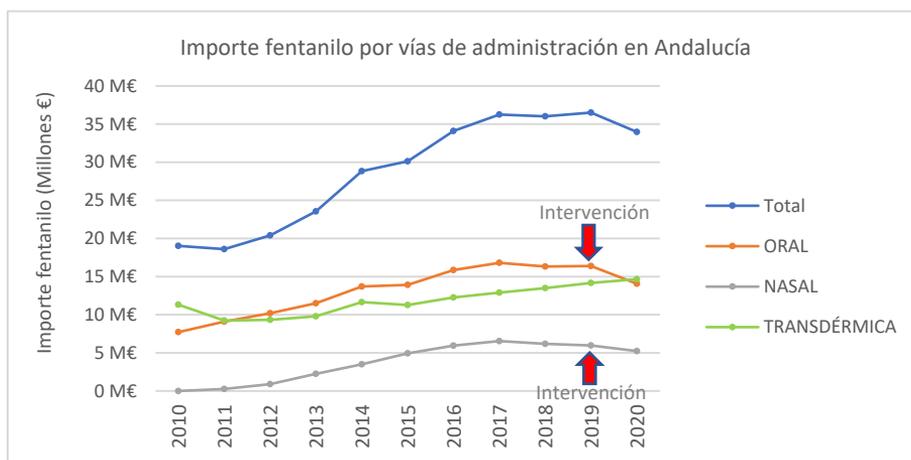


Figura 17. Importe de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2020)

El número de envases dispensados totales (figura 18), también ha experimentado un aumento del 2010 a 2020, aunque los envases de las formas farmacéuticas orales, han disminuido de 97.959 en 2019 a 97.362 en 2020, y las nasales, de 25.589 en 2019 a 22.583 en 2020. Este descenso ha sido a consecuencia de la intervención realizada de adecuación del uso de opioides de liberación inmediata. Sin embargo, los envases de las formas farmacéuticas de vía de administración transdérmica, han continuado el crecimiento que venía observándose en años anteriores, desde el 2010 hasta el 2020.

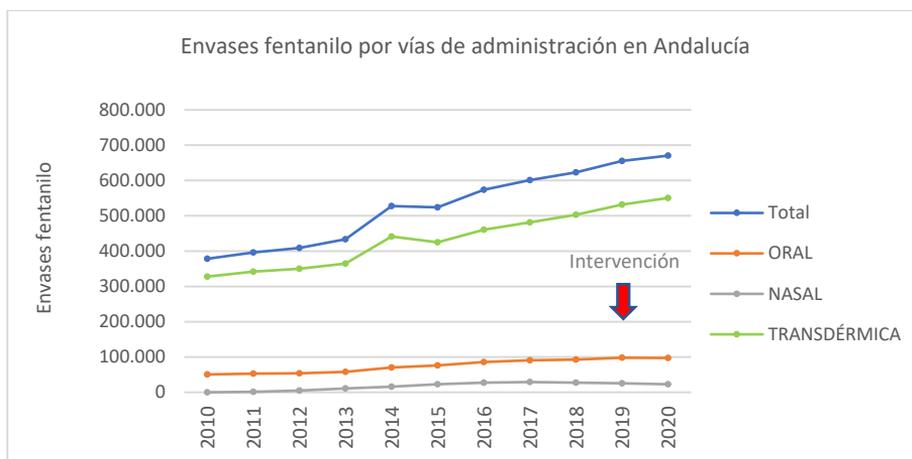


Figura 18. Envases de fentanilo por vía de administración en Andalucía (2010-2020)

El número de DDD dispensados totales (figura 19), igualmente ha experimentado un aumento del 2010 a 2020, aunque los envases de las formas farmacéuticas orales y las nasales también han descendido de 2019 a 2020. Este descenso ha sido a consecuencia de la intervención realizada de adecuación del uso de opioides de liberación inmediata. Sin embargo, las DDD de las formas farmacéuticas de vía de administración transdérmica, han continuado el crecimiento que venía observándose en años anteriores, desde el 2010 hasta el 2020.

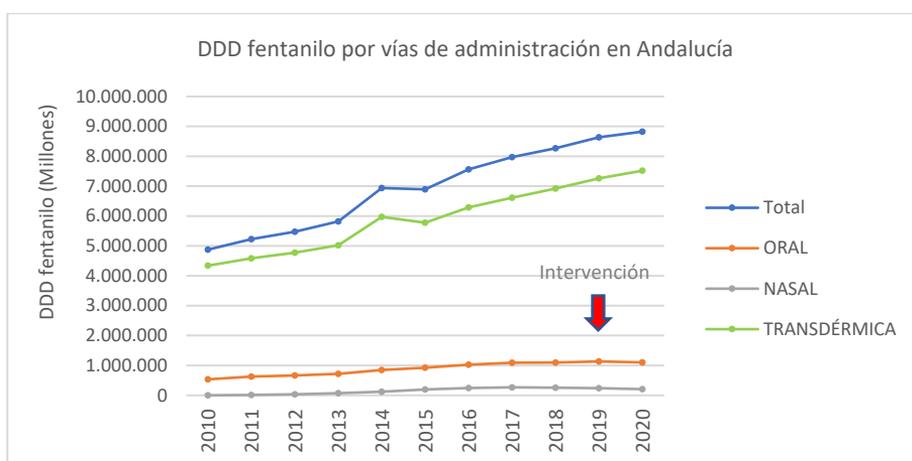


Figura 19. Dosis diarias definidas por vía de administración en Andalucía (2010-2020)

En enero 2020 se realizó la intervención de la adecuación de los fentanilos de liberación inmediata mediante el objetivo de Contrato Programa 2020, propuesto desde la Subdirección de Farmacia y Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud. Fruto de esta intervención, se observa en la (figura 20) una mejora en el uso adecuado de estas presentaciones de fentanilo de liberación inmediata, aumentando el uso en las indicaciones aprobadas en fichas técnicas de los mismos (tratamiento del dolor irruptivo en adultos que están recibiendo tratamiento de mantenimiento con opioides para el dolor oncológico crónico). Se analiza este aumento en diferentes ámbitos asistenciales de las estructuras sanitarias existentes en el SSPA, detectándose un aumento de 11,91 puntos porcentuales en el ámbito de los hospitales, de 1,51 puntos porcentuales en el ámbito de las AGS y de 10,9 puntos porcentuales en el ámbito de los distritos.

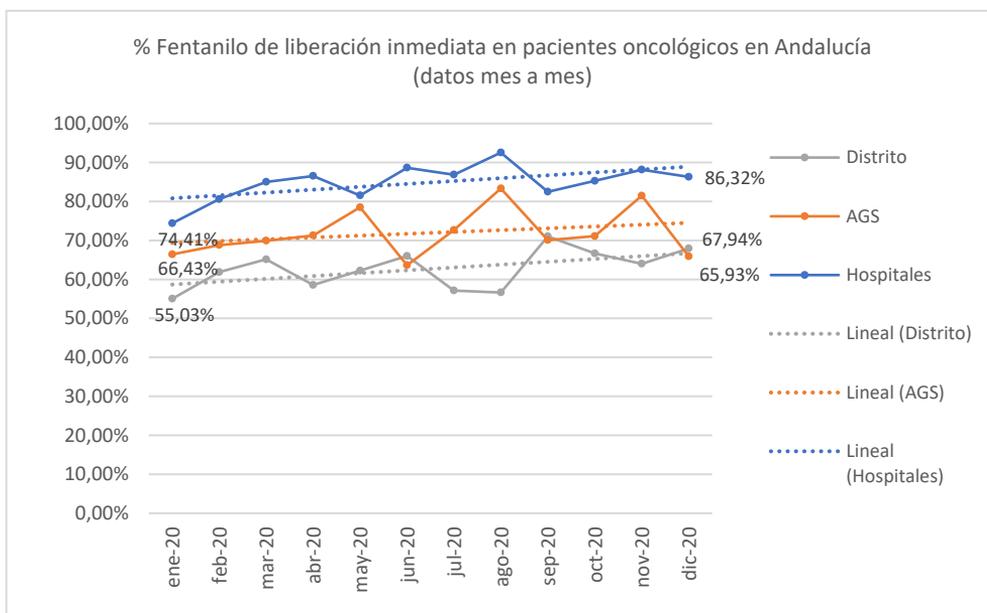


Figura 20. Porcentaje de fentanilo de liberación inmediata en pacientes oncológicos en Andalucía. Año 2020

En la figura 21, podemos observar la tendencia en la reducción del número de envases de fentanilos de liberación inmediata desde ene19 a dic20, frente a la reducción de los envases del resto de medicamentos de la prestación farmacéutica del SNS, apreciándose mayor reducción en los envases de fentanilo de liberación inmediata que en el resto de los medicamentos.

En la tabla 25 se recogen los datos numéricos del período 2019-20 mes a mes, y con ellos se pudo demostrar estadísticamente que la intervención realizada fue efectiva, como a continuación se detalla.

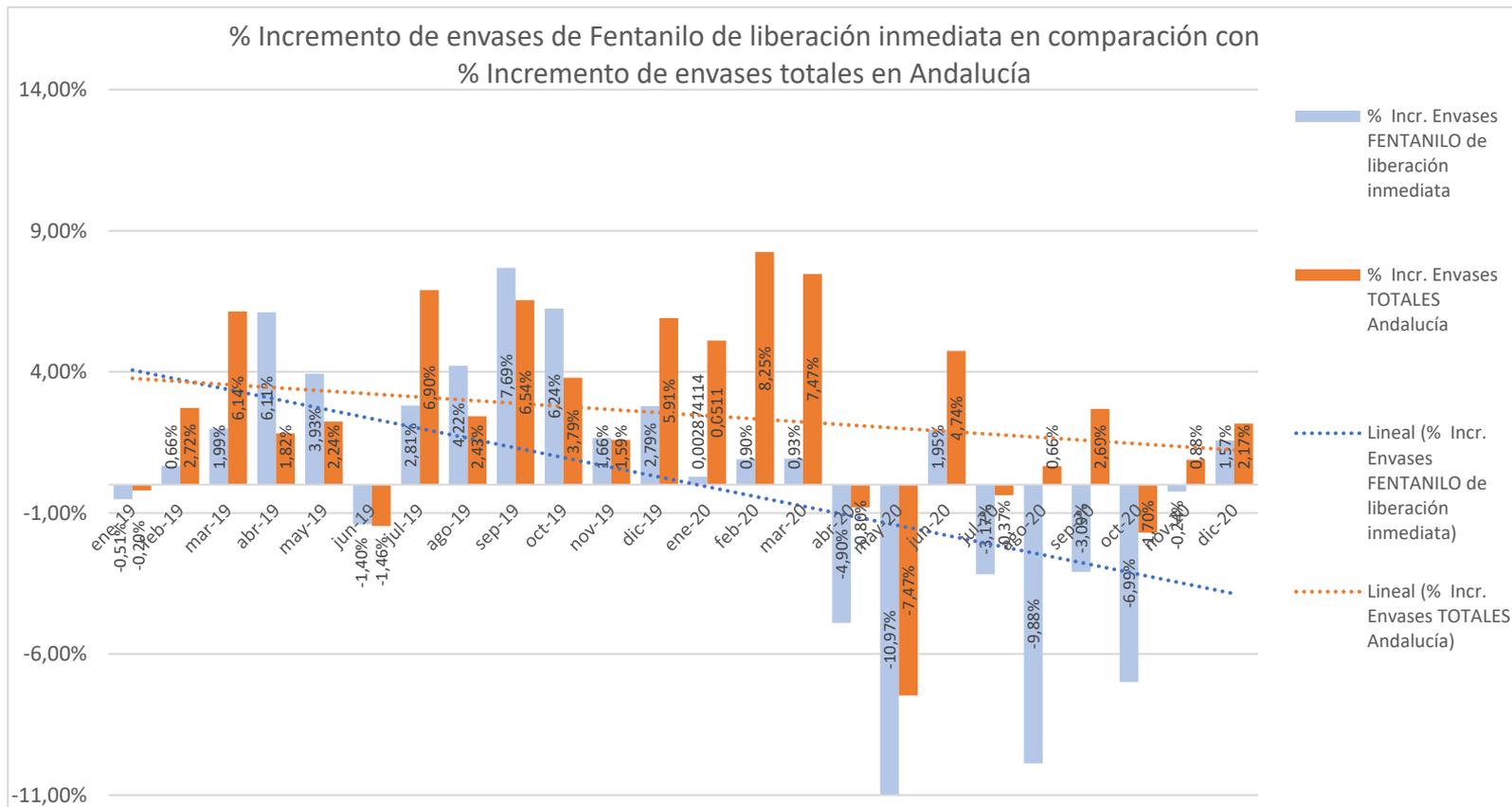


Figura 21. Porcentaje de incremento de envases de fentanilo de liberación inmediata en comparación con los envases del total de medicamentos de la prestación farmacéutica del SNS

Tabla 25. Análisis del consumo de fentanilo de liberación inmediata entre 2019 y 2020 (importe, envases, DDD y DTD).

ANÁLISIS CONSUMO FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA

Mes	Envases	Envases año anterior	% Incr. Envases	Importe	Importe año anterior	% Incr.Importe	DDD	DDD año anterior	% Incr.DDD	DTD (DDD por mil tarjetas y día)
ene-19	10.438	10.492	-0,51%	1.929.156,43	1.977.621,27	-2,45%	118.603	117.797	0,68%	0,47
feb-19	9.402	9.340	0,66%	1.723.450,64	1.748.591,31	-1,44%	105.858	104.069	1,72%	0,46
mar-19	10.553	10.347	1,99%	1.935.047,15	1.940.102,05	-0,26%	118.155	114.823	2,90%	0,47
abr-19	10.781	10.160	6,11%	1.987.297,52	1.894.105,53	4,92%	119.066	114.012	4,43%	0,49
may-19	10.974	10.559	3,93%	2.023.858,08	1.977.044,76	2,37%	124.439	118.381	5,12%	0,49
jun-19	10.038	10.181	-1,40%	1.865.111,38	1.900.070,60	-1,84%	111.713	113.626	-1,68%	0,46
jul-19	10.616	10.326	2,81%	1.967.271,69	1.935.667,57	1,63%	120.049	116.040	3,46%	0,47
ago-19	10.379	9.959	4,22%	1.910.576,97	1.876.789,39	1,80%	115.644	112.808	2,51%	0,45
sep-19	9.766	9.069	7,69%	1.797.389,45	1.711.780,33	5,00%	109.230	103.696	5,34%	0,44
oct-19	10.737	10.106	6,24%	1.949.833,39	1.907.801,11	2,20%	117.286	115.322	1,70%	0,46
nov-19	9.797	9.637	1,66%	1.546.645,37	1.804.476,83	-14,29%	105.219	109.425	-3,84%	0,44
dic-19	10.067	9.794	2,79%	1.706.504,87	1.842.293,25	-7,37%	110.738	111.663	-0,83%	0,44

ene dic 19 123.548 119.970 2,98% 22.342.142,94 22.516.344,00 -0,77% 1.376.000 1.351.660 1,80% 0,46
 174.201,06 €

Mes	Envases	Envases año anterior	% Incr. Envases	Importe	Importe año anterior	% Incr.Importe	DDD	DDD año anterior	% Incr.DDD	DTD (DDD por mil tarjetas y día)
ene-20	10.468	10.438	0,29%	1.769.899,22	1.929.156,43	-8,26%	114.064	118.603	-3,83%	0,45
feb-20	9.487	9.402	0,90%	1.617.490,79	1.723.450,64	-6,15%	102.834	105.858	-2,86%	0,43
mar-20	10.651	10.553	0,93%	1.821.735,76	1.935.047,15	-5,86%	116.175	118.155	-1,68%	0,46
abr-20	10.253	10.781	-4,90%	1.756.397,48	1.987.297,52	-11,62%	112.330	119.066	-5,66%	0,46
may-20	9.770	10.974	-10,97%	1.651.271,74	2.023.858,08	-18,41%	105.828	124.439	-14,96%	0,42
jun-20	10.234	10.038	1,95%	1.712.544,26	1.865.111,38	-8,18%	109.904	111.713	-1,62%	0,45
jul-20	10.280	10.616	-3,17%	1.583.058,27	1.967.271,69	-19,53%	112.378	120.049	-6,39%	0,44
ago-20	9.354	10.379	-9,88%	1.431.634,26	1.910.576,97	-25,07%	103.968	115.644	-10,10%	0,41
sep-20	9.464	9.766	-3,09%	1.433.174,37	1.797.389,45	-20,26%	104.546	109.230	-4,29%	0,42
oct-20	9.986	10.737	-6,99%	1.497.556,26	1.949.833,39	-23,20%	107.640	117.286	-8,22%	0,42
nov-20	9.773	9.797	-0,24%	1.466.249,46	1.546.645,37	-5,20%	105.259	105.219	0,04%	0,43
dic-20	10.225	10.067	1,57%	1.561.674,78	1.706.504,87	-8,49%	112.207	110.738	1,33%	0,44

ene-dic 20 119.945 123.548 -2,92% 19.302.686,65 22.342.142,94 -13,60% 1.307.133 1.376.000 -5,00% 0,44
 3.039.456,29 €

Así, en base a los datos numéricos de la tabla 25, y para analizar si la intervención ha sido efectiva sobre la DDD, se ha calculado la variable diferencias entre el periodo anterior y posterior a la intervención mes a mes, obteniendo la variable Diferencias DDD (2019-2020).

En primer lugar, se estudiaron las características de esta variable, ya que estas determinan las pruebas estadísticas a realizar.

Se obtuvieron una serie de estadísticos resumen y varias representaciones gráficas que permitieron inspeccionar los datos, identificar valores atípicos, comprobar supuestos, etc.

Tabla 26. Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Diferencias DDD (2019-2020)	12	100,0%	0	0,0%	12	100,0%

La tabla 27 incluye estadísticos descriptivos como la media, mediana, varianza, desviación típica, máximo, mínimo, recorrido, rango o amplitud, recorrido o rango intercuartílico, coeficiente de asimetría (y su error típico) y, por último, coeficiente de curtosis (y su error típico).

Tabla 27. Parámetros descriptivos

			Estadístico	Error típico
Diferencias DDD (2019-2020)	Media		5,73892	1,618499
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	2,17663	
		Límite superior	9,30121	
	Media recortada al 5%			
	Mediana		5,42424	
	Varianza		4,61150	
	Desv. típ.		31,434	
	Mínimo		5,606644	
	Máximo		-1,469	
	Rango		18,611	
	Amplitud intercuartil		20,080	
	Asimetría		7,301	
	Curtosis		1,056	0,637
		1,270	1,232	

El valor de la media ascendió a 5,74, lo que implica que antes de la intervención la DDD era superior en más de cinco puntos al valor medio tras la misma. En la tabla se incluye el intervalo de confianza basado en la distribución normal.

Media trimmed: se trata de una media truncada, es decir, se calcula la media aritmética eliminando el 5% de los valores extremos, así conseguimos obtener una media menos sensible a los valores extremos. Como observamos en la tabla 27, es un valor muy próximo a la media aritmética, lo que indica que se trata de una distribución bastante simétrica.

Recorrido, rango o amplitud: es la diferencia entre el máximo y el mínimo valor que presentan las observaciones.

El *gráfico Boxplot* que se incluye a continuación es una forma sencilla de representar una distribución de frecuencias. Consiste en representar los cuartiles primero, segundo y tercero. El primero y segundo delimitan la altura de la caja, y la mediana es el segmento que divide la caja en dos partes. Además, se representan los valores mínimo y máximo de la distribución, estos valores delimitan la longitud de los “bigotes”. Como puede observarse la mayoría de los valores de la variable Diferencias DDD (2019-2020) son superiores al valor nulo, lo que indica que las DDD eran superiores en el periodo anterior a la intervención.

Existen técnicas estadísticas que se basan en hipótesis de normalidad (por ejemplo, contrastes de la T de Student o un Análisis de la Varianza). Por tanto, cuando se van a aplicar estas técnicas es necesario comprobar si se cumple este supuesto.

Mediante las pruebas de normalidad, es posible dilucidar

si las observaciones de una determinada característica proceden de una distribución normal. Se presenta una prueba analítica para contrastar la normalidad, la tabla muestra el estadístico de Kolmogorov–Smirnov. Junto a este también aparece el estadístico de Shapiro Wilks (tabla 28) que se aplica cuando el tamaño de muestra es menor o igual que 50, como en el caso de la variable que se está analizando.

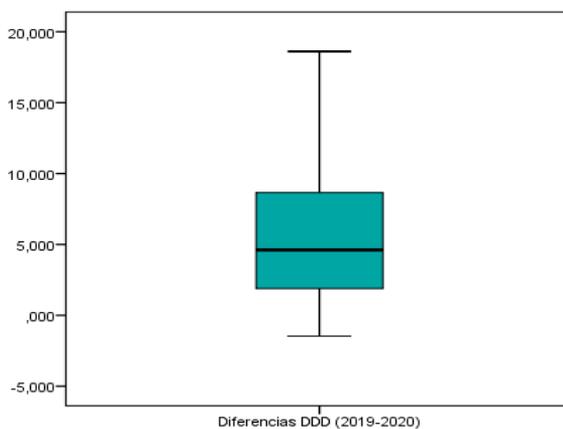


Tabla 28. Pruebas de normalidad

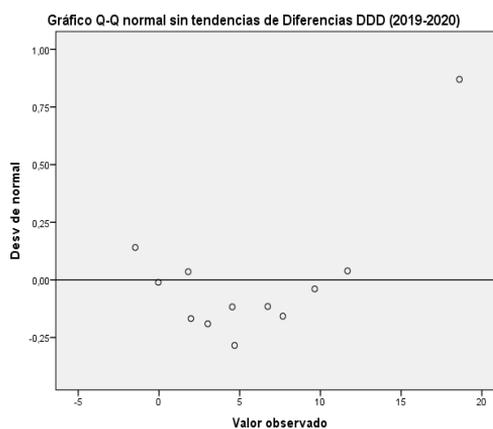
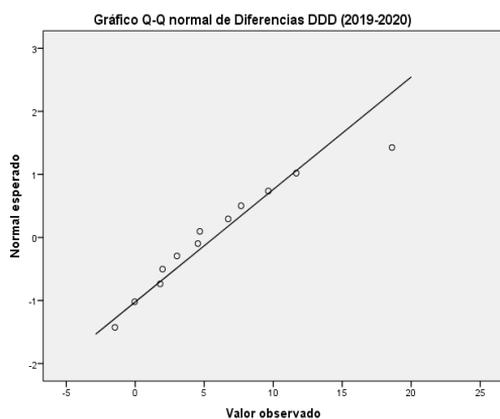
	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Diferencias DDD (2019-2020)	0,158	12	0,200*	0,935	12	0,434

*. Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de la significación de Lilliefors

Puesto que el valor crítico obtenido en el test de Shapiro-Wilks, 0.434 (tabla 28), es superior al nivel de significación establecido en 0.05 no existen evidencias estadísticamente significativas para rechazar que la distribución de la variable de interés procede de una distribución normal.

Se pueden construir los gráficos de prueba de normalidad, "Q-Q plot", y el gráfico de probabilidad sin tendencia. De los dos gráficos que se muestran, el que se suele utilizar con mayor frecuencia es el gráfico Q-Q, en él se representan una recta que corresponde a la distribución teórica normal y una serie de puntos correspondientes a la distribución empírica de nuestras observaciones. Si los puntos de la distribución empírica están próximos a la recta se puede concluir que el ajuste es aproximadamente normal.



Una vez realizadas las comprobaciones sobre la hipótesis de normalidad de la distribución de la variable objeto de estudio, pasamos a estudiar si la intervención realizada ha influido sobre la DDD en los pacientes. Mediante la opción Prueba T para una muestra podemos contrastar si la media de la variable Diferencias DDD

(2019-2020) es igual a un valor constante especificado. El valor especificado será el valor nulo puesto que este valor representa que no se han producido diferencias en la DDD antes y después de la aplicación.

El estadístico de contraste es el siguiente:

$$T = \frac{\bar{Y} - \mu}{\hat{\sigma}_{\bar{Y}}} = \frac{\bar{Y} - \mu}{S_{n-1}/\sqrt{n}}$$

Este estadístico se distribuye según una distribución t de Student con n-1 (n es el tamaño muestral) grados de libertad. T procede de la tipificación de la media muestral \bar{Y} de una variable Y con distribución normal, en la que se ha estimado su error típico $\hat{\sigma}_{\bar{Y}}$. Por tanto, un supuesto que ha de cumplir la variable, cuyo valor de la media vamos a analizar, es que la variable proceda de una distribución normal.

Procedemos a analizar los resultados obtenidos:

Tabla 29. Estadísticos para una muestra

	N	Media	Desviación típica.	Error típico. de la media
Diferencias DDD (2019-2020)	12	5,73892	5,606644	1,618499

Como resultado obtenemos, la variable de contraste una serie de estadísticos descriptivos, el estadístico t, sus grados de libertad, el p-valor (significación). La significación muestra la compatibilidad entre el valor propuesto (media poblacional), en este caso el valor nulo y el valor obtenido a partir de la muestra. Puesto que el p-valor obtenido, 0,005, es menor que 0,05 podemos rechazar la igualdad de medias y, por tanto, no podemos afirmar que la muestra procede de una población con el valor de media nulo. A partir de este resultado podemos afirmar que la intervención ha influido en la DDD. Además, la diferencia entre las medias alcanza el valor 5.74 que al ser positivo nos indica que, en media, la DDD antes de la intervención realizada era casi 6 puntos superior a la DDD tras la intervención. Además, se muestra un intervalo de confianza para esa diferencia a un nivel de confianza del 95% (tabla 30).

Tabla 30. Prueba para una muestra

	Valor de prueba = 0					
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
					Inferior	Superior
Diferencias DDD (2019-2020)	3,5	1	0,005	5,738917	2,17663	9,30121

4. Evaluación del consumo de opioides, tras la imposición del visado de inspección (1 de julio de 2021) para restringir la prescripción y dispensación de fentanilos de LI, desde julio de 2021 a diciembre del mismo año.

El 1 de julio de 2021 la Dirección General de Cartera Común de Servicio del Sistema Nacional de Salud y Farmacia del Ministerio de Sanidad, impuso la restricción de visado de inspección para controlar, en el sentido del establecimiento de reservas singulares, la prescripción y la dispensación de los fentanilos de LI. Esta medida reforzó la intervención llevada a cabo en la presente tesis doctoral que, como ya se ha comentado previamente, consistió en incluir en el CP 2020 del Servicio Andaluz de Salud, el objetivo de fomentar que las nuevas prescripciones de fentanilo de LI se realizasen según lo autorizado en ficha técnica. A continuación, se describe el consumo en importe, envases y DDD tras la imposición de la citada restricción por parte del Ministerio de Sanidad en julio de 2021.

En la figura 22 se muestra una reducción en el importe del total del subgrupo farmacológico ATC N02A después de la imposición de visado por parte del Ministerio de Sanidad, dando continuidad a la tendencia de disminución de importe tras la intervención.

La misma tendencia puede observarse en la figura 23, donde se representa la evolución del importe a nivel de principios activos de los opioides mayores, mostrándose una reducción del importe de fentanilo después de la imposición de visado por parte del Ministerio de Sanidad, manteniéndose la continuidad de la disminución tras la intervención de 2020.

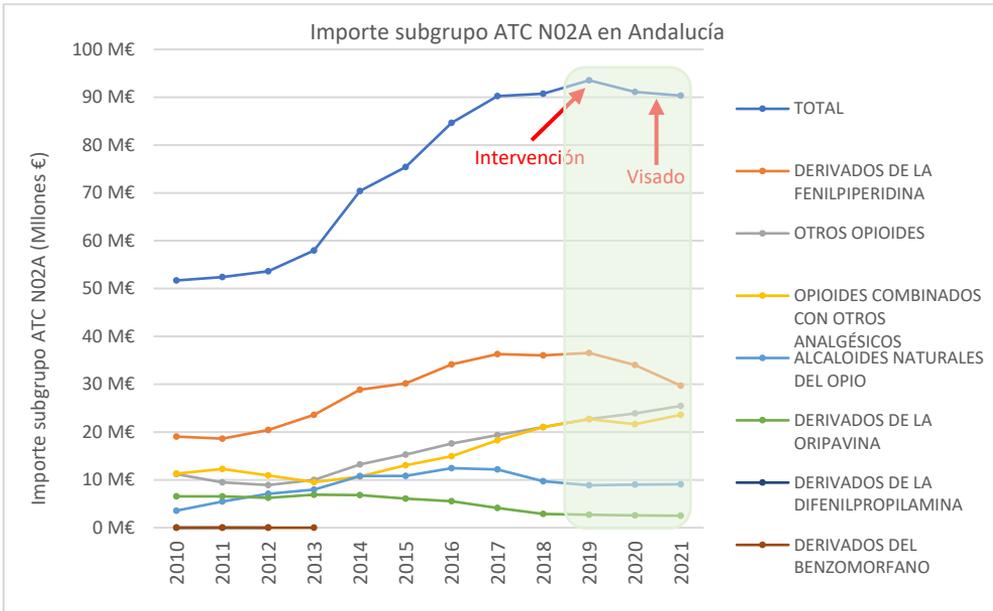


Figura 22. Evolución de importe del subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2021)

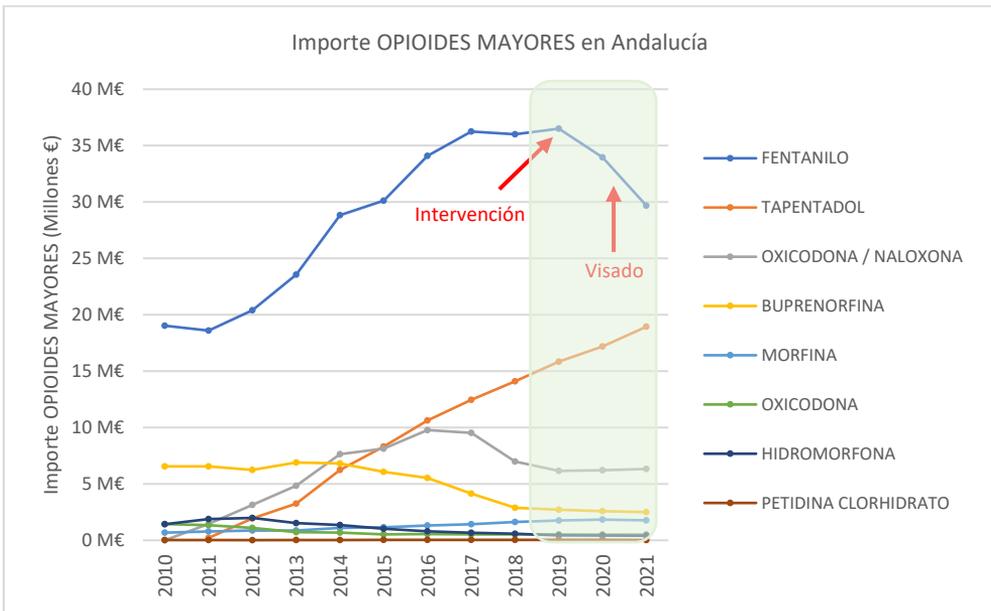


Figura 23. Evolución de importe de opioides mayores en Andalucía (2010-2021)

En relación al número de envases total del subgrupo farmacológico N02A, que se muestra en la figura 24, se puede observar un aumento tras la imposición del visado, de manera proporcional a como lo hacen los opioides combinados con otros analgésicos, mientras que los derivados de la fenilpiperidina muestran un leve descenso en el conjunto del subgrupo farmacológico, dato que concuerda con el análisis de los principios activos perteneciente a este subgrupo, donde se puede observar que el número de envases de fentanilo, y concretamente los de LI, muestran un descenso (datos recogidos en la figura 6 y en la figura 11, respectivamente).

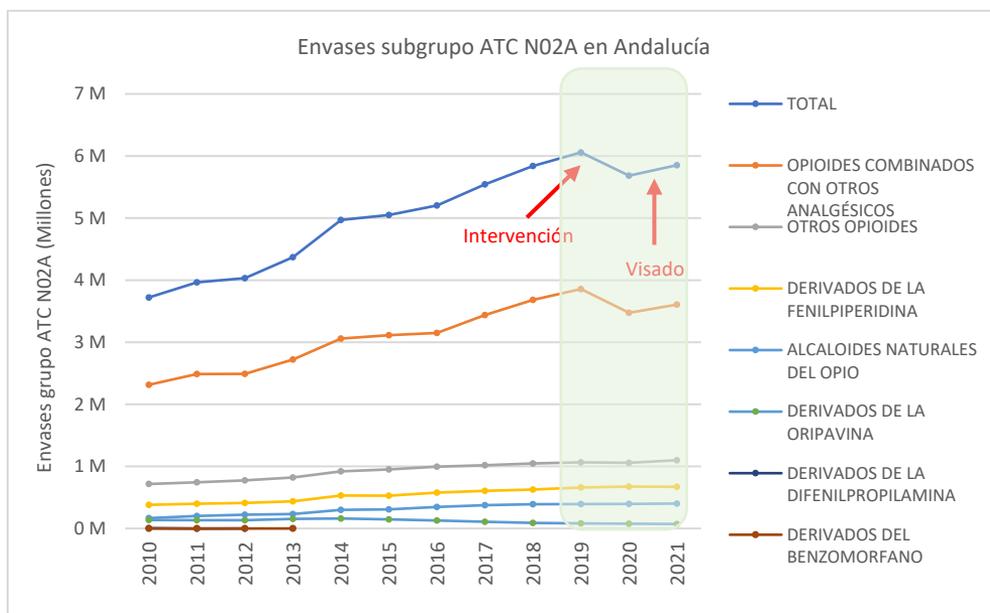


Figura 24. Evolución del número de envases del subgrupo farmacológico ATC N02A en Andalucía (2010-2021)

En la figura 25 se observa un cambio de tendencia en la evolución del consumo del número de envases de fentanilo tras la imposición del visado, mostrándose una reducción de estos. Del resto de los principios activos de opioides mayores, se observa una tendencia similar a la que se venía produciendo en años anteriores.

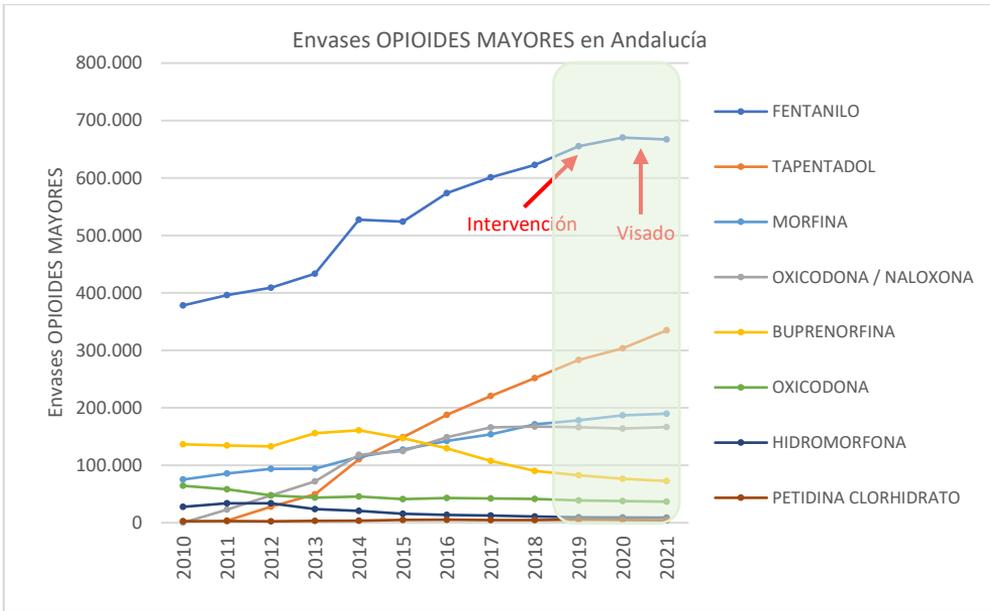


Figura 25. Evolución del número de envases de opioides mayores en Andalucía (2010-2021)

La figura 26 muestra un aumento en las DDD del total del subgrupo farmacológico ATC N02A después de la imposición de visado por parte del Ministerio de Sanidad, dando continuidad a la tendencia de aumento de DDD tras la intervención. Si el importe del grupo farmacológico ATC N02A está aumentando y el importe disminuyendo, nos hace pensar que el consumo de opioides se está desviando hacia moléculas con coste/DDD menores.

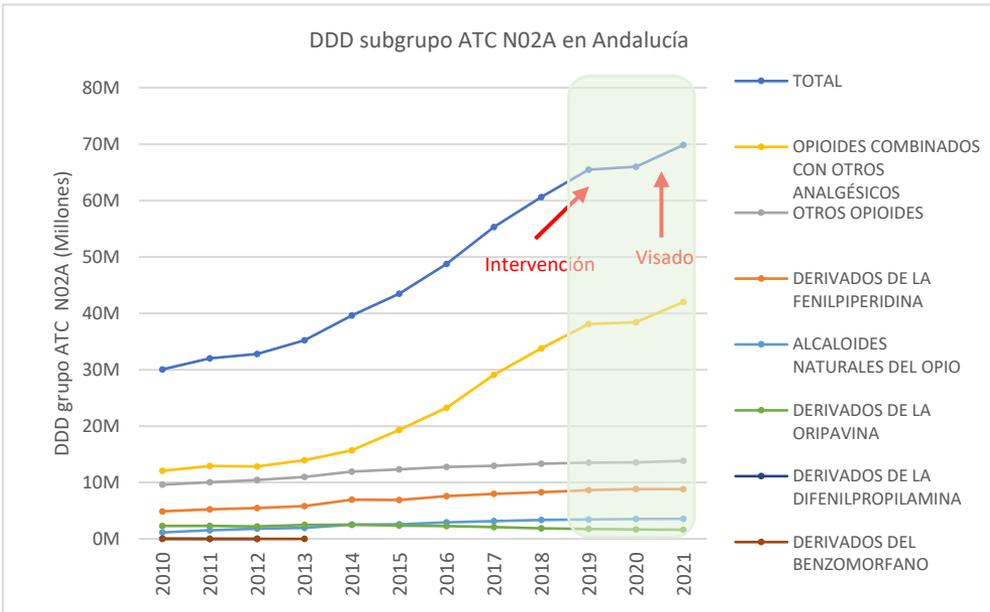


Figura 26. Evolución de las DDD del subgrupo ATC N02A en Andalucía (2010-2021)

En la figura 27 se muestra un mantenimiento en el consumo en DDD de fentanilo tras la imposición de visado, cambiando la tendencia de incremento hasta ahora observada en los años anteriores.

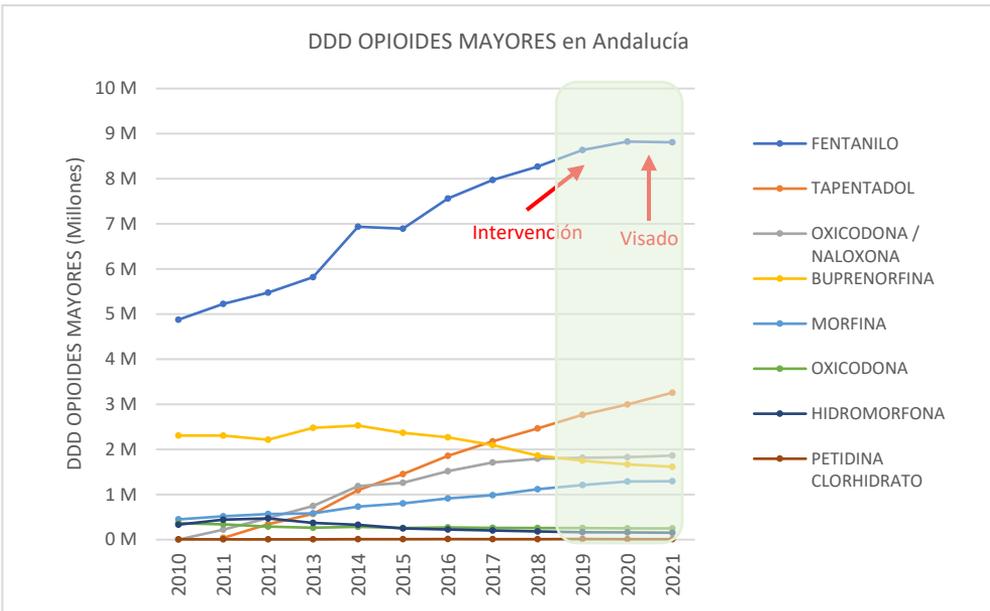


Figura 27. Evolución de las DDD opioides mayores en Andalucía (2010-2021)

La figura 28 muestra una reducción en el importe de fentanilo de formas farmacéuticas de LI como ya venía siendo desde la intervención previa, mientras que el importe de las formas farmacéuticas de LC continúa con su tendencia de aumento como en los años anteriores. Estos datos revelan el refuerzo de la tendencia de la intervención previa llevada a cabo en el año 2020, donde ya se produjo una disminución en importe de las formas farmacéuticas de LI.

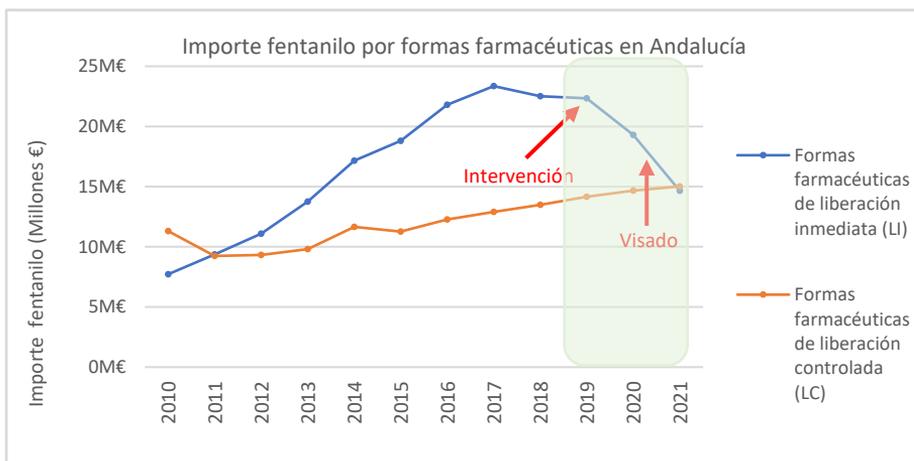


Figura 28. Evolución de importe de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2021)

En la figura 29 se observa, una reducción en el número de envases de fentanilo de formas farmacéuticas de LI como ya venía siendo desde la intervención previa, mientras que el número de envases de las formas farmacéuticas de LC continúa con su tendencia creciente como en los años anteriores. De nuevo, estos datos revelan el refuerzo de la tendencia de la intervención previa llevada a cabo en el año 2020, donde ya se produjo una disminución en el número de envases de las formas farmacéuticas de LI.

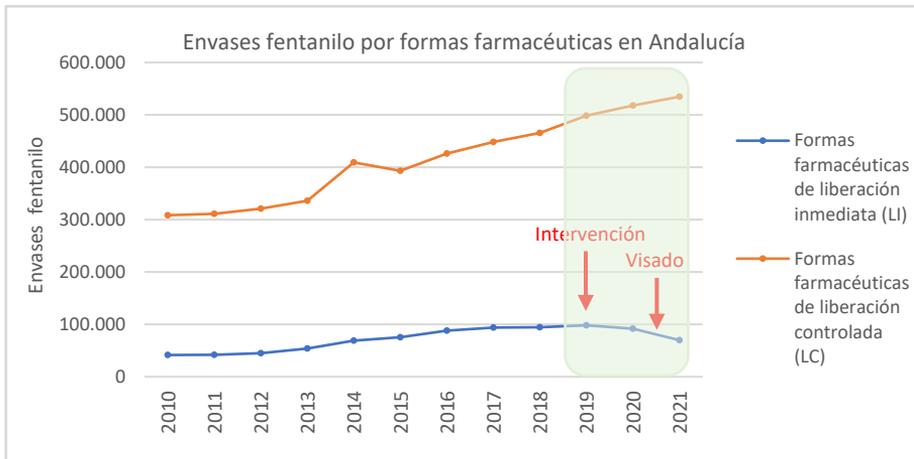


Figura 29. Evolución del número de envases de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2021)

En la figura 30 se observa igualmente una disminución en las DDD de los fentanilo de LI tras la imposición del visado, potenciando la intervención previa del año 2020, mientras que las DDD de fentanilos de LC continúan con su tendencia creciente como en años anteriores

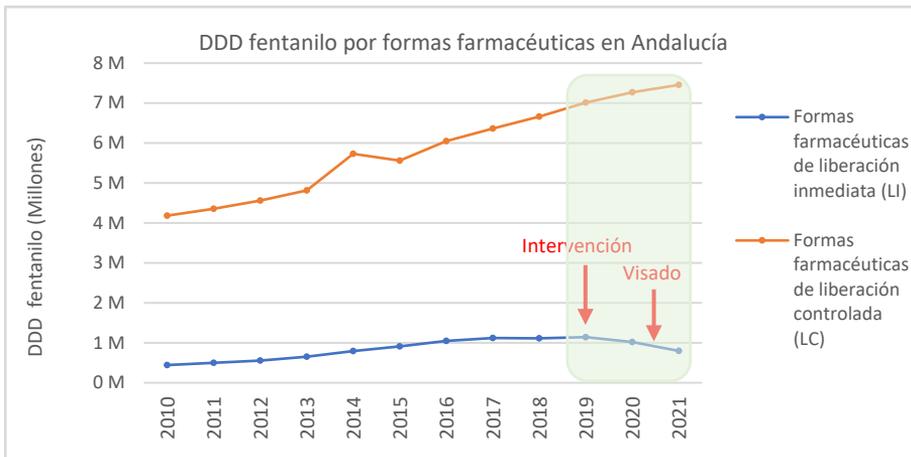


Figura 30. Evolución de las DDD de fentanilo por formas farmacéuticas en Andalucía (2010-2021)

En la figura 31, se describe la evolución del consumo en importe a nivel de vía de administración, observándose que las formas farmacéuticas de LI (vías de administración nasal y oral) muestran una disminución en importe desde la entrada en vigor de la imposición de visado del fentanilo de LI, fomentando la intervención previa del año 2020, mientras que el importe de la forma farmacéutica de LC (vía de administración transdérmica) continúa en aumento.

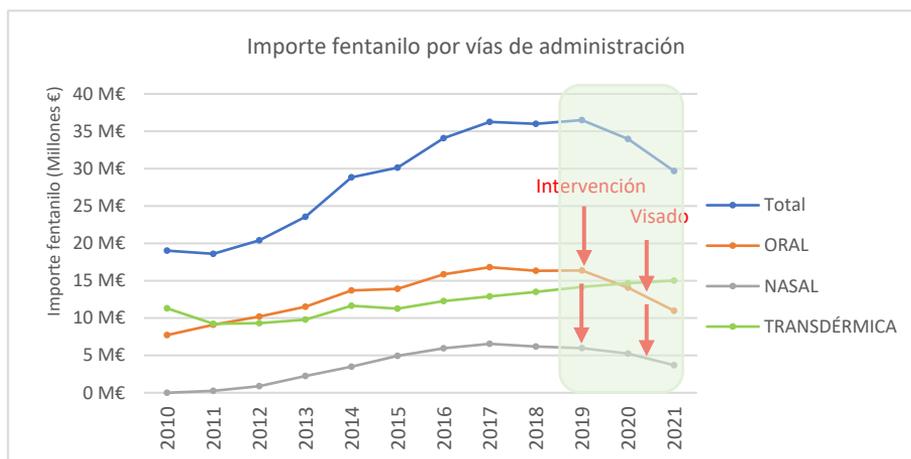


Figura 31. Evolución del importe de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2021)

El análisis de la evolución del consumo en número de envases a nivel de vía de administración se muestra en la figura 32, donde se observa que las formas farmacéuticas de LI (vías de administración nasal y oral) muestran una disminución en número de envases desde la entrada en vigor de la imposición de visado del fentanilo de LI, fomentando la intervención previa del año 2020, mientras que el importe de la forma farmacéutica de LC (vía de administración transdérmica) continúa en aumento.

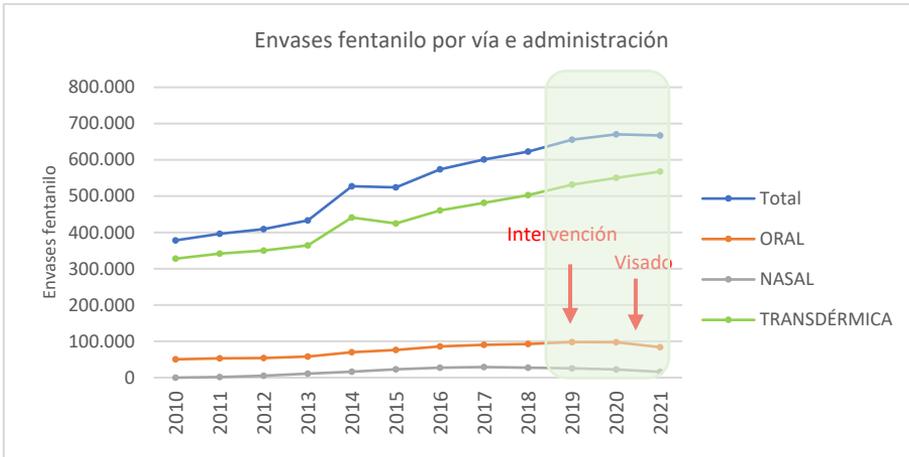


Figura 32. Evolución del número de envases de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2021)

Por último, en la figura 33 se representa la evolución del consumo en DDD a nivel de vía de administración, en la que se observa que las formas farmacéuticas de LI (vías de administración nasal y oral) muestran una disminución en las DDD desde la entrada en vigor de la imposición de visado del fentanilo de LI, potenciando la intervención previa del año 2020, mientras que las DDD de la forma farmacéutica de LC (vía de administración transdérmica) continúa creciendo.

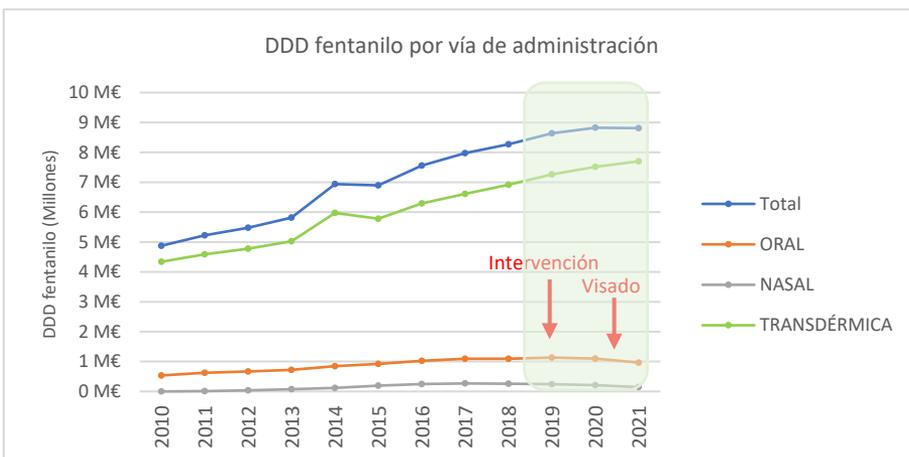


Figura 33. Evolución de las DDD de fentanilo por vías de administración en Andalucía (2010-2021)



CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1.- Considerando la información actual obtenida a través de la revisión bibliográfica llevada a cabo hasta el momento, en relación con el uso de los opioides en DCNO, y por el posible riesgo que tienen estos fármacos cuando se utilizan a largo plazo de generar tolerancia, dependencia física y riesgo de desarrollar adicción, es necesario que estos tratamientos se utilicen cuando otras terapias eficaces y seguras no hayan dado resultado en el alivio del dolor. Para llevar a cabo un uso correcto de los opioides, donde la relación beneficio riesgo sea favorable para el paciente, los profesionales sanitarios deben realizar una correcta actuación secuencial al inicio, durante y en la retirada de estos.

2.- El panorama internacional de la problemática de salud pública que está teniendo lugar en los últimos años por el uso incorrecto de los opioides en DCNO, no tiene por qué ser igual en todos los países, por la propia idiosincrasia a nivel de regulación, sistemas de dispensación, accesibilidad a estos tratamientos, promoción de la industria farmacéutica, así como la cultura por parte de los pacientes del uso de estos. Las autoridades sanitarias, en coordinación con las sociedades científicas, deben poner en marcha mecanismos para que el abordaje del DCNO se realice a través de un enfoque multidisciplinar, y se lleven a cabo una combinación de tratamientos farmacológicos, intervencionistas y combinados con otras terapias.

3.- La evolución del consumo de los opioides en recetas en el SSPA, en importe, recetas y DDD, ha aumentado en los últimos 10 años de manera continuada y sustancial, escenario que hace a los gestores de salud llevar a cabo una gestión eficiente y un uso óptimo de estos, debido a que los recursos destinados a sanidad son limitados.

4.- En el ámbito de estudio, se detecta que el consumo de opioides es superior en mujeres que, en hombres, lo que hace que este hecho sea objeto de continuar estudiándose desde la perspectiva de género, para detectar posibles factores o causas desencadenantes.

5.- La prescripción de opioides se lleva a cabo en mayor proporción a nivel de AP que a nivel de AH en el SSPA. Este hecho hace que la AP juegue un papel importante a la hora del seguimiento de estos pacientes en tratamientos con opioides y valoren de manera continuada la relación beneficio riesgo de estos.

6.- A nivel del SSPA existe una proporción significativa de fentanilo de LI instaurados en pacientes no oncológicos, lo que hace que se usen para indicación no recogida

en la ficha técnica de estos medicamentos aprobada por la AEMPS. La normativa española permite, a través del Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, hacer un uso *off label*, fuera de ficha técnica, aunque el propio ámbito de aplicación de este decreto indica que *“las condiciones para la prescripción de medicamentos autorizados cuando se utilicen en condiciones distintas a las autorizadas, en todo caso tendrá carácter excepcional”*.

7.- De los resultados obtenidos en la intervención llevada a cabo en el SSPA para adecuar el uso de los fentanilos de LI y fomentar la seguridad del paciente, se concluye que los profesionales sanitarios colaboran en la consecución de los objetivos propuestos en el CP.

8.- La evaluación llevada a cabo del análisis del consumo de opioides tras la imposición del 1 de julio de 2021 del Ministerio de Sanidad, de restricción de visado de inspección para controlar, en el sentido del establecimiento de reservas singulares, la prescripción y la dispensación de los fentanilos de LI, refleja un refuerzo a la intervención previa llevada a cabo en la presente tesis doctoral.



BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

AAPM. American Academy of Pain Medicine (AAPM): Consensus recommendations on rational urine drug monitoring in patients receiving opioids for chronic pain (2018).

<https://academic.oup.com/painmedicine/article/19/1/97/4683199?searchresult=1&login=true>

Acuña J P., Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico. Revista Médica Clínica Las Condes (2029). Volumen 30, Issue 6, pag. 466-479

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2021. [https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/ utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2021/](https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2021/) Consulta 19 de febrero de 2022

AEMPS 2022. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos (CIMA). <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

AEMPS, 2022, Agencia Española del Medicamento y Producto Sanitario (AEMPS). Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2020. [consulta febrero 2022]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-analgescicos-no-opioides-en-espana/>

AEMPS. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. (2022). Recuperado 8 de enero de 2022, de Centro de información online de medicamentos (CIMA) <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

AEMPS. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. Nota informativa MUH (FV), 5 /2018 de la AEMPS. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/

AEMPS. Notas de seguridad de la AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI_MUH_FV-7_2014-Fentanilo.pdf

AEMPS. Notas de seguridad de la AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-5_2018-Fentanilo.pdf

AEMPS. Utilización de medicamentos opioides en España - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (n.d.). Retrieved December 2, 2021, from 31. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>

AGS. American Geriatrics Society (AGS): Pharmacological management of persistent pain in older persons (2009) <https://academic.oup.com/painmedicine/article/10/6/1062/1843022?login=true>

Aguilar JL, Mata J, Valentí P, Peláez R, Hernández B, Mir B, et al. Evolución del tratamiento del dolor en la última década (2008-2018). *Med Balear*. 2019;34(1):22–2018.

Alamo C. 2016. ¿Existen argumentos para combinar un opioide con otro opioide? *Rev Soc Esp Dolor*. 23(3): 121-6.

Álamo C., López-Muñoz F. 2006. Analgésicos Opioides. En: Historia del tratamiento farmacológico del dolor. Álamo C, LópezMuñoz F. Editores. En *Rev Soc Esp Dolor*. 13 (I): 13-34. (REPETIDA EN MECANISMO DE ACCIÓN)

Álamo C., López-Muñoz F. 2006. Analgésicos Opioides. En: Historia del tratamiento farmacológico del dolor. Álamo C, López-Muñoz F. Editores. En *Rev Soc Esp Dolor*. 13 (I): 13-34.

Álamo C., López-Muñoz F. 2011. Farmacología de los opioides. En: Protocolos sobre el manejo del dolor. Uso de opioides. Ed. Sociedad Española del Dolor (SED); Elsevier España S.L. 1: 1-78

Alexander, S. P., Benson, H. E., Faccenda, E., Pawson, A. J., Sharman, J. L., Spedding, M., Peters, J. A., Harmar, A. J., & CGTP Collaborators (2013). The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2013/14: G protein-coupled receptors. *British journal of pharmacology*, 170(8), 1459–1581. <https://doi.org/10.1111/bph.12445>

AMDG. Washington State Agency Medical Directors' Group (AMDG): Interagency guideline on prescribing opioids for pain, 3rd edition. Agency Medical Directors' Group (AMDG). Olympia, WA. 2015. Available from URL: <http://www.agency...> . As accessed 2016-03-21.

APA. American Pain Society (APS) and AAPM: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain (2009). [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(08\)00831-6/pdf](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(08)00831-6/pdf)

Arbonés E., Benito P., Farriols C., Montes A., Pérez- Mañá C., Planas J. et al. Recomanacions sobre l'ús d'opioïdes d'acció ultrarràpida. Parc de Salut Mar Barcelona 2016. www.parcdesalutmar.cat

Arendt-Nielsen L, C D. Aplicaciones experimentales y clínicas de pruebas sensoriales cuantitativas aplicadas a la piel, los músculos y las vísceras. *J Dolor* 2009; 10:556.

ASA ASRA. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management, & American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (2010). Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*, 112(4), 810–833. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c43103>. <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/112/4/810/10691/Practice-Guidelines-for-Chronic-Pain-ManagementAn>

Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.

Aydede, M. (2017). Defendiendo la definición de dolor de la IASP. *The Monist*, 100, 439-464.

Bailey, C. P., & Connor, M. (2005). Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. *Current opinion in pharmacology*, 5(1), 60–68. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.08.012>

Baldo B. A. (2021). Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Archives of toxicology*, 95(8), 2627–2642. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03068-2>

BCCSU, 2017. British Columbia Centre on Substance Use and B.C. Ministry of Health. A Guideline for the Clinical Management of Opioid Use Disorder. Published June 5, 2017. <http://www.bccsu.ca/care-guidance-publications/>

Bernard, S. A., Chelminski, P. R., Ives, T. J., & Ranapurwala, S. I. (2018). Management of pain in the united states—a brief history and implications for the opioid epidemic. *Health Services Insights*, 11. doi: 10.1177/1178632918819440

BOE 1986. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín oficial del Estado núm. 102, de 29 de abril de 1986. <https://www.boe.es/eli/es/l/1986/04/25/14/con>

BOE 2002. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín oficial del Estado núm. 274, de 15 de noviembre de 2002. Recuperado de <https://boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2002-22188>

BOE 2019. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Boletín oficial del

Estado núm. 174, de 20 de julio de 2009. Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2009-12002>

BOE, 1967. Ley 17/1967, de 8 de abril, por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas. Boletín oficial del Estado núm. 86, de 11 de abril de 1967, páginas 4806 a 4809. Recuperado de <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1967-5592>

BOE, 2012. Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario. Boletín oficial del Estado núm. 313, de 29 de diciembre de 2012. Recuperado de https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2012-15711

BOE, 2015. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín oficial del Estado núm. 177, de 25 de julio de 2015, pp. 14751 a 14765. Recuperado de <https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/con>.

BOE, 2018. Real Decreto 1047/2018, de 24 de agosto, por el que se desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y se modifica el Real Decreto 595/2018, de 22 de junio, por el que se establece la estructura orgánica básica de los departamentos ministeriales. Available at: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE?A?2018?11841>.

BOJA 1984. Real Decreto 137/1984, de 11 de enero, sobre estructuras básicas de salud. Boletín oficial del Estado núm. 27, de 1 de febrero de 1984, pp. 2627 a 2629. <https://www.boe.es/eli/es/rd/1984/01/11/137/con>.

BOJA 1986. Decreto 105/1986 de 11 de junio, sobre ordenación de asistencia sanitaria especializada y órganos de dirección de los hospitales. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía núm 61, de 24 de junio de 1986. Recuperado de <https://www.juntadeandalucia.es/boja/1986/61/25>

BOJA 1996. Decreto 462/1996, de 8 de octubre, por el que se modifica el Decreto 105/1986, de 11 de junio, sobre Ordenación de la Asistencia Especializada y Órganos de Dirección de los Hospitales. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía núm 127, de 5 de noviembre de 1996. Recuperado de <https://www.juntadeandalucia.es/boja/1996/127/6>

BOJA 1998. Ley 2/1998, de 15 de junio, de Salud de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía núm. 74, de 4 de julio de 1998. Recuperado de <https://www.juntadeandalucia.es/boja/1998/74/1>

BOJA 2007. Decreto 197/2007, de 3 de julio, por el que se regula la estructura, organización y funcionamiento de los servicios de atención primaria de salud en el ámbito del Servicio Andaluz de Salud. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía núm 140, de 17 de julio de 2007. Recuperado de <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2007/140/4>

BOJA, 2007. Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía núm. 254, de 28 de diciembre de 2007. Recuperado de <https://www.juntadeandalucia.es/boja/2007/254/1>

BOJA, 2008. Orden de 2 de junio de 2008, por la que se crean las categorías de Epidemiólogos y Farmacéuticos de atención primaria en el ámbito de los Centros y de las Instituciones Sanitarias del Servicio Andaluz de Salud, se regulan sus funciones, requisitos de acceso, plantilla orgánica y retribuciones, y se establece el procedimiento de integración directa en las citadas categorías creadas. Boletín Oficial de la Junta de Andalucía núm. 151, de 30 de junio de 2008. Recuperado de <https://juntadeandalucia.es/boja/2008/151/21>

Bonhert A., Guy G., Losby J. 2018. Opioid prescribing in the United States before and after the Centers for Disease Control and Prevention's 2016 Opioid guidelines. *Ann Intern Med.* 168 (6):367-75.

Boscarino, J. A., Rukstalis, M. R., Hoffman, S. N., Han, J. J., Erlich, P. M., Ross, S., ... Stewart, W. F. (2011). Prevalence of prescription opioid-use disorder among chronic pain patients: comparison of the dsm-5 vs. Dsm-4 diagnostic criteria. *Journal of Addictive Diseases*, 30(3), 185–194. doi: 10.1080/10550887.2011.581961

Boscarino, J. A., Rukstalis, M., Hoffman, S. N., Han, J. J., Erlich, P. M., Gerhard, G. S., & Stewart, W. F. (2010). Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction*, 105(10), 1776–1782. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03052.x

Bosetti, C., Santucci, C., Radrezza, S., Erthal, J., Berterame, S., & Corli, O. (2019). Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990-2016. *European journal of pain (London, England)*, 23(4), 697–707. <https://doi.org/10.1002/ejp.1337>

Bouchenaki H, Bégou M, Magy L, Hajj R, Demiot C. Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques [Pharmacological management of

neuropathic pain]. *Therapie*. 2019 Dec;74(6):633-643. French. doi: 10.1016/j.therap.2019.04.003. Epub 2019 Apr 13. PMID: 31097329.

Bower DK. Opioid-induced neurotoxicity: too much of a good thing. *J Palliat Med*. 2008; 11(6):947-8

Brady, K. T., McCauley, J. L., & Back, S. E. (2015). Prescription opioid misuse, abuse, and treatment in the united states: an update. *American Journal of Psychiatry*, 173(1), 18-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15020262

Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, Mulla SM, Lopes LC, Vogel N, Chen E, Kirmayr K, De Oliveira K, Olivieri L, Kaushal A, Chaparro LE, Oyberman I, Agarwal A, Couban R, Tsoi L, Lam T, Vandvik PO, Hsu S, Bala MM, Schandelmaier S, Scheidecker A, Ebrahim S, Ashoorion V, Rehman Y, Hong PJ, Ross S, Johnston BC, Kunz R, Sun X, Buckley N, Sessler DI, Guyatt GH. Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Dec 18;320(23):2448-2460. doi: 10.1001/jama.2018.18472. PMID: 30561481; PMCID: PMC6583638.

Calvo R., Torres L.M. 2017. Tratamiento con Opioides en dolor crónico no oncológico. Recomendaciones para una prescripción segura. *Rev Soc Esp Dolor*. 24(6): 313-23.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G (February 2012). "Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC" (PDF). *The Lancet. Oncology*. 13 (2): e58-68. doi:10.1016/S1470-2045(12)70040-2. PMID 22300860. Archived from the original (PDF) on 19 October 2014.

Catalá E., Ferrándiz M., Lorente L., Landaluce Z., Genové M. 2011. Opioides en dolor crónico no oncológico. Recomendaciones basadas en guías de práctica clínica. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 58: 283-9.

CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>

CDC, 2016. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Guideline for prescribing opioids for chronic pain (2016) <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/pdfs/rr6501e1.pdf>

CDC, 2018a. Centers for Disease Control and Prevention. Quality Improvement and Care Coordination: Implementing the CDC Guideline for Prescribing Opioids for

Chronic Pain. 2018. National Center for Injury Prevention and Control, Division of Unintentional Injury Prevention, Atlanta, GA.

CDC, 2018b. Centers for Disease Control and Prevention. Evidence-Based Strategies for Preventing Opioid Overdose: What's Working in the United States. National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services, 2018.<https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/pubs/2018-evidence-based-strategies.pdf>

Chou R , Fanciullo GJ , Fine PG , et al: Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009; 10(2):113-130. PubMed Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/...>

Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, Dana T, Bougatsos C, Deyo RA. 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 Feb 17;162(4):276-86. doi: 10.7326/M14-2559. PMID: 25581257.

Christie M. J. (2008). Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *British journal of pharmacology*, 154(2), 384–396. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.100>

Cid ML. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioide (NIO). *Rev Soc Esp Dolor*. 2008; 8:521-6

CIE 11. Clasificación Internacional de Enfermedades 11th edición (CIE-11). Disponible en: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

CIMA 2021. (Centro de información online de medicamentos de la AEMPS). Loperamida. 2019 [en línea]. [Consultado en Diciembre 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/55317/FT_55317.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto

Clark, D. J., & Schumacher, M. A. (2017). America's Opioid Epidemic: Supply and Demand Considerations. *Anesthesia and analgesia*, 125(5), 1667–1674. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002388>

CMAJ, 2017. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 2017 May 8;189:E659-66. doi: 10.1503/cmaj.170363 <https://www-cmaj-ca.bvsspa.idm.oclc.org/content/cmaj/189/18/E659.full.pdf>

Cohen, S. P., Vase, L., & Hooten, W. M. (2021). Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet (London, England)*, 397(10289), 2082–2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)

Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Feb 16;3:17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2. PMID: 28205574; PMCID: PMC5371025.

Cooper AJM, Willis J, Fuller J, et al. Prevalence and Incidence Trends for Diagnosed Prescription Opioid Use Disorders in the United Kingdom. *Pain and Therapy*. 2017 Jun;6(1):73-84. DOI: 10.1007/s40122-017-0070-9. PMID: 28451867; PMCID: PMC5447547.

Cox B.M., Christie M.J., Devi L., Toll L., Traynor J.R. 2015. Themed section: Opioids: New pathways to functional selectivity. *International Union of Basic and clinical pharmacology review. Challenges for opioid receptor nomenclature. Review 9. British Journal of Pharmacology*. 172: 317-23

CW, 2014a. Choosing Wisely: Don't prescribe opioid analgesics as first-line therapy to treat chronic non-cancer pain (2014). <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-anesthesiologists-opioid-analgesics-for-chronic-non-cancer-pain/>

CW, 2014b. Choosing Wisely: Don't prescribe opioid analgesics as long-term therapy to treat chronic non-cancer pain until the risks are considered and discussed with the patient (2014). <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-anesthesiologists-opioid-analgesics-as-long-term-therapy-for-non-cancer-pain/>

CW, 2017. Choosing Wisely: Do not provide long-term pain management without a psychosocial screening or assessment (2017). <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/aca-psychosocial-screening-or-assessment-for-long-term-pain-management/>

CWA, 2018a. Choosing Wisely Australia: Avoid prescribing opioids (particularly long-acting opioids) as first-line or monotherapy for chronic non-cancer pain (CNCP) (2018). <https://www.choosingwisely.org.au/recommendations/fpm1>

CWA, 2018b. Choosing Wisely Australia: Do not continue opioid prescription for chronic non-cancer pain (CNCP) without ongoing demonstration of functional benefit, periodic attempts at dose reduction and screening for long-term harms (2018). <https://www.choosingwisely.org.au/recommendations/fpm1>

CWC, 2017. Choosing Wisely Canada: Don't prescribe opiates for the treatment of acute or chronic non-cancer pain without first assessing side effects, work status, and capacity to drive a motor vehicle (2017). <https://choosingwiselycanada.org/occupational-medicine/>

CWC, 2018a. Choosing Wisely Canada: Don't initiate therapy with opioids for patients with chronic non-cancer pain unless non-opioid pharmacotherapy and other non-pharmacological options have been optimized (2018). <https://choosingwiselycanada.org/internal-medicine/>

CWC, 2018b. Choosing Wisely Canada: Don't prescribe opioids for management of osteoarthritis before optimizing the use of non-opioid approaches to pain management (2018). <https://choosingwiselycanada.org/orthopaedics/>

CWC, 2018c. Choosing Wisely Canada: Don't use opioid analgesic medication in the ongoing treatment of chronic, non-malignant back pain (2018). <https://choosingwiselycanada.org/spine/>

CWC, 2019. Choosing Wisely Canada: Don't initiate opioids long-term for chronic pain until there has been a trial of available non-pharmacological treatments and adequate trials of non-opioid medications (2019). <https://choosingwiselycanada.org/family-medicine/>

Davis, M. P., & Mehta, Z. (2016). Opioids and Chronic Pain: Where Is the Balance?. *Current oncology reports*, 18(12), 71. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0558-1>

Dowell D, Haegerich TM, & Chou R: CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65(1):1-49. PubMed Abstract: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/...](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bvsspa.idm.oclc.org/)

Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016 Mar 18;65(1):1-49. doi: 10.15585/mmwr.rr6501e1. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(11):295. PMID: 26987082.

Dowell D., Haegerich T., Chou R. CDC Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain. United States 2016. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and Reports. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65 (1): 1-52. <https://stacks.cdc.gov/>

Dowell D., Haegerich T., Chou R. CDC Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain. United States 2016. *Jama* 2016; 315 (15): 1624-45.

Dowell, Deborah, Zhang, K., Noonan, R. K., & Hockenberry, J. M. (2016). Mandatory provider review and pain clinic laws reduce the amounts of opioids prescribed and

overdose death rates. *Health Affairs*, 35(10), 1876– 1883. doi: 10.1377/hlthaff.2016.0448

Drewes A.M., Jensen R.D., Nielsen LM, Droney J., Christrup L.L., Arendt-Nielsen L., et al. 2013. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives. *Br J Clin Pharmacol*. 75(1): 60-78.

Dueñas, M., Ojeda, B., Salazar, A., Mico, J. A., & Failde, I. (2016). A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research*, 9, 457–467. doi: 10.2147/JPR.S105892

EASP (Escuela Andaluza de Salud Pública). Herramientas para la valoración y manejo inicial del paciente con dolor crónico. 2021 [en línea]. [Consultado en Diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.easp.es/estrategia-formativa-urm/>

EDADES 2019-2020 ENCUESTA SOBRE ALCOHOL Y OTRAS DROGAS EN ESPAÑA (EDADES). Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Available at: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm

Els C, Jackson TD, Kunyk D, et al: Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017(10):CD012509.

Emery M.A., Eitan S. 2019. Members of the same pharmacological family are not alike: Different opioids, different consequences, hope for the opioid crisis?. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*.

Failde I, Dueñas MA. Epidemiología e impacto de los procesos dolorosos. En: Vidal J. (Dir.). *Fundamentos, evaluación y tratamiento. Manual de medicina del dolor*. Madrid: Sociedad Española del Dolor. Ed. Médica Panamericana; 2016. pp. 9-18.

Fashler, S. R., Cooper, L. K., Oosenbrug, E. D., Burns, L. C., Razavi, S., Goldberg, L., & Katz, J. (2016). Systematic review of multidisciplinary chronic pain treatment facilities. *Pain Research & Management*, 2016, 5960987. doi: 10.1155/2016/5960987

FDA. Food and Drug Administration. Information by Drug Class: Opioid Medications <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>

FDA. US Food and Drug Administration. Proactive Response to Prescription Opioid Abuse. *N Engl J Med* 2016; 374:1480-1485. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1601307>

Fernández Esplá A, García Helguera E. Tipos de dolor. En: Vidal J. (dir.) Manual de medicina del dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2020. Pág 81-89

Fernández Esplá A, García Helguera E. Tipos de dolor. En: Vidal J. (dir.) Manual de medicina del dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. Pág 63-69

Fernández-Torres, B, Márquez C, De las Mulas M. Pain and disease: historical evolution I. From the Prehistory to the Enlightenment . *Rev Soc Esp Dolor* 1999; 6: 281-291.

Fillingim, R. B., Bruehl, S., Dworkin, R. H., Dworkin, S. F., Loeser, J. D., Turk, D. C., Widerstrom-Noga, E., Arnold, L., Bennett, R., Edwards, R. R., Freeman, R., Gewandter, J., Hertz, S., Hochberg, M., Krane, E., Mantyh, P. W., Markman, J., Neogi, T., Ohrbach, R., Paice, J. A., ... Wessellmann, U. (2014). The ACTION-American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT): an evidence-based and multidimensional approach to classifying chronic pain conditions. *The journal of pain*, 15(3), 241–249. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.01.004>

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25575710; PMCID: PMC4493167.

Fischer, B., Keates, A., Bühringer, G., Reimer, J., & Rehm, J. (2014). Non-medical use of prescription opioids and prescription opioid-related harms: why so markedly higher in North America compared to the rest of the world? *Addiction*, 109(2), 177–181. doi: 10.1111/add.12224

Fisher B, et al. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Dec;24(12):1334-6.

Flórez, Armijo, JA y Mediavilla, A. (2014). *Farmacología humana* (6a ed.). Elsevier Masson.

Flórez, J. (2014). *Farmacología humana* (6.ª ed., pp. 429–446). España: Elsevier España, S.L Recuperado de <https://www--clinicalkey--com.us.debiblio.com/student/content/toc/3-s2.0-C20130099860>

Frieden T, et al. Reducing the Risks of relief-The CDC Opioid –Prescribing Guideline. *N Engl J Med* 374;16: 1501-1504

Frieden TR, Houry D. Reducing the Risks of Relief--The CDC Opioid-Prescribing Guideline. *N Engl J Med.* 2016 Apr 21;374(16):1501-4. doi: 10.1056/NEJMp1515917. Epub 2016 Mar 15. PMID: 26977701; PMCID: PMC4852278.

Friedrich Sertürner (1805) (Untitled letter to the editor), *Journal der Pharmacie für Aerzte, Apotheker und Chemisten (Periodico de Farmacia para médicos, boticarios y químicos)*, 13 : 229–243 ; ver especialmente "III. Säure im Opium" (ácido en opium), pp. 234–235, y "I. Nachtrag zur Charakteristik der Säure im Opium" (Adenda sobre las características del ácido en opium), pp. 236–241.

Gardner, E. A., McGrath, S. A., Dowling, D., & Bai, D. (2022). The Opioid Crisis: Prevalence and Markets of Opioids. *Forensic science review*, 34(1), 43–70.

GENCAT, 2018a. Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

GENCAT, 2018b, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut . Generalitat de Catalunya. Guía de Atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. 2018. http://aquas.gencat.cat/ca/detall/article/guia_atencion_pacientes_opioides

Google Trends (www.google.com/trends)". <https://trends.google.com/trends/explore?date=2010-01-01%202021-12-31&geo=ES&q=%2Fm%2F062t2,%2Fm%2F0qcr0,%2Fm%2F0d19y2>

Greenfield, K., Holley, S., Schoth, D. E., Bayliss, J., Anderson, A. K., Jassal, S., Rajapakse, D., Fraser, L. K., Mott, C., Johnson, M., Wong, I., Howard, R., Harrop, E., & Lioffi, C. (2020). A protocol for a systematic review and meta-analysis to identify measures of breakthrough pain and evaluate their psychometric properties. *BMJ open*, 10(3), e035541. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035541>

Guichard, L., Hirve, A., Demiri, M., & Martinez, V. (2021). Opioid-induced Hyperalgesia in Patients With Chronic Pain: A Systematic Review of Published Cases. *The Clinical journal of pain*, 38(1), 49–57. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000994>

Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C et al. Recommendations of the updated LONTS guidelines. Long term opioid therapy for chronic noncancer pain. *Schmerz* 2015; 29:109-30

Häuser W., Schug S., Furlan A. 2017. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different countries. *Pain Rep.* 2(3): e599.

Häuser, W., Buchser, E., Finn, D. P., Dom, G., Fors, E., Heiskanen, T., Jarlbaek, L., Knaggs, R. D., Kosek, E., Krcevski-Škvarč, N., Pakkonen, K., Perrot, S., Trouvin, A. P., & Morlion, B. (2021). Is Europe also facing an opioid crisis?-A survey of European Pain Federation chapters. *European journal of pain (London, England)*, 25(8), 1760–1769. <https://doi.org/10.1002/ejp.1786>

Häuser, W., Morlion, B., Vowles, K. E., Bannister, K., Buchser, E., Casale, R., Jean-François, C., Chumbley, G., Drewes, A. M., Dom, G., Jutila, L., O'Brien, T., Pogatzky-Zahn, E., Ragusa, M., Suarez-Serrano, C., Tölle, T., & Krcevski-Škvarc, N. (2021). European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *European Journal of Pain*, 25(5), 949- 968. <https://doi.org/10.1002/ejp.1736>

Hedegaard, H., Bastian, B. A., Trinidad, J. P., Spencer, M., & Warner, M. (2018). Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*, 67(9), 1–14.

Helmerhorst, G. T., Teunis, T., Janssen, S. J., & Ring, D. (2017). An epidemic of the use, misuse and overdose of opioids and deaths due to overdose, in the United States and Canada: is Europe next?. *The bone & joint journal*, 99-B(7), 856–864. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B7.BJJ-2016-1350.R1>

HHS. US Department of Health & Human Services (HHS): HHS recommends prescribing or co-prescribing naloxone to patients at high risk for an opioid overdose. US Department of Health & Human Services (HHS). Washington, DC. 2018. Available from URL: <https://www.reuters.com/article/us-usa-opioids-naloxone-idINKCN1O12IJ>

HHS. US Department of Health and Human Services (HHS): Guide for clinicians on the appropriate dosage reduction or discontinuation of long-term opioid analgesics (2019). <https://www.hhs.gov/opioids/treatment/clinicians-guide-opioid-dosage-reduction/>

Holgado MA, Candil-Recio J. Estado actual de los medicamentos con fentanilo en España. *Rev. OFIL·ILAPHAR* 2020, 30;3:240-250

Hooten M, Thorson D, Bianco J, Bonte B, Clavel Jr A, Hora J, Johnson C, Kirksson E, Noonan MP, Reznikoff C, Schweim K, Wainio J, Walker N. Institute for Clinical Systems Improvement. Pain: Assessment, Non-Opioid Treatment Approaches and Opioid Management. Updated August 2017. <https://www.icsi.org/guideline/pain/>

Horn, D. B., Vu, L., Porter, B. R., & Sarantopoulos, K. (2021). Responsible Controlled Substance and Opioid Prescribing. In StatPearls. StatPearls Publishing.

HQSC. Health Quality and Safety Commission New Zealand. Opioid implementation package The use of a care-bundle to reduce opioid-related harm. Disponible en: <https://www.hqsc.govt.nz/assets/Medication-Safety/Other-PR/Opioid-implementation-package-30-Aug-2018.pdf>

Humbría A, Carmona L, Peña JL, Ortiz AM. Impacto poblacional del dolor lumbar en España: resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol.* 2002;29(10):471-478.

IASP Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain.* 1979;6(3):249-52.

IASP. Terminología IASP. Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698> (Consultado el 28 de febrero de 2022).

IUPHAR. International Union Of Basic And Clinical Pharmacology Review Challenges For Opioid Receptor Nomenclature: IUPHAR Review 9. *British Journal of Pharmacology* (2015) 172 317–32. *British Journal of Pharmacology.* 2015; 172: p. 317–23.

IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY website: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyIntroductionForward?familyId=50>

José Cid, B. Juan Pablo Acuña, A. Javier de Andrés, J. Luis Díaz, A. Leticia Gómez-Caro, ¿Qué y cómo evaluar al paciente con dolor crónico? evaluación del paciente con dolor crónico, *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 25, Issue 4, 2014, Pages 687-697, ISSN 0716-8640, [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70090-2](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70090-2). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700902>)

Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J., Ostelo, R. W., Guzman, J., & van Tulder, M. W. (2015). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 350, h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>

Kela, I., Kakarala, C. L., Hassan, M., Belavadi, R., Gudigopuram, S., Raguthu, C. C., Gajjela, H., & Sange, I. (2021). Chronic Pain: A Complex Condition With a Multi-Tangential Approach. *Cureus*, 13(11), e19850. <https://doi.org/10.7759/cureus.19850>

Koeppen, Stanton, BA y Fernández Aceñero, MJ (2018). Berne y Levy Fisiología (Séptima edición). Elsevier España.

Korwisi, B., Hay, G., Attal, N., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Schug, S., Smith, B. H., Svensson, P., Vlaeyen, J., Wang, S. J., Treede, R. D., ... Barke, A. (2021). Classification algorithm for the International Classification of Diseases-11 chronic pain classification: development and results from a preliminary pilot evaluation. *Pain*, 162(7), 2087–2096. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002208>

Kosek, Eva a,* ; Cohen, Miltonb ; Barón, Ralf c ; Gebhart, Gerald Fd ; Mico, Juan-Antonio e ; Rice, Andrew SCf ; Rief , Winfriedg ; Sluka, A. Kathleen h ¿Necesitamos un tercer descriptor mecánico para los estados de dolor crónico?, *DOLOR*: julio de 2016 - Volumen 157 - Número 7 - p 1382-1386 doi: 10.1097/j.pain.0000000000000507

Krausz, R. M., Westenberg, J. N., & Ziafat, K. (2021). The opioid overdose crisis as a global health challenge. *Current opinion in psychiatry*, 34(4), 405–412. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000712>

Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, Kroenke K, Bair MJ, Noorbaloochi S. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):872-882. doi: 10.1001/jama.2018.0899. PMID: 29509867; PMCID: PMC5885909.

Langley P, Müller-Schwefe G, Nicolaou A, Liedgens H, Pergolizzi J, Varrassi G. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *J Med Econ*. 2010; 13(3): 571-81.

Langley, P. C., Ruiz-Iban, M. A., Molina, J. T., De Andres, J., & Castellón, J. R. (2011). The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *Journal of medical economics*, 14(3), 367–380. <https://doi.org/10.3111/13696998.2011.583303>

Lioffi, C., Greenfield, K., Schoth, D. E., Mott, C., Jassal, S., Fraser, L. K., Rajapakse, D., Howard, R. F., Johnson, M., Anderson, A. K., & Harrop, E. (2021). A Systematic Review of Measures of Breakthrough Pain and Their Psychometric Properties. *Journal of pain and symptom management*, 62(5), 1041–1064. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2021.04.018>

Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., Balog C., Benyamin R., Boswell M., et al. 2012. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for

responsible opioid prescribing in chronic noncancer pain: Part I Evidence Assessment. *Pain Physician*.15: 1-66.

Martín E, Woolf AD, Zeidler H, Haglund U, Carr AJ. Evaluación del dolor musculoesquelético crónico en la población adulta española y su manejo en Atención Primaria: actitudes, percepción del estado de salud y uso de recursos sanitarios. *SEMERGEN*. 2005;31(11):508-515.

Martin L, Laderman M, Hyatt J, Krueger J. Addressing the Opioid Crisis in the United States. IHI Innovation Report. Cambridge, Massachusetts: Institute for Healthcare Improvement; April 2016. (Available at [ihl.org](http://www.ihl.org)). Disponible en: <http://www.ihl.org/resources/Pages/Publications/Addressing-Opioid-Crisis-US.aspx>

Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage*. 2001; 21(2):144-50

Merskey H History and definition of chronic pain In: Rashiq S, Schopflocher D, Taenzer P, Jonsson E, editors. *Chronic Pain: A Health Policy Perspective* Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2008 pp. 19–28.

Merskey H Logic, truth and language in concepts of pain. *Qual Life Res* 1994;3 Suppl 1:S69– S76. [PubMed: 7866375]

Mills, S., Nicolson, K. P., & Smith, B. H. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British journal of anaesthesia*, 123(2), e273–e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>

Ministerio de Sanidad servicios sociales e igualdad. Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS. 2014;32. Disponible en: http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/CISNS_DocumentoMarcoDolor.pdf

Ministerio de Sanidad, 2014. Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Available at: https://www.sergas.es/docs/EGSPC/folletos/CISNS_DocumentoMarcoDolor.pdf

Ministerio de Sanidad, 2014. Documento Marco para la Mejora del Abordaje del Dolor en el SNS. Plan de implementación Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el SNS. https://www.sergas.es/docs/EGSPC/folletos/CISNS_DocumentoMarcoDolor.pdf

Ministerio de Sanidad, 2014. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de

Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. Recuperado de https://seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_marc_ni_po.pdf

Ministerio de Sanidad, 2015. Práctica Seguras para el Uso de Opioides en pacientes con dolor Crónico. Informe 2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Available at: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/proyectos/financiacion?estudios/practica?clinica/opioides?dolor?cronico/>.

Ministerio de Sanidad, 2015. Prácticas Seguras para el uso de Opioides en pacientes con Dolor Crónico. Ministerio de Sanidad. Servicios Sociales e Igualdad. Madrid 2015: 1-67. Disponible en: <http://calidadasistencial.es/wpseca/wpcontent/uploads/2015/09/2015-09-01-Prácticas-segurasOpioides-Informe-final.pdf>

Ministerio de Sanidad, 2021a. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Septiembre 2021. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/Opioides/Home.htm>

Ministerio de Sanidad, 2021b. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas; 2021. 243 p

Ministerio de Sanidad. 2015. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2015/USO%20DE%20OPIOIDES%202015%20%20Accesible.pdf>

Mishra S, Bhatnagar S, Chaudhary P, Rana SP (January 2009). "Breakthrough cancer pain: review of prevalence, characteristics and management". *Indian Journal of Palliative Care*. 15 (1): 14–8. doi:10.4103/0973-1075.53506. PMC 2886208. PMID 20606850.

Moscoso, Javier «El dolor crónico en la historia», *Revista de Estudios Sociales* [En línea], 47 | Septiembre 2013, Publicado el 01 septiembre 2015, consultado el 17 febrero 2022. URL: <http://journals.openedition.org/revestudsoc/8123>

NICE, 2021. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Guideline on chronic pain (primary and secondary) in over 16s – Assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain (2021). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193>

Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Giamberardino MA, Goebel A, Korwisi B, Perrot S, Svensson P, Wang SJ, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):28-37. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001390. PMID: 30586068.

NSW. Health NM of. NSW Clinical Guidelines: Treatment of Opioid Dependence – 2018 [Internet]. 2018. 1-132 p. Disponible en: <https://www.health.nsw.gov.au/aod/Publications/nsw-clinical-guidelines-opioid.pdf>

O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017; 21(1):3-19

O'Brien T., Christup L.L., Drewes A.M., Fallon M.T., Kress H.G., McQuay H.J. et al. 2017. European Pain Federation Position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain* 21: 3-19.

OECD Health Policy Studies. Addressing Problematic Opioid Use in OECD Countries. oecd-ilibrary.org. [Online].; 2019 [cited 2019 Agosto 22. Available from: HYPERLINK <https://doi.org/10.10787/a182860f0-en>

Olesen AE, Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Human experimental pain models for assessing the therapeutic efficacy of analgesic drugs. *Pharmacol Rev*. 2012 Jul;64(3):722-79. doi: 10.1124/pr.111.005447. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22722894.

Olesen AE, Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Modelos de dolor experimentales humanos para evaluar la eficacia terapéutica de los fármacos analgésicos. *Pharmacol Rev* 2012; 64:722.

OMS, 1986. Asamblea Mundial de la Salud, 39. (1986) Conferencia de expertos sobre uso racional de los medicamentos (Nairobi, Kenia, 25 -29 de noviembre de 1985): informe del Director General. Organización Mundial de la Salud. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/200411ç>

OMS/Declaración de Alma Ata 1978. Disponible en: <https://www.semfy.com/la-medicina-de-familia/alma-ata/declaracion/>.

OMS/UNICEF. Declaración de Astaná. Global Conference on Primary Health Care. 2018. <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health/declaration/gcphc-declaration-sp.pdf>.

Palmer R, Carrel D, et al. The prevalence of problem opioid use in patients receiving chronic opioid therapy: computer-assisted review of electronic health record clinical notes. *Pain*. 2015 Jul; 156(7): p. 1208-14.

Pasternak G.W., Pan Y.X. 2013. MOR opioids and their receptors: Evolution of a concept. *Pharmacol Rev*. 65: 1257-317.

Paul, A. K., Smith, C. M., Rahmatullah, M., Nissapatorn, V., Wilairatana, P., Spetea, M., Gueven, N., & Dietis, N. (2021). Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(11), 1091. <https://doi.org/10.3390/ph14111091>

Penney LS, Ritenbaugh C, DeBar LL, Elder C, Deyo RA. Provider and patient perspectives on opioids and alternative treatments for managing chronic pain: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2017 Mar 24;17(1):164. doi: 10.1186/s12875-016-0566-0. PMID: 28403822; PMCID: PMC5390355.

Pennsylvania Patient Safety Authority, 2012. Analysis of the Multiple Risks Involving the Use of IV FentaNYL. *Pa Patient Saf Advis* 2012 Dec;9(4):122-9. Disponible en: http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201212_122.aspx

Pennsylvania Patient Safety Authority, 2013a. Results of the PA-HEN Organization Assessment of Safe Practices for a Class of High-Alert Medications. *Pa Patient Saf Advis* 2013 Jun;10(2):59-66. Disponible en: http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201306_59.aspx

Pennsylvania Patient Safety Authority, 2013b. Results of the Opioid Knowledge Assessment from the PA Hospital Engagement Network Adverse Drug Event Collaboration | Advisory. *Pa Patient Saf Advis* 2013 Mar; 10 (1): 27-33. Disponible en: http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201303_19.aspx

Pennsylvania Patient Safety Authority, 2014 . Results of the 2013-2014 Opioid Knowledge Assessment: Progress Seen, but Room for Improvement. *Pa Patient Saf Advis* 2014 Sep; 11 (3): 124-30. Disponible en: http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201409_124.aspx

Pennsylvania Patient Safety Authority, 2016. Decline in Serious Events and Wrong-Drug Reports Involving Opioids in Pennsylvania Facilities. *Pa Patient Saf Advis* 2016 Mar;13(1):29-31. Disponible en: http://patientsafety.pa.gov/ADVISORIES/Pages/201603_29.aspx

Pérez, C., Ribera, M. V., Gálvez, R., Micó, J. A., Barutell, C., Failde, I., Sánchez-Magro, I., & Stern, A. (2013). High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. *European journal of pain (London, England)*, 17(3), 347–356. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00204.x>

Pérez-Cajaraville J, Abejón D, Ortiz JR, Pérez JR. Pain and its treatment over history. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 373-384

Pierce, M., van Amsterdam, J., Kalkman, G. A., Schellekens, A., & van den Brink, W. (2021). Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 64(1), e47. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2219>

Portenoy, Russell K. *,1 ; Hagen, Neil A. Dolor irruptivo: definición, prevalencia y características, *Dolor: junio de 1990 - Volumen 41 - Número 3 - p 273-281* doi: 10.1016/0304-3959(90)90004-W

Prego-Domínguez, J., Khazaeipour, Z., Mallah, N., & Takkouche, B. (2021). Socioeconomic status and occurrence of chronic pain: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(3), 1091–1105. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa758>

Puebla Díaz, F.. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 33-37. Recuperado en 13 de febrero de 2022, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=es&tlng=es.

RAFC. Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya. Fàrmacos opioides en el tratamiento del dolor: Entre la opiofobia y la opiofilia. ¿Qué sabemos hoy en día de ellos? <https://rafc.cat/es/recomanacions-de-la-cademia/>

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. La revisión Definición de dolor de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor: conceptos, desafíos y compromisos. *Dolor*. 1 de septiembre de 2020; 161 (9): 1976-1982. doi: 10.1097/j.dolor.0000000000001939. PMID: 32694387; IDPM: PMC7680716.

Rang, Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2020). *Farmacología (9a edición)*. Elsevier España.

Rang, Ritter, JM, Flower, RJ y Henderson, G. (2020). *Farmacología (9a edición)*. Elsevier España.

Regueras Escudero E, López Guzmán J. Prescripciones de opioides en España entre 2019 y 2020: qué especialidades médicas lo están prescribiendo y en qué indicaciones. *MPJ* 2021a; 1: 5-12.

Reinecke H, Weber C, Lange K, et al. Eficacia analgésica de los opioides en el dolor crónico: metanálisis recientes. *BrJ Pharmacol* 2015; 172:324.

Resumen ejecutivo. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Septiembre 2021. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/Opioides/Home.htm>

Román Nuñez , R ; López Soto , C ; Pérez Arviza , L ; Castro Bande , M ; Rodríguez Rodríguez , A B ; Cánovas Martínez , L ; :Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor* 19 (2012);6 :318 – 324

Rose, M. E. (2018). Are prescription opioids driving the opioid crisis? Assumptions vs facts. *Pain Medicine*, 19(4), 793–807. doi: 10.1093/pm/pnx048

SA health, 2008. Australian S, Practitioners G. OPIOID PRESCRIPTION in CHRONIC PAIN CONDITIONS. Disponible en: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/7b1378004ddce5e2965efe6d722e1562/Opioid_prescription_chronic_pain_guidelines_for_SA_GPs_ALL.PDF?MOD=AJPERES&CACHE=NONE&CONTENTCACHE=NONE

SA health, 2015. SA Health and Royal Adelaide Hospital Opioid Working Party. Clinical Guideline for Prescribing Opioids on Discharge. 2015; Disponible en: http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/d0c9770041a43af3b0daf6c8f6e9796e/Guideline_Opioids+Guidelines+for+Prescribing+on+Discharge_05042016.pdf

Santeularia M.T., Melo M., Revuelta M., Català E. 2018. Guies d'Actuació del Tractament amb Opioides en el Dolor Crònic No Maligne (DCNM). <https://www.academia.cat/files/204-6562-FITXER/RecomanacionsdemaneigdeopioidesenelDCNOHospital-SantPau.pdf>

SAS. Datos extraídos de la base de datos de medicamentos de la Subdirección de Farmacia y Prestaciones del Servicio Andaluz de Salud.

Schuchat, A., Houry, D., & Guy, G. P., Jr (2017). New Data on Opioid Use and Prescribing in the United States. *JAMA*, 318(5), 425–426. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8913>

SED. Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos. Sociedad Española del Dolor (SED). Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-deopiaceos/?wpdmdl=377&masterkey=592eee60c6d49>

SEFAP, 2017. Sociedad Española de farmacéuticos de Atención Primaria. Cartera de Servicios del Farmacéutico de Atención Primaria. 2017.

<https://www.sefap.org/cartera-de-servicios-del-farmaceutico-de-atencion-primaria/>

SEMFyC;FAECAP; SECPAL. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides > Gestión de riesgos y beneficios. Socidrogalcohol (Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías), SEMFyC, FAECAP y SECPAL. (2017)

Shei, A., Hirst, M., Kirson, N. Y., Enloe, C. J., Birnbaum, H. G., & Dunlop, W. C. N. (2015). Estimating the health care burden of prescription opioid abuse in five European countries. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, 7, 477–488. doi: 10.2147/CEOR.S85213

Shen, Y., Bhagwandass, H., Branchcomb, T., Galvez, S. A., Grande, I., Lessing, J., Mollanazar, M., Ourhaan, N., Oueini, R., Sasser, M., Valdes, I. L., Jadubans, A., Hollmann, J., Maguire, M., Usmani, S., Vouri, S. M., Hincapie-Castillo, J. M., Adkins, L. E., & Goodin, A. J. (2021). Chronic Opioid Therapy: A Scoping Literature Review on Evolving Clinical and Scientific Definitions. *The journal of pain*, 22(3), 246–262. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.09.002>

SING, 2013. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136). [December 2013]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>

SNS. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud. Comisión Permanente de Farmacia. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad.2021. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20210927_Plan_Optimizacion_Opioides.pdf

Socidrogalcohol. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. Socidrogalcohol. 2017. Disponible en: http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf

Sullivan MD, Ballantyne JC. What are we treating with long-term opioid therapy? *Arch Intern Med*. 2012 Mar 12;172(5):433-4. doi: 10.1001/archinternmed.2011.2156. PMID: 22412109.

Tampin B, Broe RE, Seow LL, George SG, Tan J, Menon R, Jacques A, Slater H. Field testing of the revised neuropathic pain grading system in a cohort of patients with neck and upper limb pain. *Scand J Pain*. 2019 Jul 26;19(3):523-532. doi: 10.1515/sjpain-2018-0348. PMID: 30901318.

The Lancet (2021). A time of crisis for the opioid epidemic in the USA. *Lancet* (London, England), 398(10297), 277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01653-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01653-6)

Tinnirello, A., Mazzoleni, S., & Santi, C. (2021). Chronic Pain in the Elderly: Mechanisms and Distinctive Features. *Biomolecules*, 11(8), 1256. <https://doi.org/10.3390/biom11081256>

Tobin D.G., Andrews R., Becker W.C. 2016. Prescribing opioids in primary care: Safely starting, monitoring, and stopping. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 83(3): 207-15.

Tompkins, D. A., Hobelmann, J. G., & Compton, P. (2017). Providing chronic pain management in the “Fifth vital sign” era: historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. *Drug and Alcohol Dependence*, 173, S11–S21. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.002

Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa “Pain Proposal”. *Rev Soc Esp Dolor*. 2014; 21(1):16-22.

Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1):19-27. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001384. PMID: 30586067.

Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003–7.

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., Svensson, P., ... Wang, S. J. (2015). A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>

Turk, D. C., Wilson, H. D., & Cahana, A. (2011). Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* (London, England), 377(9784), 2226–2235. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60402-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60402-9)

UN. World Drug Report 2021 (United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8). Available at: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/wdr2021.html>

Update on Recent Guidance and Safety Alerts for Opioid Use in Non-cancer Pain. Anthony McKenzie, Pharm.D. Pharmacy Resident, Deanna Moretz, Pharm.D., and Megan Herink, Pharm.D., Drug Use Research & Management, Oregon State University College of Pharmacy. Volume 9, Issue 8. November 2019. https://www.opioidlibrary.org/wp-content/uploads/2019/12/ORStDrugReview_UpdateOpioid.pdf

van Erp, R. M. A., Huijnen, I. P. J., Jakobs, M. L. G., Kleijnen, J., & Smeets, R. J. E. M. (2019). Effectiveness of Primary Care interventions using a biopsychosocial approach in chronic low back pain: a systematic review. *Pain Practice*, 19(2), 224–241. doi: 10.1111/papr.12735

van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013 Jul;111(1):13-8. doi: 10.1093/bja/aet123. PMID: 23794640.

Vicente-Herrero, M.T., Delgado-Bueno, S., Bandrés-Moyá, F., Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre, M.V., & Capdevilla-García, L. (2018). Pain assessment. Comparative review of scales and questionnaires. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 25(4), 228-236. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017>

Vidal J (dir.). *Manual de medicina del dolor. Fundamentos, evaluación y tratamiento*. Madrid: Sociedad Española del Dolor; 2016. p.132. Copublicado por Editorial Médica Panamericana.

Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med*. 2018 Jan 29;69:451-465. doi: 10.1146/annurev-med-011817-044739. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29029586.

Von Korff, M. R. (2013). Long-term use of opioids for complex chronic pain. *Best Practice & Research. Clinical Rheumatology*, 27(5), 663–672. doi: 10.1016/j.berh.2013.09.011

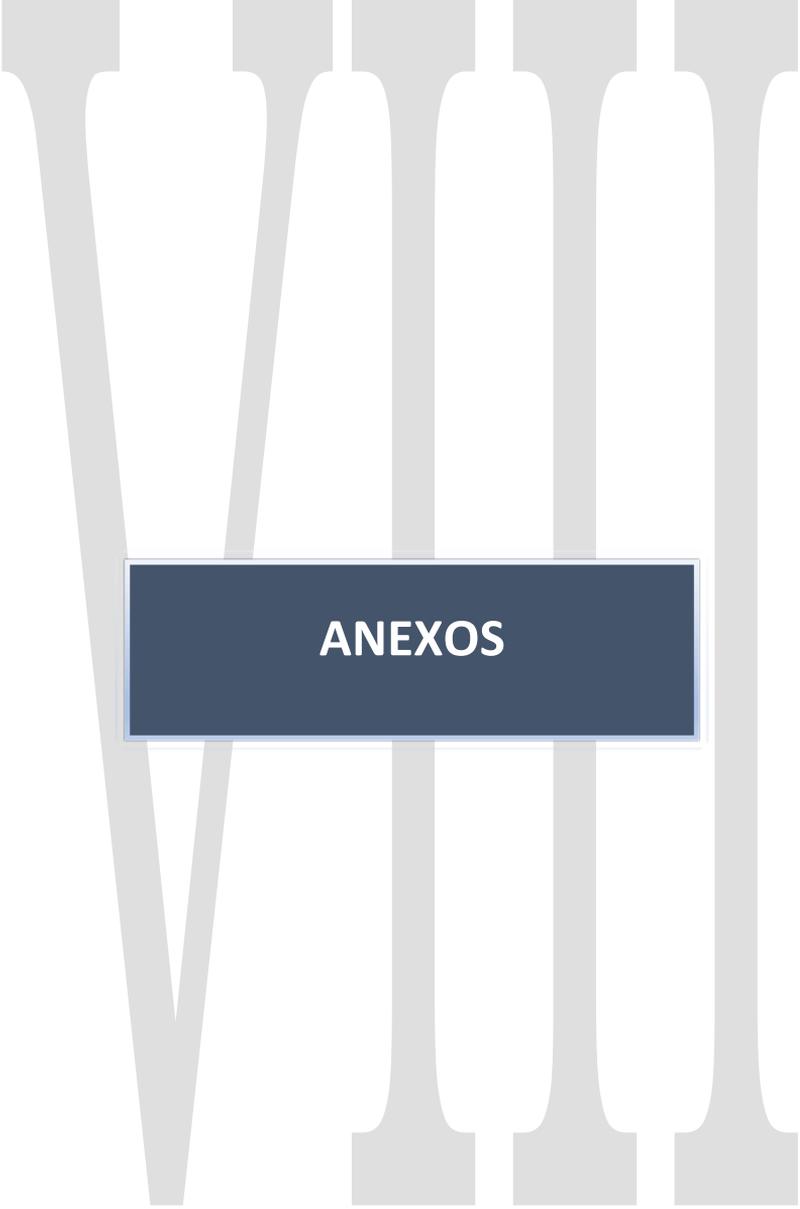
Vowles, K. E., McEntee, M. L., Julnes, P. S., Frohe, T., Ney, J. P., & van der Goes, D. N. (2015). Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *PAIN*, 156(4), 569–576. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1

Wall and Melzack's. Textbook of Pain. 5th ed.: S Mc Mahon; 2011

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (2022). Recuperado 8 de enero de 2022, de ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system. Centro de información online de medicamentos website: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/

Widerström-Noga E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Phenotypes and Pharmacological Management. *Drugs*. 2017 Jun;77(9):967-984. doi: 10.1007/s40265-017-0747-8. PMID: 28451808.

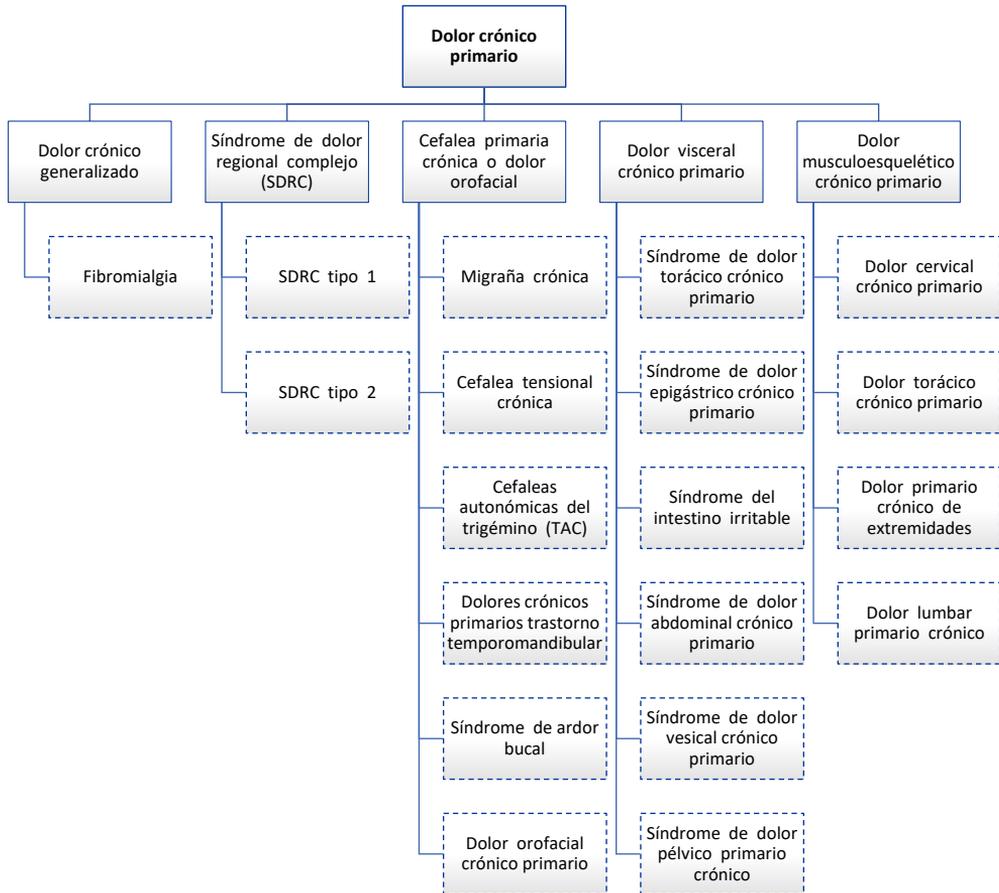
Yoon Kong y Mattishent, K. (2021). Flashcards de farmacología Rang y Dale (2a edición). Elsevier.



ANEXOS

ANEXO I: Estructura general de la clasificación del dolor crónico primario. Traducida y adaptada de Nicholas et al., 2019. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain.

Clasificación del dolor crónico primario. Traducida y adaptada de Nicholas et al., 2019



ANENO II: Fichas resumen de los efectos, mecanismo de acción, farmacocinética, uso clínico y efectos adversos de los opioides. Tomadas de Yoon Kong y Mattishent, K. (2021). Flashcards de farmacología Rang y Dale (2ª edición). Elsevier.

*Ficha resumen de los efectos, mecanismo de acción, farmacocinética, uso clínico y efectos adversos de los opioides. **Agonistas opioides***

AGONISTAS OPIOIDES: morfina, diamorfina (heroína), buprenorfina, codeína, oxicodona	
<i>Efectos</i>	Analgésicos. Sedantes. Euforizantes y reductores de la ansiedad. Dependencia física y psicológica. Antitusivos y depresores respiratorios. Inhibición de la motilidad intestinal.
<i>Mecanismo de acción</i>	Activación de receptores opioides μ del encéfalo y la médula espinal, inhibiendo la transmisión del dolor y modificando la percepción central de este. La activación de receptores κ puede desempeñar también un papel en la transmisión del dolor a través de la médula espinal. Puede que inhiban la activación de las terminales neuronales sensitivas. Los receptores de opioides son receptores acoplados a proteínas G que inhiben la actividad de la adenilato ciclasa, abren canales de K^+ e inhiben la apertura de los de Ca^{2+} en las terminales neuronales.
<i>Absorción/Distribución/Eliminación</i>	Vía oral o inyección i.m. o s.c. Se conjugan con ácido glucurónico en el hígado; la semivida de la morfina es de 3-4 h. Los efectos de la diamorfina y la codeína son debidos, al menos en parte, a su conversión metabólica en morfina. La semivida de la buprenorfina es de 12 h.
<i>Uso clínico</i>	Dolor crónico y postoperatorio entre moderado e intenso (la codeína se emplea para el dolor leve). Anestesia epidural.

	Dolor neuropático. Tratamiento de la tos dolorosa. Diarrea.
<i>Efectos adversos</i>	Hipotensión. Estreñimiento, náuseas, vómitos, somnolencia, mareos. Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. En dosis altas, coma con depresión respiratoria.
<i>Notas</i>	La naloxona es un antagonista de los receptores opioides μ , δ y κ que se administra en casos de sobredosis de opioides. Puede dar lugar a síntomas de abstinencia en individuos adictos a los opioides.

Ficha resumen de los efectos, mecanismo de acción, farmacocinética, uso clínico y efectos adversos de los opioides. Análogos sintéticos

ANÁLOGOS SINTÉTICOS: petidina, fentanilo, remifentanilo, sufentanilo	
<i>Efectos</i>	Analgésicos. Euforizantes. Dependencia física y psicológica. Depresión respiratoria. Inhibición de la motilidad intestinal. (Las propiedades antimuscarínicas de la petidina dan lugar a taquicardia.)
<i>Mecanismo de acción</i>	Activación de receptores opioides μ del encéfalo y la médula espinal, inhibiendo la transmisión del dolor. La activación de receptores κ puede desempeñar también un papel en la transmisión del dolor a través de la médula espinal. Puede que inhiban la activación de las terminales neuronales sensitivas
<i>Absorción/Distribución/Eliminación</i>	Administración oral o i.m. La petidina experimenta hidrólisis y oxidación vía citocromo P450; su semivida es de 3-5 h. El fentanilo se encuentra disponible también en forma de parche para su administración transdérmica en aquellos casos en los que se requieren efectos de larga duración. La semivida del remifentanilo es extremadamente corta (0,1 h).

<i>Uso clínico</i>	Dolor de moderado a intenso. La petidina no inhibe las contracciones uterinas, por lo que está especialmente indicada para los dolores del parto. El remifentanilo y el sufentanilo se administran por vía i.v. en anestesia quirúrgica.
<i>Efectos adversos</i>	Estreñimiento (menos que la morfina), náuseas, vómitos, somnolencia. Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. En dosis elevadas, coma con depresión respiratoria.

*Ficha resumen de los efectos, mecanismo de acción, farmacocinética, uso clínico y efectos adversos de los opioides. **Agonista de receptores opioides μ de acción prolongada***

AGONISTA DE RECEPTORES OPIOIDES μ DE ACCIÓN PROLONGADA: metadona	
<i>Efectos</i>	Euforizante. Dependencia física y psicológica. Depresión respiratoria. Inhibición de la motilidad intestinal.
<i>Mecanismo de acción</i>	Activación de receptores opioides μ del encéfalo y la médula espinal, inhibiendo la transmisión del dolor. También modifica la percepción central de este. Puede que inhiba la activación de las terminales neuronales sensitiva
<i>Absorción/Distribución/Eliminación</i>	Absorción oral. Efectos de larga duración. Metabolismo hepático a través del citocromo P450. Semivida de 15-40 h.
<i>Uso clínico</i>	Analgesia. Mantenimiento de individuos adictos a opioides y ayuda en los programas de deshabitación.
<i>Efectos adversos</i>	Estreñimiento, náuseas, vómitos, somnolencia, mareos. Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia. En dosis altas, coma con depresión respiratoria y posibles arritmias cardíacas.

Ficha resumen de los efectos, mecanismo de acción, farmacocinética, uso clínico y efectos adversos de los opioides. **Analgésicos opioides atípicos**

ANALGÉSICOS OPIOIDES ATÍPICOS: tramadol, tapentadol	
<i>Mecanismo de acción</i>	Agonistas débiles en receptores opioides de tipo μ , habiéndose atribuido sus efectos principales a la estimulación de la neurotransmisión monoaminérgica mediante la inhibición de la recaptación de 5-HT y noradrenalina por parte de las terminales neuronales. Se ha descrito una inhibición de sus efectos analgésicos en presencia de antagonistas de receptores 5-HT ₃ .
<i>Absorción/Distribución/Eliminación</i>	Administración oral. Experimentan desmetilación y conjugación hepática. La semivida del tramadol es de 6 h.
<i>Uso clínico</i>	Dolor entre moderado y moderadamente intenso. Utilizados durante el período postoperatorio. Dolor neuropático.
<i>Efectos adversos</i>	Mareos, náuseas y vómitos. Depresión respiratoria, estreñimiento y adicción (pero menos que la morfina). Convulsiones.

ANEXO III. Analgésicos opioides comercializados en España. Tomada y adaptada del Boletín Farmacoterapéutico de Navarra (2019).

Analgésicos opioides comercializados en España. Tomada y adaptada del Boletín Farmacoterapéutico de Navarra. 2019

	Vía	Posología	Dosis máxima	Titulación		
				Dosis inicial	Intervalo mín para aumentar dosis	Incrementos de dosis
Morfina	SC o IM	Ad: 5-20 mg/4 h Niños: 0,1-0,2 mg/Kg/4h (máx. 15 mg/24 h)	NC	2,5-5 mg/4 h, si precisa (máx. 20 mg/d)	Relación vía oral/vía SC = 2:1	
	Oral LI	> 13 a: 10-20 mg/4-6 h 5-12 a: máx. 5-10 mg/4 h 1-5 a: máx. 2,5-5 mg/4 h	NC	5-10 mg/4 h, si precisa (máx. 40mg/d)	7 d	5-10 mg/d
	Oral LP	Ad: 30 mg/12 h Niños: 0,2-0,8 mg/kg/12 h	NC	10 mg/12 h	Mín 2 d (recomendado 14 d)	5-10 mg/d
Hidromorfona	Oral LP	Ad (> 18 a): 4-8 mg/24 h	8 mg/24 h	4 mg/24 h	Mín 4 d (recomendado 14 d)	4 mg/d
Oxicodona	Oral LI	Ad (> 20 a): 5 mg/4-6 h	NC	5-10 mg/6 h	7 d	5 mg/d
	Oral LP	Ad (> 20 a): 5-10 mg/12 h	NC	10 mg/12 h	Mín 2 d (recomendado 14 d)	5 mg/d
Codeína	Oral LI	28 mg (1 comp)/6 h 15-20 mg (15 ml)/6 h	240 mg/d (máx 3 d)	15-30 mg/4 h	7 d	15-30 mg/d
Petidina	IM o SC	25-100 mg/4h	400 mg/24 h	No se recomienda realizar el ajuste inicial de dosis (titulación) con este opioide		

	Vía	Posología	Dosis máxima	Titulación		
				Dosis inicial	Intervalo mín para aumentar dosis	Incrementos de dosis
Fentanilo	Transd (parches)	> 16 a tolerantes a opioides: 12-25 µg/h cada 72 h	300 µg/h cada 72 h	No se recomienda realizar el ajuste inicial de dosis (titulación) con este opioide. Los parches no se pueden cortar.		
Buprenorfina	SL	0,2 mg/8 h	0,2-0,4 mg/6-8 h	NC		
	Transd (parches)	Ad: TPSO: 35 µg/h cada 72-96 h TPCO: ajuste individual	70 µg/h cada 72 h (si precisa analgesia adicional: 0.2-0,4 mg SL / 24 h)	5 µg/h cada 7 d (los parches se pueden cortar)	7 d	5 µg/h cada 7 d
Tramadol	Oral LI	Ad y niños > 12 a: 50-100 mg cada 6-8 h	400 mg/d	25 mg una vez al día (ranurando el comp)	4 d	25 mg/d
	Oral LP	Formas retard cada 12 h: 50-200 mg/12 h Formas retard cada 24 h: 100-300 mg/24 h Formas retard BID: 75 mg/12 h	400 mg/d	100-150 mg/24 h	5-7 d	75-100 mg/24 h
Tapentadol	Oral LI	Ad: 50 mg/4-6 h	700 mg el primer día y 600 mg/d de mantenimiento	50 mg/4-6 h		50 mg/4-6 h
	Oral LP	50 mg/12 h	No se recomiendan > 500 mg/d	50 mg/12 h	3 d	50 mg/12 h

Intramuscular (MI), Transdérmico (Transd), Liberación inmediata (LI), Liberación prolongada (LP), Subcutánea (SC), Sublingual (SL), Años(a), Adultos (Ad), Tratamiento de pacientes sin opioides de base (TPSO), Tratamiento de pacientes con opioides de base (TPCO), Tomar dos veces al día (BID). No consta (NC)

ANEXO IV. Lista resultado del Proyecto MARC financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y desarrollado por el ISMP-España en 2014.

Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. Proyecto MARC. ISMP-España, 2014



Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos

Se denominan "**medicamentos de alto riesgo**" aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. La tabla siguiente recoge la relación de medicamentos de alto riesgo establecida para pacientes crónicos. Las organizaciones dedicadas a la seguridad del paciente insisten en la necesidad de utilizar esta lista para conocer los medicamentos en los que interesa priorizar la implantación de prácticas seguras para mejorar su utilización. Estas prácticas deberán contemplar medidas de actuación en todos los procesos de la cadena de utilización de los medicamentos, desde la prescripción a la dispensación, administración, seguimiento del tratamiento y educación a pacientes y cuidadores.

Así, es recomendable:

- difundir esta relación para que los profesionales se sensibilicen de los riesgos que entraña su uso incorrecto;
- estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración;
- incorporar alertas en los sistemas de ayuda a la prescripción electrónica (p. ej. interacciones, dosis máximas o duración aconsejada de tratamiento);
- proporcionar información específica de cada grupo o medicamento destinada a los pacientes o cuidadores, que incluya medidas o precauciones a tener en cuenta para evitar los errores más frecuentes;
- establecer protocolos de seguimiento específicos; etc.

Grupos terapéuticos

<ul style="list-style-type: none">▶ Antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina)▶ Anticoagulantes orales▶ Antiepilépticos de estrecho margen (carbamazepina, fenitoína y valpróico)▶ Antiinflamatorios no esteroideos▶ Antipsicóticos▶ Benzodiacepinas y análogos	<ul style="list-style-type: none">▶ β- Bloqueantes adrenérgicos▶ Citostáticos orales▶ Corticosteroides a largo plazo (≥ 3 meses)▶ Diuréticos del asa▶ Hipoglucemiantes orales▶ Inmunosupresores▶ Insulinas▶ Opioides
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Medicamentos específicos

<ul style="list-style-type: none">▶ Amiodarona /dronedarona▶ Digoxina	<ul style="list-style-type: none">▶ Espironolactona / eplerenona▶ Metotrexato oral (uso no oncológico)
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Esta lista es el resultado del Proyecto MARC financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y desarrollado por el ISMP-España en 2014.





**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**PARCHES TRANSDÉRMICOS DE FENTANILO:
RIESGO DE EXPOSICIÓN ACCIDENTAL EN
PERSONAS NO USUARIAS DE LOS PARCHES**

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 16 de junio de 2014

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD.

Referencia: MUH (FV), 7/2014

- *Se siguen notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños.*
- *Se debe advertir a los pacientes y cuidadores que:*
 - *Si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, este debe ser retirado inmediatamente.*
 - *Debe elegirse cuidadosamente el lugar de aplicación y comprobar la correcta adhesión del parche, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto los ya utilizados como los que no lo están)*
 - *Los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera a sí mismo y que deben ser desechados de manera segura.*

Fentanilo transdérmico (parches) se comercializa en España bajo diferentes nombres comerciales para el tratamiento del dolor crónico intenso que necesita ser controlado con opioides.

Las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos incluyen recomendaciones concretas y precauciones que se deben adoptar respecto a su lugar y forma de aplicación, así como sobre el almacenamiento y eliminación de los parches, tanto los ya utilizados como los que aun no se han usado (ficha técnica y el prospecto disponibles en la web de la AEMPS: www.aemps.gob.es).

No obstante, y aunque no constituye un nuevo problema de seguridad, se siguen notificando casos de exposición accidental a fentanilo en personas que no están en tratamiento con estos parches, especialmente en niños.

CORREO ELECTRONICO
fvigilancia@aemps.es

Página 1 de 2
www.aemps.gob.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30/31
FAX: 91 822 53 36



La información procedente de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a nivel mundial y en Europa indica que se producen casos de exposición accidental a fentanilo por transferencia del parche de la persona que los utiliza a otra al estar en contacto directo y también por ingestión o aplicación accidental por niños. Se han notificado algunos casos graves, incluyendo alguno con desenlace mortal en niños.

La existencia de estos casos indica la necesidad de reforzar la información a los pacientes sobre la adecuada aplicación y almacenamiento de los parches, así como la correcta eliminación de los ya utilizados.

Por estos motivos, el Comité europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) ha realizado una revisión de este problema, concluyendo que es necesario reforzar la información en la ficha técnica y en el prospecto sobre la correcta colocación, manipulación y eliminación de los parches, y recordar a los profesionales sanitarios la importancia de informar adecuadamente a los pacientes, familiares y cuidadores sobre estos aspectos. Adicionalmente, se ha requerido a los laboratorios titulares de la autorización de estos medicamentos que introduzcan modificaciones en el aspecto del parche para mejorar su visibilidad.

En consecuencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), con objeto de evitar potenciales daños que puedan llegar a suponer una amenaza para la vida por la exposición accidental a fentanilo, ya sea por transferencia del parche de una persona a otra, o por uso accidental del mismo (especialmente en niños), hace las siguientes recomendaciones a los profesionales sanitarios:

- Insistir a los pacientes y cuidadores en la lectura detenida de las instrucciones del prospecto respecto a la aplicación, almacenamiento y eliminación de los parches.
- Advertir de que si se transfiere accidentalmente un parche a otra persona, dicho parche deberá ser retirado inmediatamente.
- Para evitar la ingestión accidental, particularmente por los niños, instar a los pacientes a elegir cuidadosamente el lugar de aplicación del parche y a comprobar la correcta adhesión del mismo, así como el lugar de almacenamiento de los parches (tanto de los ya utilizados hasta su correcta eliminación como de los aun no utilizados).
- Advertir de que los parches, una vez usados, deben ser doblados de manera que el lado adhesivo se adhiera sobre sí mismo y que, posteriormente, deben ser desechados de manera segura.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#) del SEFV-H, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponibles en la web <https://www.notificaram.es/>.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**FENTANILO DE LIBERACIÓN INMEDIATA:
IMPORTANCIA DE RESPETAR LAS CONDICIONES
DE USO AUTORIZADAS**

Información para profesionales sanitarios

Fecha de publicación: 21 de febrero de 2018

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, SEGURIDAD
Referencia: MUH (FV), 5 /2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata.

El fentanilo es un analgésico opiáceo, que interacciona predominantemente con el receptor opiáceo- μ . Los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata están indicados para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico en adultos que ya están recibiendo de forma crónica otro tratamiento de mantenimiento con opiáceos.

Las formas de administración de fentanilo de liberación inmediata son sistemas de administración oral o nasal que permiten la acción inmediata de principio activo (comprimidos sublinguales, formas sólidas orales con aplicador, película bucal, spray nasal).

Los medicamentos actualmente disponibles en España de este tipo son los siguientes:

Forma farmacéutica	Nombre comercial
Comprimidos sublinguales	Abstral [®] , Avaric [®]
Comprimidos para chupar con aplicador integrado	Abfentiq [®] , Actiq [®]
Película bucal soluble	Breakyl [®]
Comprimidos bucales	Effentora [®]
Solución para pulverización nasal	Instanyl [®] , Pecfent [®]



La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha detectado un aumento del uso de estos medicamentos que, junto a la preocupación por el riesgo de abuso y dependencia para los pacientes, ha motivado una revisión de la información disponible una vez consultado el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano y diversas sociedades científicas*. La información revisada incluye la evolución del consumo de estos medicamentos, su uso en indicaciones no contempladas en la ficha técnica y los casos notificados de abuso y dependencia en pacientes expuestos. Para ello se han consultado los datos suministrados por los laboratorios titulares de la autorización de comercialización en los informes periódicos de seguridad, los datos de consumo con cargo al Sistema Nacional de Salud, y las bases de datos BIFAP y FEDRA de la AEMPS.

La información analizada muestra que el consumo global de fentanilo en España se ha incrementado en los últimos años ([informe del observatorio del uso de medicamentos de la AEMPS](#)). Dentro del ámbito del Sistema Nacional de Salud ha habido un aumento progresivo del uso de los preparados con fentanilo de liberación inmediata, habiéndose duplicado el consumo en el año 2016 con respecto al año 2010, un uso superior al de otros países de nuestro entorno.

Además, hay que llamar la atención sobre que una proporción significativa de los casos notificados de abuso y/o dependencia a nivel mundial se refieren a pacientes en los que se utilizaron los medicamentos fuera de la indicación autorizada de dolor irruptivo oncológico. El uso de fentanilo de liberación inmediata en dolor no oncológico supuso más de un 40% de los pacientes con una primera prescripción de fentanilo en atención primaria en 2016, aunque no se puede determinar el ámbito en el que se ha iniciado el tratamiento.

Por otro lado, aunque no hay datos disponibles sobre la incidencia de abuso y dependencia relacionada con el uso de medicamentos con fentanilo de liberación inmediata, casi el 60% de los casos de abuso y/o dependencia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia como sospechas de reacciones adversas se refieren a pacientes en los que fentanilo de liberación inmediata se utilizó para indicaciones no contempladas en la ficha técnica, en algunos de ellos durante periodos prolongados.

En resumen, se ha constatado un aumento del uso de las presentaciones de fentanilo de liberación inmediata y que un elevado porcentaje de estos

*Sociedad Española del Dolor (SED), Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina General (SEMERGEN)



tratamientos no cumplen con las condiciones de uso autorizadas para estos medicamentos, con el consiguiente riesgo de abuso y dependencia para los pacientes.

Diferentes autoridades sanitarias^{2,3} y organismos internacionales⁴ se han hecho eco del problema que supone el excesivo y creciente uso de opiáceos en los últimos años, especialmente aquellas formulaciones de liberación rápida sin indicación aprobada para su uso en dolor crónico no oncológico. En nuestro país, diversas sociedades científicas han elaborado recomendaciones de buen uso de opiáceos⁵ y algunas Comunidades Autónomas han desarrollado instrucciones o han analizado los problemas relacionados con el incremento en el uso de estos preparados de liberación inmediata.

Teniendo en cuenta la información expuesta y considerando el riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso, **la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:**

- **Respetar las condiciones de autorización de las formas de fentanilo de liberación inmediata, cuya indicación autorizada es el dolor irruptivo de origen oncológico tratado con un analgésico opiáceo de base.**
- **Valorar la necesidad del tratamiento y el uso de otras alternativas terapéuticas en pacientes que ya estén en tratamiento con fentanilo de liberación inmediata para dolor no oncológico.** En estos pacientes se puede evaluar su potencial de abuso según los cuestionarios disponibles para ello^{5,6} y deben ser informados adecuadamente del riesgo de abuso y dependencia asociado a su uso.

La AEMPS continuará evaluando el uso de los medicamentos que contienen fentanilo de liberación inmediata y sus riesgos asociados, y en base a ello valorará la introducción de nuevas medidas para minimizar o prevenir estos riesgos.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia, pudiéndose notificar también a través del formulario electrónico disponible en la web www.notificaRAM.es.



Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio del uso de medicamentos: Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes.htm>
2. Food and Drug Administration. Information by Drug Class: Opioid Medications <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm337066.htm>
3. Fisher B, et al. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015 Dec;24(12):1334-6.
4. Frieden T, et al. Reducing the Risks of relief-The CDC Opioid –Prescribing Guideline. *N Engl J Med* 374;16: 1501-1504.
5. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. *Socidrogalcohol. SEMFyC, FAECAP, SECPAL.* 2017.
6. Valoración del Riesgo de abuso de opiáceos. Sociedad Española del Dolor (SED). Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/valoracion-del-riesgo-de-abuso-de-opiáceos/?wpdmdl=377&masterkey=592eee60c6d49>



SERVICIO ANDALUZ DE SALUD CONTRATO PROGRAMA 2020

HOSPITALES,
DISTRITOS,
ÁREAS DE GESTIÓN SANITARIA
Y
RED ANDALUZA DE MEDICINA TRANSFUSIONAL,
TEJIDOS Y CÉLULAS

Fentanilo de liberación inmediata en dolor crónico no oncológico (DCNO)

OBJETIVO	Mas del 80% de las nuevas prescripciones de Fentanilo de liberación inmediata se realizarán para pacientes adultos con dolor <u>irruptivo</u> oncológico que ya estén recibiendo de forma crónica otro tratamiento de mantenimiento con opioides
META	>=80%
CÁLCULO	$(N^{\circ}$ de nuevas prescripciones de medicamentos que contienen Fentanilo de liberación inmediata en pacientes oncológicos / N° de nuevas prescripciones de medicamentos que contienen Fentanilo de liberación inmediata) X 100
SEGUIMIENTO	Trimestral
CENTROS	Hospitales, Distritos y Áreas de Gestión Sanitarias
FUENTE DE INFORMACIÓN	FARMA
UNIDAD INFORMANTE	Subdirección de Farmacia y Prestaciones
ACLARACIONES	La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha informado sobre la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas para minimizar el riesgo de abuso y/o dependencia con los medicamentos que contienen Fentanilo de liberación inmediata. Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, en caso de utilizar estos medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas, el médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso de <u>los mismos</u> e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.
MÉTODO DE EVALUACIÓN	<p>≥ 80%: 100% de los puntos 70 a <80%: 80% de los puntos 60 a <70%: 60% de los puntos 50 a <60%: 40% de los puntos 40 a <50%: 20% de los puntos < 40%: 0% de los puntos</p>

ANEXO VII. Cambio en la condición en la financiación del fentanilo de liberación inmediata por parte del Ministerio de Sanidad. Imposición de visado. Mayo 2021



MINISTERIO DE SANIDAD

SECRETARÍA DE ESTADO
DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común de
Servicios del SNS y Farmacia

Subdirección General de Farmacia

Madrid, 27 de mayo de 2021

ASUNTO: Suplemento del Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud **Junio 2021.**

En el archivo Excel adjunto que se remite con este escrito "Oferta Medicamentos-NM Junio 2021", se facilita la información detallada de inclusiones de medicamentos en la financiación, no inclusiones, anulaciones y diferentes causas de modificación de financiación recogidas en el Nomenclátor oficial de la prestación farmacéutica del SNS, del mes de junio 2021 (independientemente de su comercialización).

En este escrito diferenciamos la información en los siguientes apartados con el fin de facilitar un mejor análisis y gestión, y se destacan determinados medicamentos y productos sanitarios

- La Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha resuelto la modificación en las condiciones de prescripción y dispensación en la prestación farmacéutica del SNS de los siguientes medicamentos conteniendo fentanilo en sus presentaciones de administración nasal y bucal, en el sentido del establecimiento de reservas singulares, consistentes en la **imposición de visado de inspección** para restringir su prescripción y dispensación a la **indicación autorizada en la ficha técnica**. **El referido cambio en las condiciones de prescripción y dispensación se hará efectivo el 1 de julio de 2021.** **Los tratamientos instaurados con anterioridad a la inclusión del referido cambio en el Nomenclátor Oficial de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (julio-21), no se verán afectados por esta modificación.**

CN	NOMBRE	VISADO
712755	ABFENTIQ 1200MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712754	ABFENTIQ 1200MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712758	ABFENTIQ 1600MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712757	ABFENTIQ 1600MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712741	ABFENTIQ 200MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712740	ABFENTIQ 200MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712742	ABFENTIQ 200MCG 30 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712744	ABFENTIQ 400MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712743	ABFENTIQ 400MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712746	ABFENTIQ 400MCG 30 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712748	ABFENTIQ 600MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712747	ABFENTIQ 600MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712749	ABFENTIQ 600MCG 30 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712751	ABFENTIQ 800MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
712750	ABFENTIQ 800MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR EFG	CPD
662278	ABSTRAL 100MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662279	ABSTRAL 100MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662280	ABSTRAL 200MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662281	ABSTRAL 200MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662282	ABSTRAL 300MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662283	ABSTRAL 300MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662284	ABSTRAL 400MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662285	ABSTRAL 400MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662286	ABSTRAL 600MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
662289	ABSTRAL 800MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES	CPD
711408	ACTIQ 1200MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD



912485	ACTIQ 1200MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
711721	ACTIQ 1600MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
904359	ACTIQ 1600MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
711754	ACTIQ 200MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
915371	ACTIQ 200MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
945444	ACTIQ 200MCG 30 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
711374	ACTIQ 400MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
900837	ACTIQ 400MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
914432	ACTIQ 400MCG 30 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL INTEGRADO	CPD
711630	ACTIQ 600MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
935411	ACTIQ 600MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
935429	ACTIQ 600MCG 30 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL INTEGRADO	CPD
711531	ACTIQ 800MCG 15 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
935437	ACTIQ 800MCG 3 COMPRIMIDOS PARA CHUPAR CON APLICADOR BUCAL	CPD
695953	AVARIC 133MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695949	AVARIC 133MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD
695951	AVARIC 133MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695947	AVARIC 133MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD
695962	AVARIC 267MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695958	AVARIC 267MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD
695960	AVARIC 267MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695955	AVARIC 267MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD
695970	AVARIC 400MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695966	AVARIC 400MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD
695968	AVARIC 400MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695964	AVARIC 400MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD
695978	AVARIC 533MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695974	AVARIC 533MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD
695976	AVARIC 533MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/AI/PVC/AI-PET)	CPD
695972	AVARIC 533MCG 4 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES (POLIAMIDA/ALU/PVC-ALU)	CPD



728455	FENTICERTA 400MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725995	FENTICERTA 400MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725996	FENTICERTA 600MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725997	FENTICERTA 800MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
654809	INSTANYL 100MCG 6 ENVASES UNIDOSIS SOLUCION PARA PULVERIZACION NASAL	CPD
654810	INSTANYL 100MCG/ DOSIS 1 ENVASE 10 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
711659	INSTANYL 100MCG/DOSIS 1 ENVASE 40 DOSIS DOSE GUARD SOL PULV NASAL	CPD
654811	INSTANYL 100MCG/DOSIS 1 ENVASE 40 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
654812	INSTANYL 200MCG 6 ENVASES UNIDOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
654813	INSTANYL 200MCG/DOSIS 1 ENVASE 10 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
712078	INSTANYL 200MCG/DOSIS 1 ENVASE 40 DOSIS DOSE GUARD SOL PULV NASAL	CPD
654815	INSTANYL 200MCG/DOSIS 1 ENVASE 40 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
654816	INSTANYL 50MCG 6 ENVASES UNIDOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
654817	INSTANYL 50MCG/DOSIS 1 ENVASE 10 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
711660	INSTANYL 50MCG/DOSIS 1 ENVASE 40 DOSIS DOSE GUARD SOL PULV NASAL	CPD
654818	INSTANYL 50MCG/DOSIS 1 ENVASE 40 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
725852	KAPTIC 100MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725854	KAPTIC 100MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725855	KAPTIC 200MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725856	KAPTIC 200MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725857	KAPTIC 300MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725858	KAPTIC 300MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725859	KAPTIC 400MCG 10 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725860	KAPTIC 400MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725862	KAPTIC 600MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
725863	KAPTIC 800MCG 30 COMPRIMIDOS SUBLINGUALES EFG	CPD
665891	PECFENT 100MCG/PULV 1 ENVASE 8 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
665892	PECFENT 100MCG/PULV 4 ENVASES 8 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
665894	PECFENT 400MCG/PULV 1 ENVASE 8 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD
665895	PECFENT 400MCG/PULV 4 ENVASES 8 DOSIS SOLUCION PULVERIZACION NASAL	CPD

EL/LA SUBDIRECTOR/A GENERAL DE FARMACIA
(por vacante, la Vocal Asesora de la Dirección General de Cartera
Común de Servicios del SNS y de Farmacia, Resolución 20-1-2021)

FRAGA FUENTES
MARIA DOLORES -
32635577A

Remaste digitalizado por FRAGA FUENTES
MARIA DOLORES - 32635577A
Fecha: 2021-02-26 12:15:09 -05:00

M^a Dolores Fraga Fuentes

ANEXO VIII. Revisión exploratoria de la seguridad del uso de opioides en DCNO

A) Guías clínicas, *Choosing Wisely* y recomendaciones relacionadas con el tema de estudio

Canadá

- ✓ Guías
- Guía para la terapia con opioides y el dolor crónico no relacionado con el cáncer (CMAJ, 2017)
- Centro de Columbia Británica sobre el Uso de Sustancias y B.C. Ministerio de Salud. Una guía para el manejo clínico del trastorno por uso de opioides (BCCSU, 2017)

- ✓ Recomendaciones

Choosing Wisely Canada:

- No inicie el uso de opioides a largo plazo para el dolor crónico hasta que haya habido una prueba de tratamientos no farmacológicos disponibles y pruebas adecuadas de medicamentos no opioides (CWC, 2019)
- No inicie la terapia con opioides para pacientes con dolor crónico no oncológico a menos que se haya optimizado la farmacoterapia no opioide y otras opciones no farmacológicas (CWC, 2018a)
- No prescriba opioides para el tratamiento de la osteoartritis antes de optimizar el uso de enfoques no opioides para el tratamiento del dolor (CWC, 2018b)
- No use medicamentos analgésicos opioides en el tratamiento continuo del dolor de espalda crónico no maligno (CWC, 2018c)
- No prescriba opioides para el tratamiento del dolor agudo o crónico no relacionado con el cáncer sin evaluar primero los efectos secundarios, el estado laboral y la capacidad para conducir un vehículo motorizado (CWC, 2017)



Estados Unidos

- ✓ Guías
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC): Pautas para recetar opioides para el dolor crónico (CDC, 2016; Dowell et al., 2016a; Dowell et al., 2016b; CDC, 2018a; Bonhert et al., 2016)
- Centros de Control y Prevención de Enfermedades: Estrategias basadas en evidencia para prevenir la sobredosis de opioides: lo que está llevando a cabo en los Estados Unidos (CDC, 2018b)
- ASA y ASRA: Pautas de práctica para el manejo del dolor crónico: un informe actualizado (ASA & ASRA, 2010)
- Sociedad Estadounidense de Geriátrica (AGS): Manejo farmacológico del dolor persistente en personas mayores (AGS, 2009)

- American Pain Society (APS) y AAPM: Pautas clínicas para el uso de la terapia crónica con opioides en el dolor crónico no relacionado con el cáncer (APA, 2009)
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU. (HHS): Guía para médicos sobre la reducción o suspensión adecuada de la dosis de analgésicos opioides a largo plazo (HHS, 2019)
- Actualización sobre la guía reciente y las alertas de seguridad para el uso de opioides en el dolor no relacionado con el cáncer (Update, 2019)
- Academia Estadounidense de Medicina del Dolor (AAPM): recomendaciones de consenso sobre el control racional de drogas en orina en pacientes que reciben opioides para el dolor crónico (AAPM, 2018)
- Dolor: evaluación, enfoques de tratamiento no opioides y manejo de opioides (Hooten, 2017)
- Guías de la American Society of International Pain Physicians (ASIPP) para una prescripción responsable de opioides en el DCNO (Manchikanti, 2012)

✓ Recomendaciones

Choosing Wisely

- No proporcione tratamiento del dolor a largo plazo sin un examen o evaluación psicosocial (CW, 2017)
- No prescribir analgésicos opioides como terapia de primera línea para tratar el dolor crónico no relacionado con el cáncer (CW, 2014a)
- No prescribir analgésicos opioides como terapia a largo plazo para tratar el dolor crónico no relacionado con el cáncer hasta que se consideren los riesgos y se discutan con el paciente (CW, 2014b)



Australia-Nueva Zelanda

✓ Recomendaciones

Choosing Wisely Australia

- Evite recetar opioides (particularmente los opioides de acción prolongada) como primera línea o monoterapia para el dolor crónico no relacionado con el cáncer (CNCP) (CWA, 2018a).
- No continúe con la prescripción de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer (CNCP) sin una demostración continua del beneficio funcional, intentos periódicos de reducción de la dosis y detección de daños a largo plazo (CWA, 2018b).



Europa

- Recomendaciones de práctica clínica del uso de opioides en dolor crónico no relacionado con cáncer en Europa (Häuser, 2021)
- Posición de la Federación Europea del capítulo de la International Association for the Study of Pain (EFIC-IASP) en el uso apropiado de los opioides en el tratamiento del dolor (O'Brien, 2017; Häuser, 2017)



Reino Unido

- ✓ Guías
- Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE): Guía sobre el dolor crónico (primario y secundario) en mayores de 16 años: evaluación de todos los dolores crónicos y manejo del dolor primario crónico (NICE, 2021)



Escocia

- ✓ Guías
- Guía para el “Manejo del dolor crónico” de 2013, revisada en 2019. Esta guía es de interés para los profesionales sanitarios involucrados en la evaluación y manejo de pacientes con dolor crónico (SING, 2013)



España

- ✓ Guías
- Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides (GENCAT, 2018a).
- Guía de atención a los pacientes con DCNO utilizando analgésicos opioides. AQUAS (GENCAT, 2018b)
- Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. Socidrogalcohol (Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías), SEMFyC, FAECAP y SECPAL (SEMFyC; FAECAP; SECPAL, 2017)
- Guía de actuación en el tratamiento de opioides en el DCNO unidad de dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.(2018) (Santeularia, 2018)

- ✓ Documentos de interés y recomendaciones
- Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud (2021) (Ministerio de Sanidad, 2021a)
- La atención al paciente con dolor crónico no oncológico (DCNO) en Atención Primaria (AP). Documento de consenso. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN_AP) (SEMG; SEMFYC; SEMERGEN, 2017)
- Recomendaciones para una prescripción segura en el tratamiento con opioides en el dolor crónico benigno (Calvo & Torres, 2017)
- Recomendaciones sobre el uso de opioides de acción ultrarrápida. Parc de Salut Mar (2016) (Arbonés, 2016)
- Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Documento de consenso sobre prácticas para el manejo seguro de opioides en

pacientes con dolor crónico. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad (Ministerio de Sanidad, 2015)

- Documento Marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS. Plan de Implementación. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2014) (Ministerio de Sanidad 2014)
- Recomendaciones basadas en las guías de práctica clínica en el uso de opioides en el tratamiento del DCNO (Català, 2011)



B) Revisiones sistemáticas y otros documentos encontrados en la Biblioteca Cochrane

- Paracetamol, AINE y analgésicos opioides para el dolor lumbar crónico: un metanálisis en red (2018)
- Altas dosis de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer: un resumen de las revisiones Cochrane (2017)
- Intervenciones para la reducción del uso de opioides prescritos en el dolor crónico no relacionado con el cáncer (2017)
- Opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer en niños y adolescentes (2017)
- Altas dosis de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer: un resumen de las revisiones Cochrane (2017)
- Eventos adversos asociados con el uso a medio y largo plazo de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer: un resumen de las revisiones Cochrane (2017)
- Tratamiento con agonistas opioides para personas dependientes de opioides farmacéuticos (2016)
- Tratamientos de desintoxicación para adolescentes dependientes de opioides (2014)
- Impacto del uso prolongado de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer en el uso indebido, el abuso o la adicción, la sobredosis, las caídas y las fracturas (2014)
- Opioides comparados con placebo u otros tratamientos para el dolor lumbar crónico (2013)
- Opioides para el dolor neuropático (2013)
- Tratamiento con opioides para el tratamiento del dolor de la artritis reumatoide (2011)
- Tratamiento a largo plazo con opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer (2010)
- Consecuencias menos conocidas del uso a largo plazo de analgésicos opioides: una revisión exhaustiva de la literatura (2022)
- Medidas de detección de riesgos relacionados con los opioides para el entorno de atención de emergencia (2021)
- ¿La terapia con opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer se asocia con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en comparación con los analgésicos no opioides? Una revisión sistemática de la puntuación de propensión emparejada estudios observacionales (2021)

- Estrategias beneficiosas de manejo de opioides: una revisión de la evidencia para el uso de acuerdos de tratamiento de opioides (2020)
- Riesgo de mortalidad por todas las causas y por sobredosis entre las personas a las que se les recetan opioides: una revisión sistemática y un metanálisis (2020)
- Revisión sistemática de los resultados de efectividad y los eventos adversos asociados con la terapia con opioides a largo plazo para pacientes con dolor crónico no relacionado con el cáncer (2015)
- Reducir las muertes por analgésicos opioides en Estados Unidos: lo que pueden hacer los proveedores de salud (2015)
- Opioides en el dolor crónico no oncológico: ¿son diferentes los opioides?: Una revisión sistemática y metanálisis de eficacia, tolerabilidad y seguridad en comparaciones directas aleatorias de opioides de al menos cuatro semanas de duración (2015)
- Opioides en el dolor crónico no oncológico: ¿son los opioides superiores a los analgésicos no opioides?: Una revisión sistemática y metanálisis de la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad en comparaciones directas aleatorias de analgésicos opioides versus analgésicos no opioides de al menos cuatro semanas de duración (2015)
- Tratamiento farmacológico de la hiperalgesia inducida por opioides: una revisión de la evidencia (2011)

ANEXO IX. Informe favorable del Comité de Ética de Investigación



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. TESISDCNO2021 - C.I. 1061-N-21

19 de julio de 2021

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 13/07/2021, acta CEI VM-VR_03/2021_N ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: SEGURIDAD DEL USO DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO. INTERVENCIONES PARA LA ADECUACIÓN DEL USO DE OPIOIDES EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA

Código Promotor: TESISDCNO2021 **Código Interno:** 1061-N-21

Promotor: Investigador

Versión Protocolo Evaluada: 1 de fecha 28/04/2021

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: HIP-CI / Se aprueba la exención CI

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta* que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío D^a. Regina Sandra Benavente
Cantalejo
Otro

Al ejecutar este proyecto, el investigador contrae una serie de compromisos con respecto al Comité, que se detallan en el Anexo.

Lo que firmo en Sevilla, en la fecha reseñada en la firma electrónica.

Fdo:

D. Carlos García Pérez
Secretario del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena – Virgen del Rocío de Sevilla
Avda. Dr. Fedriani, 3 - Unidad de Investigación 2ª planta Sevilla 41071 Sevilla España
Tel. 600 162 458 Fax. Correo electrónico administracion.eecc.hvm.sspa@juntadeandalucia.es

Página 1 de 2

Es copia auténtica de documento electrónico

FIRMADO POR	JOSE CARLOS GARCIA PEREZ	19/07/2021 23:27:09	PÁGINA 1/2
VERIFICACIÓN	UUM32H/YUT69663E7T75B3HNYGY7Z7	https://ws050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

ANEXO: Compromisos contraídos por el investigador con respecto al Comité de Ética de la Investigación:

Se recuerda al investigador que la ejecución del proyecto de investigación le supone los siguientes compromisos con el Comité:

- Ejecutar el proyecto con arreglo a lo especificado en el protocolo, tanto en los aspectos científicos como en los aspectos éticos.
- Notificar al Comité todas las modificaciones o enmiendas en el proyecto y solicitar una nueva evaluación de las enmiendas relevantes.
- Enviar al Comité un informe final al término de la ejecución del proyecto. Este informe deberá incluir los siguientes apartados:
 - o Indicación del número de registro del proyecto en bases de datos públicas de proyectos de investigación, si procede;
 - o la memoria final del proyecto, semejante a la que se envía a las agencias financiadoras de la investigación;
 - o la relación de las publicaciones científicas generadas por el proyectos;
 - o el tipo y modo de información transmitida a los sujetos del proyecto sobre los resultados que afecten directamente a su salud y sobre los resultados generales del proyecto, si procede;

El Comité, dentro del ejercicio de sus funciones, podría realizar el seguimiento aleatorio de los proyectos durante su ejecución o al finalizar el mismo.

ANEXO X. Conformidad de la dirección del centro



Sevilla, 10 de Septiembre de 2021

AA

Sra. Dña. Regina Sandra Benavente Cantalejo
Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento
Subdirección de Farmacia y Prestaciones

En respuesta a su solicitud de autorización para el tratamiento de datos de la base de datos de prescripciones de farmacia del SAS del pasado día 02 de septiembre, tratamiento necesario para ejecutar el proyecto de investigación "SEGURIDAD DEL USO DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO. INTERVENCIONES PARA LA ADECUACIÓN DEL USO DE OPIOIDES EN EL SISTEMA SANITARIO PÚBLICO DE ANDALUCÍA", se le comunica:

1. Que esta Dirección General aprueba dicho tratamiento de datos, teniendo en cuenta los principios del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
2. Que este tratamiento deberá realizarse teniendo en cuenta dichos principios y poniendo especial cuidado en garantizar los siguientes aspectos:
 - Los datos se utilizarán exclusivamente con los fines contemplados en la documentación acompañante de la solicitud, no pudiendo ser utilizados para otros fines.
 - No se utilizarán técnicas tendentes a la reidentificación de las personas.
 - Se utilizarán los mínimos datos necesarios para alcanzar los objetivos del proyecto.
 - Los datos no deberán ser conservados más allá del tiempo necesario para realizar los trabajos del proyecto.
 - Se cumplirán las normas de seguridad y confidencialidad adecuadas al tratamiento de datos sobre la salud de las personas.
 - La dirección del proyecto se asegurará del cumplimiento de lo establecido en el RGPD y estará en condiciones de poder demostrarlo.
 - Las personas participantes en el tratamiento de los datos deberán estar instruidas acerca del RGPD.

Le agradecemos nos mantenga informados acerca de las publicaciones científicas derivadas del estudio, o en su caso de un resumen del trabajo final.

D. Diego Vargas Ortega
DG de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud
Servicio Andaluz de Salud

Código:	6hmMS755PFIRWAGMq5v2G25vc00ga	Fecha:	13/09/2021
Firmado Por	DIEGO AGUSTIN VARGAS ORTEGA		
Url De Verificación	https://w050.juntadeandalucia.es/verificarFirma/	Página	1/1



ANEXO XI. Producción científica

COMUNICACIONES A CONGRESOS EN FORMATO POSTER

Regina Sandra Benavente Cantalejo, Mansur Abdulkadir Salisu, Laminu Kaumi; Enrique Gordillo Rueda, María Dolores Pineda Dorado. “Trends in use of opioids for non-cancer pain management in primary care”. Exhibited at the 19th WONCA Europe Conference, held at the Lisbon Congress Center. 2014

Regina Sandra Benavente Cantalejo, Eva Torres Martos, María Isabel Luque Vega, Manuel Cámara Maestre, Francisco Javier Gutiérrez Gil, Enrique Gordillo Rueda. “Evaluación de la monitorización del indicador de calidad de prescripción de morfina frente al grupo de tratamiento opioides mayores”. 20 Congreso de la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria. 2015

