

Prescripción de opioides mayores en pacientes con dolor no oncológico: descripción de sus características en una zona de salud de atención primaria

J. Tormo Molina, L. Marín Conde, M. González Urbano, M. Ruiz Pérez de la Blanca, J. Robles Martín y M. Vivar Simón

Médicos de familia. Centro de Salud Gran Capitán. Distrito Sanitario Granada-Metropolitano. Granada

Tormo Molina J, Marín Conde L, González Urbano M, Ruiz Pérez de la Blanca M, Robles Martín J y Vivar Simón M. Prescripción de opioides mayores en pacientes con dolor no oncológico: descripción de sus características en una zona de salud de atención primaria. Rev Soc Esp Dolor 2017;24(1):19-26.

ABSTRACT

Objective: Analyze all strong opioids prescriptions in patients with non-cancer pain of our health zone, and review the frequency and characteristics.

Design: Transversal descriptive study.

Location: Primary health care, attended by 24 GPs, with 38,000 people in the reference population.

Participants: All patients with non-cancer pain who were prescribed strong opioids drugs in a certain date.

Method of data collection: The pharmacological data were collected from the database requirements of the Andalusian Health Service. The clinical data from clinical digital history "Diraya".

Results: 138 patients were receiving this treatment in the date of study (3.6 % of the population). Mean age: 78 years (± 11.6); 76.8 % women. Duration of treatment: 555.4 days (± 667.7). Average dose of opioid: 82 mg (± 54.9) morphine equivalent/day. Drug most used at baseline (25 %) and at the time of the audit (18.9 %): transdermal fentanyl 25 mcg. Appropriate starting dose: 76 %. Progressive modifications dose: 83 %. Most frequent reason for prescribing: lumbar pathology (22 %). Analgesics steps were used in 66 %. Side effects consisted: 11 %. 70 % were taking benzodiazepines simultaneously.

Conclusions: The prevalence of prescription strong opioids in non-cancer patients is 3.6 % of our population. At the time of the audit, treatment is initiated for a year and a half ago, the drug most commonly used is transdermal fentanyl, which is also as the beginning of treatment and two out of three patients are simultaneously using drugs from the group of benzodiazepines.

Key words: Chronic pain, analgesics opioid, primary health care.

RESUMEN

Objetivo: Analizar todas las prescripciones de opioides mayores en pacientes con dolor no oncológico y revisar su frecuencia y características.

Diseño: Estudio descriptivo transversal.

Emplazamiento: Zona de salud de atención primaria, 24 médicos de familia, 38.000 usuarios.

Participantes: Todos los pacientes con dolor no oncológico que tenían prescritos opioides mayores en una fecha determinada.

Método de recogida de datos: Datos farmacológicos del programa informático de prescripciones del SAS, datos clínicos de la historia digital Diraya.

Resultados: 138 pacientes recibían este tratamiento en la fecha de estudio (3,6 % de la población); media de edad: 78 años ($\pm 11,6$); 76,8 % mujeres. Duración media de los tratamientos: 555,4 días ($\pm 667,7$). Dosis media de opioide: 82 mg ($\pm 54,9$) equivalente morfina/día. Fármaco más utilizado al inicio del tratamiento (25 %) y en el momento del audit (18,9 %): fentanilo transdérmico 25 mcg. Dosis inicial apropiada: 76 %.

Modificaciones progresivas de dosis: 83 %. Causa más frecuente de la prescripción: patología lumbar (22 %). En el 66,6 % se utilizaron escalones analgésicos previos. Constaban efectos secundarios en el 11 %. El 70 % tomaba simultáneamente benzodiacepinas.

Conclusiones: La frecuencia de prescripción de opioides mayores en pacientes no oncológicos es del 3,6 % de nuestra población. En el momento del audit, el tratamiento está iniciado desde hace un año y medio, el fármaco más utilizado es el fentanilo transdérmico, que también lo es como inicio del tratamiento, y dos de cada tres pacientes están utilizando simultáneamente fármacos del grupo de las benzodiacepinas.

Palabras clave: Dolor crónico, analgésicos opioides, atención primaria.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos opioides denominados mayores o potentes constituyen una de las alternativas terapéuticas de las que dispone el médico de familia para el alivio del dolor, el cual es uno de los principales motivos de consulta en atención primaria (1,2). Y así, en España, según datos de la última Encuesta Nacional de Salud (3), aproximadamente uno de cada seis adultos encuestados refiere dolor lumbar o cervical crónico o refieren tener artrosis, padecimientos que son referidos como las principales causas de dolor crónico no oncológico (4-6).

La prescripción de este tipo de fármacos se ha incrementado en la última década, tanto en Europa como en nuestro país, aunque nuestro consumo es inferior a la media europea (8.º lugar, de mayor a menor consumo, de 12 países comparados) (7) y también inferior en Europa con respecto a los consumos en Canadá y Estados Unidos (8).

La utilidad de los opioides potentes parece contrastada en el alivio del dolor oncológico y en el dolor en pacientes terminales (9), pero está sujeta a algunas controversias en el alivio del dolor crónico no oncológico, principalmente en su eficacia a largo plazo (10,11), así como en resultados funcionales (12), en el alivio del dolor lumbar cuando se comparan con otros fármacos analgésicos (13) o en la fibromialgia (14), donde parece evidente su ausencia de eficacia.

Por otro lado, estos fármacos no están desprovistos de efectos adversos, que pueden dar lugar a la retirada del fármaco en uno de cada tres pacientes (15), así como la posibilidad de dependencia en un pequeño porcentaje de casos (16).

Conviene también tener en cuenta, en cuanto a la terapia con opioides en el paciente con dolor crónico no oncológico, la circunstancia de que recomendaciones tales como dosis de opioide y tipo de opioide a utilizar, así como la forma de inicio o duración del tratamiento, no están sustentadas por una fuerte evidencia (9).

Por todo lo anterior, y dada la escasez de estudios en nuestro país que revisen el uso que se lleva a cabo en atención primaria de estos fármacos, nos hemos propuesto como objetivo determinar qué porcentaje de la población de nuestra zona de salud está en tratamiento con estos fármacos para tratamiento del dolor no oncológico, y revisar las características de estas prescripciones.

PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal.

Emplazamiento

Centro de salud urbano que es referencia de una población de 38.000 habitantes y que es atendido por 24 médicos de familia.

Sujetos

Todos los pacientes a los que se les había prescrito un fármaco del grupo de los opioides denominados mayores o potentes, en los que incluimos todos los del grupo terapéutico N02A de la clasificación ATC (17): oxicodona, hidromorfona, tapentadol, metadona, meperidina, buprenorfina, fentanilo y morfina, con la excepción de tramadol, codeína y derivados de la codeína, que se consideran opioides “débiles” (18). Se seleccionaron todos los pacientes que, a fecha 31 de mayo de 2014, estaban en tratamiento con fármacos del grupo opioides mayores o potentes. Se excluyeron los pacientes con indicaciones para dolor de origen oncológico y prescripciones no realizadas mediante receta electrónica y de las que, por tanto, no quedaba constancia en la historia clínica.

Método de recogida de datos

Los datos farmacológicos fueron obtenidos del programa informático de prescripciones del Servicio Andaluz de Salud y los datos clínicos de la historia clínica informática Diraya.

Estadística

Estadística univariante, con las medidas de frecuencia y dispersión habituales y estadística bivariante utilizando t de Student, análisis de la varianza y análisis de correlación para las variables cuantitativas y Chi Cuadrado para las cualitativas, con sus correspondientes intervalos de confianza. Se definieron como no significativos los valores de

$p > 0,05$. Análisis de los resultados con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Variables

Las principales variables analizadas fueron: número de pacientes con este tipo de tratamiento y su porcentaje en relación a la población de nuestra zona, tipo de opioide prescrito y dosis, duración del tratamiento, uso previo de escalones analgésicos (primero no opioides, segundo opioides menores y tercero opioides mayores), uso de algún tipo de escalas de valoración del dolor, motivo de la prescripción, quién realiza la indicación (médico de familia, unidad del dolor, Servicio de Urgencias, otros), presencia de efectos secundarios, recogida en la historia clínica de algún tipo de consentimiento informado y prescripción concomitante de benzodiacepinas.

También se valoró el opioide prescrito al inicio del tratamiento, su dosis inicial y si esta dosis se ajustaba a las recomendaciones de la guía del National Opioid Use Guideline Group (NOUGG) (19) (Tabla I). Por otro lado, analizamos si el tratamiento era o no modificado a lo largo del tiempo en las prescripciones superiores al mes. En los casos en los que se realizaba modificación en la dosis, se valoró si la cantidad y el intervalo de tiempo esperado para realizarlo se ajustaba a las recomendaciones de la mencionada guía (19) (Tabla I).

Por último, las dosis de opioides fueron unificadas en dosis equivalente de morfina (EM) en mg/día, utilizando los criterios de la guía NOUGG (19).

RESULTADOS

En la fecha del estudio encontramos 167 pacientes que en ese momento estaban en tratamiento con fármacos del grupo de los opioides mayores; de ellos, en 26 pacientes (15,6 %) el fármaco había sido indicado para dolor de origen oncológico, y en 3 de ellos (1,8 %) se había realizado una prescripción de opioides según la base de datos de prescripciones, pero no quedaba constancia en la historia clínica, por lo que al igual que los anteriores, quedaron excluidos del estudio. En definitiva, 138 pacientes fueron incluidos en el grupo de estudio, lo que implica una frecuencia puntual aproximada de prescripción de opioides mayores o potentes para dolor no oncológico del 3,6 por mil de la población de nuestra zona.

De estos 138 pacientes, se muestran en las Tablas II, III, IV y V los resultados de las principales variables analizadas.

La media de edad de este grupo era de 78 años, y el 77 % eran mujeres. La duración media de los tratamientos fue de 555 días, y la indicación de la prescripción se realizó por el médico de familia del paciente en el 32 % de los casos. La dosis máxima prescrita de opioide mayor, en equivalente de morfina y mg/día, no superaba los 100 mg en el 70 % de las ocasiones y en el 4 % de los casos se superaba la dosis de 200 mg en equivalente de morfina. El 70 % de los pacientes tomaban concomitantemente fármacos del grupo de las benzodiacepinas. En el 11 % de los pacientes estaba consignada la presencia de efectos secundarios, predominando el estreñimiento. En el 83 %

TABLA I
DOSIS INICIAL DE OPIOIDES Y AGENDA DE MODIFICACIÓN DE DOSIS
[MODIFICADO DE GUÍA NOUGG (16,17)]

<i>Principio activo*</i>	<i>Dosis inicial</i>	<i>Incrementos</i>	<i>Intervalo para el aumento de dosis</i>
Morfina	5-10 mg / 4-6 horas. Máximo 40 mg día	5-10 mg/día	7 días
Morfina de liberación retardada	10-20 mg, una, dos o tres veces al día. Máximo 40 mg/día	5-10 mg/día	14 días
Oxicodona	5 mg cada 4-6 horas Máximo 30 mg/día	5 mg/día	7 días
Oxicodona de liberación retardada	10 mg, dos o tres veces al día Máximo 30 mg/día	10 mg/día	14 días
Hidromorfona de liberación retardada**	4 mg /dos veces al día Máximo 8 mg/día	4 mg/día	14 días

*Para buprenorfina y fentanilo transdérmicos, así como para tapentadol de liberación retardada, se ha considerado como dosis adecuada inicial la más baja de las presentaciones comerciales.

**No están comercializadas en España dosis de liberación retardada de 3 mg de hidromorfona, por lo que las recomendaciones de dosis se han adecuado a la presentación de 4 mg.

TABLA II
RESULTADOS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES ANALIZADAS

<i>Variable</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Sexo:		
Mujeres	106	76,8
Varones.....	32	23,2
Origen de la prescripción		
Médico de familia del paciente	44	32
Unidad del Dolor.....	19	13,8
Servicios de Urgencias.....	4	2,8
Otros.....	24	17,4
Desconocida.....	47	34
Inicio con dosis apropiadas	105	76
Desconocido.....	5	
Modificaciones progresivas de la dosis en prescripciones superiores al mes; n = 70	58	82,8
Dosis máxima alcanzada en equivalente en mg diarios de morfina:		
– Menor de 100 mg	96	69,6
– 100 a 200 mg.....	36	26,1
– Superior a 200 mg.....	5	3,6
– Desconocido.....	1	0,7
Duración en años del tratamiento:		
– Menor de un año	83	60,1
– Mayor/igual a 1 año y menor de 2 años.....	18	13
– Mayor/igual a 2 años y menor de 3 años	11	8
– Mayor/igual a 3 años y menor de 4 años	10	7,2
– Mayor/igual a 4 años y menor de 5 años	9	6,5
– Mayor/igual a 5 años.....	7	4,2
Presentaciones utilizadas al inicio del tratamiento:		
– Transdérmico.....	103	74,6
– Oral retardada.....	30	21,7
– Oral no retardada.....	0	
– Desconocido.....	5	3,6
Presentaciones utilizadas en el momento del audit:		
– Transdérmico.....	104	74,8
– Oral retardada.....	33	23,8
– Oral no retardada.....	1	0,7
– Parenteral	1	0,7
Consentimiento informado.....	0	0
Uso de escalas de valoración analgésica.....	1	0,7
Uso de escalones analgésicos previos:		
Primero no opioides, segundo opioides menores.....	92	66,6
Salto de no opioides a opioides mayores	27	19,6
Inicio con opioides mayores sin otros analgésicos previos	3	2,2
No se puede determinar	16	11,6
Pacientes con prescripción concomitante de benzodiazepinas	96	70
Presencia de efectos secundarios	15	10,8
Efectos secundarios		
Torpeza mental/somnolencia/decaimiento	3	2,1
Estreñimiento	7	5
Náuseas, vómitos	2	1,4
Adicción	3	2,1

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II
RESULTADOS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES ANALIZADAS

<i>Variables cuantitativas</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Desv. típ.</i>
EDAD en años	138	77,8	43,00	99,00	11,6
TIEMPO en días de uso del opioide	138	555,4	10,00	3.285,00	667,7
Dosis máxima prescrita de opioide en equivalente de morfina y mg/día	137*	82	10,00	300,00	54,9

*Una pérdida por prescripción de fentanilo oral transmucosa 200 mcg/24 horas.

TABLA III
PRINCIPALES MOTIVOS DE LA PRESCRIPCIÓN DE OPIOIDES

<i>Causa</i>	<i>Número</i>	<i>%</i>
Patología columna lumbar (estenosis canal lumbar, artrosis lumbar, hernia discal, ciática, artrodesis lumbar)	30	22
Artrosis generalizada	28	20
Artrosis de rodilla	14	10
Fractura vertebral	12	9
Espondiloartrosis	8	6
Artrosis de cadera	8	6
Poliartralgias	6	4
Polineuritis	3	2
Artritis reumatoide	3	2
Artrosis cervical	3	2
Fibromialgia	3	2
Otras (artrosis hombro, esclerosis múltiple, pancreatitis crónica, polimialgia reumática, fractura de cadera)	5	4
Desconocido	15	11
Total	138	100

TABLA IV
OPIOIDES MAYORES UTILIZADOS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

<i>Fármaco y dosis</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Fentanilo 25 mcg transdérmico	34	24,7
Fentanilo 12 mcg transdérmico	28	20,3
Buprenorfina 35 mcg transdérmico	18	13
Fentanilo 50 mcg transdérmico	13	9,4
Tapentadol 25 mg oral retardado	9	6,5
Buprenorfina 52,5 mcg transdérmico	7	5
Tapentadol 50 mg oral liberación retardada	7	5
Oxicodona 5 mg oral liberación retardada	5	3,7
Oxicodona 10 mg oral liberación retardada	4	2,9
Fentanilo 75 mcg transdérmico	3	2,1
Oxicodona 20 mg liberación retardada	2	1,6
Hidromorfona 4 mg liberación retardada	2	1,5
Morfina oral 5 mg liberación retardada	1	0,7
Desconocido	5	3,6
Total	138	100,0

de las ocasiones las modificaciones de las dosis fueron progresivas y en el 67 % se utilizaron escalones analgésicos previos adecuados.

El principio activo y dosis más utilizados como inicio del tratamiento era fentanilo transdérmico de 25 mcg (25 %). El opioide más utilizado en el momento del audit fue también el fentanilo transdérmico y a dosis de 25 mcg/72 horas (53 %).

La causa más frecuente de la prescripción era el dolor provocado por patología de la columna lumbar (22 %), seguida por artrosis generalizada.

En los pacientes en los que el inicio de la medicación era apropiado según las recomendaciones de la NOUGG

(19), la dosis media de opioide en equivalente de morfina (EM) en mg/día era significativamente más baja ($p < 0,01$, intervalo de confianza al 95 % [IC-95] -10,3 a -54 mg/día EM) y también era inferior la dosis máxima alcanzada ($p < 0,001$; IC-95: -29 a -72 mg/día EM).

Los pacientes con efectos secundarios habían recibido, significativamente, una dosis máxima de opioide más elevada que los que no presentaban yatrogenia ($p < 0,05$; IC-95: 2,4 a 65 mg/día EM).

No encontramos asociación estadística del sexo, la edad o el profesional que iniciaba la prescripción con el resto de las variables estudiadas.

TABLA V
OPIOIDE MAYOR EN USO EN EL MOMENTO DEL
AUDIT

<i>Fármaco y dosis</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Fentanilo 25 mcg transdérmico/72 horas	26	18,9
Fentanilo 50 mcg transdérmico/72 horas	20	14,6
Buprenorfina 35 mcg transdérmico/ 72 horas	15	10,9
Fentanilo 75 mcg transdérmico/72 horas	11	8
Fentanilo 12 mcg transdérmico/72 horas	11	8
Tapentadol retard 50 mg/12 horas	11	8
Buprenorfina 52,5 mcg transdérmico/ 72 horas	10	7,2
Tapentadol retard 25 mg/12 horas	6	4,3
Oxicodona retard 20 mg + naloxona/ 12 horas	5	3,6
Oxicodona retard 5 mg + naloxona/ 12 horas	4	2,9
Oxicodona retard 10 mg + naloxona/ 12 horas	3	2,2
Buprenorfina 70 mcg transdérmico/ 72 horas	3	2,2
Fentanilo 100 mcg transdérmico/ 72 horas	3	2,2
Fentanilo 100 mcg + fentanilo 25 mcg transdérmico/72 horas	2	1,4
Buprenorfina 200 mcg oral/24 horas	2	1,4
Oxicodona retard 40 mg + naloxona/ 12 horas	1	0,7
Oxicodona 10 mg/8 horas	1	0,7
Tapentadol retard 100 mg/12 horas	1	0,7
Fentanilo 200 mcg oral transmucosa/ 24 horas	1	0,7
Hidromorfona 4 mg retard/12 horas	1	0,7
Hidromorfona 8 mg retard/12 horas	1	0,7
Morfina ampollas 10 mg, sb, a demanda*	1	
Total	139	100

*Tratamiento de rescate junto a fentanilo transdérmico.

DISCUSIÓN

No conocemos estudios en nuestro país que nos permitan comparar la frecuencia de prescripción encontrada: 3,6 %. En un reciente estudio poblacional realizado en Portugal (20) mediante encuesta telefónica, la frecuencia fue del 1,7 %. En Estados Unidos, con cifras de consumo de opioides bastante superiores a las europeas (21), se estima que entre el 4 y el 5 % de la población está en tratamiento prolongado con opioides (5), aunque no sabemos si estas

cifras son comparables por posibles diferencias con tipo de población, sistema sanitario y la posible inclusión de opioides menores en estos estudios.

La duración media de los tratamientos (555 días), supera la del trabajo de Reid y cols. (6) en población con edad a partir de 65 años, que era de 388 días. En un reciente estudio poblacional realizado en Noruega (21) se relata que el 24 % de los pacientes con opioides seguía con el tratamiento cinco años después de iniciado, y en uno similar llevado a cabo en Suecia (22), el 27 % seguía con el tratamiento a los tres años de iniciado. Aunque no podemos comparar nuestros datos con los de estos estudios debido a diferencias metodológicas, en nuestro caso el 4,2 % de los pacientes llevaban cinco años en tratamiento. Convendría tener en cuenta que la duración de los estudios en los que se ha estudiado la eficacia de la terapia con opioides en dolor crónico no oncológico no ha superado las 16 semanas (12) y, tal como aparece repetidamente reflejado en la literatura (5,11,13,23), no existe evidencia de la eficacia de estos fármacos durante periodos de tiempo tan prolongados.

La dosis media de opioides prescrita, en equivalente de morfina en mg y día (82 mg), es inferior en nuestro estudio a la media nacional del 2012 (150 mg) (24). Asimismo, solamente el 4 % de los tratamientos supera los 200 mg en equivalentes de morfina y día, cifra que se recomienda no sobrepasar (9,19). Por otro lado, el 70 % de las prescripciones tenía una dosis inferior a los 100 mg de morfina de dosis diaria equivalente; dosis superiores parecen relacionarse con un mayor riesgo de sobredosis y muerte (25).

La tercera parte de las indicaciones iniciales del fármaco habían sido realizadas por el propio médico de familia, proporción bastante inferior a la de otros trabajos consultados (4,6), pero difícilmente comparable debido a que son estudios realizados en Estados Unidos, con sistema sanitario y porcentajes y tipo de prescripción diferentes al de nuestro entorno. No hemos podido comparar estas cifras con trabajos españoles o europeos, ya que no hemos encontrado trabajos similares.

En ninguna historia clínica constaba que se hubiera informado sobre los posibles efectos secundarios de la medicación y consentimiento del paciente para su uso, tal como recomiendan las guías consultadas (9,19), y sólo en una constaba evaluación del grado del dolor mediante escalas. Sin embargo, hay que considerar que una importante limitación del estudio es la alta posibilidad de un registro deficiente de los datos que son recogidos de la historia clínica.

En el 11 % de los casos estaban recogidos posibles efectos secundarios atribuidos a los opioides, cifra que está muy lejana del 94,6 % del reciente trabajo de Gálvez y cols. (26). Con una elevada probabilidad, las diferencias radican en que este último estudio está dirigido a buscar de modo prospectivo síntomas gastrointestinales en pacientes trata-

dos con opioides y a que estaban incluidos pacientes oncológicos. De un modo lógico, las dosis mayores de opioides se asociaban a mayor presencia de efectos secundarios.

Un 70 % de los pacientes estaban tomando benzodiacepinas concomitantemente con los opioides; una proporción elevada si comparamos con el trabajo de Gálvez (26) (49 %) y el de Dobscha (4) (24 %). Es interesante tenerlo en cuenta, ya que las benzodiacepinas aparecen involucradas en el 17 % de las muertes asociadas al mal uso de opioides (27).

Con diferencia, el opioide más utilizado fue el fentanilo en parches, tanto al inicio como a lo largo de todo el tratamiento. La guía de la NOUGG (19) recomienda morfina, oxicodona o hidromorfona como primera elección en el inicio del tratamiento, y el fentanilo lo deja como segunda alternativa y después de haber utilizado previamente otro opioide a dosis de 60 a 100 mg de equivalente de morfina durante dos semanas.

La patología crónica lumbar y la artrosis fueron las causas más frecuentes de prescripción de estos fármacos, resultados que coinciden con los de otros trabajos (4-6). Conviene recordar la revisión Cochrane (13), en la que se menciona que los opioides no habían mostrado diferencias significativas en el alivio del dolor lumbar frente a otros analgésicos.

Tal como se ha considerado anteriormente, la principal limitación de nuestro estudio es la fuente de datos de algunas de las variables estudiadas. En concreto, las recogidas exclusivamente de la historia clínica tienen el riesgo siempre inherente a este tipo de datos de no quedar registradas. Por el contrario, la fiabilidad de los datos farmacológicos (tipo, dosis y duración de la prescripción) es elevada, ya que en Andalucía, desde hace 8 años, la gran mayoría de las prescripciones se hacen mediante receta electrónica.

AGRADECIMIENTOS

A María de los Ángeles García-Lirola, farmacéutica del Distrito Sanitario Granada-Metropolitano.

BIBLIOGRAFÍA

- Calsina-Berna A, Moreno-Millán N, González-Barboteo J, Solsona-Díaz L, Porta-Sales J. Prevalencia de dolor como motivo de consulta y su influencia en el sueño: experiencia en un centro de atención primaria. *Aten Primaria*. 2011;43(11):568-76. DOI: 10.1016/j.aprim.2010.09.006.
- Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001;89:175-80. DOI: 10.1016/S0304-3959(00)00361-4.
- Encuesta Nacional de Salud 2011-2012. Ministerio de Sanidad. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np770.pdf>. Último acceso: 7-07-2015.
- Dobscha SK, Morasco BJ, Duckart JP, Macey T, Deyo RA. Correlates of prescription opioid initiation and long-term opioid use in veterans with persistent pain. *Clin J Pain* 2013;29(2):102-8. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182490bdb.
- Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, Saunders K, Ray GT, Sullivan MD, et al. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(12):1166-75. DOI: 10.1002/pds.1833.
- Reid MC, Henderson CR Jr, Papaleontiou M, Amanfo L, Olkhovskaya Y, Moore AA, et al. Characteristics of older adults receiving opioids in primary care: Treatment duration and outcomes. *Pain Med* 2010; 11(7):1063-71. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00883.x.
- Simó J. Utilización de medicamentos en España y en Europa. *Aten Primaria* 2012;44(6):335-47. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.06.009.
- International Narcotics Control Board. United Nations population data. 2011. Disponible en: <https://ppsg.medicine.wisc.edu/chart>. Último acceso: 29-06-2015.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne PD, Donovan MI. Clinical Guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;2:113-30. DOI: 10.1016/j.jpain.2008.10.008.
- Noble M, Tregear SJ, Treatdwell JR, Schoelles K. Longterm opioid therapy for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:214e228.
- Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain* 2008;24:469-78. DOI: 10.1097/AJP.0b013e31816b2f26.
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174(11):1589-94. DOI: 10.1503/cmaj.051528.
- Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD004959. DOI: 10.1002/14651858.CD004959.pub4.
- Painter JT, Crofford LJ. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome. *A Clinical Review. J Clin Rheumatol* 2013;19:72-7. DOI: 10.1097/RHU.0b013e3182863447.
- Nüesch E, Rutjes AWS, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; Issue 4. Art. No.: CD003115.
- Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What percentage of chronic nonmalignant pain patients exposed to chronic opioid analgesic therapy develop abuse/addiction and/or aberrant drug-related behaviors? A structured evidence-based review. *Pain Medicine* 2008;9(4):444-59. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00370.x.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02A&showdescription=yes. Último acceso: 6-07-2015.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de buena práctica clínica en dolor y su tratamiento. 2004. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_dolor_0.pdf. Último acceso: 6-07-2015.
- National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic NonCancer Pain 2010. Disponible en:

- centre.mcmaster.ca/documents/opioid_guideline_part_a_v4_5.pdf. Último acceso: 4-07-2015.
20. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, Camila C, Castro-Lopes JM. A population-based study on chronic pain and the use of opioids in Portugal. *Pain* 2013;154:2844-52. DOI: 10.1016/j.pain.2013.08.022.
 21. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Mahic M, Skurtveit S. A pharmacoepidemiological cohort study of subjects starting strong opioids for nonmalignant pain: a study from the Norwegian Prescription Database. *Pain* 2013;154(11):2487-93. DOI: 10.1016/j.pain.2013.07.033.
 22. Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, et al. Pharmaceutical treatment patterns for patients with a diagnosis related to chronic pain initiating a slow-release strong opioid treatment in Sweden. *Pain* 2012;153(12):2325-31. DOI: 10.1016/j.pain.2012.07.011.
 23. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162(4):276-86. DOI: 10.7326/M14-2559.
 24. International Narcotics Control Board; World Health Organization population data By: Pain & Policy Studies Group, University of Wisconsin/WHO Collaborating Center, 2014. Disponible en: http://www.painpolicy.wisc.edu/sites/www.painpolicy.wisc.edu/files/country_files/morphine_equivalence/spain_me.pdf. Último acceso: 6-07-2015.
 25. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: A cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 152:85-92. DOI: 10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00006.
 26. Gálvez R, Provencio M, Cobo M, Pérez C, Pérez C, Canal J. Prevalencia y severidad de la disfunción intestinal inducida por opioides. *Aten Primaria* 2014;46(1):32-9. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.08.007.
 27. Warner M, Chen LH, Makuc DM. Increase in fatal poisonings involving opioid analgesics in the United States, 1999-2006. *NCHS Data Brief* 2009:1-8.