



**Facultad de
Ciencias de la Salud**
Universidad de La Laguna

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Curso Académico 2020-2021

Estudio observacional sobre el uso de opioides en
pacientes con patología reumática en Atención
Primaria (OPIART): Extensión del estudio de 2019

AUTORAS

Marta Hernández Trujillo

Ana María Hernández Quintana

TUTOR

Federico Díaz González

COTUTORA

M^a Vanesa Hernández Hernández



RESUMEN	3
ABSTRACT	3
PALABRAS CLAVE	4
INTRODUCCIÓN	4
Dolor	4
Fisiopatología	4
Clasificación del dolor	5
Escalera Analgésica de la OMS	7
Validez de la escalera analgésica de la OMS en el dolor reumático	7
Ascensor analgésico	8
Opioides	8
Fisiología	8
Uso de fármacos opioides	9
Efectos adversos	9
Monitorización y Elección de fármaco en la práctica clínica	10
Abuso de Opioides	11
Factores de riesgo para el abuso de opioides	12
HIPÓTESIS DE TRABAJO	12
OBJETIVOS	12
Objetivo principal	12
Objetivos secundarios	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
Diseño del estudio	13
Criterios de inclusión y exclusión	13
Variables recogidas	13
Análisis de datos y estadística	13
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	20
¿Qué hemos aprendido realizando el TFG?	20
Bibliografía	21

1. RESUMEN

Los opioides son fármacos muy empleados en el tratamiento del dolor musculoesquelético, una de las causas más frecuentes de consulta en Atención Primaria (AP). Sin embargo, la evidencia disponible sobre su eficacia en dolor musculoesquelético crónico es insuficiente. Su potencial adictivo y su uso prolongado ha resultado en un incremento de las tasas de dependencia y abuso, que han activado las alarmas sanitarias en países como Estados Unidos de América; en parte favorecido por un aumento de las prescripciones de los fármacos opioides en los últimos años. En España, desde 2012, se ha evidenciado un aumento exponencial de la prescripción de fármacos opioides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico, pero en la actualidad disponemos de escasa bibliografía sobre la prevalencia real de prescripción de opioides en nuestro medio. Este estudio observacional descriptivo pretende hacer una aproximación real en nuestra área de la prescripción de opioides en Atención Primaria, describiendo la frecuencia de uso en pacientes con dolor musculoesquelético, remitidos a la Consulta de Atención Especializada (CAE) del servicio de Reumatología entre marzo y abril de 2019.

De los 313 pacientes incluidos, 199 fueron mujeres, con una media de edad de 53.57 años. La mayoría acudieron por dolor crónico (84.98%), de predominio en miembros inferiores (MMII 36.1%, MMSS 29.7%, raquis 25.6%). Sólo 90 pacientes (28,8%) estaban en tratamiento con fármacos opioides, de los cuales un 83,3% consumía opioides menores, y un 11,1% opioides mayores. Los opioides más frecuentemente prescritos fueron el tramadol (95%) y el tapentadol (60%). La prescripción de opioides cobra más protagonismo en AP con el paso del tiempo. Debido a la escasez de estudios similares, creemos que futuros estudios poblacionales son necesarios para valorar la verdadera frecuencia de uso en nuestra población y ver si supone un problema de salud.

2. ABSTRACT

Opioids are drugs widely used in the treatment of musculoskeletal pain, one of the most frequent causes of consultation in Primary Care (PC). However, the available evidence on their efficacy in chronic musculoskeletal pain is insufficient. Their addictive potential and prolonged use has resulted in an increase in dependence and abuse rates, which have triggered health alarms in countries such as the United States of America, partly favored by an increase in opioid drug prescriptions in recent years. Since 2012, in Spain, there has been an exponential increase in the prescription of opioid drugs for the treatment of chronic non-oncological pain, but currently we have little literature on the real prevalence of opioid prescription in our setting. This descriptive observational study aims to make an approximation in our area of opioid prescription in Primary Care, describing the frequency of use in patients with musculoskeletal pain, referred to the Specialized Care Consultation (CAE) of the Rheumatology service between March and April 2019.

Of the 313 patients included, 199 were women, with a mean age of 53.57 years. The majority attended for chronic pain (84.98%), predominantly in lower limbs (lower limb 36.1%, superior limb 29.7%, rachis 25.6%). Only 90 patients (28.8%) were being treated with opioid drugs, 83.3% of whom were taking minor opioids and 11.1% major opioids. The most frequently prescribed opioids were tramadol and tapentadol (95% and 60%, respectively). Opioid prescribing is becoming more prominent in PC over time. Due to the scarcity of similar studies, we believe that future population-based studies are necessary to assess the true frequency of use in our population and to see if it is a health problem.

3. PALABRAS CLAVE

Opioides; Abuso de opioides; Dolor crónico; Dolor musculoesquelético.

4. INTRODUCCIÓN

Dolor

Definir el dolor ha sido durante siglos una tarea difícil. La experiencia dolorosa, además de subjetiva, comprende componentes sensitivos, afectivos, motivacionales y cognitivos, lo cual lo convierte en un concepto multifactorial, multidisciplinar y por tanto, difícil de englobar en una definición completa y sencilla.

Según la última edición del diccionario de la Real Academia Española, el dolor se define como: “Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior, así como un sentimiento de pena y congoja”. Hoy en día, la definición más aceptada es la de la Asociación Internacional para el estudio del dolor: “El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con una lesión tisular real o potencial”. Con esta última definición podemos identificar todos los componentes de la experiencia dolorosa:

1. El componente sensorial: cuantificable en localización, calidad, intensidad y duración.
2. El componente emocional: según la repercusión que tenga el dolor sobre la esfera afectiva.
3. El componente cognitivo: según lo que el dolor signifique para el paciente.
4. El componente conductual: visible mediante manifestaciones motoras, verbales, no verbales o vegetativas.

Fisiopatología

Los estímulos dolorosos son reconocidos por receptores específicos denominados nociceptores. En ellos se elabora el impulso nervioso, el cual viaja a través de las fibras nerviosas aferentes periféricas hasta el asta posterior de la médula espinal. Dichas fibras aferentes se clasifican en cinco tipos: ^[1]

- I. Fibras Aa. Están mielinizadas y por lo tanto conducen rápidamente el impulso. Transmiten información propioceptiva.
- II. Fibras Ab. Transmiten estímulos de sensibilidad epicrítica de tacto y presión.
- III. Fibras Ac. Transmiten sensibilidad protopática de tacto y presión.
- IV. Fibras Ad. Transmiten el impulso nervioso a una velocidad media, debido a que están poco mielinizadas.
- V. Fibras C. Son las que menos mielina tienen y por lo tanto transmiten más lentamente. Son muy numerosas, y representan el 60-90% de las fibras aferentes viscerales.

Es en las terminaciones libres de las fibras Ad y las fibras C donde se genera el estímulo nociceptivo, que se transmite a través de sus axones. Responden a estímulos térmicos, mecánicos de umbral bajo, o estímulos químicos (bradicinina, serotonina, ión potasio, hidrógeno). Estas fibras poco mielinizadas o amielínicas que transportan el impulso nociceptivo viajan hasta las astas posteriores de la médula espinal, en la sustancia gelatinosa de Rolando. Tras decusar por la comisura gris anterior, alcanzan el cuadrante ventroanterolateral para formar los haces espinotalámicos que contienen un alto porcentaje de neuronas nociceptivas, y un papel principal en la transmisión de los mensajes nociceptivos hasta la corteza. Ahí se proyectan a dos zonas: La corteza somatoestésica primaria (S1), que es el principal objetivo de las aferencias nociceptivas y está involucrada en los aspectos discriminativos del dolor; y la corteza somatoestésica secundaria (S2) implicada en el reconocimiento, el aprendizaje y la memoria de las experiencias dolorosas. También existen aferencias del tálamo hacia el sistema límbico, hipotálamo y región prefrontal, que tienen su papel en aportar los aspectos afectivos y la respuesta autonómica al estímulo doloroso.

Los impulsos nociceptivos reciben a lo largo de su recorrido la influencia de numerosos mecanismos de control que modulan la transmisión a distintos niveles:

1. A nivel de los nociceptores ocurren dos fenómenos: la sensibilización de los receptores y la inflamación de origen neurogénico. En cuanto a la sensibilización de los receptores, se define como un descenso del umbral de excitación que tiene lugar ante un tejido inflamado o dañado. Este proceso está regulado químicamente por mediadores inflamatorios: prostaglandinas y leucotrienos. La inflamación de origen neurogénico tiene lugar gracias a la liberación de un neuropéptido proinflamatorio (sustancia P) tras la excitación de los nociceptores. Esta sustancia P promueve la degranulación de los mastocitos, la quimiotaxis leucocitaria y vasodilatación.
2. A nivel de la médula espinal: neuromediadores de la primera sinapsis. En el asta dorsal de la médula espinal existen aminoácidos excitadores. Entre ellos, el más importante es el glutamato. Los receptores ionotrópicos del glutamato (N-metil-D-aspartato o NMDA) se activan ante la repetición de un estímulo nociceptivo intenso. Se ha encontrado que este mecanismo está implicado en los fenómenos centrales de hiperalgesia.
3. Teoría de la puerta de entrada. Este fenómeno consiste en que los impulsos nerviosos de la vía lemniscal frenan la transmisión nerviosa nociceptiva que viaja por la vía espinotalámica. Los opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) son fundamentales en este mecanismo.
4. Influencias descendientes. Existe una neuromodulación neuronal que se ejerce a partir de estructuras del tronco del encéfalo, concretamente de la sustancia gris periacueductal, de la cual parten eferencias hasta el asta anterior de la médula ejerciendo una función inhibitoria de los mensajes nociceptivos. Estas vías inhibitorias tienen como neurotransmisor principal la serotonina, aunque también se ha estudiado la existencia de mecanismos GABAérgicos o mediados por los opioides, lo cual podría suponer una nueva estrategia terapéutica.

Clasificación del dolor

Según la cronología

Se puede clasificar el dolor según su curso evolutivo. Si el cuadro doloroso ha durado menos de 3 meses, se considera de carácter agudo. Suele ser proporcional a la intensidad de la lesión, y suele acompañarse de una descarga simpático-adrenal. Tiene una función de alarma, para proteger la integridad física del individuo, y en general suele deberse a un exceso de nocicepción.

El dolor crónico se ha establecido como aquel que dura más de 6 meses, y suele ser la expresión de una enfermedad crónica. Puede no guardar relación con la intensidad de la lesión, no se acompaña de reacciones vegetativas y suele ser causa de trastornos del estado de ánimo debido a su persistencia.

Las estimulaciones nociceptivas que se prolongan en el tiempo pueden producir cambios adaptativos a nivel del sistema nervioso central (proceso denominado “sensibilización central”), consistentes en hiperexcitabilidad neuronal por aminoácidos excitadores (glutamato a través de receptores NMDA).

Según el patrón del dolor

Puede ser de tipo *mecánico* si se alivia con el reposo y empeora con la actividad. O de tipo *inflamatorio*, al contrario, empeora con el reposo, asociándose a rigidez, y mejora con la actividad, suele acompañarse de signos clínicos visibles de inflamación local (eritema, calor, tumefacción), y responde a antiinflamatorios.

Según el mecanismo alógeno

El dolor puede tener su origen en un exceso de nocicepción, es decir, un aumento de la intensidad de la transmisión nociceptiva en un sistema nervioso central y periférico sanos, en los que los mecanismos moduladores de la nocicepción se encuentran saturados. Este tipo de dolor es de importancia en el campo de la reumatología: ejemplos de ello serían los dolores articulares inflamatorios o degenerativos.

Asimismo, debemos destacar el dolor de tipo neuropático. En reumatología, lo más frecuente es que este tenga origen periférico, por lesiones nerviosas por compresión (ciáticas crónicas o síndrome de túnel carpiano).

Tras una lesión de una fibra nerviosa periférica, puede existir de forma secundaria un estado de hiperexcitabilidad en el que se produzcan estímulos nociceptivos espontáneos y ectópicos. Esto se explica debido a que la lesión nerviosa puede ocasionar, por un lado, trastornos en la síntesis de canales de sodio en la membrana, los cuales tienen un papel importante en la generación de impulsos. Asimismo, a nivel del asta posterior de la médula pueden ocurrir fenómenos de plasticidad en las que, tras una lesión nerviosa periférica, las fibras de la sensibilidad epicrítica pueden emitir aferencias hacia las fibras C, produciéndose impulsos nociceptivos ante estimulación táctil. La alodinia se podría explicar por este proceso.

Según las estructuras en las que tiene su origen

Somático: procede de estructuras como la piel, músculos, huesos, articulaciones, meninges, serosas parietales y/o tejido conjuntivo. Este tipo de dolor presenta una semiología característica, puede ser localizado con precisión, aumenta al ejercer presión sobre la lesión o desplazar estructuras afectadas, y se acompaña de manifestaciones vegetativas.

Visceral: En las vísceras la densidad de terminaciones nerviosas es menor, y puede existir solapamiento de territorios metaméricos, por lo que está peor localizado y puede asociarse a manifestaciones vegetativas. [1] [2]

Escalera Analgésica de la OMS

Las enfermedades reumáticas, principalmente las de origen degenerativo, son la causa más prevalente de dolor crónico no oncológico. La búsqueda por parte del paciente de atención sanitaria para aliviar el dolor es el motivo de consulta más frecuente en atención primaria, y por ello, la prescripción de analgésicos es muy común en la práctica clínica diaria. [3]

En lo referente al manejo del dolor crónico de origen musculoesquelético, el tratamiento etiológico no es siempre posible. Por ello, se recurre al uso de fármacos analgésicos para el control del mismo. Los analgésicos se clasifican en tres niveles, según la escalera analgésica de la OMS creada en 1986. El nivel I se compone de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el paracetamol. El nivel II corresponde a los fármacos opioides menores, y el nivel III, está representado por los opioides mayores. En el nivel IV se sitúan, según las últimas actualizaciones de la escalera, las técnicas intervencionistas como los bloqueos o la neuroestimulación. Según la intensidad referida del dolor, se aplica un nivel u otro. Para el dolor leve se emplea el nivel I, para el moderado el nivel II, y se emplea el nivel III/IV para el dolor de alta intensidad o ante el fracaso de los niveles anteriores y persistencia de la clínica. [4]

Validez de la escalera analgésica de la OMS en el dolor reumático

La escalera analgésica de la OMS no ha sido validada para el control del dolor musculoesquelético [5]. En su origen, fue diseñada para el alivio del dolor oncológico, fundamentalmente nociceptivo. Sin embargo, con frecuencia el dolor osteoarticular tiene un origen mixto: nociceptivo y neuropático. Esto ocurre, por ejemplo, en las radiculalgias crónicas, síndromes del túnel carpiano, o en los síndromes dolorosos regionales complejos [2]. Los dolores neuropáticos son sensibles al efecto coanalgésico de los antidepresivos tricíclicos, también pueden ser de utilidad los ISRS (inhibidores selectivos de recaptación de serotonina) y antiepilépticos como la gabapentina o la pregabalina.

Asimismo, en el ámbito del dolor osteoarticular, existen determinadas situaciones en las que seguir el protocolo establecido por la escalera analgésica de la OMS no resulta la decisión terapéutica más adecuada. Muchas veces se precisará un alivio más eficaz inicialmente y luego los requerimientos irán disminuyendo.

Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante se emplea principalmente para potenciar el efecto analgésico de los opioides y, así, poder pautar dosis menores pero que consigan el mismo control terapéutico del dolor. Por esta razón, el consumo de opioides combinados a otros analgésicos es cada vez más frecuente. Asimismo, es importante no olvidar y promocionar los tratamientos no farmacológicos como las medidas higiénico-dietéticas, el ejercicio físico, la fisioterapia, técnicas de relajación, la psicoterapia y otros procedimientos que contribuyan al alivio del dolor. [6]

Ascensor analgésico

Otra propuesta diferente a la escalera analgésica de la OMS es el ascensor analgésico. Es una propuesta para el tratamiento del dolor agudo irruptivo y aquel que no se consigue controlar tras aplicarse la escalera analgésica de la OMS; ya que ésta sólo es efectiva en un 80% de los casos. [7] También surge como solución para resolver los cuadros de dolor de forma inmediata y, así, evitar que los pacientes sufran durante un periodo más largo al tener que ir subiendo paulatinamente los escalones hasta encontrar el tratamiento adecuado.

El ascensor analgésico se denomina así ya que simula a un paciente subido a un ascensor, cuyo suelo es el tratamiento adyuvante, que selecciona el botón del piso según el grado de dolor. Consiste en el comienzo del tratamiento del dolor directamente en los escalones superiores de la escalera conforme a la evaluación y la intensidad del dolor. Si el paciente presenta un dolor severo, se pautarían fármacos del tercer escalón; si es moderado, del segundo escalón; y si es leve, del primer escalón [8]. Si el dolor llega a valorarse como insoportable, el paciente recibirá tratamiento analgésico realizado por unidades especializadas (ej. bloqueos nerviosos, opioides vía intratecal).

Por tanto, estaría indicada la administración de opioides mayores en caso de fracaso de los fármacos de nivel II, o de inicio si la intensidad del dolor lo requiere. La forma de administrar el opioide para garantizar un alivio rápido de los síntomas consistiría en ajustar la titulación para alcanzar rápidamente la dosis mínima eficaz, y a posteriori reducir la dosis hasta una dosis diaria de 40 mg vía oral de morfina (o su equivalente), a partir de la cual se podría pasar a opioides menores. [2]

Opioides

Fisiología

Los opioides son sustancias endógenas y exógenas que ejercen su acción mediante su unión a receptores de opioides (Mu, Delta, Kappa y de la Nociceptina) que se encuentran en múltiples zonas del SNC a nivel pre y post-sináptico y del SNP encargadas de la percepción y transmisión de información nociceptiva; como por ejemplo ganglios espinales y médula espinal, sustancia gris periacueductal, tálamo y corteza cortical y subcortical [9]. Esta acción consiste en la disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios (principalmente glutamato), produciendo un efecto inhibitorio del SNC.

Tanto los opioides endógenos como los exógenos son capaces de unirse a los receptores opioides, localizados fundamentalmente en las neuronas presinápticas (aunque también se localizan en las post-sinápticas). La mayoría de los fármacos opioides actúan sobre los receptores Mu y difieren entre sí en la potencia, la duración y rapidez de acción, y la vía de administración.

Uso de fármacos opioides

Los opioides son fármacos muy empleados en el tratamiento del dolor debido a sus propiedades analgésicas. Su efectividad para el manejo del dolor agudo severo, post-quirúrgico y oncológico está ampliamente demostrado. Sin embargo, su uso, sobre todo a largo plazo, en el manejo del dolor crónico no oncológico es controvertido ^{[7][10][11]}, ya que en los estudios realizados sobre su eficacia no supera los 8 meses. Por ello, se pautan en aquellos casos donde haya un fracaso del tratamiento analgésico previo según la escalera de la OMS y siempre teniendo en cuenta el balance de riesgo-beneficio, puesto que sí se ha comprobado un aumento de problemas relacionados con su uso a largo plazo (ej. uso indebido, abuso, adicción y muertes por sobredosis). ^[7] Los opioides exógenos pueden administrarse por vía oral, intravenosa, en perfusión continua, intranasal, mucosa oral, rectal, transdérmica, intratecal o epidural. ^[10]

Asimismo, es importante conocer aquellas patologías donde no se ha objetivado eficacia y en las que, incluso, se recomienda evitar su prescripción, como en la fibromialgia. ^[7]

Con respecto a los fármacos opioides más empleados, en Estados Unidos (EEUU) los más prescritos por médicos de Atención Primaria (AP) en 2016 fueron la oxicodona-paracetamol, seguida de oxicodona; ^[12] y en 2017 fueron los de liberación rápida en un 59.2% (oxicodona 60.1%, hidrocodona 23%, hidromorfona 10.8%, morfina 3.4%, codeína 2.7%). ^[13]

Según un estudio realizado en Cádiz (España) en 2016, el incremento de opioides prescritos se observó en el segundo escalón de la escalera analgésica, (principalmente por el tramadol), y en el tercero donde, a parte de la morfina, los más usados fueron el fentanilo, la oxicodona y el tapentadol. ^[11]

Según los datos más actuales y cercanos a las fechas estudiadas en este trabajo, el subgrupo de opioides más consumido en 2018 fue el tramadol-paracetamol (80.27% DHD principios activos), seguido de tramadol (76.16% DHD principios activos). ^[14]

Efectos adversos

Los efectos adversos de los opioides son una variable que limita el tratamiento del dolor, además de repercutir negativamente en la calidad de vida y la actividad diaria del paciente. Existen estudios donde los sujetos que manifiestan muchos efectos adversos puntúan más en las escalas de valoración sobre interferencia en la actividad diaria, discapacidad, «catastrofización», ansiedad, depresión y sobre riesgo de abuso de opioides que en sujetos con mínimos efectos adversos. ^[13] Los efectos secundarios más frecuentes son: estreñimiento, náuseas, vómitos, pérdida de peso y problemas hepáticos; prurito, efectos cardiovasculares (bradicardia, hipotensión), somnolencia, cansancio, deterioro de funciones cognitivas (confusión), sequedad de boca, depresión respiratoria (a dosis altas), deterioro del sistema inmune. ^{[7][10][13]}

El desarrollo de tolerancia y dependencia física, la hiperalgesia y la neurotoxicidad inducidas por opioides, la adicción, trastornos del sueño, empeoramiento del síndrome apnea-hipopnea del sueño, osteoporosis/osteopenia e infertilidad, son efectos secundarios asociados al uso prolongado de fármacos opioides. ^{[7][15]}

La dependencia está asociada a la capacidad adictiva de los opioides y se ha demostrado que generan un efecto de recompensa cerebral y euforizantes al activar vías dopaminérgicas mesolímbicas ^[10]; lo que conlleva a una mayor probabilidad de abuso y uso indebido de fármacos opioides. Asimismo, se asocia al desarrollo de tolerancia, la necesidad de aumentar las dosis, al síndrome de abstinencia y a la búsqueda por parte del paciente de aliviar su dolor, estrés y malestar emocional. El síndrome de abstinencia a opiáceos se relaciona con una hiperactividad neuronal del Locus coeruleus, debida a un incremento de la actividad de mecanismos noradrenérgicos, ^[16] y a mayor liberación de neurotransmisores excitatorios en núcleo paragigantocelular. ^[17]

En cuanto a las interacciones farmacológicas, se debe evitar la toma concomitante de analgésicos opioides y las benzodiazepinas debido a que aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma o muerte debido a una mayor depresión del SNC. ^[18]

Monitorización y Elección de fármaco en la práctica clínica

El objetivo de la prescripción de fármacos opioides para el tratamiento del dolor crónico tiene que basarse en la búsqueda de un equilibrio entre el control del dolor y los efectos adversos, con la finalidad de que el paciente pueda realizar independientemente las actividades de la vida diaria y reestablecer su vida social. ^[15] Por ello, además de realizar una buena anamnesis y exploración física, es importante hacer una evaluación de los antecedentes psicosociales del paciente debido a su influencia a la hora de elevar el riesgo de abuso de opioides y para evitar tratamientos inadecuados e innecesarios.

Por tanto, es fundamental valorar el riesgo-beneficio del tratamiento y asegurarnos de realizar una prescripción segura: ^[19]

- Evaluar inicialmente al paciente, valorar la repercusión del dolor en la vida diaria (ej. Escala Visual Analógica, Numérica, Descriptiva, *Brief Pain Inventory...*), valoración psicosocial para evaluar riesgo de adicciones o abuso de fármacos (mediante cuestionarios autoadministrados como el Opioid Risk Tool).
- Iniciar tratamiento con la mínima dosis eficaz, y realizar controles periódicos para controlar los efectos adversos, o el riesgo de abuso y de uso indebido de opioides mediante múltiples escalas y/o cuestionarios. Entre los más importantes y mencionados en varios estudios y guías son la *Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised* (SOAPP-R) y la *Current Opioid Misuse Measure* (COMM). ^{[11][20]} La primera evalúa y predice qué pacientes candidatos a la prescripción de opioides a largo plazo tienen riesgo de desarrollar abuso y adicción de opioides; y la segunda, evalúa la existencia de comportamientos aberrantes asociados al uso indebido de opioides. ^[11]
- Considerar la rotación del fármaco opioide cuando el anterior haya perdido eficacia.

Ante pacientes con dolor incontrolable o que experimentan efectos adversos graves, la rotación del fármaco opioide puede ser una decisión terapéutica muy útil. Para ello, se deben conocer las tablas de equivalencia analgésica entre fármacos opioides. Para una prescripción más segura, se debe reducir la dosis obtenida en un 25-50% tras calcular la equivalencia, salvo en

aquellos pacientes que presenten dolor severo incontrolable, en cuyo caso puede ser razonable administrar el fármaco opioide sin reducir la dosis. [21]

Abuso de Opioides

Se considera abuso de opioides al uso intencional, recurrente y con fines no médico-terapéuticos de estos fármacos, con la finalidad de modificar y controlar un efecto físico o emocional determinado. [7] El consumo de opioides es un indicador de la calidad en el tratamiento del dolor en un país o de cualquier institución. [11]

Junto con el gran desarrollo del tratamiento farmacológico para el dolor que se ha experimentado en los últimos años, han ido surgiendo problemas de salud de forma cada vez más creciente asociados a su consumo. En las últimas 2-3 décadas, el abuso de opioides ha ido cobrando más fuerza globalmente, pero sobre todo en Estados Unidos, donde 545.872 de las prescripciones totales por el médico de atención primaria en 2016, 25.450 (4.7%) eran sobre opioides. [12] De hecho, se ha convertido en un problema grave debido al aumento en el número de muertes por sobredosis de opioides, incluso, llegando a superar el número de muertes por accidentes de tráfico. [10][22] Un 40% de las muertes por sobredosis de opioides estaban relacionadas con la prescripción de opioides. [12]

En Europa, este problema de salud también ha comenzado a preocupar y ser cada vez más relevante. En 2013, se estimó que unas 455.000 personas en Europa presentaban criterios de adicción asociados a la prescripción de opioides, siendo Reino Unido el país con mayor tasa de prevalencia (0.30%). [7] Concretamente en España, la prescripción de fármacos opioides para el tratamiento del dolor crónico no oncológico se ha incrementado, ya que se ha normalizado su empleo durante la práctica clínica diaria. Según los datos del Ministerio de Sanidad y la AEMPS, el consumo global de opioides ha crecido exponencialmente desde el año 2012, desde el cual se partía de 10.840 DHD (dosis diarias definidas por 1000 habitantes y día) hasta un 19.832 DHD en 2019. [14]

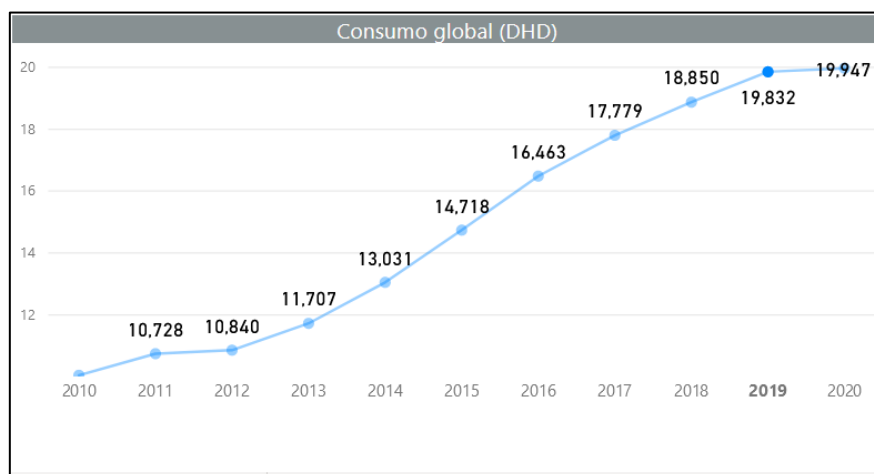


Figura 1: Consumo fármacos opioides en Receta Oficial + Mutuas (DHD) de la AEMPS

Los efectos negativos del consumo de opioides a largo plazo han preocupado y alarmado a la comunidad sanitaria y en 2016 el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades

(CDC) creó una guía para la prescripción de opioides para el manejo terapéutico del dolor crónico, con la finalidad de ayudar a los médicos a pautar adecuadamente estos fármacos y saber reconocer los factores de riesgo relacionados con el abuso de opioides.

Factores de riesgo para el abuso de opioides

En la literatura, existen diversos estudios en los que se relaciona una mayor tendencia a la prescripción de opioides a pacientes de atención primaria con muchas comorbilidades; incluso, tienden a recibir mayores dosis. Asimismo, los que refieren dolores de mayor intensidad tienen más riesgo de desarrollar abuso de opioides [20]. En la guía del CDC y otro estudio se recogen algunos factores asociados al riesgo de abuso como: ser menor de 65 años, presentar síndromes ansioso-depresivo asociado, antecedentes personales de insuficiencia renal y/o hepática, consumo concomitante de benzodiacepinas, antecedentes psiquiátricos de trastornos en el consumo de sustancias y síndrome de apnea del sueño [6].

Entre las enfermedades vinculadas al dolor crónico no oncológico, los pacientes suelen consultar por osteoartritis, otras enfermedades articulares y dolores de espalda, fundamentalmente dolor lumbar; las cuales están muy relacionadas con la obesidad. Un estudio ha demostrado que aquellos pacientes con osteoartritis y un Índice de Masa Corporal (IMC) más alto tenían mayor riesgo de tener pautados opioides (RR = 1,90 (IC95% [1.77-2.05])). [6] Por ello, para reducir la prevalencia de obesidad y, por ende, de complicaciones de ella que derivan en dolor crónico no oncológico son necesarias medidas preventivas contra la obesidad y el sedentarismo para prevenir el riesgo de abuso de opioides.

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El dolor musculoesquelético es la causa más frecuente de consulta en atención primaria. El abuso de opioides supone una importante causa de muerte en algunos países desarrollados, y un enorme problema sanitario aunque existen muy pocos datos sobre el uso actual en nuestro medio. Por tanto, nuestra hipótesis de trabajo se basa en que la valoración de la frecuencia de uso de opioides en pacientes con dolor musculoesquelético remitidos a consulta de atención especializada desde AP en nuestra área podría darnos una idea de la forma en que los opioides son utilizados en España.

6. OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la frecuencia de prescripción de fármacos opioides en pacientes con dolor musculoesquelético, remitidos desde Atención primaria (AP) a consultas de reumatología en el Centro de Atención Especializada (CAE) de La Orotava.

Objetivos secundarios

Determinar la patología más frecuente que condiciona la prescripción de opioides y qué fármacos son los más empleados en Atención primaria.

Determinar la prevalencia de enfermedades psiquiátricas entre los pacientes con prescripción de opioides como tratamiento analgésico.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo transversal cuya muestra estaba formada por los pacientes remitidos desde AP por dolor musculoesquelético al servicio de reumatología del CHUC y valorados entre marzo y abril de 2019 en la consulta del CAE de la Orotava. En este lugar, se pasan dos módulos de reumatología de lunes a miércoles y uno los jueves. La media de pacientes que acuden por primera vez a estas consultas cada día es aproximadamente de 20 pacientes. Para recoger los datos de las distintas variables se usó las historias clínicas presentes en el sistema informático SAP y la receta electrónica del Servicio Canario de Salud.

Criterios de inclusión y exclusión

Los sujetos incluidos en este estudio fueron los pacientes, de ambos sexos mayores de 18 años, que acudieron por dolor musculoesquelético a la consulta de Reumatología del CAE La Orotava entre marzo y abril de 2019. Se excluyeron aquellos pacientes que ya estaban en seguimiento por el servicio de Reumatología por la misma u otra patología y aquellos que eran remitidos desde otros servicios de atención especializada. Asimismo, aquellos casos en los que no figuraba en la historia clínica las características del dolor, tales como su relación temporal o su localización, variables fundamentales en nuestro estudio, también fueron excluidos.

A los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se solicitó el consentimiento informado por escrito y en caso de menores o disminuidos se recogió el de sus padres o tutores legales.

Variables recogidas

En todos los pacientes se recogieron datos sobre: la edad, sexo, tipo de dolor (tomándose como agudo aquel con una duración menor de 3 meses; y crónico, aquel de mayor duración), localización del dolor (según se ubicara en miembros superiores (MMSS), inferiores (MMII) o raquis, especificando el lugar exacto del dolor), el uso de analgésicos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos opioides) y tratamiento adyuvante, las vías de administración, la dosis y la duración del tratamiento. Asimismo, si la eficacia del tratamiento pautado fue registrada en la historia clínica también ha sido tomada como variable para la base de datos.

Además, se recogieron datos sobre la presencia de trastorno psiquiátrico previo o coincidente con el dolor musculoesquelético, especificando su diagnóstico concreto y si existía uso de antidepresivos. Se registraron los diagnósticos previos de artrosis, artritis o discopatías de cada paciente.

Análisis de datos y estadística

Para el análisis de los datos usaremos el software estadístico IBM® statistical program SPSS® Statistics. Las variables categóricas serán expresadas como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas como medias y desviaciones standard.

8. RESULTADOS

Tras analizar a todos los pacientes que acudieron por primera vez a la consulta de Reumatología entre los meses de marzo y abril de 2019, se incluyeron en el estudio un total de 313 pacientes. Del total, 199 fueron mujeres (63.6%) y 114, varones (36.4%). La media de edad

en nuestra muestra fue de 55.23 años (+/- 14.33), siendo ligeramente menor en mujeres (53.57 años vs 57.68 años en varones).

Con respecto a la duración del dolor, la mayoría de pacientes acudieron por dolor crónico (84.98%) y el resto, por dolor agudo (15.01%). El dolor crónico fue más frecuente en mujeres (53.99%). En cuanto al dolor agudo, aunque fue también más frecuente en el sexo femenino, la diferencia no fue tan manifiesta (*figura 2 y tabla 1*).

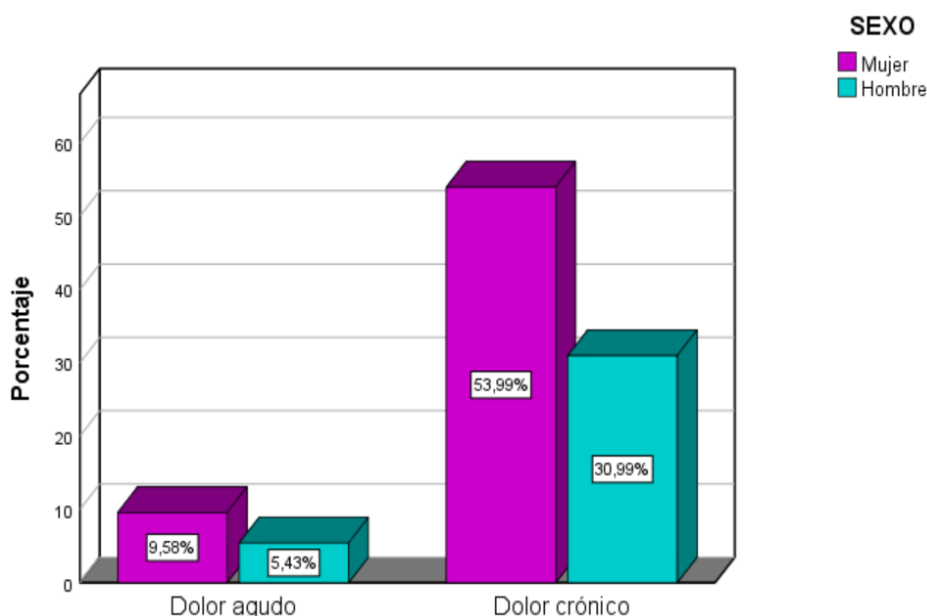


Figura 2: Distribución del dolor por sexo

	Hombre		Mujer	
	Recuento	% de N tablas	Recuento	% de N tablas
Dolor agudo	17	5,43%	30	9,58%
Dolor crónico	97	30,99%	169	53,99%

Tabla 1: Frecuencias del tipo de dolor según sexo

En cuanto a la localización del dolor, la ubicación más frecuente era en los miembros inferiores (MMII), seguido de los miembros superiores (MMSS) y del raquis (36.1% vs 29.7% vs 25.6%, respectivamente). Asimismo, 27 pacientes (8.6%) presentaban dolor multinivel, es decir, pacientes incluidos en más de un subgrupo o cuyo dolor aparecía de forma bilateral dentro del mismo subgrupo.

De los 313 pacientes estudiados, sólo 90 (28.8%) estaban en tratamiento con fármacos opioides, de los cuales la mayoría (83.3%) estaba tratado con opioides menores, y una minoría (11.1%) con opioides mayores. El 5.6% restante de los pacientes tratados con opioides consumía simultáneamente ambas familias de fármacos.

Dentro del subgrupo que tomaba un opioide menor, la localización del dolor más frecuente eran los MMII, seguidos del dolor en raquis, en MMSS y el dolor en varias zonas

(26.67%; 25.56%; 24.44%; 6.67%, respectivamente, del total de pacientes consumiendo opioides). Por otra parte, la más frecuente dentro del subgrupo que toma un opioide mayor era en primer lugar el raquis (6.67%) y, a continuación, las extremidades inferiores y la localización en varias zonas (2.22% cada una, del total de pacientes tomando opioides) (*figura 3*).

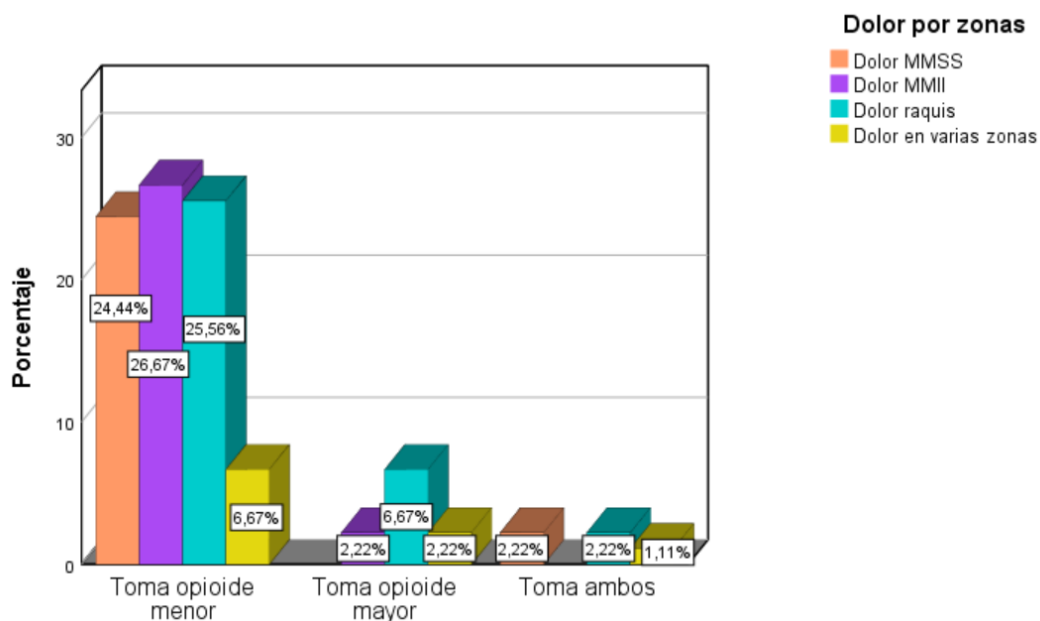


Figura 3: Distribución del dolor por localización

Dentro del grupo de opioides menores, en el 95% de los casos el fármaco elegido fue el tramadol (24%), seguido de la codeína, la cual corresponde al 5% restante de opioides menores prescritos, representando un 1.3% del total de la muestra.

La dosis más prescrita de Tramadol fue de 37.5 mg (69.3%), seguida en frecuencia por la pauta de 75 mg (18.7%). Las dosis menos prescritas de este fármaco fueron las de 50 mg (5.3%) y la de 100 (6.7%).

Con respecto a los opioides mayores, en el 60% de los casos el fármaco administrado fue el Tapentadol, seguido en frecuencia de la oxicodona (26.7%). El opioide mayor menos usado en nuestra muestra es el Fentanilo vía transdérmica, representando el 13.3% restante. En nuestra muestra, el tapentadol fue el opioide mayor más prescrito ante pacientes con dolor localizado en raquis, con un 72.73% frente a un 27.2% de prescripción de oxicodona (*figura 4*).

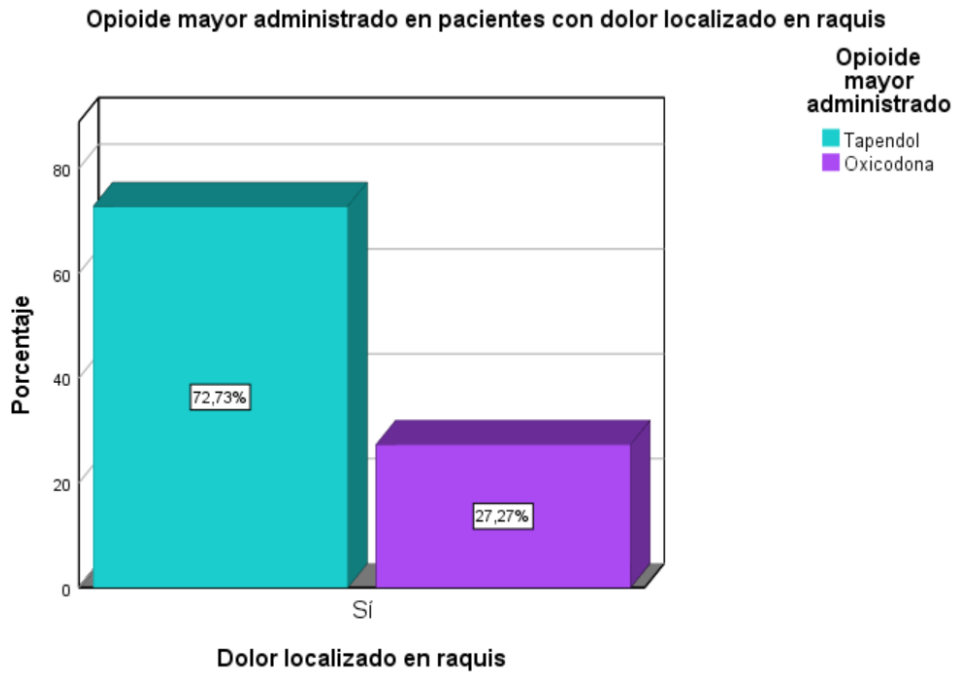


Figura 4: *Opioides mayores más usados en dolor localizado en raquis*

El 18.2% de los pacientes fue remitido por algún tipo de dolor sin que se le hubiera pautado ningún analgésico desde AP.

Los diagnósticos más frecuentes emitidos en los pacientes valorados por dolor en nuestra consulta fueron: artrosis, 26.5% (83), artritis 2.6% (8) y discopatía 8% (25). El 3.5% de los pacientes presentaban varios diagnósticos simultáneos.

Según la distribución por sexos, las mujeres eran las que más estaban diagnosticadas de artrosis (40.20%) en contraposición a los varones (28.43%). El segundo diagnóstico más frecuente era la discopatía, siendo padecida también por un mayor porcentaje por mujeres (9.80% vs 3.92%) (figura 5).

En cuanto al control del dolor con el tratamiento pautado (consideramos que el dolor está bien controlado si el paciente refiere un alivio completo de la sintomatología, y mal controlado si se refiere un alivio parcial o ningún alivio del dolor) un 81,1% no consiguió un control adecuado del dolor, sólo un 18,9% obtuvo alivio completo de la sintomatología.

En relación a la presencia de patología psiquiátrica, ningún paciente presentaba una enfermedad psiquiátrica que hubiera iniciado coincidiendo con el inicio del dolor, solo 12 pacientes (3.8% del total) tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica previa, principalmente síndrome ansioso-depresivo.

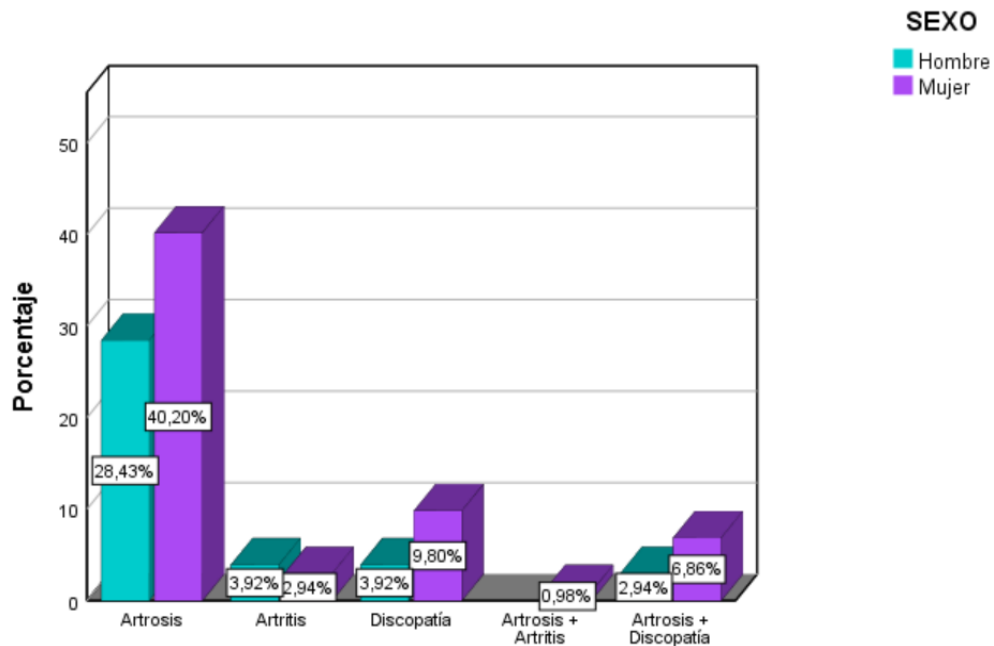


Figura 5: Porcentajes de patologías asociadas

Como objetivo secundario, se propuso calcular la proporción de consumo de opioides entre los pacientes diagnosticados de artrosis, artritis y discopatía. Para ello, se excluyeron del análisis estadístico aquellos pacientes que presentaran más de un diagnóstico sincrónico, por desconocimiento sobre el diagnóstico concreto para el que fue prescrito el fármaco opioide. De los pacientes de nuestra muestra diagnosticados con artrosis, el 35.7% (25 pacientes de 70) se encontraba en tratamiento con algún tipo de opioide. Por otro lado, del total de pacientes con artritis, el resultado fue de 42.8% (3 pacientes de 7). De los diagnosticados de discopatía, el 50% (7 pacientes de 14) consumían este tipo de analgesia.

9. DISCUSIÓN

El dolor es uno de los motivos de consulta más frecuentes en atención primaria y se asocia a un mayor deterioro de la calidad de vida de los pacientes, sobre todo si este se cronifica. Los fármacos opioides se han convertido en uno de los pilares del tratamiento analgésico para el dolor crónico, aunque no hay amplia evidencia sobre su eficacia y de que su uso prolongado condiciona un aumento del abuso de los mismos.

Según hemos visto en nuestro medio, es más frecuente que desde atención primaria remitan pacientes con dolor crónico (266 pacientes; 84.98%) que afecta predominantemente al sexo femenino (63.6%) en torno a la 5ª-6ª década de edad. Estos resultados coinciden con los reportados en estudios como el de Coloma-Carmona A. et al; [23] además de ser coherente con la evolución natural de las patologías degenerativas musculoesqueléticas que suelen ser más frecuentes en mujeres.

En cuanto a la localización del dolor, llama la atención que en nuestra muestra, aunque todas las localizaciones tienen una frecuencia similar, es la patología de MMII la más frecuente

(MMII 36.1%, MMSS 29.7%, raquis 25.6%), lo que no coincide con otros estudios que señalan al raquis como la patología por la que más frecuentemente se consulta en atención primaria. [6][23] Una posible explicación para la superioridad en frecuencia de dolor en MMII en nuestra muestra es que en Canarias, uno de los problemas de salud más prevalentes es la obesidad, que es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de gonartrosis. [24] Asimismo, otra explicación puede ser que los pacientes con dolor localizado en raquis pueden ser diagnosticados desde AP con pruebas radiológicas, lo que permite filtrarlos desde la consulta virtual para ser derivados a servicios como rehabilitación o neurocirugía.

Sin embargo, aunque no sea la localización más frecuente de dolor, en el grupo con raquialgia hay mayor uso de opioides mayores que en los otros grupos, por lo que probablemente sea un dolor más intenso y limitante, que provoca el uso de fármacos más potentes.

La prevalencia de prescripción de opioides en pacientes con dolor musculoesquelético en Atención Primaria derivados al CAE de Reumatología de La Orotava fue de un 28,8%. No conocemos hasta la fecha estudios descriptivos de prevalencia de las mismas características que nos permita comparar dicho resultado, aunque podemos referenciar un estudio estadounidense publicado en los Anales de Medicina Familiar, en el que encontraron que el 4,7% del total de prescripciones de Atención Primaria fueron de fármacos opioides. [12] En nuestro país, un reciente estudio [30] concluyó que un 3,6% de los pacientes en Atención Primaria estaban en tratamiento con opioides mayores.

En nuestro medio, el abuso de opioides no parece ser un problema frecuente, ya que, de los 313 pacientes estudiados, 223 eran remitidos en tratamiento con un analgésico de primer escalón o AINE, e incluso, con otros tratamientos adyuvantes como pregabalina, antidepresivos o condroprotectores, entre otros. Esto nos sugiere que, al menos desde AP se sigue empleando la escalera analgésica de la OMS en vez del ascensor y que la mayoría de los pacientes remitidos están infratratados, siendo este el principal motivo de un control insuficiente del dolor. Cabe destacar que hasta el 18.2% eran remitidos sin haber pautado ningún tratamiento analgésico pese a que el diagnóstico más frecuente fue el de patología degenerativa, que carece por su parte de tratamiento etiológico.

El opioide más prescrito en nuestra serie es el tramadol (28.8%), lo cual concuerda con los registros de la AEMPS de 2018 sobre el consumo de opioides en España, donde el tramadol-paracetamol y el tramadol (80.27% DHD principios activos sobre N02AX, 76.16% DHD principios activos sobre N02AX, respectivamente) eran los más consumidos. [14] Estos mismos resultados se han obtenido en otros estudios. [7] [23]

En lo referente al uso de tramadol, se ha demostrado por medio de metaanálisis estadísticos que los analgésicos opioides menores que componen el segundo escalón han demostrado beneficios en cuanto al control del dolor frente a los analgésicos no opioides del primer escalón, tanto en monoterapia como en combinación con AINEs. [25, 26]

En cuanto al opioide mayor más prescrito en nuestra serie se encuentra el tapentadol (60%), seguido de la oxicodona (26.7%) y del fentanilo vía transdérmica (13.3%). En contrapartida, en la Comunidad de Madrid, según un estudio publicado en la Revista Clínica Española, los opioides más prescritos de tercer escalón en Atención Primaria fueron el fentanilo (DHD 2014: 0,92), seguido de la buprenorfina (DHD 2014: 0,31), la oxicodona (DHD 2014: 0,20) y el tapentadol (DHD 2014: 0,14). [27]. El tapentadol, presenta un doble mecanismo de acción: un agonismo a receptores opioides tipo Mu, junto con la inhibición de la recaptación de

serotonina. Por este motivo, esta molécula es efectiva ante tanto el componente neuropático como el nociceptivo del dolor. Esto hace de este fármaco una alternativa muy útil en patologías con componente mixto, como es el caso del dolor lumbar, y se ha demostrado su eficacia como tratamiento para el dolor lumbar y cervical crónico. [28] Además en diversos ensayos clínicos se ha expuesto que, en términos de tolerabilidad, el tapentadol presenta menos efectos adversos gastrointestinales en comparación con sus equivalentes agonistas de receptor opioide tipo Mu, lo cual resulta en una mejor adherencia terapéutica y le confiere un papel prometedor en el tratamiento del dolor crónico. Además, presenta muy poca interacción farmacológica, en relación con su escasa unión a proteínas, ausencia de metabolitos activos y su poco significativa inducción del microsoma hepático. [29] En nuestra población, el fentanilo transdérmico resultó el opioide mayor menos prescrito de los utilizados. Según la guía de la NOUGG, [21] la recomendación es administrar como fármaco de primera elección la morfina, la oxicodona o la hidromorfona, dejando al fentanilo como fármaco de segunda línea de tratamiento, estando indicado tras un fracaso terapéutico de otro opioide equivalente a la morfina a dosis de 60 a 100 mg durante dos semanas.

Cuando valoramos el control del dolor con la medicación prescrita desde AP sólo presentaron un alivio de la sintomatología dolorosa el 18.9%, pese a que la mayoría de los pacientes remitidos presentaban patología degenerativa, subsidiaria de ser tratada con analgesia.

Con respecto a la patología psiquiátrica, en nuestra población no hubo casos de enfermedad psiquiátrica coincidente con el cuadro de dolor y/o debido a este. Solo 12 pacientes (3.8% del total de la muestra) tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica previa, principalmente síndromes ansioso-depresivos. Debido a los pocos datos de patología psiquiátrica encontrada en nuestra muestra, no podemos afirmar ni descartar que el factor psicológico y psiquiátrico influya en el aumento de prescripción de opioides para el tratamiento del dolor. No obstante, de los pocos casos hallados la mayoría presentaba síndromes ansioso-depresivos, al igual que se han reportado en otros estudios como los de Tong S et al y Martel M. et al. [12][20]

Una de las limitaciones más importantes de este estudio fue la dificultad para la recogida de datos desde el sistema informático SAP, debido a que las historias no estaban estandarizadas y no es sistemática la recogida de escalas para cuantificar el dolor, ni siquiera se nombra en muchos casos. Por este motivo se han perdido datos. Otra de las limitaciones fue la recogida de los antecedentes psiquiátricos de los pacientes, puesto que en bastantes casos no se registró en la historia clínica y no podíamos acceder al historial psiquiátrico si lo había.

Asimismo, en los casos en los que se pautaron antiepilépticos, antidepressivos o relajantes musculares, se consideró que se usaban en calidad de coanalgésicos, en terapia adyuvante. Sin embargo, desconocemos si la verdadera indicación para su prescripción fue el tratamiento de otra patología.

En nuestro trabajo se decidió no estudiar si los pacientes superaron la dosis diaria definida de los fármacos opioides prescritos, puesto que en las historias clínicas no se reflejaba en muchas ocasiones la dosis total diaria administrada, o bien la información era incoherente con la indicada en la receta electrónica.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que tenemos un sesgo de selección que se produce al filtrarse los pacientes previamente por las consultas virtuales del Servicio de Reumatología, donde se descartan pacientes ya estudiados anteriormente o a los que se le ajusta el tratamiento de forma telemática. Por tanto, serían pacientes que podrían haberse incluido en el estudio si hubiesen acudido a las consultas. Asimismo, al seleccionar sólo a los pacientes

remitidos a reumatología, desconocemos el número de pacientes que están en tratamiento con opioides en AP y que, debido a su buen control del dolor, no son remitidos a las consultas de atención especializada. Por ello y por la escasa bibliografía sobre el consumo de opioides en España y, concretamente en las Islas Canarias, y sobre el abuso de estos; son necesarios nuevos estudios que investiguen sobre estos aspectos en una población mayor y más amplia con la finalidad de crear y fomentar medidas preventivas que eviten estos problemas de salud asociados a los opioides y se tome mayor conciencia sobre la prescripción de fármacos opioides, la cual está cada vez más extendida.

10. CONCLUSIÓN

Como conclusión, el dolor crónico predomina en mujeres de mediana edad, se localiza en las extremidades inferiores y, como patología más frecuente resultó ser la artrosis. En nuestros resultados, encontramos que el fármaco opioide más prescrito es el Tramadol (24% de pacientes totales). En nuestra muestra, la principal indicación para la prescripción de opioides mayores fue el dolor localizado en raquis, siendo de preferencia fármacos como el Tapentadol.

Dentro de los objetivos principales de este estudio, encontramos que la prevalencia de prescripción de opioides mayores o menores en pacientes con dolor musculoesquelético en Atención Primaria derivados al CAE de Reumatología de La Orotava fue de un 28,8%. No conocemos hasta la fecha estudios descriptivos de prevalencia de las mismas características que nos permita comparar dicho resultado, por lo que subrayamos la necesidad de continuar investigando al respecto.

11. ¿Qué hemos aprendido realizando el TFG?

Durante estos meses de trabajo, hemos podido participar por primera vez en un estudio de investigación. Esto nos ha permitido aprender de primera mano sobre la metodología y la planificación necesarias para llevar a cabo un estudio, sobre la creación de una base de datos y también sobre estadística con el uso de herramientas como el Excel y el SPSS. Asimismo, hemos mejorado en el uso de plataformas, como Pubmed y el Punto Q de la biblioteca de la ULL, para realizar nuestra revisión bibliográfica. Hemos podido utilizar y manejar los programas de gestión empleados en la práctica clínica diaria (SAP y la receta electrónica del Servicio Canario de Salud).

Por otro lado, hemos adquirido muchos conocimientos sobre las diversas patologías reumáticas por las que los pacientes acudían a consulta aquejados de dolores de diferentes tipos, y sobre el manejo terapéutico de estas. Fundamentalmente, hemos conocido más aspectos importantes sobre los opioides y también sobre el abuso de estos fármacos, ya que desconocíamos la existencia de este problema de salud tanto aquí como en otros países.

Por último, el trabajo en equipo durante estos meses nos ha enriquecido profesional y personalmente, ya que hemos podido discutir y resolver dudas sobre la creación de la base de datos, la redacción de la memoria del trabajo de fin de grado y compartir las inquietudes que nos iban surgiendo; todo ello entre nosotras y con nuestros tutores, quienes estuvieron ahí para ayudarnos y orientarnos continuamente.

12. Bibliografía

- 1.- Castro del Pozo S, Pérez Arellano J. Manual de patología general
- 2.- Vergne-Salle P, Grilo R, Bertin P, Bonnet C, Coyral D, Perrot S et al. Dolores en reumatología, aspectos fisiopatológicos, medios de evaluación, medios terapéuticos. EMC - Aparato Locomotor. 2005;38(1):1-21.
- 3.- Kalso E, Allan L, DelleMijn P, Faura CC, Ilias WK, Jensen F, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. 2003;7:381-6
- 4.- Vergne-Salle P, Beaulieu P, Coutaux A, Sichère P, Perrot S, Bertin P. Tratamientos del dolor en reumatología. EMC - Aparato Locomotor. 2015;48(1):1-19.
- 5.- Saenz de Buruaga J. Validez de la escalera analgésica de la OMS en reumatología. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2006;7(3):121-127.
- 6.- Stokes A, Lundberg D, Sheridan B, Hempstead K, Morone N, Lasser K et al. Association of Obesity With Prescription Opioids for Painful Conditions in Patients Seeking Primary Care in the US. JAMA Network Open. 2020;3(4):e202012.
- 7.- Álvarez Mazariegos J, Calvete Waldomar S, Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral R, Guardia Serecigni J, Henche Ruiz A, Lligoña Lazcano A et al. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Gestión de riesgos y beneficios. Valencia: Socidrogalcohol; 2017.
- 8.- L.M. Torres et al., Editorial, Revista de la Sociedad española del Dolor 9: 289-290, 2002
- 9.- Corder G, Castro D, Bruchas M, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. Annual Review of Neuroscience. 2018;41(1):453-473.
- 10.- Harrison., Jameson L. Harrison Principios de medicina interna. México D.F.: McGraw-Hill; 2018.
- 11.- Santana Pineda MM, Jover López-Rodríguez R, Rodríguez Sainz P, Gómez Cortes MD, Rodríguez Huertas F y Morgado Muñoz I. Uso y abuso de opioides en el área norte de la provincia de Cádiz. Rev Soc Esp Dolor 2016; 23(3):127-134
- 12.- Tong S, Hochheimer C, Brooks E, Sabo R, Jiang V, Day T et al. Chronic Opioid Prescribing in Primary Care: Factors and Perspectives. The Annals of Family Medicine. 2019;17(3):200-206.
- 13.- Jamison R, Dorado K, Mei A, Edwards R, Martel M. Influence of opioid-related side effects on disability, mood, and opioid misuse risk among patients with chronic pain in primary care. PAIN Reports. 2017;2(2):e589.
- 14.- Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2019 - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2021 [cited 4 May 2021]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
- 15.- Bennett M, Paice J, Wallace M. Pain and Opioids in Cancer Care: Benefits, Risks, and Alternatives. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2017;37:705-713

- 16.-** Hojsted J, Sjogren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain*. 2007;11(5):490-518.
- 17.-** Valverde, Olga, Maldonado, Rafael, Neurobiología de la adicción a opiáceos.. *Adicciones* [Internet]. 2005;17(2):41-56.
- 18.-** Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain- United States, 2016. *JAMA*. 2016 Apr; 315(15):1624-45.
- 19.-** Calvo Falcón R y Torres Morera LM. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Rev Soc Esp Dolor* 2017; 24(6):313-323
- 20.-** Martel M, Wasan A, Jamison R, Edwards R. Catastrophic thinking and increased risk for prescription opioid misuse in patients with chronic pain. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;132(1-2):335-341.
- 21.-** National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic NonCancer Pain 2010
- 22.-** Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy*. 2017;12(1)
- 23.-** Coloma-Carmona A, Carballo JL, Rodríguez-Marín J, Pérez-Carbonell A. Uso y dependencia de fármacos opioides en población española ~ con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género. *Rev Clin Esp*. 2017;217:315---319.
- 24.-** Wieczorek M, Rat A. Generalidades sobre la artrosis: epidemiología y factores de riesgo. *EMC - Aparato Locomotor*. 2017;50(3):1-12.
- 25.-** Schug, Stephan A. "The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain." *Therapeutics and clinical risk management* 3.5 (2007): 717
- 26.-** McCarberg, Bill. "Tramadol extended-release in the management of chronic pain." *Therapeutics and clinical risk management* 3.3 (2007): 401
- 27.-** Ruiz-López D, Alonso-Babarro A. Opioid consumption in the Community of Madrid (Spain) between 2004 and 2014. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019 Oct;219(7):367-374. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2019.02.002. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30914142
- 28.-** Coluzzi F, Polati E, Freo U, Grilli M. Tapentadol: an effective option for the treatment of back pain. *J Pain Res*. 2019 May 16;12:1521-1528. doi: 10.2147/JPR.S190176. Erratum in: *J Pain Res*. 2019 Jun 12;12:1877. PMID: 31190963; PMCID: PMC6526923.
- 29.-** Hartrick, C.T., Rozek, R.J. Tapentadol in Pain Management. *CNS Drugs* 25, 359–370 (2011)
- 30.-** Molina J, Conde L, Urbano M, Blanca M, Martín J, Simón M. Prescripción de opioides mayores en pacientes con dolor no oncológico: descripción de sus características en una zona de salud de atención primaria. *Dialnet*. 2021. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5912280>