



Memoria Trabajo de Fin de Grado
Curso Académico 2016-2017

Consumo de estupefacientes desde la farmacia
comunitaria

Alumna: Verónica Pitti Sicilia

Tutora: Sandra Dévora Gutiérrez

Departamento de Medicina Física y Farmacología

Índice

	<u>Página</u>
Abstract.....	3
Introducción.....	4
Materiales y métodos.....	7
Resultados y discusión.....	8
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	17

Abstract

Introduction and objectives: The opioid analgesics are largely used in the treatment of severe and sharp pain and moderate to severe chronic pain which do not respond to other treatments or when related to terminal condition. In recent years, the prescription of this type of analgesics has significantly increased, even for non-oncologic chronic pain. The purpose of this Final Degree Project is to assess the consumption of these drugs in a pharmacy located in an urban area.

Materials and methods: This study has used the notes of the drugs belonging to group ATC “N02A. Opioid Analgesics”, extracted from the official book of narcotics of the pharmacy office of “La Salle” since 2010 to 2016, both included. The data has been analyzed by calculating the DHD of each active ingredient. Furthermore, it was possible to check the sex of the patients of the dispensations made from 2010 to 2015, whereby a consumption study by gender could be carried out.

Results and discussion: A total of 1,528 drug dispensations have been registered between the years 2010 and 2016. With the exception of 2010, 50%-85% of the total consumption of these substances was made by male patients. The most prescribed active substance was tapentadol, with an average consumption of 0.71 ± 0.71 (average \pm standard deviation). This was, however, mostly consumed by female patients. The new narcotic molecules, associations and more innovative pharmaceutical forms which produce fewer adverse effects have relegated classic opioids such as morphine during the last few years.

Conclusions: This study proves the existing increase in narcotics consumption in our society, mainly among male patients. Stronger analgesics that may relieve the pain of patients are needed, thus the increase in the prescription of stronger opioid drugs. The problem is the adverse effects produced by this group of drugs, that is, constipation, sedation and potential abuse and addiction. Even if they have been more commonly used among terminal and oncological patients, the prescription of opioids is more and more frequent in patients with non-oncological chronic pain.

Introducción

«El dolor crónico es uno de los problemas de salud más subestimados en el mundo de hoy, pese a que tiene consecuencias serias en la calidad de vida de quienes lo padecen y a que supone una carga importante en los sistemas de salud del mundo occidental». Estas fueron las palabras usadas por Harald Breivik, fundador de la International Association for the Study of Pain (IASP), en una conferencia celebrada por la citada asociación y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra en 2004, para promover el Día Mundial contra el Dolor. Cada 17 de octubre, desde entonces, se conmemora este día, con el objetivo de reiterar que el dolor debe ser considerado como una enfermedad y, por tanto, su alivio debe ser catalogado como un derecho humano. Tal es la importancia de su evaluación, manejo y control, que ha sido integrado como el quinto signo vital, junto con la temperatura corporal, la presión arterial y las frecuencias cardíaca y respiratoria (1).

El dolor es una sensación compleja que va mucho más allá de un simple síntoma, ya que en él intervienen aspectos sensoriales, psicológicos, fisiológicos, sociales y económicos que merman, considerablemente, la calidad de vida de la persona que lo padece (2). Se estima que, del 15-20% de los pacientes que acuden a las consultas de Atención Primaria, lo hacen por dolores óseos, articulares o del sistema músculo-esquelético periférico. Este porcentaje aumenta hasta el 30% en el caso de la población geriátrica. Estas molestias son frecuentes, tanto en las personas que no realizan ningún tipo de ejercicio físico, como en aquellas otras que lo realizan de forma incontrolada, teniendo en ambos casos, un carácter agudo. Sin embargo, los dolores que más afectan al estilo de vida y a la actividad cotidiana de las personas son de carácter crónico (3). En España, cada médico atiende un promedio de 181 pacientes con dolor al mes, la mayoría de ellos con dolor moderado-crónico, aumentando la prevalencia con la edad (4). Las mujeres suelen ser las más afectadas, sobre todo las de edades comprendidas entre los 51 y los 57 años y que presentan sobrepeso. Por otro lado, la duración del dolor crónico, de tipo no oncológico, puede oscilar entre 6 y 14 años. La importancia se ve potenciada por el hecho de que, el 67% de estos pacientes, no consiguen un control adecuado del mismo, lo que conlleva continuos cambios en el tratamiento (1).

Los fármacos analgésicos se emplean para el tratamiento sintomático del dolor, ya que es obvio que, antes de empezar un tratamiento analgésico, debe investigarse y si es posible

corregirse, cualquier causa subyacente. Los más utilizados son los antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs) y las moléculas opioides; no obstante, existen otros utilizados como coadyuvantes, que se utilizan para aliviar algunos síntomas concomitantes que exacerbaban el dolor o, en algunos casos, ejercen por sí mismos un efecto analgésico independiente (5). Así, pueden ser útiles ciertos antidepresivos, corticoides, o muchos antiepilépticos.

Figura 1. Escala terapéutica de la OMS para el tratamiento del dolor (6).



Los analgésicos opioides son ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor agudo severo y del dolor crónico de moderado a severo que no responde a otros tratamientos o asociado a cuadros terminales (7). No obstante, en los últimos años, su prescripción ha aumentado considerablemente, incluso para el dolor de tipo crónico no oncológico, en el cual, el ascenso ha supuesto hasta nueve veces más que la década que nos precede. Por tanto, se ha ido dejando atrás esa “opiofobia” (8), es decir, esa infrautilización de este tipo de analgésicos basada en el miedo a la adicción, la posible toxicidad, la tolerancia o las trabas burocráticas (9).

Numerosas han sido las revisiones sistemáticas (10-14) que han demostrado la eficacia de los opioides, tanto en términos de reducción de la intensidad o alivio del dolor como en la mejora de la capacidad funcional, tanto frente a placebo como frente a otros analgésicos como los AINEs, al ser utilizados en patologías musculoesqueléticas tan prevalentes como las lumbalgias o la artrosis de rodilla y cadera, y en otras menos frecuentes como la artritis reumatoidea, los aplastamientos vertebrales o el síndrome postlaminectomía. No obstante, sus evidentes efectos sedativos y su potencial de abuso han sido razón suficiente para intentar

encontrar un equilibrio entre el uso lícito y el ilícito, entre los efectos terapéuticos y las reacciones adversas. Esto ha dado lugar a la creación de “listas prohibidas” y otras formas de control, como la anotación de determinados principios activos en libros oficiales para evitar un mal empleo en el tratamiento del dolor (15-20).

Por todo lo anteriormente expuesto, este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo realizar un estudio de consumo de medicamentos estupefacientes, en una farmacia situada en Santa Cruz de Tenerife, durante el periodo comprendido entre los años 2010 a 2016.

Materiales y métodos

Este estudio, que ha abarcado desde enero de 2010 hasta diciembre de 2016, se ha realizado a través de las anotaciones de los fármacos pertenecientes al grupo ATC “N02A. Analgésicos opioides”, realizadas en el libro oficial de estupefacientes de la oficina de farmacia “La Salle”. Los datos han sido recogidos de acuerdo a:

- Principios activos opiáceos considerados estupefacientes por la legislación española, quedando excluidos de este estudio otros opiáceos, como los correspondientes al subgrupo “N02AE. Derivados de oripavina”, o los opiáceos menores como tramadol o codeína.
- La dosis y forma farmacéutica.
- El sexo del paciente. Este dato se ha tenido en cuenta entre los años 2010-2015, no así de 2016, puesto que, en marzo de ese año, el Centro de Información de Medicamentos (CIM) del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Santa Cruz de Tenerife, envió una circular informativa a las oficinas de farmacia, recordando que desde la entrada en vigor del 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, no es necesario anotar el nombre del paciente en el libro de contabilidad de estupefacientes.

Los datos de consumo se han expresado como dosis diaria definida (DDD) por cada mil habitantes y día (DHD). El cálculo se ha realizado utilizando las DDD de los principios activos establecidas por la OMS y publicadas en la web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (21) (versión ATC/DDD de 2017). La cifra poblacional se ha establecido en 2.800 habitantes, puesto que únicamente se dispone de datos de una oficina de farmacia y, según la *Ley 4/2005, de 13 de julio, de ordenación farmacéutica de Canarias*, el módulo de población, por oficina de farmacia, se establece en este número.

El uso relativo (UR) es un indicador útil para comparar la DHD de distintos medicamentos o de un mismo principio activo en distintos años. $UR = DHD_A / DHD_B$.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado haciendo uso del programa informático Microsoft Office Excel 2010.

Resultados y discusión

El periodo de análisis extrajo un total de 1.528 dispensaciones de estupefacientes. La tabla 1 detalla los datos de consumo, expresados en DDD/1.000 habitantes y día (DHD), de los principios activos registrados en la oficina de farmacia objeto de estudio y ordenados según su clasificación Anatómica Terapéutica y Química (ATC).

Tabla 1. Consumo de estupefacientes en la oficina de farmacia “La Salle”. Datos expresados en DHD.

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	$\bar{X} \pm SD$
Total N02AA. Alcaloides naturales del opio	0,28	0,54	0,34	0,74	0,63	0,51	1,34	0,63 ± 0,35
Morfina	0,24	0,13	0,06	0,09	0,09	0,07	0,68	0,19 ± 0,22
Hidromorfona	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00 ± 0,01
Oxicodona	0,03	0,07	0,02	0,00	0,05	0,09	0,10	0,05 ± 0,04
Oxicodona/Naloxona	0,00	0,34	0,25	0,64	0,49	0,35	0,56	0,38 ± 0,21
Total N02AB. Derivados de la fenilpiperidina	0,03	0,35	0,64	0,50	0,37	0,55	0,57	0,43 ± 0,21
Fentanilo	0,03	0,35	0,64	0,50	0,37	0,55	0,57	0,43 ± 0,21
Total N02AX. Otros opiodes	0,00	0,03	0,59	0,23	0,92	1,38	1,85	0,71 ± 0,71
Tapentadol	0,00	0,03	0,59	0,23	0,92	1,38	1,85	0,71 ± 0,71
Total general	0,31	0,92	1,57	1,47	1,92	2,44	3,76	1,77 ± 1,11

$\bar{X} \pm SD$: media de consumo de 2010-2016 ± desviación estándar

El consumo de estupefacientes ha experimentado un destacado aumento de 2010 a 2016 (UR=12,13), obteniéndose el mayor incremento de 2010 a 2011 y de 2011 a 2012. Este aumento se observa, fundamentalmente, en los subgrupos N02AA y N02AX, teniendo los derivados de la Fenilpiperidina datos más constantes durante todo el periodo.

Se observa, además, un claro predominio en el consumo del género masculino sobre el femenino (tabla 2) suponiendo, de 2011 a 2015, entre un 50% y un 85% del total de cada año. La salvedad estuvo en 2010, año en el cual el consumo por parte de los hombres sólo supuso un 12,90% del consumo total de ese año.

Tabla 2. Consumo por años de estupefacientes según sexo. Datos expresados en DHD.

Año	Hombres	Mujeres
2010	0,04	0,27
2011	0,54	0,39
2012	1,33	0,24
2013	1,20	0,27
2014	1,23	0,70
2015	1,66	0,77

No obstante, para comprender mejor la evolución en el consumo, se va a analizar cada subgrupo de forma independiente.

N02AA. Alkaloides naturales del opio

a) Morfina e hidromorfona

La morfina es considerada el analgésico opiáceo de referencia en dolor canceroso moderado o intenso y, hasta hace poco tiempo, ha sido el opioide utilizado con mayor frecuencia en el mundo (22). Así, en 2010, suponía un 77,42% del consumo total de estupefacientes y un 85,71% del consumo del subgrupo ATC N02AA. A partir de entonces, ha ido quedando relegada a un segundo plano con la entrada en el mercado de nuevas alternativas terapéuticas, como es la Oxidona/Naloxona, entre otras de distinta clasificación química, remontando en 2016 de nuevo como opiáceo de referencia del grupo (figura 2A).

La morfina se encuentra disponible en distintas formas farmacéuticas como son comprimidos recubiertos con película, comprimidos de liberación prolongada, comprimidos efervescentes, solución oral o solución inyectable; los datos recogidos se corresponden, en un 60,47%, a comprimidos recubiertos con película, el resto, son comprimidos de liberación prolongada, salvo en 2012 donde además fueron dispensados 2 de los 3 viales de uso parenteral de morfina clorhidrato al 1% que la legislación vigente (17) exige custodiar en la oficina de farmacia. Se observa que, en 2010 y 2011, más del 80% del consumo de morfina (83,33% y 84,62%, respectivamente) se debió al sexo femenino (figura 2B), disminuyendo a un 33,33% en 2012 y siendo nulo en este sexo de 2013 a 2015.

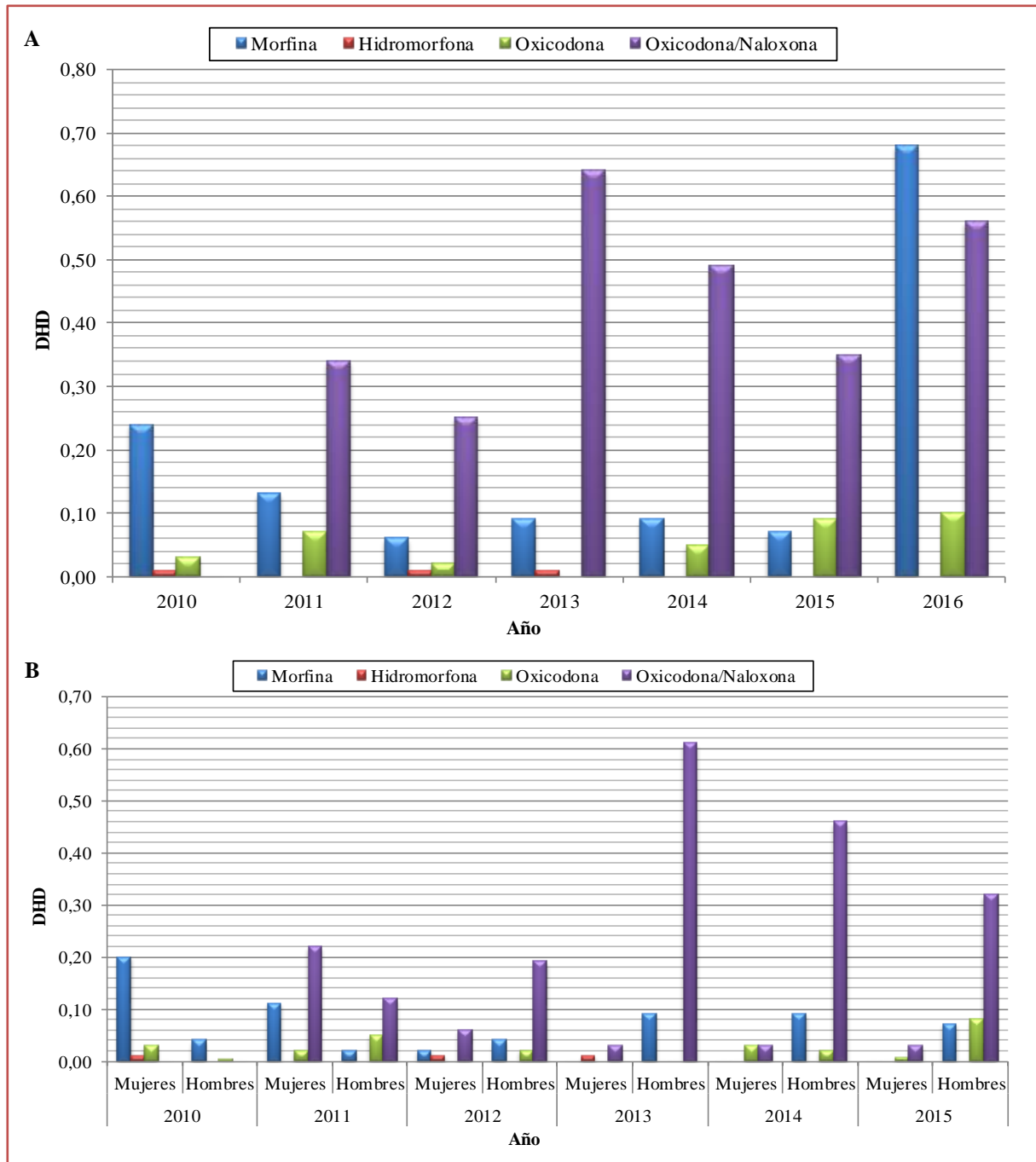
Hay que tener en cuenta que, aunque la morfina oral se absorbe completamente, su biodisponibilidad por esta vía es limitada y muy variable (del 10 al 45%) debido al extenso metabolismo de primer paso, lo que acarrea una gran variabilidad interindividual. Además, los metabolitos de la morfina complican su manejo; con el uso a largo plazo, el metabolito activo morfina-6-glucurónido puede aportar una analgesia adicional, mientras que morfina-3-glucurónido provoca efectos adversos neuroexcitatorios (22).

La hidromorfona es un opioide semisintético análogo a la morfina siendo su consumo prácticamente nulo (0,01 DHD en 2010, 2012 y 2013) y realizado exclusivamente por mujeres. Una de las causas de la escasa prescripción podría ser que, si bien es de 3 a 5 veces más potente que la morfina por vía oral y no posee metabolito 6-glucurónido, sí que se metaboliza ampliamente en hidromorfona-3-glucurónido, que es 3 veces más potente, como neuroexcitador, que la morfina-3-glucurónido (23). Además, las conclusiones derivadas de diversos estudios comparativos con otras alternativas disponibles en el mercado, no son favorables para hidromorfona, por no suponer un mejor perfil de seguridad, eficacia o de perfil de coste-efectividad (24).

Figura 2.

A. Datos de consumo, del “N02AA. Alcaloides naturales del opio”, entre 2010-2016.

B. Datos de consumo, del “N02AA. Alcaloides naturales del opio”, diferenciado por sexo, entre 2010-2015.



b) Oxicodona y Oxicodona/Naloxona

La oxicodona es un derivado semisintético de la tebaína que muestra un perfil de eficacia similar a morfina a dosis equipotentes (25). Oxicodona no mejora el perfil de efectos adversos y, además, el coste del tratamiento es muy superior al de la morfina, lo que justifica que no haya desbancado a ésta en cuanto a consumo.

Se sabe que, uno de los principales motivos de falta de adherencia al tratamiento con opioides, es el estreñimiento que éstos causan como efecto secundario, razón por la cual se suelen asociar laxantes de forma profiláctica (22). En un intento de contrarrestar este efecto adverso, en 2010, se autorizó la comercialización de un producto de liberación prolongada que asocia oxicodona con naloxona, un antagonista que bloquea los receptores opioides mesentéricos. La aceptación de este preparado lo convirtió en el estupefaciente más consumido dentro de este grupo desde su comercialización hasta 2015, obteniendo en 2013 un máximo de consumo en el periodo de estudio (figura 2A), pues llegó a suponer el 86,48% del consumo de este grupo y el 43,54% del total de opiodes dispensados en ese año. El descenso en la prescripción en los años sucesivos ha podido deberse a que la dosis diaria máxima de oxicodona/naloxona es de 80mg/40mg, mientras que la dosis diaria máxima de oxicodona es de 400mg, por lo que aquellos pacientes que requieran una dosis de oxicodona superior a 80mg tendrían que tomar oxicodona no asociada a naloxona, necesitando el uso de fármacos laxantes de rescate (26). Este hecho derivó en que la morfina continuara liderando el tratamiento del dolor moderado a grave y, para contrarrestar el estreñimiento, se prescribieran laxantes de forma profiláctica, lo que se observa en los datos de consumo de 2016, donde la morfina vuelve a encabezar la lista de alcaloides naturales del opio con un 21,43% más de consumo que oxicodona/naloxona.

Por otro lado, se ha de destacar que esta combinación prácticamente no ha sido prescrita al sexo femenino, pues su mayor consumo por este género fue al inicio de su comercialización en 2011 con una DHD igual a 0,22.

N02AB. Derivados de la fenilpiperidina

a) Fentanilo

Fentanilo y petidina son los dos principios activos que conforman este subgrupo terapéutico, si bien, el único dispensado ha sido el primero.

Fentanilo es, aproximadamente, 80 veces más potente que la morfina. Se caracteriza por su alta potencia, inicio de acción rápido y acción de corta duración (22). Ha adquirido una gran importancia en el tratamiento del dolor crónico en general, así como del dolor irruptivo oncológico (27). En España, se encuentra disponible en diversas formas farmacéuticas, como son: parches de uso transdérmico, comprimidos con aplicador bucal integrado, comprimidos sublinguales (se asocian a efectos adversos bucales como dolor, irritación, úlceras o alteraciones dentales) o un espray intranasal transmucoso. Este último y el preparado transdérmico, se han propuesto como alternativa en pacientes que no toleran la vía bucal debido a mucositis, boca seca, bruxismo, etcétera (22, 28) y en pacientes con insuficiencia renal (28).

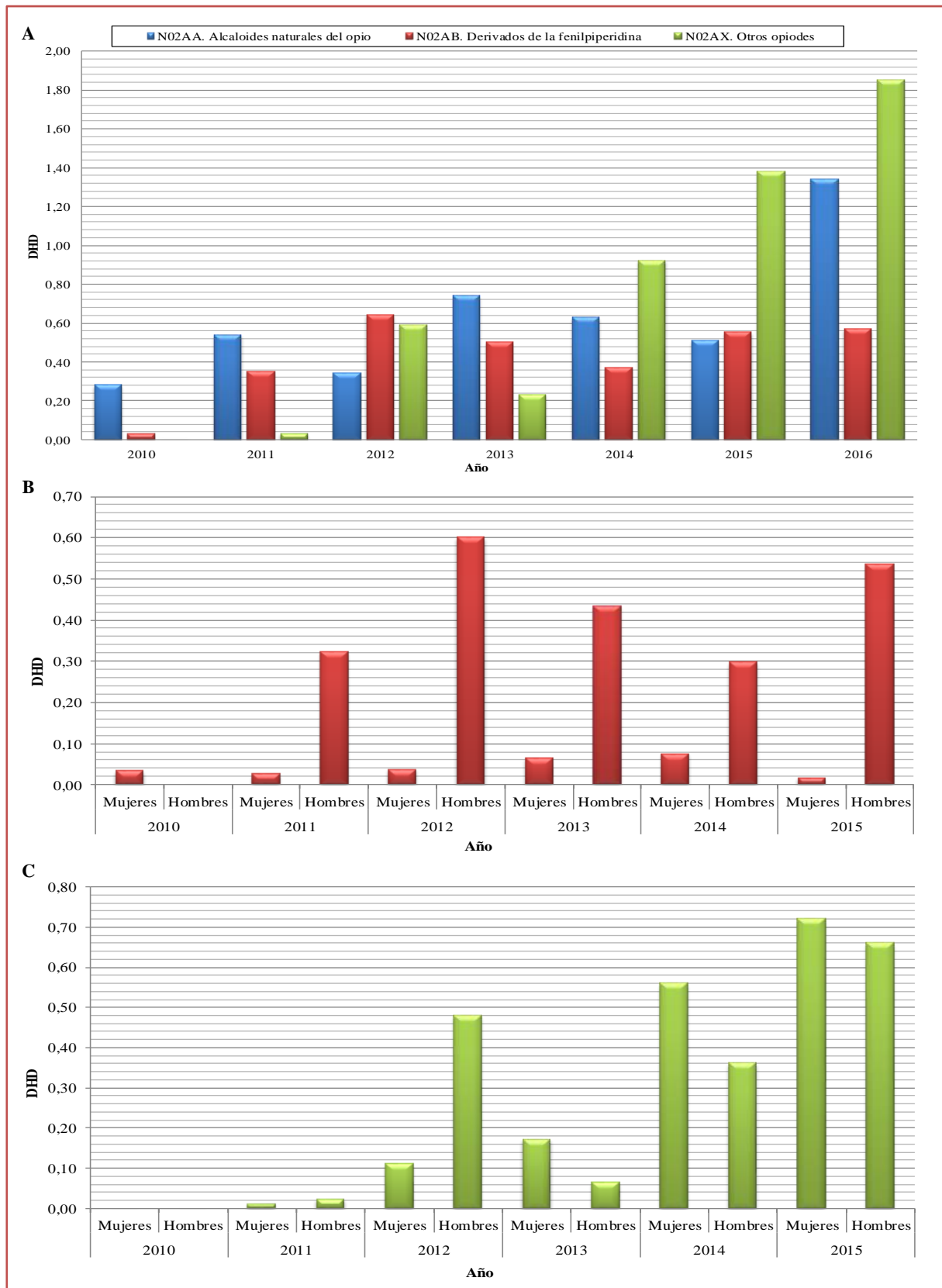
Esta importancia en terapéutica le permitió incrementar su consumo hasta llegar a ser el de elección en 2012 (figura 3A) con una DHD de 0,64 frente a 0,34 DHD de los alcaloides naturales del opio y a 0,59 DHD de Tapentadol, lo que supone un 40,76% del consumo total de estupefacientes de ese año y siendo consumido por varones en un 93,75% (figura 3B). El consumo en mujeres de este principio activo obtuvo su máximo en 2014 representando un 21,05% del total.

Figura 3.

A. Datos de consumo totales de los subgrupos terapéuticos N02AA, N02AB y N02AX.

B. Datos de consumo de fentanilo diferenciando por sexo.

C. Datos de consumo de tapentadol diferenciando por sexo.



N02AX. Otros opiodes

a) Tapentadol

Este analgésico sintético de acción central actúa por una combinación de mecanismos de acción: es agonista de los receptores μ , así como inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Desde su comercialización en 2010, el consumo de Tapentadol ha ido en aumento, sobre todo a partir de 2014, momento en el cual se posiciona como de primera elección hasta 2016 (UR=2,72 con respecto a morfina). En estos tres años, el consumo de este único principio activo supone prácticamente la mitad del consumo total de estupefacientes (47,92% en 2014; 56,56% en 2015 y 49,20% en 2016) (figura 3A). Esto puede deberse a que, si bien, su actividad analgésica es similar a otros opioides potentes como son morfina u oxicodona en monoterapia (29), tiene menos efectos secundarios gastrointestinales como náuseas, vómitos o estreñimiento, lo que favorecería el cumplimiento terapéutico. Además, el hecho de que se metabolice, principalmente, a través de las vías de fase II disminuye la posibilidad de interacciones farmacológicas (22); tampoco posee metabolitos activos y se elimina por vía renal.

Cabe destacar que es el único estupefaciente que, salvo en 2012, se consume más en el sexo femenino (figura 3C). Una razón podría ser por esa menor tendencia a producir efectos secundarios como el estreñimiento característico de los opiáceos y, según diversos estudios (30, 31), el sexo femenino ya es un factor de riesgo *per se* para padecer estreñimiento.

Conclusiones

1. El uso relativo de estupefacientes en 2016 fue 12,13 veces el de 2010.
2. El mayor aumento lo experimentaron los subgrupos “N02AA. Alcaloides naturales del opio” y “N02AX. Otros opioides”.
3. Los principios activos más consumidos, por año, fueron: Morfina en 2010, Fentanilo en 2011 y 2012, Oxycodona/Naloxona en 2013 y Tapentadol de 2014 a 2016.
4. Morfina, analgésico opiáceo de referencia, ha quedado relegada a un segundo plano tras la comercialización de otras alternativas terapéuticas como son: Tapentadol, Fentanilo o la combinación Oxycodona/Naloxona.
5. Tapentadol se posiciona como analgésico opiáceo de mayor consumo, con un uso relativo de 2,72 con respecto a morfina en 2016.
6. El consumo global de estupefacientes es realizado, predominantemente, por pacientes de sexo masculino.
7. El opiáceo de elección en mujeres es Tapentadol.

Bibliografía

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos Dolor. *Punto farmacológico*, 2015; 100: 1-43.
2. López Timoneda F. Terapéutica del dolor. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia*. Ed.: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid. 2012. Pp. 81-108.
3. Miró J, Paredes S, Rull M, Queral R, Miralles R, et al. Pain in older adults: a prevalence study in the Mediterranean region of Catalonia. *European Journal of Pain*, 2007; 11(1): 83-92.
4. Tornero J, Pérez C, Margarit C. Introduction to the epidemiological review. En: Soares Weiser K. *Epidemiology of chronic non-malignant pain in Spain. Kleijnen Systematic Reviews*. Ed.: Fundación Grünenthal, United Kingdom. 2010. Pp. 11-3.
5. López Forniés A, Iturralde García de Diego F, Clerencia Sierra M, Galindo Ortiz de Landázuri J. Dolor. En: *Tratado de geriatría para residentes*. Ed.: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, Madrid. 2006. Pp. 721-31.
6. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS. Dolor iatrogénico. *Oncología*, 2005; 28(3): 139-43.
7. Departamento Técnico del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Medicamentos. Colección Consejo 2015*. Ed.: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Madrid. 2015. Pp. 2136-59.
8. Rhodin A. The rise of opiophobia: is history a barrier to prescribing? *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 2006; 20: 31-2.

9. Ripamonti C, Valle A, Peruselli C, Pessi MA, Prandi C. Project "Hospital without pain": analysis of the Italian situation before the law 38. *Assistenza Infermieristica E Ricerca*, 2011; 30: 95-9.
10. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMA*, 2006; 174: 1589-94.
11. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010; 1: CD006605. DOI: 10.1002/14651858.
12. Kalso E. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain*, 2004; 112: 372-80.
13. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014; 9: CD003115. DOI: 10.1002/14651858.
14. Papaleontoiu M, Henderson Jr. CR, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, et al. Outcomes Associated with Opioids Use in the Treatment of Chronic Non- Cancer Pain Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010; 58(7): 1353-69.
15. Real Decreto 1194/2011, de 19 de agosto, por el que se establece el procedimiento para que una sustancia sea considerada estupefaciente en el ámbito nacional (BOE núm. 202, de 23 de agosto de 2011).
16. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, de receta médica y órdenes de dispensación (BOE núm. 17, de 20 de enero de 2011).
17. 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 (BOE núm. 313, de 29 de diciembre de 2012).

18. Lista de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Lista amarilla. Anexo a los formularios A, B y C 50a edición, diciembre de 2011).
19. Ley 17/1967, de 8 de abril, de estupefacientes (BOE núm. 86, de 11 de abril de 1967).
20. Ley 4/2009, de 15 de junio, de control de precursores de drogas (BOE núm. 145, de 16 de junio de 2009).
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC. Index 2017.
22. Sánchez Domínguez F. Actualización sobre el tratamiento de Opioides en el Dolor Crónico no Oncológico (DCNO). Actualizaciones Aula de la farmacia. Ed: Sanidad y Ediciones SL, Barcelona. 2014. Pp. 9-15.
23. Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone- 3-glucuronide: a more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sciences*, 2001; 69: 409-20.
24. Riestra AC. Hidromorfona (Jurnista®). Dolor intenso. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de Clínica Universitaria de Navarra. Servicio de Farmacia. Centro de Información de Medicamentos. Clínica Universitaria. 2009. Pp. 1-11.
25. Schmidt-Hansen M, Bennett M, Arnold S, Bromham N, Hilgart J. Oxycodona para el dolor por cáncer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; 2: CD003870. DOI: 10.1002/14651858.
26. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi. Informe de Evaluación Oxycodona/Naloxona. Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. Informe de Evaluación N° 190/2012. 2012. Pp. 1-12.
27. Mercadante S. Managing breakthrough pain. *Current Pain and Headache Reports*, 2011; 15: 244-9.

28. Bañón Morón N, Plasencia Núñez M, Castellano Cabrera JL, Martínez del Castillo LP, Arranz Durán J. Nota informativa farmacoterapéutica. Opioides mayores en el dolor irruptivo ¿uso o abuso? *Infarma*, 2016; 7(4): 1-2.
29. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015; 9: CD011460. DOI: 10.1002/14651858.
30. Garrigues Gil V, Mas Mercader P, Mora Miguel F, Mínguez Pérez M. Guía práctica de actuación diagnóstico-terapéutica en estreñimiento crónico. Ed: Fundación Española del Aparato Digestivo (FEAD), Valencia. 2013. Pp. 1-41.
31. Agirrezabala JR, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, et al. Estreñimiento y laxantes. Actualización. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca (Infac)*, 2015; 23(10): 67-73.