



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL (TESEO)**

**Análisis del Uso de Opiáceos en Colombia desde  
Dos Perspectivas Complementarias**

Jairo Ricardo Moyano Acevedo

Tesis para optar el título de Doctorado en  
Farmacología

Director de Tesis: Dr. Albert Figueras

Doctorado en Farmacología

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i  
de Toxicologia

Barcelona, Septiembre de 2016

TESIS DOCTORAL

Análisis del Uso de Opiáceos en Colombia desde dos Perspectivas Complementarias

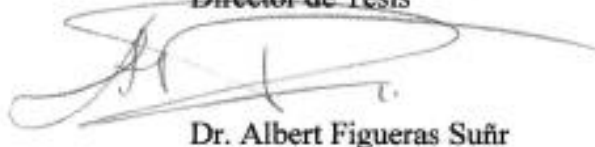
Doctorando



Jairo Ricardo Moyano Acevedo

Tesis para optar el título de Doctorado en Farmacología

Director de Tesis



Dr. Albert Figueras Sufir

**UAB**

Universitat Autònoma  
de Barcelona

Doctorado en Farmacología

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia



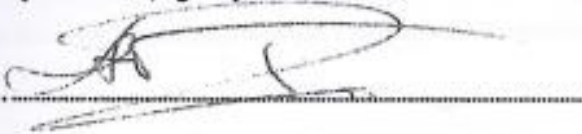
Albert Figueras i Suñé, professor titular del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona

**FACONSTAR**

Que aquesta memòria, titulada "Análisis del Uso de Opiáceos en Colombia desde dos Perspectivas Complementarias", correspon al treball realitzat sota la meua direcció per Jairo Ricardo Moyano A., per a la seva presentació com a Tesi Doctoral al Programa de Doctorat en Farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

I per tal que així consti, signo aquesta declaració a Barcelona el 26 de setembre de 2016

Signat



A la memoria de Diógenes y Débora.



## INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. Definición de dolor.....	13
1.2. Dolor agudo.....	13
1.2.1. <i>Neurobiología del dolor agudo</i> .....	14
1.2.2. <i>Desenlaces del dolor agudo no controlado</i> .....	14
1.3 El dolor crónico como enfermedad .....	15
1.5. Los analgésicos opioides en el manejo del paciente con dolor .....	19
1.5.1. <i>Opioides y efectos secundarios</i> .....	21
1.6. Algunos métodos para investigar el uso de los medicamentos .....	23
1.6.1 <i>Ventajas e inconvenientes de los estudios de utilización</i> .....	25
1.7. Los EUM de analgésicos opioides .....	27
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	29
2.1. HIPÓTESIS .....	31
2.2. OBJETIVOS .....	31
<i>Objetivo general</i> .....	31
<i>Objetivos secundarios</i> .....	31
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	32
3.1. Estudio 1: “The Medical Consumption of Opioids in Colombia, 1997–2007” .....	33
3.2. Estudio 2: “A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia” ....	34
4. RESULTADOS .....	35
4.1. Estudio 1: The Medical Consumption of Opioids in Colombia, 1997-2007.....	36
4.2. Estudio 2.: A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia .....	39
5. DISCUSIÓN .....	47
6. CONCLUSIONES .....	56
5. BIBLIOGRAFÍA.....	58
6. ANEXOS .....	68
ANEXO 1. GLOSARIO.....	69





## RESUMEN

La Organización Mundial de Salud manifestó que los opioides son insustituibles en el tratamiento del dolor severo y sugirió que la magnitud de su utilización en un país, podría reflejar lo adecuado del tratamiento. Aunque la utilización de opioides en Colombia ha aumentado, de acuerdo con la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, el promedio de utilización es más bajo que la media mundial (1,48 mg/per cápita vs 6,28 mg/per cápita en 2012), lo cual supondría un tratamiento insuficiente. El Ministerio de Salud generó algunas iniciativas para mejorar la situación, por ejemplo, se permitieron recetas para tratamientos más prolongados, se mejoró la disponibilidad en las farmacias y se incrementó la educación médica continuada. El esfuerzo por una mejor disponibilidad de medicamentos opioides, debe ir acompañado de la promoción del uso racional para evitar las consecuencias del desvío hacia el consumo no médico. Uno de los métodos para conocer cómo se utilizan los medicamentos, son los estudios de utilización de los opioides, ya que permiten la comparación entre los resultados obtenidos y las recomendaciones vigentes en la literatura. Dichos estudios son muy limitados a nivel institucional y nacional, por ello la presente investigación pretende contribuir al conocimiento de la utilización de opioides en nuestro medio, como un paso necesario para mejorar su prescripción.

**Métodos:** La presente memoria incluye dos estudios. En el estudio, “El consumo médico de opioides en Colombia entre 1997 y 2007” se buscó identificar qué opioides se utilizaron y sus variaciones en el tiempo. Para realizarlo, se analizaron datos sobre el consumo anual de opioides del Fondo Nacional de Estupefacientes, así como datos poblacionales y de mortalidad por cáncer procedentes del Departamento Nacional de Estadística (1997 a 2007). Se calculó el número de dosis diarias definidas (DDD) del medicamento.

En una segunda investigación, “Revisión de la prescripción de opioides en un Hospital Universitario en Colombia”, se evaluaron las condiciones diarias de utilización mediante el estudio de las recetas de pacientes hospitalizados durante un periodo de un mes a partir de las bases de datos de farmacia e historias clínicas; se buscó información de la utilización y poner de manifiesto factores a mejorar, como la detección de efectos cognitivos, particularmente con metadona.

**Resultados:** Al analizar la evolución del consumo de opioides en Colombia, se observó que el número de DDD/ por millón de habitantes se incrementó para morfina oral (9,6 en 1997 a 27,1 en 2007), y para metadona (desde 2003) y disminuyó para petidina sostenidamente. Por otra parte, en un estudio de 1.156 pacientes hospitalizados, el opioide más recetado fue tramadol (52,4%), preferiblemente por vía intravenosa.

**Discusión y conclusiones:** Una mayor disponibilidad y un marco legal menos restrictivo contribuyeron al incremento del uso de opioides entre 1997 y 2007 lo cual podría conducir a un mejor tratamiento de los pacientes; este incremento aunado a una menor utilización de petidina puede reflejar una mayor adherencia a las recomendaciones actuales. Sin embargo, los resultados del hospital universitario mostraron que el fármaco más utilizado fue el tramadol en dolor agudo y crónico, a pesar de su menor eficacia y mayor costo comparativamente con agonistas opioides puros, señalando la necesidad de mejor educación en farmacología de los analgésicos opioides.

**Palabras claves:** opioides, dolor, morfina, uso

## SUMMARY

The World Health Organization states that opioid analgesics are irreplaceable in severe pain treatment and suggests that the extent of its use in a country may reflect the adequacy of treatment. Although the use of opioids in Colombia has increased, according to the International Narcotics Control Board, the average utilization is lower than the world's average (1.48 mg / per capita vs. 6.28 mg/per capita in 2012), indicating an insufficient treatment. The Ministry of Health developed an improvement plan, which allowed recipes for longer treatments, improved opioids availability in pharmacies and continued medical education. A greater availability of opioid medications must be accompanied by a rational use to prevent diversion to non-medical consumption. One method to know how drugs are used, are national and institutional opioid review studies, as they allow a comparison between the results obtained and current recommendations in the literature. As these studies are very limited in Colombia this research aims to contribute to the knowledge of the use of opioids in our midst, as a necessary step to improve prescription.

**Methods:** This thesis includes two studies. The study, "The medical use of opioids in Colombia between 1997 and 2007" identifies which and how opioids were used over time. To do this, data on the annual consumption of opioid from the National Narcotics Fund, as well as population and cancer mortality data from the National Statistics Department (1997-2007) were analyzed. The number of defined daily doses (DDD) of the drug was calculated.

In a second study, "Review of prescription opioids in a University Hospital in Colombia" drug administration was evaluated through pharmacy databases and medical records of hospitalized patients over a one-month period; usage information and improvement opportunities were highlighted and cognitive effects from methadone were detected.

**Results:** When analyzing the evolution of consumption of opioids in Colombia, it was observed that the number of DDD / per million inhabitants increased to oral morphine (9.6 in 1997 to 27.1 in 2007), and methadone (since 2003) and for pethidine decreased steadily. Moreover, in a study of 1,156 hospitalized patients, the most prescribed opioid was tramadol (52.4%), preferably intravenously.

**Discussion and conclusions:** Greater availability and a less restrictive legal framework contributed to the increased use of opioids between 1997 and 2007, which could lead to better treatment of patients. This increase coupled with less use of pethidine reflects a greater adherence to current recommendations. However, the results of the university hospital showed that the most commonly used drug was tramadol in acute and chronic pain, despite its lower efficiency and higher cost compared with pure opioid agonists, pointing to the need for better education in pharmacology of opioid analgesics

**Key words:** Opioids, pain, morphine, use

## 1. INTRODUCCIÓN

El punto de partida de esta investigación es la utilización de los analgésicos opioides en el tratamiento del dolor y de la consideración de que un tratamiento efectivo del dolor es un imperativo moral. La necesidad de esta investigación se genera porque a pesar de grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y el desarrollo de numerosas opciones terapéuticas, la búsqueda de alivio para el dolor en sus diferentes modalidades es uno de los principales motivos de consulta a los profesionales de la salud. De hecho, el dolor tratado insuficientemente es un problema de alcance mundial. Debido a la gran cantidad de personas que lo sufren y las consecuencias devastadoras sobre la calidad de vida de quien lo padece (1,2) se considera un problema de salud pública en la mayoría de los países. La mayor parte de los pacientes oncológicos, hasta un 80% (3), padecieron dolor severo o insoportable aun en los días finales de la vida. También La prevalencia de dolor crónico es creciente (aproximadamente 100 millones solamente en USA) siendo muchas veces desatendida, y por ser una condición no fatal deteriora en forma extrema la calidad de vida, la capacidad laboral y conduce a depresión entre otras comorbilidades (4,5).

El dolor agudo también es insuficientemente tratado, 75% experimenta dolor severo inmediatamente después de cirugía (6), y son muchos los pacientes que empeoran su pronóstico o retardan su recuperación como consecuencia de estos tratamientos. Para superar esta situación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) formuló una estrategia global denominada “Escalera Analgésica”, originalmente destinada a pacientes oncológicos, la cual se inicia con el uso secuencial de analgésicos no opioides (como los antiinflamatorios no esteroideos), en caso de no respuesta se continua con opioides de baja potencia (por ejemplo codeína) y, finalmente, opioides potentes (como morfina, metadona o hidromorfona), siempre de acuerdo con la intensidad del dolor, prefiriendo la vía oral, y con un esquema a dosis fijas (7,8). La Escalera Analgésica continúa siendo utilizada ampliamente, evolucionando su aplicación para facilitarle al médico optimizar el tratamiento del paciente, especialmente el oncológico.

El tratamiento del dolor en sus diferentes manifestaciones continúa siendo deficiente generando consecuencias adversas para el individuo y la sociedad. Esta situación ocurre a pesar del conocimiento amplio generado en los mecanismos básicos que dan origen al dolor y el conocimiento de fármacos y técnicas eficaces para su control. Aun con estos

recursos, un número importante de pacientes lo experimentan diariamente durante periodos considerables de sus vidas.

### **1.1. Definición de dolor**

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain) definió el dolor como una ‘experiencia sensorial y emocional asociada al daño tisular actual o potencial, o descrito en términos de dicho daño’ (9). La definición involucra múltiples dimensiones del individuo, también que el estímulo debe ser ‘dañino’ y configura una experiencia sensorial, emocional, subjetiva; es un proceso en el que el individuo aprende el concepto a partir de sus experiencias tempranas, y que al ser un ‘daño tisular actual o potencial’ es además un estado psicológico.

La clasificación del dolor permite ubicarlo de acuerdo a su duración como agudo o crónico, y nociceptivo o neuropático de acuerdo a la estructura que lo origina. Se habla de dolor nociceptivo cuando se origina en estructuras somáticas o viscerales y neuropático aquel producto de lesiones o disfunciones del sistema nervioso.

### **1.2. Dolor agudo**

Es la respuesta fisiológica normal a una enfermedad o un traumatismo, y cumple una función de protección, es predecible porque la intensidad del estímulo se correlaciona con la magnitud de la respuesta y es auto limitado porque usualmente mejora con la cicatrización y el reposo. Los mecanismos directos incluyen la incisión quirúrgica, distensión visceral, tracciones de mesos, espasmos musculares y lesiones nerviosas. Generalmente se encuentra una causa, siendo su mecanismo usualmente nociceptivo, no neuropático, por lo cual se espera una adecuada respuesta a los analgésicos.

### **1.2.1. Neurobiología del dolor agudo**

Los estímulos nocivos térmicos, químicos o de presión son detectados por terminales de fibras nerviosas no mielinizadas (fibras C) con velocidad de conducción lenta y transmitidos a las láminas I y II de Rexed de las astas posteriores de la medula espinal, luego de esta sinapsis con la segunda neurona, atraviesan la línea media y ascienden por el haz espino-talámico lateral y espino-reticular a centros corticales y núcleos superiores. A partir de este punto se origina un sistema inhibitorio descendente que modula la respuesta dolorosa mediante la activación de interneuronas inhibitorias en la asta dorsal de la medula, activadas por señales originadas en la sustancia gris peri-acueductal. Ejemplo de dolor agudo, es el dolor después de una cirugía.

### **1.2.2. Desenlaces del dolor agudo no controlado**

El dolor post-quirúrgico y post traumático inadecuadamente tratado resulta en una alteración de la mecánica respiratoria caracterizada por disminución de la ventilación alveolar y la capacidad vital que generan neumonías e insuficiencia respiratoria. Al generar inmovilidad prolongada por espasmo muscular, favorece la estasis venosa, la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar. En el sistema cardiovascular, la respuesta adrenérgica genera vasoconstricción del lecho esplácnico, taquicardia, hipertensión, aumento del gasto cardíaco y aumento del consumo de oxígeno que predisponen al infarto de miocardio. El dolor se ha asociado con náusea, íleo y retención urinaria. El insomnio post-trauma secundario al dolor es una queja frecuente. La morbilidad psicológica relacionada con el dolor ha llevado a que algunos pacientes eviten posteriores tratamientos quirúrgicos. Teniendo en cuenta las consecuencias desastrosas del dolor agudo no controlado, su tratamiento contemporáneo está basado en una aproximación multimodal, que consiste esencialmente en la combinación de fármacos y técnicas con diferentes mecanismos de acción que actúen sinérgica o aditivamente para disminuir o evitar sus consecuencias (10).

Tabla 1 *Comparación del dolor agudo y crónico*

Agudo	Crónico
Daño tisular identificable	Daño tisular no siempre identificable: múltiples causas
Evento inicial súbito	Inicio gradual, insidioso
Corta duración	Persiste después de 3-6 meses
Resuelve con la eliminación del estímulo	Síntoma o diagnóstico
Propende la recuperación del individuo	No es un proceso adaptativo
Tratamientos eficaces disponibles	Refractario al tratamiento
Genera ansiedad	Genera depresión

### **1.3 El dolor crónico como enfermedad**

El dolor crónico se define como aquel que persiste más allá del tiempo normal para sanar el daño tisular que lo desencadenó, que para la mayoría de las situaciones clínicas corresponde aproximadamente a 12 semanas (11). En muchas oportunidades no se encuentra una causa. Sin embargo, ante la heterogeneidad etiológica, existe una considerable variación en características relevantes como la localización, intensidad, el tiempo de presentación, naturaleza, componente psicológico, que dificultan su clasificación taxonómica. Ejemplos de dolor crónico son la lumbalgia por canal lumbar estrecho y la cefalea tipo migraña.

#### **1.3.1 Aspectos neurobiológicos del dolor crónico**

La experiencia del dolor persistente conduce a cambios neuroplásticos duraderos. En presencia de mecanismos mal-adaptativos el dolor puede cronificarse, perdiéndose la relación entre el estímulo aplicado y la respuesta dolorosa, llevando a estados de dolor patológico, en los cuales puede no identificarse un factor desencadenante. En el sistema somato-sensorial periférico los nociceptores pueden sensibilizarse tornándose hiperexcitables facilitando la transmisión del impulso; las neuronas de la medula espinal también pueden facilitar la transmisión nociceptiva. Los estudios de neuro imágenes han sugerido la



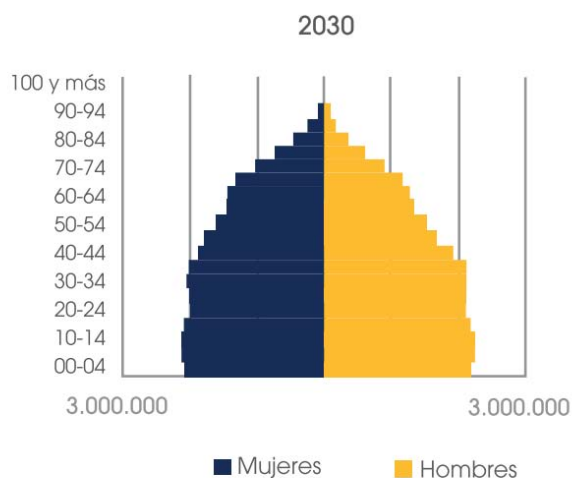
presencia de un circuito integrado que responde a la estimulación dolorosa conocido como ‘pain matrix’ que se refiere a las regiones corticales y subcorticales integradas en la transmisión e interpretación del dolor, (áreas somato-sensoriales, corteza prefrontal, cíngulo anterior y posterior, amígdala y tálamo); esta matriz también puede mal adaptarse conduciendo a dolor persistente que no tiene un papel biológico protector (12).

### 1.3.2 *Comorbilidades y consecuencias del dolor crónico*

El dolor crónico induce cambios físicos y psicológicos, de gran impacto en la calidad de vida, como un mayor riesgo de depresión, ansiedad, discapacidad, insomnio, depresión del sistema inmune, pérdida del apetito y deterioro de la nutrición, polifarmacia, pérdida de la autonomía, uso repetitivo y poco eficiente del sistema de salud, aislamiento social y familiar, frustración, poco desempeño laboral, (1–3,13). Las prevalencias para dolor y depresión en la población general, oscilan entre el 2 al 46% y el 4 a 18%, respectivamente (6,7). Se estima que del 13 al 85% de las personas sufren concomitantemente dolor y depresión. En un estudio de Inglaterra se documentó 3.2 veces más probabilidad de enfermedad mental en la población con dolor crónico que aquella sin dolor; y en Estados Unidos de 2.8 y 2 veces más riesgo para enfermedad mental y otras condiciones médicas, respectivamente (14).

Se ha reportado una prevalencia de hasta el doble para el riesgo de suicidio (2,4,15). Entre los factores de riesgo identificados se encuentran la duración, intensidad, más de una región corporal dolorosa, insomnio, catastrofización (16). Se ha sugerido que para el dolor crónico severo el riesgo de mortalidad por cualquier causa está aumentado, de manera independiente a los factores sociodemográficos. Asociado a enfermedad coronaria y respiratoria se ha reportado un riesgo hasta del doble de morir a los 10 años tras el evento (3).

Grafica 1. Envejecimiento de la población colombiana año 2030



Tomado de Fedesarrollo y Fundación Saldarriaga Concha. (2015). Misión Colombia Envejece: cifras, retos y recomendaciones. Editorial Fundación Saldarriaga Concha. Bogotá, D.C. Colombia. 706p.

Las causas reconocidas de dolor crónico van en aumento. Entre ellas la diabetes (puede cursar con dolor neuropático) y otras enfermedades metabólicas; la neuralgia post-herpética y otras enfermedades infecciosas, las secuelas por trauma, (accidentes automovilísticos, laborales), las enfermedades musculo esqueléticas asociadas al envejecimiento poblacional, la prevalencia de dolor crece linealmente con el aumento en la edad, y especialmente para el género femenino y finalmente el dolor crónico postoperatorio, cada vez más reconocido.

### 1.3.3. *Los costos del dolor crónico*

El dolor crónico es una de las principales causas de incapacidad, ausentismo laboral y disminución en la productividad (17). Afecta 126 millones de americanos, representando montos de más de 600 billones de dólares por repercusiones socioeconómicas, incluyendo gastos médicos directos (18,19). Estas cifras para el año 2008, superaron estimaciones para el peso económico del cáncer, diabetes y la enfermedad coronaria en la misma población. En un estudio, derivado de los datos de la encuesta mundial de salud mental, la prevalencia de diferentes condiciones de dolor crónico estandarizadas por edad fue de

37.3% en países desarrollados y de 41.1% en países en desarrollo, siendo el dolor lumbar y cefalea las causas predominantes (20)

Según la Organización Mundial de la Salud, las condiciones asociadas al dolor fueron al menos la mitad de las 10 principales condiciones responsables por la mayoría de años vividos con discapacidad (YLD) a nivel mundial. Tan solo el dolor lumbar crónico representó 83 millones de años de vida ajustados por discapacidad (DALYS) y fue el mayor contribuyente para los YLD con un 10.7%. De hecho, los costos indirectos asociados a esta son en mayor proporción atribuidos a la disminución de la productividad laboral. En general se estima que en promedio las personas con dolor crónico de moderado a severo pierden en promedio una semana de trabajo cada 6 meses, y el 22% al menos 10 días de trabajo (21).

#### **1.4. Dolor crónico oncológico**

Para los pacientes que son diagnosticados cada año con cáncer, el dolor que puedan experimentar es una de sus mayores preocupaciones. Además de la propia enfermedad, los pacientes pueden experimentar dolor secundario a procedimientos quirúrgicos, radioterapia, quimioterapia, tratamientos hormonales. Según diferentes fuentes, el dolor se presenta aproximadamente entre el 45 a 90% de los pacientes con cáncer, principalmente en estadios avanzados. Una revisión sistemática entre 1966 y el 2007 reportó una prevalencia del dolor del 64% en pacientes con cáncer metastásico, avanzado o enfermedad terminal. Una prevalencia del 59% en pacientes bajo tratamiento oncológico y del 33% en pacientes curados del cáncer. Además, un tercio de todos los pacientes en estas publicaciones reportaron un dolor de intensidad moderada a severa. Otras fuentes reportan prevalencias incluso más altas, dependiendo del tipo de tumor y otras características como la invasión, procedimientos, tratamientos y síndromes para neoplásicos.

Las consecuencias del dolor no aliviado pueden incluir un deterioro funcional significativo, aislamiento social, la cesación de tratamientos curativos o paliativos y sufrimiento familiar. Entre varias posibles causas para un tratamiento inadecuado, se destaca el temor exagerado de los profesionales de la salud al uso de analgésicos opioides especialmente en los países en desarrollo.

**Grafica 2.** Magnitud del problema del dolor por cáncer.



Tomado de Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 [Internet]

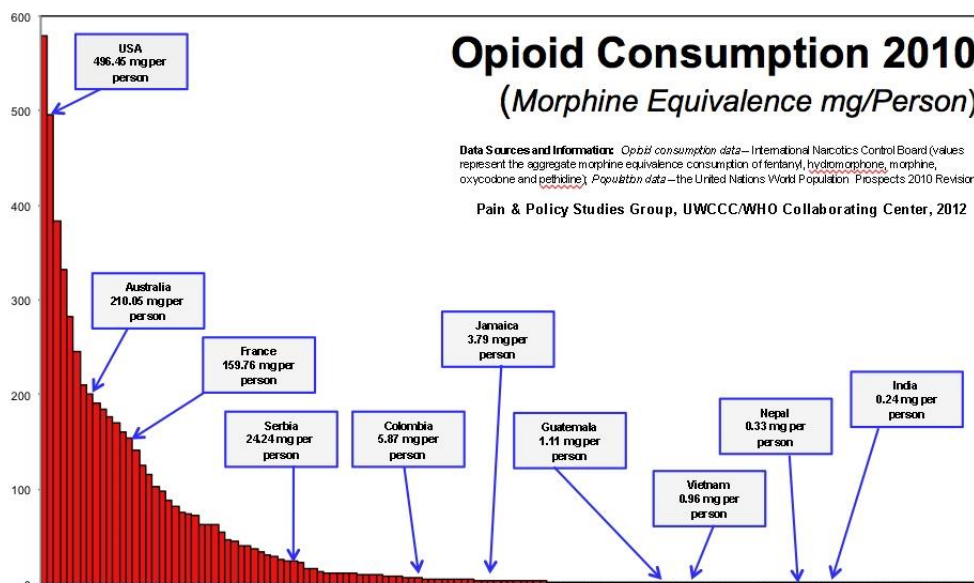
### **1.5. Los analgésicos opioides en el manejo del paciente con dolor**

Los analgésicos opioides son esenciales en el tratamiento del dolor severo o insoportable. Sin embargo, uno de sus principales inconvenientes es su potencial adictivo, motivo por el cual su uso estuvo muy limitado durante décadas. No obstante, esta tendencia se invirtió al adoptar la Escalera Analgésica, con la aparición de nuevos derivados y nuevas formas de administración controlada (9). A pesar de ello, aun hoy, muchas personas sufren por su utilización incorrecta (18). Se han reconocido varias barreras que impiden una mayor utilización de opioides; por ejemplo, una cantidad limitada de medicamentos en la farmacia, el costo directo del medicamento, el temor desmedido a los efectos secundarios por los profesionales de la salud y los pacientes, y una legislación restrictiva (15,18).

El impacto positivo de la utilización de los opioides ha llevado a considerar la magnitud de su uso como un indicador del control adecuado del dolor en una población. Así, por ejemplo, si se tiene en cuenta que el consumo mundial de opioides (expresado

en “equivalentes de morfina”) fue de 6,28 mg/per cápita en el año 2012, es posible postular que, en Colombia, con un consumo de 1,48 mg/per cápita ese mismo año (22), existía un tratamiento inadecuado del dolor a nivel nacional.

**Grafica 3.** Desigualdad en el consumo mundial de opioides.



Tomado de Opioid Consumption, a global indicator for Palliative Care? | painpolicy [Internet]. Pain Policy and Palliative Care. 2012 [citado 2016 Sep 18]. Available from: <https://painpolicy.wordpress.com/2012/04/11/opioid-consumption-a-global-indicator-for-palliative-care/>

Contrastando con los tratamientos insuficientes, está la necesidad creciente de alivio del dolor en la población. Así, siguiendo con la población colombiana, se estima que la expectativa de vida en este país será de 79 años hacia 2040; esto supondrá un aumento de las enfermedades musculoesqueléticas (como osteoartritis, artritis reumatoide, dolor lumbar crónico, gota, osteoporosis, dolor post-traumático, etc.), cuyo común denominador es la presencia de dolor y la posibilidad de requerir analgésicos opioides en alguna de sus fases evolutivas. Otra patología que requiere analgesia opioides es el cáncer que también aumentará al incrementar la esperanza de vida. Como punto de referencia, en el año 2008, la incidencia de cáncer en Colombia fue de 150 casos/100.000 habitantes, y produjo 34.000 muertes, una cifra mayor que en los años anteriores (23). Finalmente, los analgésicos opioides también se recomiendan en el tratamiento del dolor agudo post-operatorio,

siendo una situación que afecta a 234 millones de pacientes cada año (13); únicamente en el hospital Universitario de Bogotá, donde se llevaron a cabo las investigaciones que se describen en esta memoria, se llevan a cabo más de 15.000 intervenciones quirúrgicas anuales (datos no publicados).

Debido a las consideraciones anteriores, los opioides se recomiendan en la mayoría de las guías clínicas de tratamiento del dolor agudo, oncológico y en dolor crónico basadas en pruebas (19,24–26). Desafortunadamente, la falta de adherencia a unas prácticas adecuadas, el desvío y el abuso de estos medicamentos origina un problema creciente de salud pública (sobre todo debido a adicción, sobredosis y muerte) (27–29); este problema es especialmente preocupante porque un porcentaje elevado de esta morbilidad y mortalidad se asocia a un incremento en el uso médico de metadona para tratar el dolor (25,30). Precisamente debido al incremento de reacciones adversas como la dependencia psicológica y física, así como algunos trastornos neuropsicológicos (cognitivos) asociados al uso de opioides, la Food and Drug Administration (FDA) norteamericana creó un programa denominado “Opioid Drugs and Risk Evaluation and Mitigation Strategies” (31) que esencialmente busca que los médicos puedan prevenir y disminuir la toxicidad de los opioides, los resultados de este programa aún están pendientes de evaluación.

### **1.5.1. Opioides y efectos secundarios**

El prototipo de analgésico opioide es la morfina. Este fármaco es un opioide natural, es decir se puede obtener directamente de la planta del opio. La morfina ejerce su efecto farmacológico a través de la unión con proteínas especializadas ubicadas en las neuronas conocidas como receptores opioides.

Los receptores opioides pertenecen a la familia de receptores trans-membrana acoplados a la proteína G (GPCR), habiéndose clonado 4 receptores que son  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  y nociceptina/orfanina FQ.

El efecto final mediante el cual los analgésicos opioides producen analgesia es la disminución en la liberación de neurotransmisores que facilitan la propagación del estímulo doloroso. Por su actividad frente al receptor los fármacos que producen una activación completa de los receptores opioides se denominan agonistas puros. En el otro extremo se encuentran los fármacos que igualmente se fijan al receptor opioide, pero bloquean su

actividad y se conocen como antagonistas, por ejemplo, la naloxona. Otros ejemplos de agonistas puros son la hidromorfona y el fentanilo.

Se ubican ampliamente en el sistema nervioso central, periférico especialmente en áreas relacionadas con la modulación del dolor.

Tanto los fármacos como los péptidos opioides endógenos deben ser reconocidos y acoplarse a estos receptores para desencadenar una respuesta farmacológica.

La utilización de analgésicos opioides está asociada a una gran diversidad de potenciales efectos secundarios dependiendo del fármaco, la dosis, el tiempo de exposición, la ruta de administración, el paciente y sus comorbilidades y algunos factores genéticamente mediados insuficientemente caracterizados (32). A corto plazo más frecuentemente se encuentran estreñimiento, náusea y vómito, sedación, mareo, boca seca, prurito, retención urinaria, hiperalgesia y depresión respiratoria. A largo plazo se pueden desarrollar, dependencia física y psicológica, estreñimiento, deterioro cognitivo, depresión, deterioro de las diferentes formas de inmunidad, osteoporosis, hipogonadismo por supresión de la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (33), incremento en el riesgo de infarto de miocardio (34), muerte súbita con el uso concomitante de benzodiazepinas (17). Una de las reacciones adversas que ha llamado la atención en los últimos años involucra la cognición. “Cognición” se refiere a la propiedad mental de “conocer” que abarca los procesos de percibir, atender, memorizar, juzgar y razonar; en otras palabras, las funciones cognitivas permiten pensar y actuar. Los analgésicos opioides pueden afectar estos procesos (35,36), por lo que resulta necesario cuantificar, caracterizar y, si es el caso, reconocer este efecto secundario y, así, tratar de preservar estas funciones neurosicológicas. Se asume que el uso crónico de opioides genera déficits cognitivos (memoria, atención, funciones ejecutivas), pero los hallazgos de distintos estudios no son consistentes debido a la gran heterogeneidad de las investigaciones, incluyendo diferencias en las poblaciones incluidas, las variables de medida y el desenlace, así que lejos de ser un tema definido todavía es necesaria más investigación (37,38). Una búsqueda bibliográfica sobre este tema, permitió encontrar cinco ensayos clínicos aleatorios controlados sobre el rol de los opioides en el deterioro cognitivo publicados hasta el año 2014. A continuación, se resumen las principales conclusiones de estos estudios.

En el primero de esos estudios (39), los autores concluyen que la titulación cuidadosa de opioides de liberación inmediata no causó déficit cognitivo y postulan que la depresión,

el bajo nivel educativo y los opioides de liberación controlada, pueden ser más importantes para el deterioro cognitivo. En otro estudio (40) se concluye que fue posible obtener control del dolor con morfina de liberación controlada, inclusive con mejoría de los síntomas depresivos y del estado cognitivo. La tercera investigación (41), 40 pacientes tratados por dolor neuropático con fentanilo trans-dérmico obtuvieron alivio del dolor y aumento de la actividad funcional sin cambios en los test cognitivos. En el cuarto estudio (42), los pacientes recibieron morfina de liberación controlada y de liberación inmediata para rescate. Se obtuvo alivio del dolor, pero se observó deterioro de la memoria anterógrada y retrograda verbal con la utilización de morfina de liberación inmediata. Se observó también deterioro en test cognitivos complejos. En el quinto estudio (43), 76 pacientes recibieron tratamiento de dolor neuropático con opioide (morfina o metadona), antidepresivos tricíclicos o placebo, resultando en alivio del dolor con opioides y antidepresivos tricíclicos sin efecto en los aspectos cognitivos.

Así pues, la mejor manera de aprovechar los beneficios de los analgésicos opioides para el alivio del dolor agudo o crónico y, al mismo tiempo, minimizar las reacciones adversas derivadas de su uso, es precisamente prescribir estos fármacos cuando estén indicados, y hacerlo siguiendo las recomendaciones clínicas que sugieren identificar el tipo de dolor como sensible a los opioides, un tamizaje previo para evaluar el potencial de abuso, reevaluar constantemente los resultados analgésicos y reacciones adversas, utilizar la mínima dosis efectiva por el periodo más corto de tiempo, optimizar el uso de analgésicos no opioides e implementar terapias no farmacológicas (20).

## **1.6. Algunos métodos para investigar el uso de los medicamentos**

Como se puede concluir a partir de la información previamente mencionada, la situación esperable es de un aumento en la prescripción de analgésicos opioides, por el incremento en el número de pacientes que padecen las condiciones que generan su utilización, (dolor agudo, crónico y oncológico). Paralelamente, las campañas mundiales promoviendo el control del dolor como un derecho humano conducen a que las instituciones hospitalarias y sistemas de salud nacionales, generen protocolos y pautas de analgesia, basadas en los analgésicos opioides, para incentivar el control del dolor entre los médicos prescriptores y otros profesionales de la salud. También como consecuencia de los anteriores hechos,



los pacientes han abandonado una actitud pasiva, resignada frente al dolor y exigen resultados analgésicos satisfactorios, que se traduce parcialmente en una mayor utilización. En resumen, es necesario abordar el estudio de utilización de medicamentos, en diferentes niveles, en forma sistemática con las mejores herramientas disponibles y promover su uso adecuado.

Los medicamentos no siempre se utilizan cómo se debería, (p.ej. demasiados medicamentos intravenosos, falta de adherencia a protocolos etc.) a pesar de que los médicos expliquen cómo tomarlos al prescribirlos, y que los medicamentos contengan un prospecto o que existan guías clínicas. La detección del uso inadecuado permite, estimar la magnitud del problema y generar medidas para cambiar prácticas inadecuadas y trazar planes de mejora. Por ello, es importante conocer cómo se están usando los medicamentos en la práctica diaria en el entorno propio.

Uno de los métodos de investigación son los estudios de utilización de medicamentos (EUM), definidos por la OMS como “aquellos que se ocupan de la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes” (16). Este método de investigación puede tener enfoques y diseños distintos, en función de su objetivo y las variables a analizar. Así, es posible hablar de EUM cuantitativos, cualitativos o mixtos (una combinación de ambos). Así, pues, de acuerdo con la variable principal, se tienen estudios de indicación-prescripción, de prescripción-indicación, de oferta de medicamentos, de consumo, estudios de intervención, de consecuencias prácticas de la utilización (44–47).

Por la naturaleza de las fuentes de información utilizadas, las investigaciones aquí recopiladas centraron su interés en las consecuencias médicas y algunas características sociales resultantes. En la investigación hospitalaria, se consideró esencial verificar el tipo de medicamentos, las indicaciones, la severidad del dolor, el prescriptor. En la investigación nacional, el interés principal fue observar el tipo de medicamento y su comportamiento a lo largo del tiempo, y si estos medicamentos más utilizados fueron suficientes para las necesidades y se encuentran dentro de las recomendaciones vigentes en las guías actualizadas de manejo basadas en la evidencia. En relación a las consecuencias sociales, estas investigaciones pretendieron indagar si desde el punto de vista de disponibilidad de medicamentos opioides, la población colombiana tiene acceso a un tratamiento adecuado

gracias a la cantidad y calidad. Los aspectos de comercialización y distribución no se tomaron en consideración para estas investigaciones, porque el acceso a la morfina, hidromorfona y metadona no tienen restricción económica al formar parte del formulario de medicamentos del plan obligatorio de salud son proporcionados sin costo por el estado.

La tabla 2 resume las características de los principales tipos de EUM, la información que ponen de manifiesto, su utilidad y el tipo de datos de los que parten.

Tabla 2. Resumen de algunas características de los estudios de utilización de medicamentos

Tipo de estudio	Propósito	Contribución	Requisitos
Consumo	Tipo y cantidad de medicamento	Calidad de los medicamentos utilizados	Base de datos actualizada
Prescripción - indicación	Indicaciones para prescripción	Adherencia a guías de manejo	Base de datos actualizadas
Indicación - prescripción	Fármacos para indicaciones	Adherencia a guías de manejo	Base de datos actualizadas
Pauta terapéutica	Características de la utilización	Eficiencia de los tratamientos	Registros completos adecuadamente llevados
Factores que condicionan los hábitos de utilización	Características de los prescriptores, pacientes, dispensación	Individualización del tratamiento	Registros completos, disponibilidad de tiempo para capturar la información
Consecuencias prácticas de la utilización	Resultados benéficos y adversos	Relación entre los aspectos clínicos y administrativos.	Registros completos, disponibilidad de tiempo para capturar la información.
Intervención	Resultados de intervenciones administrativas o educativas relacionadas con un programa específico	Retroalimentación sobre procesos tendientes a mejorar la prescripción y utilización	Disponibilidad de tiempo para capturar la información

### 1.6.1 *Ventajas e inconvenientes de los estudios de utilización*

Los EUM permiten investigar y seguir la evolución del uso de un medicamento en la práctica clínica habitual (por ejemplo, los opioides), tanto institucionalmente, localmente o a nivel nacional.

Cuando se analizan cuantitativamente los datos de consumo a escala nacional se parte de la información disponible en bases de datos de consumo, habitualmente disponibles en instituciones como el Fondo Nacional De Estupefacientes del ministerio de Salud Nacio-

nal. Esta oficina recibe reportes mensuales de los opioides utilizados en cada departamento del país y es la fuente más reconocida para obtener información sobre opioides a nivel nacional.

Otra aproximación es específica y trata de identificar al usuario concreto. Se consigue al buscar las recetas del medicamento de interés a partir de bases de datos de Farmacia para conocer a quién se ha prescrito, complementada con el análisis de historias clínicas correspondientes, dentro de un periodo de tiempo determinado; a partir de esta información, es posible evaluar las condiciones de su utilización, prescripción, uso concomitante con otros fármacos, comparar tendencias a lo largo del tiempo, reconocer los prescriptores, conocer los diagnósticos de los pacientes que han originado la prescripción o dispensación. Un método práctico es filtrar la búsqueda a partir del código hospitalario de cada medicamento opioide, por ejemplo, morfina, ubicar todas las recetas de morfina durante un periodo  $x$  de tiempo y a partir de esa primera búsqueda ubicar las historias clínicas de cada paciente, con las características clínicas y asociadas a la prescripción.

Los EUM son estudios observacionales de diseño metodológico relativamente sencillo y económico. Sin embargo, precisamente por la sencillez metodológica, tienen determinadas limitaciones importantes de reconocer para evitar conclusiones sesgadas.

Entre las limitaciones, se debe considerar la precisión de la información recolectada; por ejemplo, no todos los medicamentos vendidos o dispensados son realmente consumidos (posible sobrestimación del consumo real cuando se utilizan datos de prescripciones o de envases comprados por un hospital o un sistema de salud). Por otro lado, la fiabilidad de la información depende de la rigurosidad con la que se registran los consumos en un hospital, que puede no ser estricta.

Finalmente, no hay que olvidar la representatividad de la muestra. Hay que conocer hasta qué punto la muestra tomada a nivel institucional, es representativa de la población. Parte de la representatividad de la muestra está dada porque el hospital en donde se realizó la investigación forma parte de la red nacional de instituciones prestadoras de servicios de salud, con las mismas condiciones de acceso que ofrecen el resto de hospitales nacionales y por lo tanto, con pacientes con patologías similares.

En general, puesto que se trata de estudios observacionales, los resultados de los EUM sólo son aplicables a la población observada y, por tanto, no son extrapolables, sino indicativos.

### **1.7. Los EUM de analgésicos opioides**

Se han publicado EUM que analizan y describen el consumo de medicamentos opioides en distintos escenarios clínicos y países (48–50), pero la inmensa mayoría de ellos se han realizado en poblaciones anglosajonas y muy pocos en poblaciones latinoamericanas, particularmente en Colombia. Algunos de estos estudios han permitido observar un aumento casi ininterrumpido en la utilización para pacientes de Cuidados Paliativos, y en la última década, en pacientes de dolor crónico no oncológico (51–53). Sin embargo, esos estudios a nivel nacional, han revelado que el incremento se ha producido esencialmente en países de Norteamérica y algunos de Europa, y solo mínimamente en América Latina (54) y otras regiones en desarrollo, evidenciando la necesidad de mayor educación en estos últimos. Es necesario resaltar que en Estados Unidos se ha incrementado 10 veces el uso de opioides a partir de 1990, con un aumento paralelo de las muertes accidentales por sobredosis de medicamentos (21,52,55).

Algunos resultados obtenidos a través de los EUM, han verificado la alta prevalencia de tratamientos inadecuados por la “opiofobia” en alguna de sus manifestaciones (47) y consecuentemente se planearon campañas educativas para desmitificar el uso de estos medicamentos. Otros estudios a nivel hospitalario han permitido identificar que opioides se utilizan más frecuentemente y sus pautas de dosificación, las características demográficas de los usuarios, sus diagnósticos y comorbilidades (56). Aspectos importantes de la utilización pueden ser detectados por medio de estudios a nivel hospitalario; por ejemplo, en un estudio se encontró que los incrementos en el uso fueron a expensas de las prescripciones más antiguas y no de nuevos usuarios. También se encontró que las prescripciones fueron mucho más frecuentes en pacientes más jóvenes que en pacientes añosos (57). Solamente como ejemplo, estas características diferenciales en la prescripción tan importantes para saber cómo se utiliza en la práctica diaria un medicamento, pueden revelarse a través de un estudio de utilización. Un interés creciente contemporáneo es ver los factores asociados a la llamada “epidemia opioide” y también en este aspecto los estudios de

utilización han sido especialmente valiosos como herramienta de investigación. Recientemente se encontró que hasta un 25% los pacientes que nunca habían recibido opioides y recibían una receta al salir del hospital tenían más riesgo de recibir opioides crónicamente un año después de haber egresado del hospital (58).

Así, teniendo en cuenta la variabilidad en la respuesta farmacológica, pero también los múltiples factores sociológicos o culturales, resulta de interés conocer qué sucede en Colombia en relación con el uso de opiáceos.

## 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En Colombia no hay publicaciones actualizadas sobre la magnitud de la población afectada por patologías asociadas al dolor. Con una estimación conservadora, usando una prevalencia baja (15%) en comparación a la descrita mundialmente (40%), hoy en día tendríamos al menos 7.2 millones de colombianos con dolor crónico, que para el año 2050 incrementaría al menos a los 9 millones de acuerdo a las tendencias demográficas.

Una opinión común entre profesionales de la salud y entre el público nacional, es que el dolor crónico es inadecuadamente tratado en este país. Se han mencionado como posibles factores contribuyentes la baja prioridad adjudicada por el sistema de salud al tratamiento del dolor, la limitada disponibilidad de medicamentos opioides y el temor a los efectos secundarios de los opioides incluyendo los efectos cognitivos.

Las estadísticas de La Organización Mundial (OMS) de la salud muestran repetidamente que la utilización de opioides en Colombia está por debajo del promedio mundial y regional, reflejando una disponibilidad limitada de medicamentos y probablemente un pobre alivio del dolor en la población (59). Esta realidad involucra varias partes interesadas: profesionales de la Salud, administradores del Sistema de Salud y pacientes con sus familias. Los resultados de esta tesis serán un argumento valioso tanto a nivel institucional como a nivel nacional para que las partes interesadas revisen el acceso y utilización de los medicamentos opioides y eventualmente puedan mejorar su uso y evitar el sufrimiento innecesario.

Una contribución a la resolución de la situación es la realización de estudios que den cuenta de la situación del dolor crónico, su tratamiento y sus efectos secundarios.

La metodología de los estudios de utilización de medicamentos empleada en esta investigación, servirá de ejemplo a diversos grupos de investigación en el país, que en su mayoría no la conocen, pero podría serles de utilidad. La revisión de las bases de datos Pubmed y Embase muestra información muy limitada sobre la utilización de analgésicos opioides en general y metadona en particular en Latinoamérica y en Colombia. Debido al número de interrogantes con relación al uso de opioides, se desarrolló una investigación que buscó inicialmente describir las tendencias nacionales de utilización, luego se estudió el uso rutinario en la práctica hospitalaria.

## **2.1. HIPÓTESIS**

Para un análisis completo de la utilización de opioides en un país, es necesario complementar los datos globales nacionales con los datos particulares recolectados a nivel de los pacientes.

## **2.2. OBJETIVOS**

La presente memoria describe dos estudios complementarios realizados en relación con la utilización de los analgésicos opioides en Colombia y en un hospital Universitario que se han llevado a cabo para alcanzar los objetivos descritos a continuación.

### ***Objetivo general***

Describir las tendencias en la utilización de opioides a nivel nacional y su utilización en un hospital universitario.

### ***Objetivos secundarios***

- Describir las tendencias en la utilización de analgésicos opioides a lo largo de una década en Colombia.
- Describir las variables demográficas asociadas a la utilización de analgésicos opioides.
- Describir las variables clínicas relacionadas con la utilización de analgésicos opioides (morfina, hidromorfona, petidina, fentanilo, metadona y tramadol) en pacientes hospitalizados en un hospital universitario local.
- Describir aspectos generales del manejo del dolor en un hospital universitario local.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para alcanzar los objetivos propuestos, se realizaron dos estudios denominados 1 y 2 cuyos métodos se resumen a continuación.

### 3.1. Estudio 1: “The Medical Consumption of Opioids in Colombia, 1997–2007”

**Métodos:** de la base de datos del Fondo Nacional de Estupefacientes del Ministerio de Salud se obtuvieron los datos de la importación de materias primas y utilización de todos los medicamentos opioides a nivel nacional (morfina, hidromorfona, petidina, metadona); adicionalmente, de la página web del Departamento Nacional De Estadística se obtuvo el número de habitantes y la mortalidad por cáncer. La dosis diaria definida es una unidad técnica de medida de la exposición a un determinado fármaco. La dosis diaria definida (DDD) de cada medicamento se obtuvo de la página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se calcularon el número de DDDs para el total de habitantes del país y el número de DDDs con el número de fallecimientos por cáncer para cada año estudiado, empleando la fórmula:

$$\text{Numero de DDDs} = \frac{\text{mg del fármaco consumidos en 1 año}}{1.000 \text{ habitantes día} \times \text{DDD mg} \times 365 \text{ días} \times \# \text{ de habitantes}}$$

Se tomaron los valores de DDDs publicados por la Organización Mundial de la Salud que se relacionan a continuación.

Tabla 3. Dosis diarias definidas de diferentes opioides

Medicamento	Código ATC	Oral	Parenteral
Morfina	(N02AA01)	0,1 g	30 mg
Hidromorfona	(N02AA03)	20 mg	4 mg
Petidina	(N02AB02)		0,4 g
Metadona	(N07BC02)	25 mg	

### **3.2. Estudio 2: “A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia”**

**Métodos:** a partir de la información de la historia clínica electrónica y de la base de datos de farmacia se realizó un estudio retrospectivo de la utilización de opioides seleccionados (morfina, hidromorfona, petidina, fentanilo, oxycodona, metadona, codeína, hidrocodona, tramadol) durante un mes en un hospital universitario multidisciplinario de 190 camas, con una ocupación promedio de 83,4%; se identificaron los pacientes que recibieron opioides durante el periodo de estudio y se consignaron variables demográficas (edad, sexo), variables clínicas (diagnostico, motivo de ingreso, tipo de dolor) y características de la utilización (tipo de opioide, dosis, intervalo de dosificación) e información sobre los prescriptores. Se incluyeron solamente pacientes hospitalizados.

## **4. RESULTADOS**

#### **4.1. Estudio 1: The Medical Consumption of Opioids in Colombia, 1997-2007**

Autores: Jairo Moyano Acevedo, Albert Figueras

Revista: Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy (2010); 24: 367-373

Factor de impacto año 2010 SJR: 0.179

ISSN: 1536-0288 print/ 1536-0539 on line

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21133745>

---

## REPORT

---

# The Medical Consumption of Opioids in Colombia, 1997–2007

Jairo Ricardo Moyano and Albert Figuers

### ABSTRACT

The World Health Organization classifies opioid analgesics as essential medicines in the treatment of severe pain and recommends their increased availability. The combination of availability, training of professionals, and a legal framework granting access to these medicines has led to a sharp increase in the consumption of morphine and other opioids in developed countries. However, in Colombia, consumption of opioid analgesics appears to fail to meet patient needs. To analyze the current trends in medical consumption of opioids in Colombia, the numbers of defined daily doses of opioid analgesics for total inhabitants and the population that died of cancer between 1997 and 2007 were calculated and compared. The import of raw materials and medicines varied greatly every year. However, from 2003, a trend toward the increased consumption of morphine, hydromorphone, and methadone was observed. Availability was inconsistent and opioid consumption showed an increase when calculated for total inhabitants and for cancer deaths. The unreliable availability of opioid analgesics may be responsible for their limited consumption. Chronic underuse and a trend toward increased consumption have been confirmed. Monitoring of consumption to promote rational use is recommended.

**KEYWORDS.** Availability, Colombia, defined daily dose, opioids

---

### INTRODUCTION

The efficacy of opioid analgesics has been established in acute pain, chronic noncancer pain, and cancer pain. In view of their efficacy, consumption of opioid analgesics is essential to achieve acceptable results in the treatment of severe pain; hence, their consumption is recommended worldwide.(1–7) Despite this recommendation, opioid analgesic is very limited in developing countries. Ten years ago, industrialized countries utilized 86% of the total amount of morphine produced, whereas the remaining 14% was used in dozens of countries all over the world.(8) In 1991, morphine consumption in Latin American countries was about 1% of the global consumption.(9) By 2006, the average global

morphine consumption was 5.98 mg/capita, whereas in Latin America it was 0.87 mg per capita.(10) As morphine is primarily prescribed in cases of severe pain, information on how it is utilized allows researchers to assess some of the characteristics of pharmacological pain treatment in a population. According to the data of opioid analgesic utilization published by the World Health Organization (WHO) Collaborating Center for Policy and Communications in Cancer Care located at the University of Wisconsin–Madison, consumption of opioid analgesics in Colombia is considered unsuccessful in meeting inhabitants' treatment needs for severe pain, leading to poor quality of care.(11)

Recent increases in the number of people suffering from cancer(12,13) and other chronic painful diseases requiring long-term analgesic use exacerbates this situation. Between 1995 and 1999, the incidence of all types of cancer in Colombia was 141.9 for men and 165.9 for women per 100,000 inhabitants,(14) the majority of them presenting with advanced disease at time of diagnosis. According to experts in the field, there will be a worldwide increase in

---

Jairo Ricardo Moyano, MD, is with the Anesthesia Department, Fundación Santafé de Bogotá, Colombia. Albert Figuers, PhD, is with the Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

Address correspondence to: Dr. Jairo Ricardo Moyano, Fundación Santafé de Bogotá, Avenida 9 No 116-20, Bogotá, Colombia (E-mail: jairo\_moyano@hotmail.com).

## Corrigendum

Moyano JR, Figueras A. The medical consumption of opioids in Colombia, 1997–2007. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010 Dec;24(4):367–73.

Information concerning the doctoral candidacy of the first author was left out of the final version of the above-listed article. This missing data has been incorporated into the corrected version of the author affiliations section, shown below:

Jairo Ricardo Moyano, MD, is with the Anesthesia Department, Fundacion Santafe de Bogota, Colombia and is a Doctoral Student at the Departamento de Farmacologia Universitat Autonoma de Barcelona. Albert Figuers, PhD, is with the Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autonoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

#### **4.2. Estudio 2.: A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia**

Autores: Jairo Moyano Acevedo, Albert Figueras

Revista: Journal of Pain Research (2012); 5 237-242

Factor de impacto año 2014 SJR: 2,748

ISSN: 11787090

URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442747/>





# A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia

Jairo Moyano<sup>1</sup>  
Albert Figueras<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Anesthesia Department, Pain Service, Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá, Avenida 9 No 117-20, Bogotá, Republic of Colombia; <sup>2</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia, Departament de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

This article was published in the following Dove Press journal:

Journal of Pain Research

27 July 2012

[Number of times this article has been viewed](#)

**Introduction:** Review of opioid prescriptions in a hospital provides valuable information to health care professionals which may contribute to proper pain management; opioid utilization studies may help uncover factors that can be improved for better prescribing. To evaluate the use of opioid analgesics in a university hospital, a review of opioids prescribed in hospitalized patients was developed.

**Methods:** Information was obtained from the pharmacy database and medical records. The study period was 1 month.

**Results:** Medical records of 1156 patients admitted in July 2009 were analyzed. The most widely prescribed opioid was tramadol; the preferred administration route was intravenous; the main indication was severe pain; and major prescribers were from surgical departments.

**Discussion:** Underutilization of potent opioids for acute and chronic pain seems to occur.

**Conclusion:** Most prescribers prefer weak opioids, given intravenously to treat acute and chronic pain, while some patients may benefit from the prescription of more potent opioids.

**Keywords:** drug utilization, pain, tramadol, morphine, hydromorphone, pethidine

## Introduction

Despite having been used for many years, opioid analgesics remain essential in the control of severe pain. Hence, monitoring of opioid prescribing practices is a starting point for acquiring basic information regarding the treatment of pain. Several reports have indicated limited use of opioid analgesics in Colombia, but there has been a recent and important increase in the use of morphine nationwide, although supplies are insufficient and do not meet the national demand.<sup>1</sup> At a hospital level, review of prescriptions for opioid analgesics provides both prescribers and administrators with consolidated information on the routine use of these medications, and helps to ensure the quality and safety of prescriptions.<sup>2,3</sup>

Detailed information about prescriptions is particularly important in relation to opioid analgesics, because of the stigma attached to this family of medicines. This is due to biased overestimation of side effects, leading to reluctance to prescribe opioids. The result is underutilization<sup>4,5</sup> and unnecessary pain experience by patients.<sup>6-8</sup>

Currently, there is a trend toward greater opioid use due to increased attention paid to the treatment of acute, chronic, and cancer-related pain.<sup>9-11</sup> Pain management can benefit the patient in different aspects. In cases of patients with acute postoperative pain treated with adequate analgesic schemes, improved outcomes have been found.<sup>12</sup> In patients with chronic pain, pain management can help maintain or improve quality of life.<sup>13,14</sup>

Correspondence: Jairo Moyano  
Anesthesia Department, Pain Service,  
University Hospital Fundación Santafé de  
Bogotá, Avenue 9 # 117-20,  
Bogotá, Colombia  
Tel +57 1 6199375  
Fax +57 1 6122362  
Email [jairo\\_moyano@hotmail.com](mailto:jairo_moyano@hotmail.com)

submit your manuscript | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)

Dovepress

<http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S22801>

Journal of Pain Research 2012:5 237-242

© 2012 Moyano and Figueras, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited.

237

However, numerous reports indicate inadequate treatment of acute, chronic, and cancer-related pain. The purpose of this present research was to describe the opioid utilization profile in a university hospital and provide information that can be used in the future to compare patterns of opioid use over time.

## Materials and methods

A retrospective review of opioid prescription (morphine, hydromorphone, pethidine, fentanyl, oxycodone, methadone, codeine, hydrocodone, and tramadol) during July 2009 at a multidisciplinary 190-bed university hospital in Bogota, Colombia was performed. During the study period, the monthly average occupancy rate was 83.41%. Inpatients were seen in all major subspecialties. Data concerning the opioids prescribed (prescribing physician, type of opioid, route of administration, and doses) as well as the patients' medical records, were obtained from the hospital pharmacy. Three researchers collected data on relevant clinical variables (age, gender, diagnosis, reason for visit, type of pain, and duration of painful symptoms) from electronic medical records. To ensure accuracy, data were double-checked and recorded using Microsoft Excel. All prescriptions for opioids administered to hospitalized patients during the study period were included.

The inclusion criteria were adult inpatients that had been prescribed opioids. The exclusion criteria were: hospitalized patients who did not receive opioids, outpatients, and obstetric and pediatric patients. The institutional research ethics committee approved the study. It should be noted that treatment of pain in this hospital is an essential factor for accreditation by the Joint Commission on Accreditation.

## Statistical analyses

For quantitative variables, means and standard deviations (SDs) were calculated. When variables were asymmetrically distributed, the median was calculated. Qualitative variables were expressed as absolute and relative percentage frequencies. The nonparametric Kruskal–Wallis test was used when appropriate. Bivariate analyses were performed to identify variables associated with the daily dose prescribed. All analyses were two-sided, and the alpha level was 0.05.

## Results

The medical records of 1156 patients were reviewed; 705 (60.99%) were female and 451 (39.01%) were male. The mean age was 48.11 years (range, 18–99 years).

Patients were divided into four age groups. The group aged under 44 years was the largest ( $n = 545$ , 47.15%), followed by the group comprising patients over 65 years of age ( $n = 257$ , 22.23%), those between 45 and 54 years, and those between 55 and 64 years ( $n = 159$ , 13.75%). Most of the opioid analgesics were prescribed in the emergency unit ( $n = 580$ , 50.17%).

The majority of patients could be grouped into four diagnostic categories based on the pain source: musculoskeletal system, gastrointestinal system, wounds and injuries, and urogenital system ( $n = 631$ , 54.58%) (Table 1). Most patients were treated for acute pain ( $n = 1010$ , 87.37%). Treatment of chronic pain and cancer pain was performed in 89 (7.70%) and 49 (4.24%) patients, respectively. Type of pain was unknown in eight patients due to missing data.

## Tramadol

The most widely prescribed opioid analgesic was tramadol, prescribed to 606 patients (52.42%) (Table 2); 305 (50.33%) were under 44 years, and 113 (18.65%) were over 65 years.

Tramadol was the most widely prescribed opioid for acute pain ( $n = 528$ , 52.28%). Tramadol was also the most frequently used analgesic for chronic pain, with 64 patients (71.91%) being prescribed this medication; 10 (20.41%) out of 49 cancer pain patients were prescribed tramadol.

Tramadol was most frequently administered intravenously (73.80%). The starting intravenous dose for tramadol was 50 mg (SD 6.09) by emergency unit prescribers, 70 mg (SD 56.62) by pain service prescribers, 45 mg (SD 11.03) by inpatient medical services prescribers, and 120 mg (SD 14.49)

**Table 1** Distribution of patients according to diagnosis

Diagnosis	n	%
Musculoskeletal system	202	17.47
Gastrointestinal system	167	14.45
Wounds and injuries	157	13.58
Urogenital system	105	9.08
Headache disorders	95	8.22
Other	87	7.53
Obstetric surgical procedures	84	7.27
Cardiovascular system	52	4.50
Malignant neoplasms	42	3.63
Benign neoplasms	42	3.63
Respiratory system	37	3.20
Infection	35	3.03
Peripheral nervous system diseases	18	1.56
Endocrine system	11	0.95
Skin	10	0.87
Eye	8	0.69
Congenital	4	0.35
Total	1156	100

**Table 2** Distribution of prescribed opioid analgesics

Opioid analgesic	n	%
Tramadol	606	52.42
Morphine	274	23.7
Hydromorphone	147	12.72
Pethidine	103	8.91
Fentanyl	12	1.04
Codeine	10	0.87
Methadone	2	0.17
Oxycodone	1	0.09
Hydrocodone	1	0.09
Total	1156	100

by inpatient surgical services prescribers (Table 3). Tramadol was the preferred opioid analgesic among emergency unit prescribers (Figure 1).

### Morphine

Morphine was the second most prescribed medication ( $n = 274$ , 23.70%) (Table 2). The most frequent indication for its prescription was acute pain (88.64%). Of the 274 patients prescribed morphine, the largest number was given the drug by emergency unit prescribers ( $n = 141$ , 51.46%), followed by inpatient surgical services prescribers ( $n = 53$ , 20.87%), then pain service prescribers ( $n = 48$ , 17.52%) and inpatient medical services ( $n = 32$ , 11.68%). Differences were found for morphine with regard to the type of pain endured by the patient and the daily dose prescribed. The daily dose for chronic pain patients was 5.68 mg (SD 2.95), compared with 8.96 mg (SD 11.08) for patients with acute pain and 24.06 mg (SD 39.86) for cancer pain patients ( $P = 0.017$ , nonparametric Kruskal–Wallis test) (Table 3). For patients with cancer pain, morphine was the most frequently prescribed analgesic ( $n = 18$ , 36.73%) (Figure 2). Most doses of morphine were administered intravenously (98.60%).

### Hydromorphone

The most frequent indication for prescription of hydromorphone was acute pain (80.65%). The daily dose of

hydromorphone given to acute pain patients (3.77 mg, SD 11.75) was similar to the dose given to patients with chronic pain (3.45 mg, SD 2.32) and cancer pain (4.86 mg, SD 6.95) ( $P = 0.067$ , nonparametric Kruskal–Wallis test) (Table 3). Approximately one-third of cancer pain patients were prescribed hydromorphone ( $n = 16$ , 32.65%). Of the hydromorphone prescriptions, 99.20% were administered intravenously.

### Pethidine

Pethidine was prescribed to 103 (8.91%) of the 1156 patients studied. The most frequent indication was acute pain (92.23%). The largest group of prescribers was surgical inpatient services physicians, with 49 patients (47.57%) prescribed pethidine. About half of the patients prescribed pethidine ( $n = 52$ , 50.49%) were less than 44 years old, and 21 (20.39%) were over 65.

The daily dose of pethidine given to cancer related pain patients was 52.32 mg (SD 38.88). Of the pethidine prescriptions, 100% were administered intravenously.

### Fentanyl

Twelve fentanyl prescriptions were issued. The most frequent indication for its use was acute pain ( $n = 9$ , 75.00%). The mean initial dose was 96.67  $\mu$ g. Most doses were administered intravenously (83.33%). No patches were prescribed during the study period, and no cancer pain patients were prescribed fentanyl.

### Other opioid analgesics

With respect to the other opioid analgesics, four (codeine, methadone, oxycodone, and hydrocodone) were prescribed to a small number of patients ( $n = 14$ , 1.21%). All of them were taken orally.

### Prescribers profile

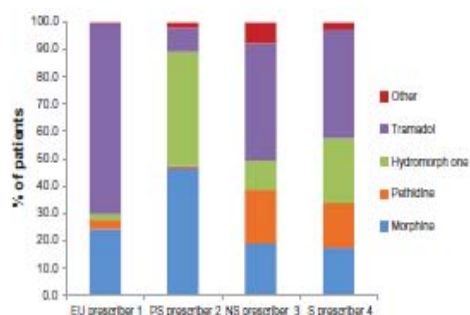
Overall, the prescription of potent opioid agonists (morphine, hydromorphone, and fentanyl) was different for each group

**Table 3** Daily doses (milligrams) according to type of pain

	Chronic pain		Acute pain		Cancer		P Value <sup>a</sup>
	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median	Mean (SD)	
Morphine	4.00	5.68 (2.95)	3.00	8.96 (11.08)	11.33	24.06 (39.86)	0.017
Pethidine	30.00	31.00 (6.63)	50.00	56.14 (38.90)	54.64	52.32 (38.88)	0.33
Hydromorphone	2.81	3.45 (2.32)	1.55	3.77 (11.75)	2.12	4.86 (6.95)	0.067
Fentanyl	1.20	1.60 (1.83)	0.19	1.31 (1.70)	–	–	–
Tramadol	50.00	59.32 (38.35)	50.00	65.00 (42.52)	35.00	65.68 (72.79)	0.169

Note: <sup>a</sup>Nonparametric Kruskal–Wallis.

Abbreviation: SD, standard deviation.



**Figure 1** Opioid analgesic prescribed (%) according to prescribing physician. **Notes:** <sup>1</sup>Emergency unit prescriber; <sup>2</sup>pain service prescriber; <sup>3</sup>nonsurgical inpatient services prescriber; <sup>4</sup>surgical inpatient services prescriber.

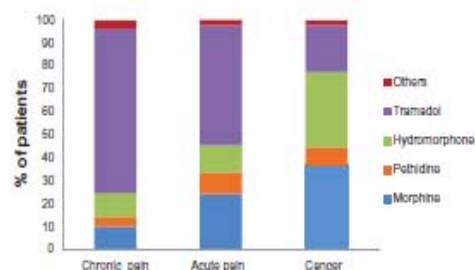
of prescribers. The pain service prescribers utilized this group of potent analgesics the most; of a total of 103 patients given prescriptions by the pain service prescribers, these medications were given to 93 (90.29%). In the surgical inpatient service ( $n = 301$ ), 127 patients (42.19%) were prescribed these drugs; in the medical inpatient service ( $n = 168$ ), 55 patients (32.74%) were prescribed potent opioids; of the emergency unit patients ( $n = 580$ ), 156 patients (26.90%) were prescribed these medicines.

Approximately one-third of the patients ( $n = 404$ , 34.95%) were prescribed acetaminophen, whereas other nonsteroidal anti-inflammatory drugs were prescribed to 23.70% of patients ( $n = 274$ ).

## Discussion

The analysis of the treatment of pain using opioid analgesics in 1156 patients admitted to a university hospital in Colombia shows that tramadol was the most frequently prescribed medication for acute and chronic pain, while morphine was most often prescribed for cancer-related pain.

Several factors may explain the popularity of tramadol. First, the results indicate the knowledge of the prescribers regarding tramadol's effectiveness. Indeed, its efficacy in



**Figure 2** Opioid analgesic prescribed according to type of pain.

acute postoperative pain control has been demonstrated following intravenous administration.<sup>15</sup> When compared with morphine in the treatment of acute musculoskeletal pain, tramadol has similar efficacy and is an alternative treatment.<sup>16</sup> The findings of this present study are consistent with the wide variability in opioid analgesic requirements observed among individuals treated for pain. In relation to its efficacy for chronic pain, a systematic review on chronic low back pain showed that tramadol was more effective than placebo in pain relief assessed after 4 weeks of treatment,<sup>17</sup> with a frequency of adverse events similar to that of placebo. In short, if one considers only analgesic efficacy, tramadol prescriptions would be well indicated in patients with acute and chronic pain. The preference for tramadol can also be explained by the lower incidence of respiratory depression<sup>18</sup> as compared with other opioid agonists, a fact that generates greater confidence in the prescriber; it has been acknowledged that fear of respiratory depression is a barrier for morphine prescription. The number of prescriptions may also be explained by the fact that tramadol is not subject to any "special control" by the Ministry of Health because it is an over-the-counter opioid analgesic in Colombia, unlike the other potent opioid analgesics evaluated (morphine, methadone, hydromorphone, pethidine, fentanyl), which are strictly regulated. This government regulation requires doctors to complete special forms and mandates a review of prescriptions by authorities, which hinders the medical use of opioid analgesics.<sup>19</sup> In addition, tramadol is marketed by private pharmaceutical companies, whereas the other opioids are distributed noncommercially by the Ministry of Health. This situation favors tramadol use since commercial interests in the consumption of tramadol only have to compete with a very limited state interest regarding the availability of opioids in Colombia.<sup>20</sup> Finally, cancer pain studies have also demonstrated tramadol's efficacy to curb moderate pain.<sup>21</sup> However, reports of adverse effects may lead to the increased use of other opioid agonists that cause fewer serious pharmacological reactions than tramadol.<sup>22</sup>

The factors underlying the morphine prescription results detailed in this study include morphine's well established efficacy in moderate to severe pain<sup>23,24</sup> and the fact that morphine is the opioid analgesic that has been used for the longest period of time at the hospital where the research was conducted. On the other hand, the comparatively lower number of morphine prescriptions in comparison to tramadol may be due to a limitation in the knowledge required to prescribe it, or an opioid-phobic attitude of doctors and paramedical staff, which has been documented for opioids for acute pain.<sup>25</sup> A notable finding in the treatment of pain in cancer patients

is the preference for powerful opioid agonists, as proven by the fact that most prescriptions in this group were for morphine and hydromorphone (Figure 2). Another interesting finding from the acute pain group is the low number of prescriptions for oral painkillers, a result that contrasts those of a previous study,<sup>26</sup> showing that up to 57.0% of patients who took an oral opioid did so to control acute pain. Apart from the natural comfort offered by oral administration, it is recognized to be effective in controlling acute pain after analgesic titration and when gastrointestinal function has recovered. The marked preference for intravenous administration (98.60%) could represent a lack of knowledge of the advantages of oral administration.

The third most commonly used opioid was hydromorphone (12.72%). Its mechanism of action and safety profile are similar to those of morphine. However, it is less well known than morphine and pethidine in this study's setting, having been available to prescribers for a shorter period of time. In fact, this medicine is not available in many regions of the country. It was administered intravenously in 99.20% of the cases. The most frequent indication for its prescription was acute pain (80.65%).

For pethidine (8.91% of all prescriptions), the most frequent indication was acute pain (92.23%). Currently, this medicine is less frequently prescribed due to its lower analgesic power and its potential for neurotoxicity in patients with impaired renal excretion.<sup>27</sup> This low percentage of prescriptions may represent the evolution of prescribers toward better treatment options.

Fentanyl, hydrocodone, oxycodone, codeine, and methadone were prescribed to very few patients (less than 2%). At the hospital where the study was conducted, fentanyl is used almost exclusively in operating rooms and intensive care units, a fact that explains the small number of prescriptions. However, the low number of transdermal fentanyl prescriptions is notable, and no cancer pain patient received fentanyl patches. One possible explanation is the limited number of cancer pain patients in the study sample. Another possible impediment is the clinical skill needed for fentanyl patch prescription. The other three drugs are commonly given orally, which is reflected in their very limited use in this hospital setting.

The low number of prescribed oral analgesics could be due to the absence of a postoperative home-based analgesia program. The great majority of opioid-treated patients were medicated intravenously, possibly because of hospital tradition or the underestimation of the effectiveness of other routes of administration.

This review of the use of opioid analgesics reveals the profile of use of these medicines and can help to identify areas of possible improvement in prescription. Since the type of prescription forms a part of an effective treatment plan for pain, these studies can help to improve analgesia in the hospital. These studies are especially useful in settings with limited resources to improve pain control.

Due to incomplete records, detailed analysis of the use of nonopioid analgesics was not possible. However, it was possible to establish that paracetamol was the analgesic most commonly co-administered with opioid analgesics.

As previously mentioned, a limitation in interpreting these results is that scores for pain intensity (possibly the variable of greatest interest to patients) were not included, and side effects were not recorded. Consequently, analysis of analgesic use partially depended on the dose received, which did not allow us to evaluate the result of the use of specific medications in an integral fashion. Thus, this present study could be a pilot to direct future research to support prescribers in practice. Nevertheless, the data provide useful information that will assist health care professionals working in similar hospitals, such as those in developing countries. In fact, after the completion of this study, the hospital began to record pain intensity in all hospitalized patients and began efforts to avoid duplication of analgesic treatments.

## Conclusion

Opioids were most commonly prescribed for acute pain. Overall, prescribers in the hospital studied preferred tramadol to treat acute and chronic pain; however, morphine was the preferred opioid for cancer pain. Pain service prescribers preferred potent opioid agonists for the treatment of all types of pain. Monitoring of opioid prescriptions is recommended as a useful tool that provides clinicians relevant and meaningful feedback to determine optimal treatments for patients.

## Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

## References

1. Moyano JR, Figueras A. The medical consumption of opioids in Colombia, 1997–2007. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(4):367–373.
2. Figueras A, Caamaño F, Gestal Otero JJ. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria. [Methodology of drug utilization studies in primary care.] *Gac Sanit*. 2003;14(Suppl 3):7–19. Spanish.
3. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. In: JR Laporte y G Tognoni. [Methods used in descriptive studies of drug use. In: Principles of drug epidemiology]. *Principios de Epidemiología de Medicamentos*. 2nd ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993:67–87. Spanish.

4. Gonzalez-Escalada JR. Creencias, actitudes y percepciones de médicos, farmacéuticos y pacientes acerca de la evaluación y el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(1):7–20. Spanish.
5. Rincón D, Valero F. Prevención de la náusea y el vómito postoperatorios. *Rev Col Anest*. 2007;35:293–300. Spanish.
6. Aguilár J, Peláez R, Esteve N, Fernández S. Limitaciones en el uso de opiáceos mayores en dolor crónico no oncológico: ¿"errare humanum est" o procrastinación médica? [Limitations in the use of opioids in chronic noncancer pain: "errare humanum est" or medical procrastination?]. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16:4–6. Spanish.
7. Davis MP, Walsh D. Epidemiology of cancer pain and factors influencing poor pain control. *Am J Hosp Palliat Care*. 2004;21:137–142.
8. Breivik H, Collett B, Ventafrida V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287–333.
9. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth*. 1997;78:606–617.
10. Macintyre PE, Walker SM. The scientific evidence for acute pain treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(5):623–628.
11. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215–2225.
12. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23(6):697–703.
13. Won A, Lapane KL, Vallow S, Schein J, Morris JN, Lipsitz LA. Long-term effects of analgesics in a population of elderly nursing home residents with persistent nonmalignant pain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(2):165–169.
14. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol*. 1998;16:1588–1593.
15. Wang F, Shen X, Xu S, Liu Y. Preoperative tramadol combined with postoperative small-dose tramadol infusion after total abdominal hysterectomy: a double-blind, randomized, controlled trial. *Pharmacol Rep*. 2009;61(6):1198–1205.
16. Vergnion M, Degesves S, Garcet L, Magotteaux V. Tramadol, an alternative to morphine for treating posttraumatic pain in the prehospital situation. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1543–1546.
17. Chou R, Huffman LH; for the American Pain Society and American College of Physicians. Medications for acute and chronic low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):505–514.
18. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):747–758.
19. Dahl JL. How to reduce fears of legal/regulatory scrutiny in managing pain in cancer patients. *J Support Oncol*. 2005;3(5):384–388.
20. De Lima L, Sakowski JA, Stratton Hill C, Bruera E. Legislation analysis according to WHO and INCB criteria on opioid availability: a comparative study of 5 countries and the state of Texas. *Health Policy*. 2001;56(2):99–110.
21. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep*. 2009;61(6):978–992.
22. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth*. 2005;95(4):434–441.
23. Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S181–S200.
24. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, et al. Efficacy of Postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2005;103(5):1079–1088.
25. Motov SM, Khan AN. Problems and barriers of pain management in the emergency department: are we ever going to get better? *J Pain Res*. 2008;2:5–11.
26. Choo CY, Ong CY, Chan SY. Oxycodone – an audit of its prescription in a local hospital. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38(11):947–951.
27. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson JJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(2):5–16.

## Journal of Pain Research

## Publish your work in this journal

The Journal of Pain Research is an international, peer-reviewed, open access, online journal that welcomes laboratory and clinical findings in the fields of pain research and the prevention and management of pain. Original research, reviews, symposium reports, hypothesis formation and commentaries are all considered for publication.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/journal-of-pain-research-journal>

Dovepress

The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.



CORRIGENDUM

## **A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia [Corrigendum]**

Moyano J, Figueras A. *J Pain Res.* 2012;5:237–242.

Jairo Moyano is also affiliated with Department de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain, which was not included in the original publication.

## **5. DISCUSIÓN**



Las dos investigaciones realizadas permiten complementar la información recolectada individualmente, favoreciendo un análisis conjunto más completo de la situación de utilización de opioides en Colombia. En la investigación nacional, se obtuvieron los resultados consolidados de todo el país, lo cual claramente ofrece una perspectiva global de toda la utilización nacional, sin reflejar una realidad en particular. Por su parte, la investigación realizada en un hospital universitario permitió detallar, la utilización real en la práctica clínica habitual, pero estos resultados solamente se podrán aplicar a escenarios y pacientes similares.

Una de las investigaciones incluidas en esta memoria permitió seguir durante una década la utilización de los analgésicos opioides a nivel nacional identificando los medicamentos prescritos y sus tendencias. En primer lugar, hay que destacar el incremento en la utilización, siendo este un hallazgo alentador pues dentro de un historial de años de utilización muy baja, (tratamiento inadecuado del dolor), puede representar la evolución hacia una mejor atención de los pacientes con dolor.

A lo largo del periodo estudiado, el opioide más utilizado nacionalmente fue la morfina que constituyó casi la mitad (46%) de todos los opioides utilizados. Esta utilización creciente se caracterizó por un gran incremento en el número de DDDs de morfina oral de casi 3 veces. Este incremento podría responder a las recomendaciones de la OMS para mejorar el alivio del dolor que incluye la optimización de la administración de morfina. Dentro de los factores que explican este resultado se debe considerar que la morfina ha estado disponible por más tiempo en el país, estar incluida dentro del listado de medicamentos del Sistema de salud lo cual facilita su prescripción y el bajo costo. En contraste, la morfina oral de liberación controlada no ha estado disponible en el país desde 2003, a pesar de ser también una recomendación de la OMS, pudiendo ser un reflejo de desinterés estatal en un mejor acceso a los opioides.

El segundo opioide de mayor utilización fue la petidina (31%). A diferencia de los demás opioides analizados, la tendencia de su utilización fue cada vez menor evidenciada por el número de DDDs que disminuyó de 8,8 en 1997 a 5,2 en 2007. Esta disminución podría interpretarse como una acogida gradual a las recomendaciones de uso muy restringido; sin embargo, su uso está lejos de ser irrelevante pues una de cada tres recetas fue de petidina, representando tratamientos de calidad deficiente. Además de su baja potencia y

riesgo de toxicidad, la forma disponible en este país es solamente para administración intramuscular, por lo cual su uso se desaconseja, es decir, no se considera un medicamento de primera elección para el tratamiento del dolor.

Es muy destacable el incremento en la utilización de metadona a nivel nacional, que comparativamente con otros opioides es un medicamento de más reciente disponibilidad en el país. La utilización de metadona varió desde 4,0 DDDs en 2004 hasta 9,4 DDDs en 2007, este incremento en un periodo tan corto, puede interpretarse parcialmente como la respuesta de los médicos a la necesidad de nuevos fármacos de larga duración de acción y de bajo costo. El incremento también puede corresponder a una mayor utilización en el tratamiento de la dependencia a heroína y prevención de abstinencia, pero estas situaciones no están documentadas. Teniendo en cuenta el breve periodo que tiempo transcurrido para un cambio de magnitud tan importante resulta clara la necesidad de monitorizar regularmente su utilización, e identificar las necesidades de educación de los prescriptores (60,61). Otro opioide de utilización creciente es la hidromorfona, una cetona semi-sintética, farmacológicamente muy similar a la morfina (62), al no presentar ven-tajas farmacológicas ni económicas se podría atribuir su utilización creciente al hecho de ser un fármaco diferente a morfina, la cual está ligada a la opiofobia, pero este supuesto requiere investigación.

La mayor utilización de opioides también puede representar un mejor tratamiento del dolor, aunque comparativamente persiste una situación de sub-tratamiento, en parte por insuficiencia de medicamentos; por ejemplo, en el año 2000 no se registró importación de morfina. La falta de disponibilidad es una de las barreras para el tratamiento adecuado del dolor (63). De acuerdo con una investigación reciente, comparada con Argentina (S-DDD = 433) y Chile (S-DDD = 388), la utilización de opioides en Colombia (S-DDD = 295) continúa siendo baja. En conjunto, los resultados señalan la necesidad de educación continuada en analgésicos opioides para una mejor prescripción lo que ratifica los resultados de investigaciones previas (64). La mayoría de los programas universitarios nacionales en ciencias de la salud no contemplan créditos educativos en el tratamiento del dolor; en síntesis, en parte los resultados menos óptimos, pueden solucionarse al menos parcialmente a través del proceso educativo. La provisión oportuna de medicamentos es un prerrequisito aún pendiente de cumplir. Una gestión necesaria de los profesionales será la propuesta para la disponibilidad de morfina de liberación controlada ante el Ministerio

de Salud. Una respuesta positiva por parte del Ministerio permitiría actualizar los esquemas actuales de tratamiento del dolor oncológico con la orientación de las Asociaciones Profesionales Nacionales (Farmacología, Dolor, Anestesia, etc.) que tendrían a su cargo una labor educativa continuada con los futuros prescriptores.

En relación con los totales de consumo nacional es necesario desglosarlos para una mejor interpretación, porque los promedios nacionales igualan localidades de baja y alta utilización ocultando una información más precisa. Aunque no hay datos oficiales publicados, existe conocimiento de que las regiones rurales y ciudades pequeñas no tienen acceso a los medicamentos opioides “24/7” (veinticuatro horas diarias, siete días a la semana). Esta información recolectada por el Ministerio permitiría gestionar un mejor acceso del paciente al medicamento. Igualmente, esta información sectorizada permitiría dirigir los recursos para educación continuada.

A pesar de haber mejorado la disponibilidad de medicamentos opioides, persiste una subutilización y por lo tanto un tratamiento inadecuado del dolor. Hay varios factores que podrían explicar este resultado siendo uno de ellos la opiofobia (65,66), que puede manifestarse como la utilización de dosis menores a las requeridas o evitar por completo la utilización de estos analgésicos. Otro factor que influye es el costo de los medicamentos que puede ser prohibitivo para los pacientes remunerados con el salario mínimo y no gozan de un servicio de salud que incluya medicamentos. Dentro de esta misma situación, hay que considerar la dispensación irregular de los medicamentos opioides que obedece en gran medida a escasos puntos de venta y de difícil acceso para las poblaciones rurales y finalmente el aspecto más importante puede ser, como se mencionó anteriormente, la falta de educación continuada para los profesionales de salud. La selección adecuada del paciente hace parte de la prescripción racional del medicamento y su pauta terapéutica, todo lo cual se consigue como conocimiento adquirido en la facultad de medicina y posteriormente a través de la educación continuada.

Los resultados proporcionan información a partir de la cual se puede plantear un plan de mejoramiento. La información proveniente del Ministerio debería incluir el diagnóstico principal y el tipo de dolor porque actualmente solamente se puede obtener el consumo global sin definir si la utilización fue en dolor agudo, crónico u oncológico; con esta monitorización detallada de la utilización se puede evaluar con más precisión la evolución.

Esta información es especialmente necesaria para la metadona por las diferentes indicaciones en dolor crónico y tratamiento de la adicción y su riesgo de morbilidad y mortalidad con la utilización crónica y dosis altas.

Posteriormente, a un nivel hospitalario, durante un periodo de tiempo se observó qué medicamentos se utilizaron y las características clínicas más relevantes de quienes los utilizaron encontrándose que más de la mitad de las recetas emitidas fueron de tramadol, un opioide de poca potencia analgésica (52,4%), inclusive para dolor severo; la morfina fue la segunda elección (23,7%) siendo este hallazgo relevante porque la morfina es considerada como primera línea para esa intensidad de dolor a pesar de controversias recientes sobre su eficacia (67,68). La utilización de morfina, considerada por algunos expertos como el comparador de oro para los otros opioides, requiere algunos comentarios. A pesar de la reconocida eficacia de la morfina, en nuestra investigación hospitalaria solamente los pacientes oncológicos la tuvieron como primera opción. Esta práctica, que se aparta de las guías de manejo, señala la necesidad de educación y podría indicar que esta utilización de opioides menos eficaces refleja el temor a los efectos secundarios, incluyendo la depresión respiratoria (69,70). La preferencia de los prescriptores por el tramadol también puede ser el resultado de menos restricciones legales para emitir recetas de tramadol, (no es un medicamento de control especial) en contraste con la morfina. La mayoría de las recetas fueron para tratamiento del dolor agudo (87,3%) emitidas en el servicio de urgencias (50,1%) para situaciones clínicas agudas, contribuyendo a explicar el uso la ruta de administración intravenosa, que fue el más frecuente. Con respecto a la ruta de administración, es muy ilustrativo el caso de la morfina que fue casi en su totalidad por vía venosa (98,6%). Esta preferencia podría representar falta de confianza en la eficacia de la ruta oral, a pesar de las recomendaciones de usar morfina oral en dolor crónico y por cáncer. La utilización preferente de morfina en dolor oncológico está en concordancia con las recomendaciones actuales (71,72); sin embargo, el hecho de que en este estudio sea la primera elección solamente en dolor oncológico, podría indicar que se considera como un “último recurso” dado que se utilizaron otros opioides aun en presencia de dolor severo. Una consideración en la interpretación es la presencia de opiofobia dentro de los prescriptores. Fue mínima la utilización de la vía oral de administración, que debería ser la primera elección pudiendo significar un desconocimiento de las ventajas de la administración oral. Las dosis utilizadas para tratar el dolor oncológico fueron mayores que para el dolor no oncológico coincidiendo con los mayores requerimientos que se registran

en la literatura en este grupo de pacientes. Sin embargo, la interpretación de estos resultados está limitada por la falta de la documentación de las intensidades de dolor para evaluar la eficacia y la presencia y magnitud de efectos secundarios. Aunque existen diferentes aproximaciones para la educación continuada, el proceso generado en el propio hospital o escenario clínico, puede resultar más eficiente porque responde a las necesidades bien identificadas de su grupo de prescriptores.

El resultado de los estudios de utilización en un hospital puede llevar a cambiar la práctica cotidiana. A partir de la información hospitalaria es posible plantear algunas recomendaciones generales. La evaluación de la intensidad del dolor relacionada con el uso del medicamento es esencial para evaluar la eficacia del tratamiento (73,74). Algunos momentos recomendables de registrar son la respuesta inicial al tratamiento analgésico, la intensidad de dolor al egreso del hospital, la oportunidad con que se trataron las crisis de dolor y los efectos secundarios del tratamiento (75). Con relación a los efectos secundarios, la mayor parte de los pacientes no tuvo una evaluación de riesgo para abuso o adicción y no se consideraron estrategias para mitigar el riesgo asociado al uso de opioides, que son las recomendaciones actuales. La toxicidad cognitiva tampoco se siguió sistemáticamente con una evaluación inicial y final, siendo este efecto secundario especialmente importante porque frecuentemente no es reconocido con consecuencias desastrosas (76–80). A nivel hospitalario, las recetas de petidina mostraron una utilización limitada (8.91%), lo cual difiere francamente de las estadísticas nacionales. Este resultado puede considerarse positivo, pues indica una adherencia de estos prescriptores, a la recomendación de restringir el uso de ese medicamento.

En conjunto, estos resultados señalan la necesidad de mayor educación en la farmacología de los opioides para optimizar sus propiedades analgésicas y detectar y reducir el desarrollo de efectos secundarios, que en nuestro medio son temas poco estudiados siendo recomendable algunas medidas:

1. La adopción y socialización en el Hospital de guías de manejo del dolor basadas en la mejor evidencia disponible. Estas guías deben ser de fácil acceso y acompañarse de un programa práctico de educación continuada en el tratamiento del dolor para los miembros del equipo de salud.

2. Desarrollar estudios de utilización de opioides que incluyan el resultado del tratamiento del dolor y el tamizaje y consecuencia de posibles efectos secundarios.
3. También es recomendable que los grupos de investigación interesados en la utilización de opioides, revisen periódicamente la prescripción e informen estos resultados a los prescriptores tanto a nivel local como nacional.
4. Estos grupos de investigación deberían incluir a profesionales clínicos, de salud mental, administradores y farmacéuticos que proporcionen un enfoque multidisciplinario.

La interpretación de los resultados obtenidos requiere varias consideraciones, en primer lugar en el estudio sobre el consumo nacional de opioides la principal limitación puede ser la precisión de los datos del Ministerio de Salud, especialmente en los primeros años analizados, en segundo lugar el proceso de recolección de información sobre la utilización de opioides se realiza manualmente en algunos municipios apartados de los centros urbanos pudiendo generar información parcial, adicionalmente a nivel hospitalario el tamizaje de efectos secundarios, especialmente los de más difícil detección puede ser solo parcial conduciendo a una subestimación.

La intensidad del dolor es la variable de mayor interés para la mayor parte de los pacientes, siendo la respuesta esperada después de la administración de un analgésico opioide, la disminución en la intensidad del dolor. Un registro completo debería incluir el porcentaje de cambio con respecto al valor inicial del dolor, su significado clínico (mejoría en el bienestar) y el tiempo necesario para obtener ese alivio del dolor. El estudio del hospital carece de esa información; en la utilización de opioides, por ejemplo, la detección de los efectos secundarios es completamente necesaria para prevenirla es decir requiere la aplicación de pruebas especializadas para evitar el sub-registro.

Es pertinente resaltar la situación de la llamada “epidemia opioide”, que es el tema central de un número creciente de reportes en la literatura internacional sobre utilización de opioides. Esta situación está caracterizada por un uso creciente de opioides potentes en su mayoría para dolor crónico no oncológico, con indicaciones dudosas y sin mayor control de las prescripciones, que finalmente han conducido a un aumento en el número de intoxicaciones y muerte. Gran parte de la literatura sobre esta epidemia opioide se genera en Estados Unidos, en donde se utiliza alrededor del 90% de la hidrocodona y el 80% de la

oxicodona que se consumen en todo un año a nivel mundial, se caracteriza por unos ambientes nacional y local con una disponibilidad de opioides que supera las necesidades de uso médico. Esa pérdida de balance entre el acceso oportuno y el control facilita el desvío hacia un uso no médico. Los datos obtenidos en estas dos investigaciones permiten ver que la disponibilidad de opioides potentes en Colombia es limitada. Así, en la investigación a nivel nacional se encontró que la utilización de opioides está por debajo del promedio mundial y regional evidenciando finalmente un control inadecuado del dolor por una baja exposición del medicamento en los tres grupos de pacientes (pacientes de dolor agudo, crónico y oncológico). Lo anterior se corrobora en el análisis de las recetas del hospital universitario en donde se encontró que la mayor utilización fue de tramadol, (un opioide con más bajo potencial adictivo) cuando clínicamente hubiera sido más acertada la utilización de morfina, señalando la necesidad de una mayor utilización de estos analgésicos potentes en comparación con el tramadol.

El análisis de los datos presentados puede aportar a la discusión actual. Los factores que contribuyeron a ese problema podrían identificarse como un incremento en el número de prescripciones, una mayor aceptación de la sociedad y de los profesionales en el uso no médico de estos medicamentos y un mercadeo agresivo por parte de las compañías farmacéuticas que los fabrican o distribuyen los medicamentos.

De acuerdo a nuestros datos, si bien las prescripciones de opioides potentes han aumentado en nuestro medio, la cantidad, esta inclusive por debajo del promedio regional. Por otra parte, la utilización no médica de los opioides potentes no ha sido documentada haciendo imposible hablar de un desvío, pero si generando la necesidad de un mayor control. Adicionalmente, medicamentos como la morfina, la hidromorfona y la metadona cuya importación es monopolio estatal, se encuentran fuera de la competencia comercial y de hecho su utilización no está promovida con campañas de mercadeo dirigidas a los profesionales del área de la salud. En estas condiciones, la extrapolación de las consideraciones de una epidemia opioide en nuestro país, podría resultar en una disponibilidad aún más baja de analgésicos opioides y por ende en un deterioro de las condiciones asistenciales de los pacientes que sufren dolor en este país. No obstante, si es necesaria la educación médica continuada que permita a los prescriptores tener los elementos de juicio necesarios para mantener el balance entre el acceso oportuno y la prevención del desvío de estos medicamentos.

En los EUM hospitalarios de analgésicos opioides, resulta claro que el objetivo principal es la búsqueda de una práctica terapéutica óptima que incluya la selección del medicamento más eficaz, la detección y prevención de efectos secundarios, la reducción más significativa en la intensidad del dolor. Adicionalmente, evaluar la utilización de las combinaciones analgésicas más eficientes, el menor tiempo de exposición a los medicamentos y un costo razonable. Teniendo en cuenta que esta investigación fue la primera de esta naturaleza que se realizó en este hospital, se adecuo el objetivo de una mejor terapéutica a la consecución de las condiciones basales locales de utilización de los opioides inicialmente, y posteriormente se dará paso al seguimiento de su utilización, la adherencia a buenas prácticas de prescripción (81) y eventualmente los EUM serán una forma de evaluar los programas de educación a los profesionales sanitarios. Por otra parte, los estudios a nivel nacional más detallados, pueden permitir abordar aspectos críticos para el paciente como la distribución de los medicamentos, que puede ser definitiva para un tratamiento adecuado. Adicionalmente, los estudios que recogen información nacional pueden servir de indicadores de lo adecuado de la educación en Farmacología del dolor en las facultades de ciencias de la salud.



## **6. CONCLUSIONES**

1. El análisis sobre consumo de opioides en Colombia mostró que el opioide más utilizado en el país durante el período de estudio fue la morfina, y su consumo se multiplicó por tres a lo largo de la década de seguimiento.
2. La meperidina continúa siendo utilizada frecuentemente a nivel nacional siendo superada únicamente por la morfina a pesar de las guías de manejo que recomiendan su no utilización, señalando la necesidad de educación continuada.
3. Teniendo en cuenta que la utilización de los analgésicos opioides en Colombia está incrementando, se hace necesario promover la revisión y adecuación de las guías de manejo, así como incrementar la adherencia a las mismas con la finalidad de facilitar un tratamiento adecuado.
4. El tramadol es la primera elección para un grupo significativo de prescriptores por encima de opioides agonistas puros, indicando la necesidad de educación médica continuada.
5. Para lograr un tratamiento adecuado con analgésicos opioides, se requiere monitorizar la eficacia del control del dolor, así como vigilar la presentación de efectos adversos.
6. La educación en farmacología de los opioides, incluida una buena formación en su perfil de toxicidad, es un factor que contribuye a mejorar su utilización clínica y a vencer la opiofobia.
7. Los EUM son una herramienta versátil que permite detectar posibles desviaciones de las guías de manejo, para implementar acciones de mejora mediante la educación continuada desde un nivel individual hasta un nivel general. En el caso de la utilización de opioides, se ha mostrado un método útil para analizar dicho consumo tanto a nivel de país, como en el ámbito de un único hospital.

## **5. BIBLIOGRAFÍA**

1. Cousins MJ, Lynch ME. The Declaration Montreal: Access to pain management is a fundamental human right. *Pain* [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Sep 18];152(12):2673–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995880>
2. Breitbart W. Palliative care as a human right: update. *Palliat Support Care* [Internet]. 2011 Dec 22 [cited 2016 Sep 18];9(4):345–9. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S1478951511000356](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1478951511000356)
3. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S. Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3): Cancer. *Dis Control Priorities, Third Ed (Volume 3)* [Internet]. 2015;3. Available from: <http://elibrary.worldbank.org/doi/book/10.1596/978-1-4648-0349-9>
4. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators T, Barber RM, Bell B, Bertozzi-Villa A, Biryukov S, Bolliger I, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2015 Aug 22 [cited 2016 Sep 18];386(9995):743–800. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063472>
5. A. Pizzo P, M. Clark N, Carter Pokras O. Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research. *Inst Med* [Internet]. 2011;181(June):382. Available from: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13172](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13172)
6. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2014;30(1):149–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24237004>
7. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*. 2010;56(6):514–7, e202–5.
8. Vargas-Schaffer G, Cogan J. Patient therapeutic education: placing the patient at the centre of the WHO analgesic ladder. *Can Fam physician Médecin Fam Can* [Internet]. 2014 Mar [cited 2016 Sep 18];60(3):235–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24627377>
9. Nice. Opioids in Palliative Care: Safe and Effective Prescribing of Strong Opioids for Pain in Palliative Care of Adults. *NICE Clin Guidel*. 2012;(May):109.

10. Gritsenko K, Khelemsky Y, Kaye AD, Vadivelu N, Urman RD. Multimodal therapy in perioperative analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014 Mar;28(1):59–79.
11. Walk D, Poliak-Tunis M. Chronic Pain Management: An Overview of Taxonomy, Conditions Commonly Encountered, and Assessment. Vol. 100, *Medical Clinics of North America*. 2016. p. 1–16.
12. Schnitzler A, Ploner M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2000 Nov [cited 2016 Sep 18];17(6):592–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11151977>
13. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*. 2008;372(9633):139–44.
14. Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: Results from the World Mental Health Surveys. *PAIN®*. 2008;135(1):82–91.
15. Zuccaro SM, Vellucci R, Sarzi-Puttini P, Cherubino P, Labianca R, Fornasari D. Barriers to Pain Management: Focus on Opioid Therapy. *Clin Drug Investig*. 2012;32:11–9.
16. Figueras A, Vallano A NE. Fundamentos metodológicos de los EUM: una aproximación práctica para estudios en ámbito hospitalario. *Jama*. 2003;1–39.
17. Calcaterra S, Glanz J, Binswanger IA. National trends in pharmaceutical opioid related overdose deaths compared to other substance related overdose deaths: 1999-2009. *Drug Alcohol Depend*. 2013;131(3):263–70.
18. Cherny NI, Baselga J, de Conno F, Radbruch L. Formulary availability and regulatory barriers to accessibility of opioids for cancer pain in Europe: A report from the ESMO/EAPC opioid policy initiative. *Ann Oncol*. 2010;21(3):615–26.
19. Cheung CW, Qiu Q, Choi S, Moore B, Goucke R, Irwin M. Chronic opioid therapy for chronic non-cancer pain: a review and comparison of treatment guidelines. *Pain Physician* [Internet]. 2014;17(5):401–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25247898>
20. Álvarez Luna F. Farmacoepidemiología . Estudios de Utilización de Medicamentos . Parte I : Concepto y metodología and methodology. *Seguim*

- Farm. 2004;2(3):129–36.
21. Verloo H, Mpinga EK, Ferreira M, Rapin C, Chastonay P. Morphinfobia : the situation among the general population and health care professionals in. 2010;
  22. Opioid Consumption, a global indicator for Palliative Care? | painpolicy [Internet]. Pain Policy and Palliative Care. 2012 [cited 2016 Sep 18]. Available from: <https://painpolicy.wordpress.com/2012/04/11/opioid-consumption-a-global-indicator-for-palliative-care/>
  23. DANE. Defunciones no fetales 2011- preliminar [Internet]. Vol. 2012. 2011 [cited 2016 Sep 18]. Available from: <http://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/nacimientos-y-defunciones/defunciones-no-fetales/defunciones-no-fetales-2016>
  24. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell M V, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. Pain Physician [Internet]. 2012;15(3 Suppl):S1-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786448>
  25. Atluri S, Sudarshan G, Manchikanti L. Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. Pain Physician [Internet]. 2014;17(2):E119-28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24658483>
  26. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Commi. J Pain [Internet]. 2016;17(2):131–57. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590015009955>
  27. Martins SS, Sampson L, Cerd?? M, Galea S. Worldwide prevalence and trends in unintentional drug overdose: A systematic review of the literature. Am J Public Health. 2015;105(11):e29–49.
  28. Agarin T, Trescot A, Agarin A, Lesanics D, Decastro C. Reducing Opioid Analgesic Deaths in America: What Health Providers Can Do. Pain Physician. 2015;18:307–22.
  29. Tetrault JM, Butner JL. Non-Medical Prescription Opioid Use and Prescription Opioid Use Disorder: A Review. Yale J Biol Med [Internet]. 2015;88(3):227–33. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4553642&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

30. King NB, Fraser V, Boikos C, Richardson R, Harper S. Determinants of increased opioid-related mortality in the united states and canada, 1990-2013: A systematic review. *Am J Public Health*. 2014;104(8).
31. Nelson LS, Loh M, Perrone J. Assuring Safety of Inherently Unsafe Medications: The FDA Risk Evaluation and Mitigation Strategies. *J Med Toxicol*. 2014;10(2):165–72.
32. Coluzzi F, Taylor R, Pergolizzi J V., Mattia C, Raffa RB. Good clinical practice guide for opioids in pain management: the three Ts – titration (trial), tweaking (tailoring), transition (tapering). *Brazilian J Anesthesiol (English Ed [Internet]*. 2014;66(xx):310–7. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0104001414002036>
33. Currow DC, Phillips J, Clark K. Using opioids in general practice for chronic non-cancer. *Mja*. 2016;204(8):305–9.
34. 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.
35. Baldacchino A, Balfour DJK, Passetti F, Humphris G, Matthews K. Neuropsychological consequences of chronic opioid use: A quantitative review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev [Internet]*. 2012;36(9):2056–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.06.006>
36. Passik SD, Lowery A. Psychological Variables Potentially Implicated in Opioid-Related Mortality as Observed in Clinical Practice. *Pain Med [Internet]*. 2011 Jun;12(suppl 2):S36–42. Available from: <http://painmedicine.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1111/j.1526-4637.2011.01130.x>
37. Kamboj SK, Tookman A, Jones L, Curran HV. The effects of immediate-release morphine on cognitive functioning in patients receiving chronic opioid therapy in palliative care. *Pain*. 2005;117(3):388–95.
38. Hilmer S, Holroyd-leduc J, Tannenbaum C, Carnahan R. A Systematic Review of Amnestic and Non-Amnestic Mild Cognitive Impairment Induced by Anticholinergic , Antihistamine , GABAergic and Opioid Drugs. 2012;29(8):639–58.

39. Kamboj SK, Conroy L, Tookman A, Carroll E, Jones L, Curran H V. Effects of immediate-release opioid on memory functioning: A randomized-controlled study in patients receiving sustained-release opioids. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2014;18(10):1376–84.
40. Panjabi SS, Panjabi RS, Shepherd MD, Lawson KA, Johnsrud M, Barner J. Extended-release, once-daily morphine (Avinza) for the treatment of chronic nonmalignant pain: Effect on pain, depressive symptoms, and cognition. *Pain Med*. 2008;9(8):985–93.
41. Agarwal S, Polydefkis M, Block B, Haythornthwaite J, Raja SN. Transdermal fentanyl reduces pain and improves functional activity in neuropathic pain states. *Pain Med*. 2007;8(7):554–62.
42. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002 Oct;59(7):1015–21.
43. Berland D, Rodgers P. Rational use of opioids for management of chronic nonterminal pain. *Am Fam Physician [Internet]*. 2012 Aug 1;86(3):252–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22962988>
44. Jain S, Upadhyaya P, Goyal J, Kumar A, Jain P, Seth V, et al. A systematic review of prescription pattern monitoring studies and their effectiveness in promoting rational use of medicines. *Perspect Clin Res [Internet]*. 2015;6(2):86–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878953> \n <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4394586>
45. Laporte J-R, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. In: *Principios de epidemiología del medicamento*. 1993. p. 2–23.
46. Capella D, Laporte J. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. *Principios Epidemiol Medicam*. 1993;67–92.
47. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int [Internet]*. 2013;110(4):45–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3570953&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
48. Higginson IJ, Gao W. Opioid prescribing for cancer pain during the last 3 months of life: Associated factors and 9-year trends in a nationwide United Kingdom



- cohort study. *J Clin Oncol*. 2012;30(35):4373–9.
49. Elumelu TN, Abdus-Salam a. a., Adenipekun a. a., Soyawo O a. Pattern of morphine prescription by doctors in a Nigeria tertiary hospital. *Niger J Clin Pract*. 2012;15(1):27–9.
  50. Cleary J, Radbruch L, Torode J, Cherny NI. Next steps in access and availability of opioids for the treatment of cancer pain: Reaching the tipping point? *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPLEMENT11).
  51. Okie S. A Flood of Opioids, a Rising Tide of Deaths. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jul 1;363(1):1981–2. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:New+engla+n+d+journal#0>
  52. Fredheim OMS, Skurtveit S, Breivik H, Borchgrevink PC. Increasing use of opioids from 2004 to 2007 - Pharmacoepidemiological data from a complete national prescription database in Norway. *Eur J Pain* [Internet]. 2010;14(3):289–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2009.05.006>
  53. Cherny NI, Cleary J, Scholten W, Radbruch L, Torode J. The global opioid policy initiative (GOPI) project to evaluate the availability and accessibility of opioids for the management of cancer pain in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean, and the middle east: Introduction and methodology. *Ann Oncol*. 2013;24(SUPPLEMENT11).
  54. Qureshi N. Effectiveness of a Retrospective Drug Utilization Review on Potentially. 2015;21(10):938–44.
  55. Paulozzi LJ, Strickler GK, Kreiner PW, Koris CM. Controlled Substance Prescribing Patterns — Prescription Behavior Surveillance System, Eight States, 2013. *MMWR Surveill Summ* [Internet]. 2015;64(No. SS-9):1–14. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6409a1.htm>
  56. Freud T, Sherf M, Battat E, Vardy D, Shvartzman P. Patterns of opioid consumption in cancer patients. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(2):89–93.
  57. Calcaterra SL, Yamashita TE, Min SJ, Keniston A, Frank JW, Binswanger IA. Opioid Prescribing at Hospital Discharge Contributes to Chronic Opioid Use. *J Gen Intern Med*. 2016;31(5):478–85.
  58. Colombia | Pain & Policy Studies Group [Internet]. UNIVERSITY OF WISCONSIN-MADISON. 2015 [cited 2016 Sep 18]. Available from:

<http://www.painpolicy.wisc.edu/country/profile/colombia>

59. McCracken LM, Boichat C, Eccleston C. Training for general practitioners in opioid prescribing for chronic pain based on practice guidelines: A randomized pilot and feasibility trial. *J Pain* [Internet]. 2012;13(1):32–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2011.09.007>
60. Srivastava A, Kahan M, Jiwa A. Prescription opioid use and misuse: piloting an educational strategy for rural primary care physicians. *Can Fam Physician* [Internet]. 2012;58(4):e210-6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3325473&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
61. Felden L, Walter C, Harder S, Treede RD, Kayser H, Drover D, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: A meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;107(3):319–28.
62. Pj W, Wee B, Ra M, Wiffen PJ, Wee B, Moore RA. Oral morphine for cancer pain ( Review ) Oral morphine for cancer pain. 2013;(7).
63. Canada RE, DiRocco D, Day S. A better approach to opioid prescribing in primary care. *J Fam Pract* [Internet]. 2014;63(6):E1–8. Available from: [http://www.jfponline.com/index.php?id=21643&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=256953&cHash=e37156239fe1c9994893ae75f8db9456](http://www.jfponline.com/index.php?id=21643&tx_ttnews[tt_news]=256953&cHash=e37156239fe1c9994893ae75f8db9456)
64. Young A, Alfred KC, Davignon PP, Hughes LM, Robin LA, Chaudhry HJ. Physician survey examining the impact of an educational tool for responsible opioid prescribing. *J Opioid Manag*. 2012;8(2):81–7.
65. Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain approaches to correcting the problem. *Drugs and Aging*. 2005;22(8):641–54.
66. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S5–62.
67. Koyalagunta D, Bruera E, Solanki DR, Nouri KH, Burton AW, Toro MP, et al. A systematic review of randomized trials on the effectiveness of opioids for cancer pain. *Pain Physician* [Internet]. 2012;15(3 Suppl):ES39-58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786461>
68. Gálvez R, Pérez C. Is morphine still the best reference opioid? *Pain Manag*

- [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Sep 19];2(1):33–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24654616>
69. Martínez-Nicolás I, Ángel-García D, Saturno PJ, López-Soriano F. Manejo del dolor oncológico: revisión sistemática y valoración crítica de las guías de práctica clínica. Vol. 31, Revista de Calidad Asistencial. 2016. p. 55–63.
  70. Jacobsen R, Liubarskiene Z MC et al. Barriers to cancer pain management: a review of empirical research. Medicina (B Aires). 2009;45(6):427–33.
  71. Nunes BC, Garcia JB dos S, Sakata RK. Morphine as first medication for treatment of cancer pain. Brazilian J Anesthesiol [Internet]. 2014 [cited 2016 Sep 19];64(4):236–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24998106>
  72. AR J, GP B. The who analgesic ladder for cancer pain management: Stepping up the quality of its evaluation. JAMA [Internet]. 1995 Dec 20;274(23):1870–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03530230056031>
  73. Pardo C, Chamorro C. Monitorización del dolor. Recomendaciones del grupo de trabajo de analgesia y sedación de la SEMICYUC. Med intensiva [Internet]. 2008 [cited 2016 Sep 19];32:38–44. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569106745521>
  74. Dansie EJ, Turk DC. Assessment of patients with chronic pain. Br J Anaesth. 2013;111(1):19–25.
  75. Kurita GP, Sjøgren P, Ekholm O, Kaasa S, Loge JH, Poviloniene I, et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer: A multinational study. J Clin Oncol. 2011;29(10):1297–303.
  76. Cid Jeffs ML. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). Rev la Soc Esp del Dolor. 2008;15(8):521–6.
  77. McMorn S, Schoedel KA, Sellers EM. Effects of low-dose opioids on cognitive dysfunction. J Clin Oncol [Internet]. 2011 Nov 10 [cited 2016 Sep 19];29(32):4342–3–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21969492>
  78. Ojeda B, Salazar A, Dueñas M, Failde I. El Deterioro Cognitivo: un Factor a Tener en Cuenta en la Evaluación e Intervención de Pacientes con Dolor Crónico. 2011;18(5):291–6.

79. Smith HS. Opioids and neuropathic pain. *Pain Physician* [Internet]. 2012;15(3 Suppl):ES93-110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22786465>
80. Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2000 Jul [cited 2016 Sep 19];27(7):524–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10874511>
81. López-Pérez FJ, Mínguez-Martí A, Vicario-Sánchez E, Pastor-Clérigues A, Sanfeliu-García J, Ortega-García MP. Experiencia clínica en cambio de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico treatment. *Farm Hosp* [Internet]. 2014;38(5):411–7. Available from: <Go to ISI>://SCIELO:S1130-63432014000500004

## 6. ANEXOS

## ANEXO 1. GLOSARIO

### Abuso:

El abuso de medicamentos de prescripción es el uso de un medicamento sin la receta médica correspondiente, de una manera distinta a la prescrita, o para lograr la experiencia o los sentimientos que provoca, de acuerdo al National Institute on Drug Abuse NIDA.

### Adicción psicológica:

Es un patrón de conducta persistente, caracterizado por el deseo o la necesidad de continuar una determinada actividad (consumo de un medicamento) que se sitúa fuera del control voluntario; una tendencia a incrementar la frecuencia o la cantidad de actividad con el paso del tiempo; esta actividad genera un efecto negativo sobre el individuo y la sociedad.

### Analgesia:

Ausencia de dolor en respuesta a una estimulación que normalmente sería dolorosa. Un analgésico es un medicamento para calmar o eliminar el dolor.

### Benzodiacepinas:

Un tipo de depresor del Sistema Nervioso Central indicado para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio.

### Cognición:

Capacidad de pensar, aprender o memorizar; es la capacidad que permite desarrollar conocimientos.

### Dolor:

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) definió el dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial".

### Dolor agudo:

Es un tipo de dolor usualmente auto limitado y resulta de una situación específica como una cirugía, una enfermedad o una lesión; tiene un propósito biológico útil (proteger al individuo), y produce una respuesta del sistema nervioso simpático.

Dolor crónico:

El dolor crónico puede definirse como aquel que dura más allá del curso habitual de la enfermedad aguda o el tiempo esperado de curación. Se puede continuar indefinidamente.

Dolor neuropático:

Es el dolor que resulta de lesión o enfermedad en el sistema somato-sensorial, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Puede desarrollarse y persistir en ausencia de un estímulo nocivo evidente.

Dosis diaria definida (DDD):

Es la dosis de mantenimiento promedio en la indicación principal de un fármaco en pacientes adultos. Se usa para cuantificar el consumo de medicamentos, sobre todo cuando se compara el consumo de diversos fármacos de un mismo grupo, también da una idea del número de personas tratadas diariamente con un fármaco o grupo de fármacos en una región o país.

Farmacocinética:

Es la rama de la farmacología que estudia los procesos a los que un fármaco es sometido a través de su paso por el organismo: absorción, distribución, metabolismo, su acción sobre los órganos o tejidos y su posterior eliminación.

Nocicepción:

Es el proceso neural de codificación para estímulos nocivos. Se refiere a la activación del receptor y conversión de un tipo de energía (mecánica, química, térmica) en un impulso nervioso que llega a regiones específicas del sistema nervioso central.

Opiáceo:

Perteneciente o relativo al opio. Sustancias naturales, que se encuentran en el zumo de las semillas de la adormidera o Papaver Somniferum.

Opioide:

Cualquier sustancia similar al opio, pero no es derivado de la planta del opio.

Opiofobia:

Falta de voluntad o temor de un médico para recetar medicamentos de prescripción (opioides) a los pacientes.

Receptor opioide:

Receptores específicos de superficie celular ubicados dentro del sistema nervioso central y periférico, que se combinan con compuestos de origen natural (por ejemplo, endorfinas) o exógenas para reducir el dolor.