



TEMAS CANDENTES EN FARMACOTERAPIA – 9 de abril de 2019

Jose Manuel Paredero – Servicio de Farmacia de AP – Gerencia Atención Integrada de Guadalajara - SESCAM

Ana Henche Ruiz – Unidad de Conductas adictivas – Gerencia de Atención Primaria – Toledo SESCAM

Estrategias para evitar los riesgos del mal uso de opioides

Dónde se recomienda el uso de los opioides


Eficacia demostrada

- Dolor agudo intenso
- Dolor postoperatorio y postquirúrgico
- Dolor oncológico

Eficacia cuestionada

- Dolor crónico no oncológico

Aspectos mejorables en el uso de Opioides^{1,2}



Comienzo de tratamiento con opioides

- Para qué patologías
- A quién
- Qué fármaco, qué dosis, cuánto tiempo



Tratamientos crónicos con opioides

- Seguimiento inadecuado
- Ausencia de medición de resultados
- Miedo a la retirada

Objetivo 1: uso de opioides por primera vez en un paciente

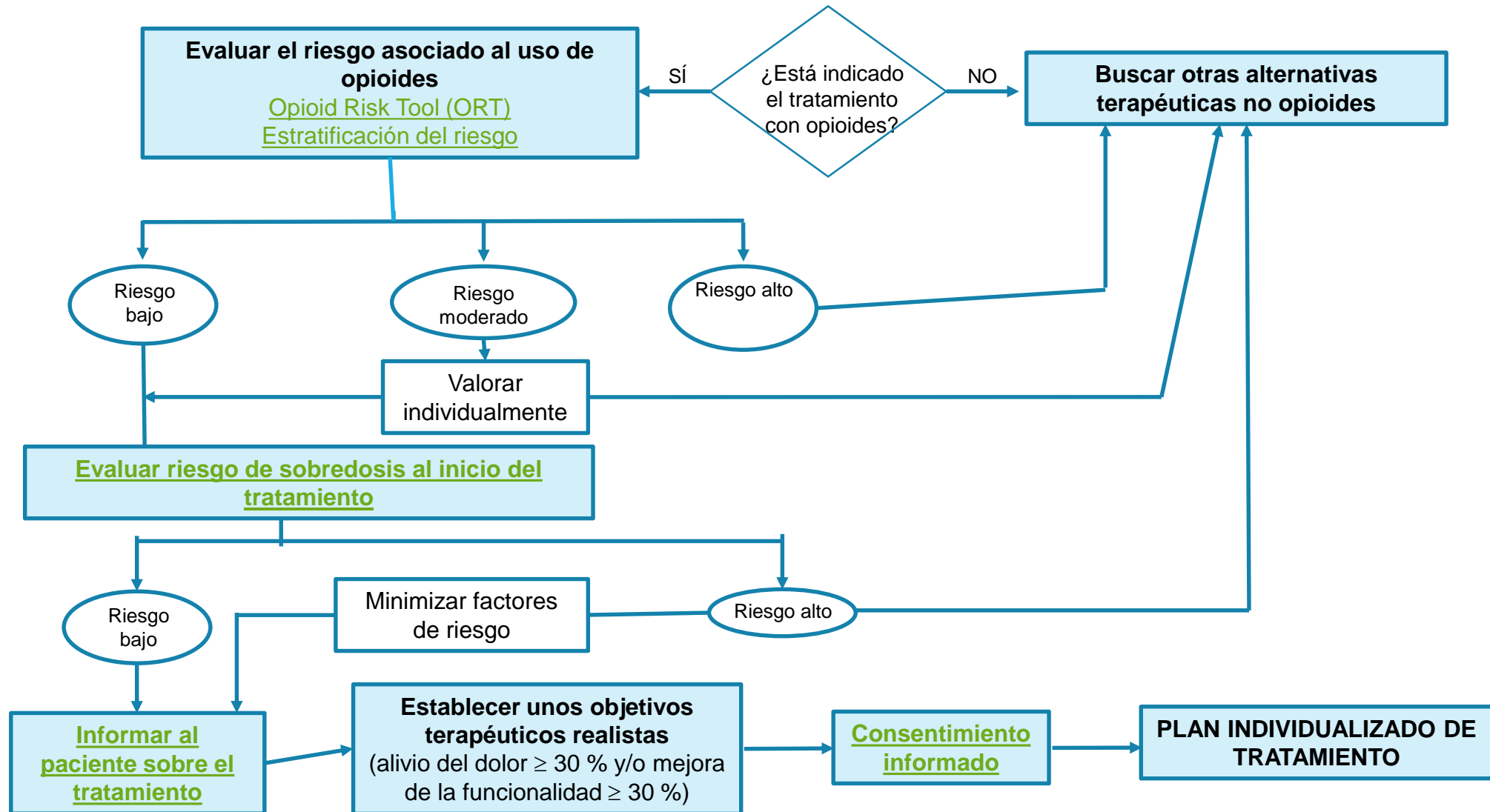
¿Tenemos claro las marcas de medicamentos que contienen opioides?

ÚTIL EFICAZ NECESARIO NOCIVO




ADECUACIÓN	¿Está justificado el uso de opioides en esa patología?
EFICACIA	¿Hemos establecido unos objetivos realistas? ¿Esos objetivos, consensuados con el paciente, se están cumpliendo?
NECESIDAD	¿La causa que originó el dolor previsiblemente ya se ha resuelto?
SEGURIDAD	¿Han aparecido efectos adversos intolerables? ¿Puede haberse desarrollado una HIO? ¿Existen signos de alerta tempranos de sobredosis?
AUTONOMÍA	Una vez informado correctamente del balance riesgos/beneficios, ¿el paciente desea iniciar (o continuar) con el tratamiento?

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON OPIOIDES



ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON OPIOIDES

EVALUACIÓN DEL DOLOR, LA FUNCIONALIDAD Y LA CALIDAD DE VIDA

Tipo	<input type="checkbox"/> Nociceptivo <input type="checkbox"/> Neuropático <input type="checkbox"/> Mixto
Localización	<input type="checkbox"/> Focal <input type="checkbox"/> Multifocal <input type="checkbox"/> Difuso <input type="checkbox"/> Superficial <input type="checkbox"/> Profundo <input type="checkbox"/> Localizado <input type="checkbox"/> Irradiado <input type="checkbox"/> Referido
Intensidad	 <p style="text-align: center;">0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10</p> <p>0 = Ausencia de dolor 1-3 = Dolor leve 4-7 = Dolor moderado 8-10 = Dolor severo</p>
Características temporales	Comienzo, duración, curso y patrón
Factores agravantes	
Factores aliviadores	
Funcionalidad / calidad de vida	<input type="checkbox"/> BPI-SF <input type="checkbox"/> IDF <input type="checkbox"/> PCS <input type="checkbox"/> EDAG <input type="checkbox"/> HADS <input type="checkbox"/> Duke-Unc <input type="checkbox"/> Oviedo (Todos disponibles en www.analgescicosopioides.org)

POSIBLES INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO CON ANALGÉSICOS OPIOIDES EN DCNO

POSIBLES INDICACIONES*		CONTRAINDICACIONES
Evidencia científica (duración del tratamiento; 4 – 12 semanas)	Sin evidencia científica (datos insuficientes)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polineuropatía diabética.** ▪ Neuralgia postherpética.** ▪ Otros síndromes de dolor neuropático (miembro fantasma, lesión de médula espinal, radiculopatía, polineuropatía por VIH...).** ▪ Osteoartritis.** ▪ Dolor de espalda crónico.** ▪ Artritis reumatoide (tiempo limitado a 6 semanas). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefaleas secundarias (enfermedad vascular, trastornos intracraneales). ▪ Osteoporosis importante (fracturas vertebrales). ▪ Enfermedades reumáticas (LES, espondiloartritis...). ▪ Dolor posoperatorio crónico (p.e., tras toracotomía, esternotomía, mastectomía, cirugía abdominal,, cirugía facial...). ▪ Dolor en las extremidades debido a arteriopatía isquémica o enfermedad venooclusiva. ▪ Dolor crónico asociado a úlceras por decúbito grados 3 y 4. ▪ Dolor neuropático cerebral (p,e, esclerosis múltiple). ▪ Síndrome de dolor regional complejo tipos I y II. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cefaleas primarias (evidencia científica). ▪ Dolor asociado con trastornos funcionales viscerales (síndrome del intestino irritable, enf. inflamatoria intestinal). ▪ Fibromialgia (evidencia científica).*** ▪ Dolor crónico como síntoma principal de trastornos psiquiátricos (depresión, trastorno somatomorfo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno por estrés postraumático...). ▪ Pancreatitis crónica (evidencia científica).**** ▪ Uso indebido, abuso o adicción de analgésicos opioides (actual o pasado). ▪ Trastorno depresivo mayor y/o tendencias suicidas.

* Los analgésicos opioides son una más de las diferentes opciones de tratamiento

** Cuando se ha producido un alivio importante del dolor y/o mejoría funcional significativa en las primeras 4-6 semanas, sin efectos adversos importantes, se puede continuar el tratamiento a más largo plazo.

*** El tramadol solo o en asociación puede utilizarse durante un tiempo no superior a 4 – 12 semanas.

**** No se deben usar los opioides durante ≥ 4 semanas.

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON OPIOIDES

TRATAMIENTOS ANTERIORES	
Tratamientos farmacológicos	<ul style="list-style-type: none">• Opioides<input type="checkbox"/> No opioides
Tratamientos no farmacológicos	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Rehabilitación<input type="checkbox"/> Fisioterapia<input type="checkbox"/> Terapias neuroquirúrgicas más o menos invasivas<input type="checkbox"/> Terapias psicológicas<input type="checkbox"/> Terapia ocupacional<input type="checkbox"/> Mindfulness<input type="checkbox"/> Otras (grupos de autoayuda, yoga, acupuntura...)

Duración

Dosis

Adherencia

**Reacciones
adversas**

Eficacia

**Motivos de
retirada**

ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON OPIOIDES



- Se han establecido con el paciente unos **objetivos realistas**.
- Se ha verificado que las **terapias no opioides** (en tiempo y forma adecuados) han sido ineficaces.
- Los opioides están indicados para este (**adecuación**).
- Se ha entregado al paciente una **hoja de información** sobre el tratamiento, que contenga los riesgos y los beneficios del mismo, incluyendo HIO, sobredosis y adicción.
- Se han establecido los **criterios para continuar o suspender el tratamiento**.
- Se ha evaluado la **intensidad del dolor** y la **funcionalidad basal**.
- Se ha programado una **reevaluación** en 1-4 semanas tras el ajuste de dosis.
- El paciente ha firmado el **consentimiento informado**.

Evaluación del riesgo potencial de uso indebido, abuso o adicción a opioides: Opioid risk tool

		MARCAR LA QUE CORRESPONDA	PUNTUACIÓN MUJER	PUNTUACIÓN HOMBRE
Antecedentes familiares de abuso de sustancias	Alcohol	()	1	3
	Drogas ilegales	()	2	3
	Medicamentos	()	4	4
Antecedentes personales de abuso de sustancias	Alcohol	()	3	3
	Drogas ilegales	()	4	4
	Medicamentos	()	5	5
Edad (marcar si la edad está entre 16 y 45)		()	1	1
Antecedentes de abuso sexual		()	3	0
Enfermedad psiquiátrica	Deficit de atención	()	2	2
	Trastorno obsesivo compulsivo			
	Trastorno bipolar			
	Esquizofrenia			
	Depresión	()	1	1

Total = (). Categorías del riesgo. Bajo riesgo: 0-3; riesgo moderado: 4-7; riesgo alto: ≥8

FACTORES DE RIESGO DE SOBREDOSIS AL INICIO DEL TRATAMIENTO

Factores del paciente	Factores del médico	Factores de los opioides
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Edad avanzada.<input type="checkbox"/> Consumo habitual de benzodiazepinas o alcohol.<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal.<input type="checkbox"/> Insuficiencia hepática.<input type="checkbox"/> EPOC.<input type="checkbox"/> Apnea del sueño.<input type="checkbox"/> Deterioro cognitivo.	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Evaluación incompleta.<input type="checkbox"/> Ajuste de dosis demasiado rápido.<input type="checkbox"/> Combinación de opioides y otros fármacos sedantes.<input type="checkbox"/> Fallos en la monitorización de la dosis.<input type="checkbox"/> Información insuficiente al paciente y/o familiares.	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Codeína y tramadol (menor riesgo).<input type="checkbox"/> Formulaciones de liberación prolongada (mayor riesgo).

AJUSTE DE DOSIS

1. Formulaciones de liberación inmediata

(menor riesgo de sobredosis)



2. Dosis mínima eficaz.



3. Formulaciones de liberación prolongada

(menor riesgo de adicción).

AJUSTE DE DOSIS

Opioide	Dosis inicial	Aumento de dosis sugerido	Dosis diaria mínima previo a conversión de liberac. Inmediata a liberac. prolongada
Codeína oral (sola o en combinación)	15-30 mg cada 4 horas si es necesario	15-30 mg (máx. 600 mg/día)	100 mg
Tramadol oral (37,5 mg)	1 comp. cada 6 horas si es necesario (máx. 4 comp/día)	1-2 comp. cada 4-6 horas (máx. 8 comp/día)	3 comp. (112,5 mg)
Morfina oral <u>liberación inmediata</u>	5-10 mg cada 4 horas si es necesario (máx. 40 mg/día)	5-10 mg/día	20-30 mg
Oxicodona oral liberación inmediata	5-10 mg cada 6 horas si es necesario (máx. 30 mg/día)	5 mg/día	20mg

AJUSTE DE DOSIS

Se ajustará la **dosis mínima eficaz** en función de la respuesta del paciente.

Dosis bajas..... < 40 mg DEM* al día

Dosis moderadas..... 41-90 mg DEM* al día

Dosis elevadas..... > 90 mg DEM* al día

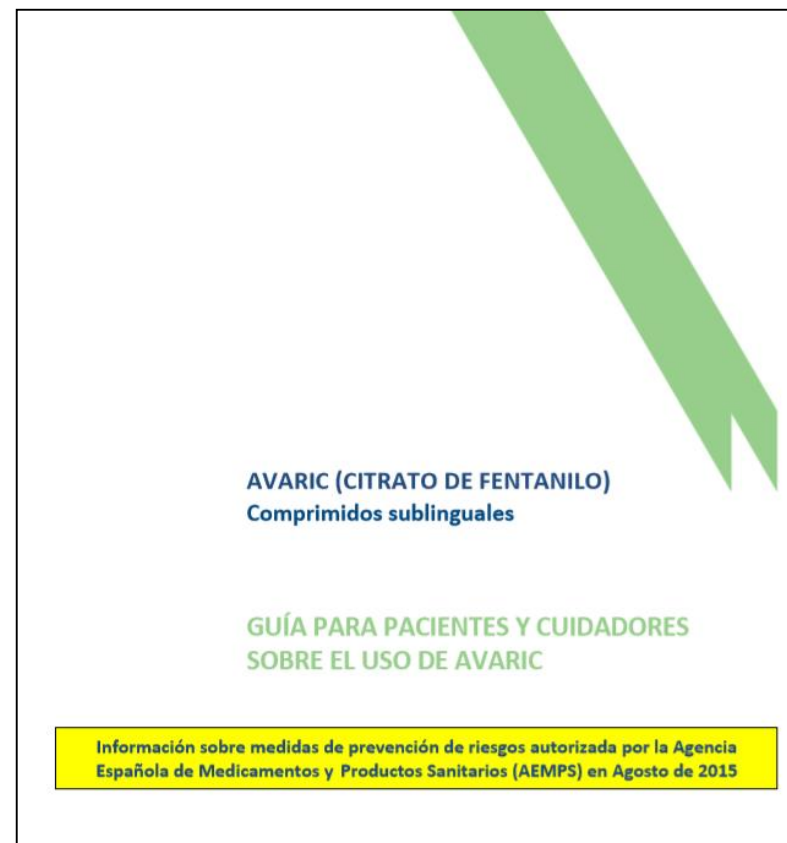
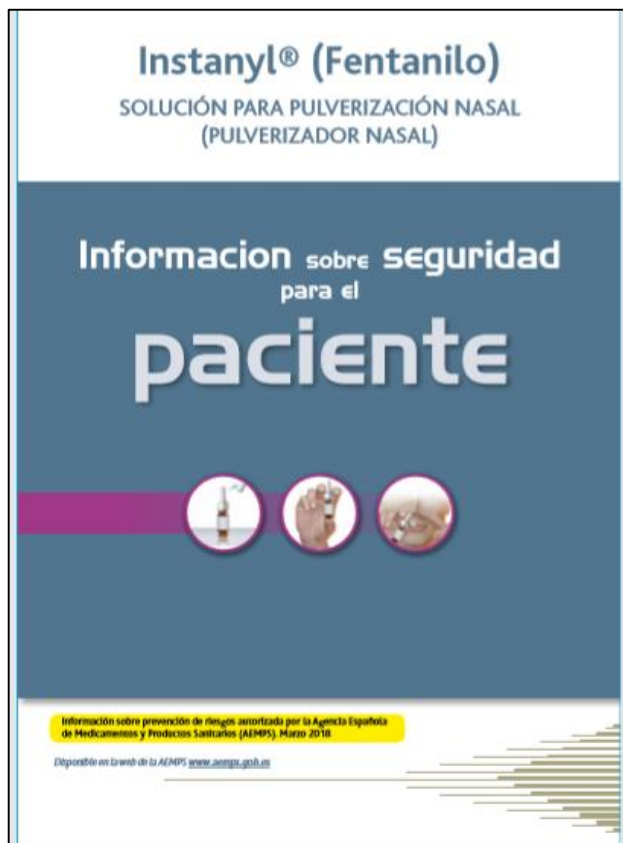
*DEM: dosis equivalente de morfina

Dosis media eficaz para el dolor nociceptivo..... 57 mg DEM al día

Dosis media eficaz para el dolor neuropático..... 92 mg DEM al día

Dosis >100 mg DEM..... Riesgo de muerte se multiplica por dos.

Dosis > 200 mg DEM..... Riesgo de muerte se multiplica por tres.

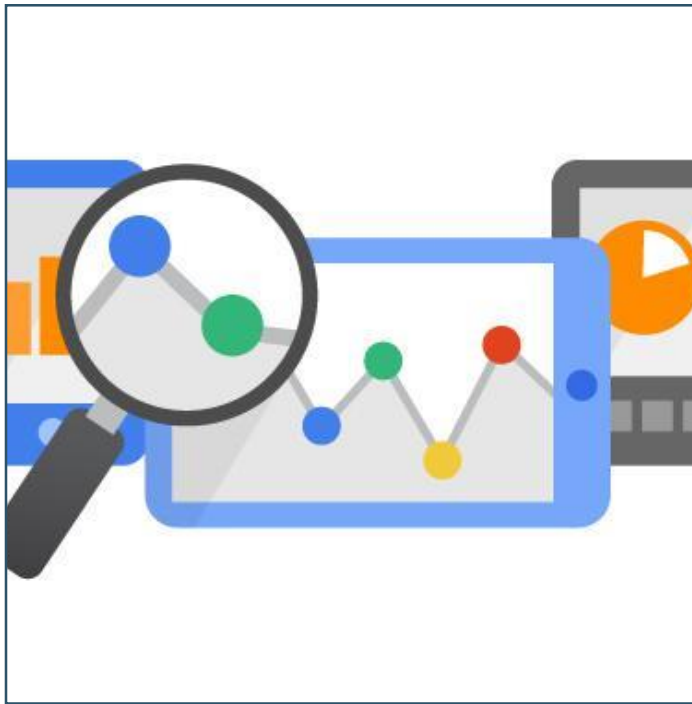


Herramientas disponibles para informar al paciente

Información adicional de seguridad para pacientes, cuidadores y profesionales, disponible en la AEMPS

Objetivo 2: Pacientes que usan opioides durante más de dos años

Tratamientos crónicos con opioides



En todo paciente que lleve más de 2 años de tratamiento con analgésicos opioides, se debe realizar una reevaluación completa y valorar la retirada del opioide prescrito

Cuestiones a tener en cuenta^{3,4}

Los estudios de opioides en DCNO no superan 1 año de duración

- La mayoría no supera 6 meses

La duración del tratamiento con opioides en el DCNO es demasiado larga

- No hay un seguimiento adecuado

Las dosis de opioides utilizadas en DCNO son demasiado elevadas

- No hay evaluación de los resultados

¿Qué nos preocupa sobre el uso de opioides en DCNO?⁵⁻⁹

Dosis y polimedicación

El riesgo de muerte aumenta en pacientes que utilizan dosis elevadas y polimedicados

Mayor riesgo con fármacos depresores del SNC: benzodicepinas, antidepresivos,

Tolerancia a otros efectos

Los opioides tienen efectos antidepresivos, ansiolíticos, euforizantes, para los que también se desarrolla tolerancia

Seguridad

Riesgo de abuso, tolerancia y dependencia

Hiperalgnesia inducida por opioides

Neurotoxicidad inducida por opioides

- Síndrome serotoninérgico

REVISIONES PERIÓDICAS (máximo cada 3 meses)

- Se ha revaluado el **dolor**, la **funcionalidad** y el riesgo de **sobredosis**, **uso indebido**, **abuso** o **adicción**.
- Si excesiva sedación o riesgo de sobredosis: se ha **disminuido la dosis**.
- Si signos de uso indebido, abuso o adicción: se ha realizado **derivación a la unidad de conductas adictivas**.
- Si elevado componente emocional del dolor o comorbilidad psiquiátrica: se ha realizado **derivación a salud mental**.
- Se ha decidido continuar con los opioides porque los **beneficios** son **clínicamente significativos** y superan a los riesgos.
- Se han establecido y recordado claramente los **criterios para continuar, disminuir, cambiar o suspender el tratamiento**.
- Se ha verificado la **adherencia a las terapias no opioides** (farmacológicas y no farmacológicas).



REVISIONES PERIÓDICAS (máximo cada 3 meses)



- Si la dosis es ≥ 50 mg DEM al día: se ha programado **reevaluaciones más frecuentes**.
- Si la dosis es ≥ 90 mg DEM al día: se ha **justificado** claramente en la historia clínica.
- Si la dosis es ≥ 120 mg DEM al día o dolor inaceptable a pesar de dosis elevadas: se ha realizado **derivación a unidad del dolor**.

¿Qué son conductas aberrantes?

- Quedarse sin medicación en poco tiempo de forma reiterada.
- Solicitar recetas a varios médicos.
- Pedir frecuentemente aumentos de la dosis.
- Aumentar la dosis sin supervisión médica.
- Utilizar la medicación por vías distintas a la pautada (p.e., machacar y esnifar comprimidos).
- Manipular la medicación pautada (p.e, calentar los parches)
- Acudir frecuentemente sedado o somnoliento a la consulta.
- Centrar las consultas en los opioides.
- Frecuentar los servicios de urgencias.
- Rechazar de forma sistemática los tratamientos no opioides y/o los tratamientos no farmacológicos.

Factores de conversión entre opioides

Opioide	DEM 90 mg/día
Oxicodona	60 mg/día
Tapentadol	225 mg/día
Hidrocloruro de hidromorfona	16 mg/día*
Fentanilo parches	37,5 mcg/hora
Buprenorfina parches	52,5 mcg/hora*
Buprenorfina comprimidos	1,2 mg/día

DEM: dosis equivalente de morfina

**Ajustado a la presentación comercializada disponible*

FACTORES DE CONVERSIÓN (FC) DE LOS OPIOIDES MÁS UTILIZADOS A MORFINA ORAL (Dosis Equivalente de Morfina = Dosis del opioide x FC)			
Fármaco	FC	Fármaco	FC
Buprenorfina comprimidos (mg)	75	Hidromorfona (mg)	5
Buprenorfina parche (mcg/h)	1.8	Meperidina (mg)	0,1
Codeina (mg)	0,15	Metadona (mg)	
Dihidrocodeina (mg)	0,25	0-20	4
Fentanilo comp. para chupar, SL o bucal (mcg)	0,13	21-40	8
Fentanilo película bucal (mcg)	0,18	41-60	10
Fentanilo spray nasal (mcg)	0,16	> 60	12
Fentanilo parche cada 3 días (mcg/h)	2.4	Oxicodona (mg)	1,5
		Tapentadol (mg)	0,4
		Tramadol (mg)	0,1

El dolor no remite con altas dosis de opioides ¿descartamos hiperalgesia inducida por opioides?

Criterios clínicos para el diagnóstico de HIO:

Aumento de la intensidad del dolor durante el tratamiento crónico con analgésicos opioides.

Ausencia de progresión de la enfermedad.

Ausencia de síndrome de abstinencia por privación o precipitado.

Disminución de la intensidad del dolor con la reducción de la dosis del opioide.

Ausencia de tolerancia.

Ausencia de adicción.

En caso de HIO

Reducción de la dosis

Rotación a otro opioide

Retirada del tratamiento con opioides

Cuándo interrumpir el tratamiento¹²

Si el paciente desea suspender el tratamiento.

La causa que provocaba el dolor se resuelve

- O los objetivos terapéuticos se logran por otras vías

No se consiguen los objetivos consensuados con el paciente

- dolor persistente y/o disminución importante de su funcionalidad

Si aparecen efectos adversos intolerables.

Hay signos de alerta temprana de sobredosis

- Alto riesgo en pacientes ≥ 6 meses y que tomen **dosis ≥ 90 mg DEM/día**

Cómo reducir la dosis de opioides^{13,14}

Retirada lenta y progresiva

- Maximizar el tratamiento del dolor con tratamientos no opioides y terapias no farmacológicas.

Reducción aprox. del 10% de la dosis de partida cada 1-2 semanas, o un 25% cada 3-4 semanas.

- Cuando se alcanza un tercio de la dosis inicial, la reducción será más lenta (p. ej., 5 mg cada 2-4 semanas).

Cuanto mayor sea el tiempo de tratamiento, más despacio se reducirá la dosis.

- Reducción lenta en pacientes que presenten miedo a la retirada, enfermedades cardiorrespiratorias o abuso/adicción a los opioides.

¿Cuándo derivar?^{12,14}

¿CUÁNDO Y DÓNDE DERIVAR?

A UNIDAD DEL DOLOR

- Uso de dosis ≥ 120 mg DEM
- Dolor neuropático no controlado con fármacos de 1ª y 2ª línea.
- Dolor crónico de difícil control.
- Comorbilidad médica que contraindique el uso de opioides.
- Antecedentes de trastorno por uso de alcohol u drogas que presenten dolor intenso.

A UNIDAD DE SALUD MENTAL

- Comorbilidad psiquiátrica primaria.
- Sintomatología ansioso-depresiva secundaria al dolor crónico.
- Elevado componente emocional del dolor, difícil de manejar.
- Dificultad para aceptar el dolor y utilización de estrategias desadaptativas frente al mismo.

A UNIDAD DE CONDUCTAS ADICTIVAS

- Consumo activo de alcohol u drogas.
- Antecedentes de abuso de otros fármacos de prescripción.
- Tras un episodio de sobredosis con analgésicos opioides.
- Conductas aberrantes relacionadas con el uso de opioides.
- Signos y síntomas objetivos de abuso o adicción a analgésicos opioides.

Cosas que hay que evitar¹⁴

Evitar la prescripción de opioides mayores y menores

Evitar el uso de buprenorfina con otros opioides:

- Riesgo de síndrome de abstinencia y aumento del dolor

Prescribir opioides en pacientes con depresión respiratoria, EPOC moderado-grave, sin seguimiento

Desconocer la dosis, frecuencia, y el resultado de uso de los opioides de tus pacientes



2017

High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews (Review)

Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG, Straube S

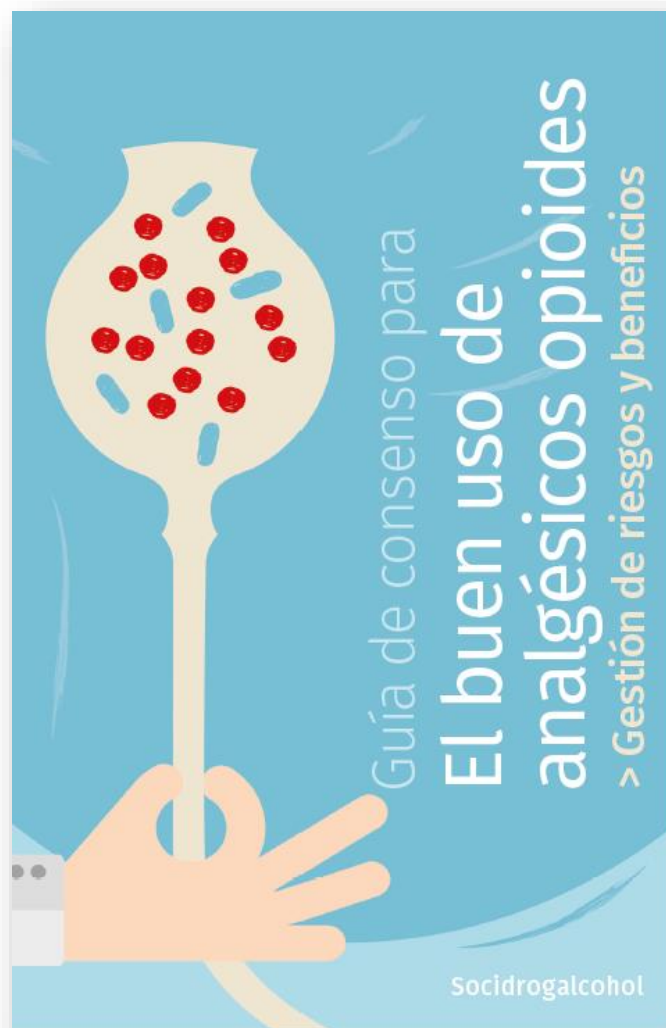
No existe evidencia científica de calidad sobre el buen funcionamiento de los analgésicos opioides a dosis altas para el tratamiento del DCNO.

No hay ninguna justificación basada en la evidencia para el uso de dosis de 200 mg DEM al día o superiores, aunque estas dosis se usan a menudo en la práctica clínica.

El uso a medio/largo plazo de analgésicos opioides para el tratamiento del DCNO se asocia a una serie de efectos adversos (78%), incluso graves (7,5%).

Según los efectos adversos identificados, antes de considerar el uso a largo plazo en pacientes con DCNO, se deberá demostrar claramente un beneficio clínicamente relevante.

Para saber más



[Enlace a la Guía del buen uso de analgésicos opioides](http://analgescicosopioides.org/)

<http://analgescicosopioides.org/>

CONDICIENDO MÁS INFO CUESTIONARIOS DOCUMENTACIÓN FORMACIÓN NOTICIAS Y ACTIVIDADES ENLACES CONTACTO

ANALGÉSICOS OPIOIDES

¿EFICACES PARA CUALQUIER TIPO DE DOLOR?

ACCESO PROFESIONALES

SOBRE LOS ANALGÉSICOS
Los analgésicos opioides son un grupo de fármacos con afinidad selectiva por los receptores opioides.

PARA EL PACIENTE
Los opioides son un grupo de fármacos utilizados en general para el control del dolor de elevada intensidad.

RIESGO POR MAL USO
El consumo de benzodiazepinas y/o de alcohol, asociado al de analgésicos opioides, aumenta el riesgo de sobredosis y también su letalidad.

The image is a screenshot of a website. The top navigation bar contains links: CONDICIENDO, MÁS INFO, CUESTIONARIOS, DOCUMENTACIÓN, FORMACIÓN, NOTICIAS Y ACTIVIDADES, ENLACES, CONTACTO. The main header features the title 'ANALGÉSICOS OPIOIDES' and a subtitle '¿EFICACES PARA CUALQUIER TIPO DE DOLOR?'. Below this is a yellow button labeled 'ACCESO PROFESIONALES'. The background of the header shows three medical professionals (two men and one woman) in white coats. The main content area is divided into three columns, each with an icon and a title: a pharmacy icon for 'SOBRE LOS ANALGÉSICOS', a person icon for 'PARA EL PACIENTE', and a heart icon for 'RIESGO POR MAL USO'. Each column contains a short paragraph of text.

Lo conseguiremos
¿Te apuntas?



jmparedero@sescam.jccm.es

José Manuel Paredero

Bibliografía

1. AEMPS. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Informe de utilización de medicamentos U/OPI/V1/13022017. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf> Consultado en julio de 2018.
2. Fuente: Digitalis®, aplicación de explotación de la información procedente de la receta médica del SNS
3. Els, C., Jackson, T.D., Hagtvedt, R., Kunyk, D., Sonnenberg, B., Lappi, V.O., Straube, S. (2017). High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* doi: 10.1002/14651858.CD012299.pub2
4. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ* 2017 May 8;189:E659-66. doi: 10.1503/cmaj.170363.
5. Chou R, Deyo R, Devine B, Hansen R, Sullivan S, Jarvik JG, Blazina I, Dana T, Bougatsos C, Turner J. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. Evidence Report/Technology Assessment No. 218. AHRQ Publication No. 14-E005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; September 2014. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
6. Chou R, Turner JA, Devine EB, 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; 162:276.
7. <http://www.cadime.es/es/noticia.cfm?iid=serotoninergico#.Wo7CsqghJPY>
8. Torijano Casalengua ML, Sánchez Holgado J, de la Hija Díaz MB, Astier Peña MP. Uso de opioides en pacientes con dolor crónico. *FMC.* 2016;23(10):607-16.
9. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65(No. RR-1):1-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1>
10. Adaptado de *Bol Ter Andal.* 2015; 30(4) - <http://www.cadime.es>
11. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en <https://www.seguridadelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/practica-clinica/opioides-dolor-cronico/> - Consultado en marzo de 2018
12. Henche Ruiz A.I.; El auge de la analgesia opioide. Problemas relacionados con su uso a largo plazo. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha.* Vol. XVII, N.º 3. Año 2016. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_3_2016.pdf
13. BIT. Celaya Lecea C, Malon Musgo M. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. NOV-DIC 2014 VOLUMEN 22, Nº 5. Disponible en: <http://cdn.20m.es/adj/2016/12/05/3758.pdf>
14. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. *Socidrogalcohol* 2017. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrogalcohol.pdf consultada en marzo de 2018.