

ANALGÉSICOS OPIOIDES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

HOSPITAL DE SAN JOSÉ DE BOGOTÁ DC, COLOMBIA

Claudia Liliana Buitrago MD*, Carlos Hernán Rodríguez MD**, Nestor Alfredo Ibarra MD***, Andrés Felipe Velásquez MD****, Bilena Margarita Molina MD*****

Resumen

Los analgésicos opioides son esenciales para control del dolor moderado a severo, que es un parámetro de calidad en atención hospitalaria. **Objetivo:** describir el uso e indicación de analgésicos opioides en la población hospitalizada del Hospital de San José de Bogotá DC en febrero de 2014. **Materiales y métodos:** estudio retrospectivo de utilización de medicamentos (EUM) en 559 pacientes mayores de 16 años, midiendo dosis hospitalaria definida (DDD/DHD) y patrón de distribución opioide según especialidad, diagnóstico CIE10, utilización de herramientas validadas de valoración del dolor, concomitancia opioide e interconsulta a la unidad de dolor. **Resultados:** los principales motivos de hospitalización fueron la patología quirúrgica no oncológica y oncológica con 73,7%, y 8,4%. El opioide de mayor utilización fue tramadol con 15,4 DDD/100 camas/día. El consumo de morfina e hidromorfona parenteral es bajo con 2 y 1,3 DDD/100 camas/día. De los opioides fuertes, morfina es el más utilizado, siendo cirugía general, hematología y ortopedia los principales prescriptores con 27,4%, 20,4% y 20,4%. La distribución de morfina en los grupos poblacionales de cada especialidad es heterogénea, presentando mayor uso en pacientes hematológicos con 39,1%. Se utilizaron las escalas de valoración del dolor al ingreso y egreso hospitalario en el 48,6% y 5,1%. **Conclusión:** se deben fortalecer las guías de manejo de dolor institucionales. Hay poca adherencia al uso de escalas de dolor como parámetro de seguimiento de la terapia analgésica. Se crearán estrategias educativas para el adecuado manejo del dolor.

Palabras clave: estudio de utilización de medicamentos, analgésicos opioides, farmacoepidemiología, morfina, tramadol, medición de dolor, escalas de dolor.

OPIOID ANALGESICS USE IN INPATIENTS

Abstract

Opioid analgesics are essential for the control of moderate to severe pain, which is a parameter of quality of hospital care. **Objective:** to describe the use and indication of opioid analgesics in the hospitalized population of Hospital de San José de Bogotá DC during February 2014. **Materials and Methods:** a retrospective medication use evaluation (MUE)

Fecha recibido: julio 21 de 2014 - Fecha aceptado: agosto 19 de 2014

* Médico Internista, subespecialidad Dolor y Cuidados Paliativos. Coordinadora académica de Medicina Interna, Universidad del Rosario. Coordinadora del programa de dolor y cuidados paliativos, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

** Médico Fisiatra, subespecialidad Dolor y Cuidados Paliativos, Jefe Unidades de Dolor y Cuidados Paliativos, Instituto Nacional de Cancerología y Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

*** Anestesiólogo, Residente III de Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

**** Anestesiólogo, Residente II de Dolor y Cuidados Paliativos. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

***** Grupo de Investigación GrupLAC, grupo Anestesia Deorum Opus. Programa de dolor y Cuidados Paliativos Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Fabio Sierra MD, epidemiólogo Hospital de San José, Asesor. Bogotá DC, Colombia.

***** Anestesióloga y subespecialista en dolor y cuidado paliativo. Universidad El Bosque. Subespecialista en intervencionismo analgésico Universidad de Puerto Rico.

performed in 559 patients older than 16 years, measuring defined prescribed daily doses (DDD/DHD) and opioid prescribing pattern by specialty, ICD-10 diagnosis, utilization of valid pain assessment tools, conjunction of opioid use and consultation to the pain management clinic. **Results:** the main reasons for hospitalization were non-oncological and oncological surgical conditions in 73.7%, and 8.4% respectively. Tramadol was the most common opioid used, 15.4 DDD per 100 bed-days. The use of parenteral morphine and hydromorphone is low. 2 and 1.3 DDD per 100 bed-days. Morphine is the most commonly used strong opioid prescribed in general surgery, hematology and orthopedics, 27.4%, 20.4% and 20.4% respectively. The distribution of morphine for each specialty population groups is heterogeneous, showing the greatest use in hematologic patients, 39.1%. The pain intensity rating scales were applied at admission and discharge from hospital, in 48.6% and 5.1% respectively. **Conclusion:** the institutional pain management guides must be strengthened. There is a poor adherence to the use of pain scales as a follow-up parameter of pain therapy. Educational strategies for adequate pain management will be designed.

Key words: Medication use evaluation, opioid analgesics, pharmacoepidemiology, morphine, tramadol, pain measurement, pain intensity rating scales

Introducción

La farmacoepidemiología valora el uso racional, eficiencia y seguridad de los medicamentos. Desde la creación del indicador dosis diaria definida (DDD) en 1975 y la definición de estudios de utilización de medicamentos (EUM) en 1977, la OMS ha establecido políticas para promover su utilización.¹ Estas permiten valorar patrones y determinantes de uso de acuerdo con guías o recomendaciones vigentes y establecen indicadores de comparación entre países e instituciones. No miden la eficacia ni reacciones adversas al uso de los fármacos.

La morfina está clasificada como un medicamento esencial por la OMS. En la actualidad el tratamiento del dolor es un derecho fundamental para el bienestar del paciente y el uso apropiado de los analgésicos opioides contribuye a mejor calidad de vida en enfermedades crónicas de origen oncológico y no oncológico.² Por lo tanto, los analgésicos opioides son insustituibles en el tratamiento del dolor severo, siendo universal la recomendación de su uso. De acuerdo con los estándares internacionales de calidad en la atención, se considera al control satisfactorio del dolor un parámetro estándar de calidad de atención hospitalaria.³ Siendo este uno de los principales motivos de consulta, es imperativo su adecuado control en todos los pacientes que acuden a la institución, donde el uso de los medicamentos apropiados para las necesidades clínicas es una prioridad dentro del uso racional según la OMS.⁴

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) analizan la prescripción, indicación, dispensación y toma. Por estos motivos son la principal herramienta para detectar la mala utilización y los factores asociados con la prescripción, lo cual permite establecer intervenciones de mejoramiento, control y seguimiento en las instituciones. Están diseñados para un escenario clínico y una situación temporal definida. En la literatura latinoamericana existen pocos estudios sobre opioides que midan el DDD hospitalario.⁵ Este trabajo siguió la metodología de la OMS para EUM empleando la dosis diaria definida (DDD) y la clasificación anatómico-químico-terapéutica (ATC) para medir y cuantificar el consumo de opioides en nuestra población.⁶

La DDD es definida cómo la dosis media supuesta de un fármaco cuando se usa en su indicación principal, por lo regular expresada en miligramos (mg). Esta la establece la OMS y el Instituto Noruego de Salud Pública mediante un comité de expertos, en la actualidad en revisión trianual. Para valorar poblaciones hospitalarias se utiliza el indicador dosis hospitalaria definida (DHD), el cual considera el número de camas e índice de ocupación.¹ Debe entenderse como la dosis equivalente a un DDD administrada a un paciente durante el tiempo de la observación de cada 100 hospitalizados. Por ejemplo: si de los cálculos del uso de morfina se obtienen 2 DDD por cada 100 camas, todos los días dos pacientes consumirán 30 mg (1DDD) de morfina.

El uso de un segundo opioide dentro de la terapia analgésica es una medida avanzada que requiere un conocimiento profundo de su farmacocinética y farmacodinámica, teniendo claro concepto de medio, afinidad intrínseca, dosis calculada, rotación y toxicidad.⁴ Esta variable no puede ser analizada con el DDD.

En este momento no se poseen datos acerca del uso de estos fármacos en el Hospital de San José. El estudio busca establecer el DDD hospitalario para cada una de las presentaciones de los opioides y cuantificar la proporción de pacientes cuyo manejo analgésico fue realizado con opioides por cada servicio de atención, describiendo indicaciones de uso, concomitancia con segundo opioide, uso de herramientas para valoración del dolor y seguimiento, y en qué casos se solicitó valoración a la Clínica de Dolor, cuantificando tiempo de solicitud y motivo de interconsulta.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte, retrospectivo, analítico, sobre la utilización de medicamentos, en la población hospitalizada en pisos, mayor de 16 años en el mes de febrero de 2014. Se excluyeron las unidades de cuidado intensivo, cirugía ambulatoria y urgencias del hospital de IV nivel. Se cruzó la población de las bases de datos de egresos (n=2120) con los registros de despacho de opioides del servicio de farmacia del sistema Hipócrates (n=3690), de acuerdo con el número de historia clínica y datos de filiación; 559 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se utilizó el programa *Stata versión 12.1* para el análisis de los resultados. El estudio contó con el apoyo de la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Para incluir opioides con baja frecuencia de uso por el personal médico no especialista en dolor y permitir caracterizar la dinámica de consumo se tomó toda la población.

Se excluyeron los pacientes menores de 16 años, ya que el DDD no está validada en modelos pediátricos. Para la recolección de la información sobre el uso de las herramientas de valoración de dolor, motivos y tiempos de solicitud de interconsulta a la

unidad de dolor, se realizó la búsqueda en la historia clínica sistematizada *ESALUD PRO 04*. Para el cálculo del DDD se tomó la dosis hospitalaria definida (DHD), se totalizó el número de ampollas en miligramos despachado para los hospitalizados y después se calculó con la siguiente fórmula tomando como referencia el DDD de la OMS, actualizado a diciembre 19/2013⁶:

$$n^{\circ} \text{ DDD}/100 \text{ camas-día} = \frac{\text{Período de tiempo "y" (mg)}}{\text{DDD (mg)} \times n^{\circ} \text{ días del período «y»} \times n^{\circ} \text{ de camas} \times \% \text{ medio de ocupación}} \times 100$$

Se analizó el diligenciamiento y tipo de escala de dolor por parte de los médicos de la institución, tomando cómo puntos de observación el ingreso y egreso hospitalario. Además se llenó un formato en el cual se agruparon por categorías los principales motivos de interconsulta a la unidad de dolor en este período en quien aplicase. Para el análisis de la información, se emplearon frecuencias relativas y absolutas para variables discretas, y medias y desviaciones standard o medianas y rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución para variables continuas.

Análisis de los resultados

Se identificaron 559 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión; es importante anotar que la analgesia intraquirúrgica fue excluida para poder caracterizar el perfil de prescripción opioide en hospitalización en pisos. Las características sociodemográficas y clínicas se presentan en la **Tabla 1**.

El 70% (n=394) corresponde a mujeres, la edad mediana fue 40 años. El principal motivo de hospitalización en los pacientes con consumo de opioides fue la patología quirúrgica no oncológica con 73.7% de los casos. Los DDD hospitalarios para cada una de las presentaciones fueron tramadol con 15,4 DDD/100 camas día, seguido de morfina parenteral con 2,0 DDD/100 camas día e hidromorfona con 1,4 DDD/100 camas día. Es bajo el DDD para otros opioides fuertes, teniendo las presentaciones orales los índices más bajos (**Tabla 2**).^{7,8}

Los principales prescriptores de tramadol fueron obstetricia (27,1%), seguida de cirugía general (20,8%) y ginecología (13,1%). En el grupo de opioides fuertes, la morfina fue el más utilizado en los servicios de hospitalización, siendo los mayores prescriptores cirugía general (27,3%), hematología (20,5%) y ortopedia (20,5%) (Tabla 3). Los mayores prescriptores de hidromorfona fueron cirugía general (25%), hematología (25%) y ortopedia (15%). Véase el consumo global de otros opioides en la Tabla 3.

Al analizar la prescripción de opioides fuertes en cada grupo de población por especialidad, la mayor prescriptora de morfina fue hematología con 39,1%, seguida por ortopedia y cirugía general con 14,5% y 10,2% de sus pacientes. Al analizar hidromorfona parenteral, continúa siendo hematología la principal

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica (n=559)

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica (n=559)	
Edad	
mediana (p25-p75)	40(29-59)
media (DE)	44,35(18,51)
Género - n(%)	
femenino	394(70,48)
masculino	165(29,52)
Procedencia - n(%)	
rural	24(4,29)
urbano	535(91,71)
Diagnóstico - n(%)	
quirúrgico oncológico	47(8,41)
quirúrgico no oncológico	412(73,7)
clínico oncológico	14(2,5)
clínico no oncológico	86(15,38)

Tabla 2. DDD opioides en la población hospitalizada

ATC a	Opioide	Vía de administración	DDD población hospitalizada** (n=559)
N02AA alcaloides naturales del opio			
N02AA01	morfina	oral	0,2
	morfina	parenteral	2,0
N02AA03	hidromorfona	oral	0,1
	hidromorfona	parenteral	1,4
N02AA05	oxicodona	oral	0,4
N02AB derivados de fenilpiperidina			
N02AB02	meperidina (petidina)	parenteral	0,1
N02AB03	fentanilob	transdérmico	0,1
N07B medicamento usado en pacientes dependientes a opioides			
N07BC02	metadonac		NS
N02AX otros opioides			
N02AX02	tramadold	parenteral/oral	15,4
N02AX02	tramadold	oral	0,7
N02AE derivados de oripavina			
N02AE01	buprenorfinab	transdérmico	ND
N02B otros analgésicos y antipiréticos			
N02B e	hidrocodona		NS
N02Be	codeina		NS

*Población con consumo de opioides. Se excluyen unidades de cuidados intensivos; DDD calculado en mg. a) clasificación anatómico-químico-terapéutica; b) se toma dosis en 24 horas, se equipara a vía parenteral; c) no DDD con indicación analgésica, sólo como terapia para tratamiento de adicción; d) sólo hay un DDD para las dos presentaciones; e) para indicación analgésica, debe estar asociado con paracetamol o ácido acetilsalicílico, el DDD se toma como número de tabletas consumidas; http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02A.

usuaria con el 21,7%, seguida de neurología 20% y nefrología 16,7%, prescribiendo ortopedia y cirugía general sólo al 4,8% y 4,2% de los casos. Metadona fue prescrita en el 13% de la población hematológica, no en otras poblaciones.

El uso de herramientas de valoración del dolor en pacientes con opioides al ingreso de la hospitalización fue de 48,7%, distribuida entre escalas así: EVA 2,9%, EVN 7,4% y otras diversas 89,7%. Al egreso sólo el 5,1% de los pacientes tiene escalas de valoración del dolor. Las cinco primeras especialidades con mayor adherencia al ingreso fueron: obstetricia con 78,2% de diligenciamiento, seguida de medicina interna, ortopedia, hematología y neurocirugía con 66,7%, 59,9%, 44,5% y 44,4%.

Se solicitó valoración a la clínica de dolor en 7% (n=38) de la población estudiada, siendo las tres primeras causas de dolor no controlado, control de dolor postoperatorio con técnica regional, neuroaxial y dolor postoperatorio de manejo médico con 47%, 21% y

18%. La mediana del tiempo de interconsulta es de un día con un rango intercuartílico de 0 a 5.

Se definió el uso de un segundo opioide como la presencia de por lo menos un día de concomitancia con un segundo opioide por paciente y se realizó la totalización de cada opioide por cada caso. De los 559 pacientes, 29 utilizaron dos o más opiáceos concomitantes, de estos 58,6% fueron formulados por la unidad de dolor. Las tres primeras especialidades prescriptoras de segundo opioide fueron cirugía general con 24%, seguida de hematología y ortopedia con el 17% cada una. Al relacionarlo por diagnóstico y especialidad, la primera causa en la población de cirugía general fue la enfermedad vascular periférica en 28%, otras patologías incluyeron pancreatitis aguda, cirugía bariátrica y tumor gástrico. En la población hematológica predominó la patología hematooncológica, entre las leucemias y mieloma múltiple comprenden el 80% de la asociación. En ortopedia predomina la patología quirúrgica entre ellas fracturas de fémur, reemplazo de rodilla y artritis séptica. Llama la atención que el

Tabla 3. Consumo global de opioides (%)*^;

	Tramadol	Morfina	Hidromorfona
Cirugía cardiovascular (n=1)	1(0,2)	0 (0)	0 (0)
Cirugía general (n=118)	109(20,8)	12 (27,3)	5 (25,0)
Cirugía plástica (n=23)	22(4,2)	1 (2,3)	0 (0)
Gastroenterología (n=1)	1(0,2)	0 (0)	0 (0)
Ginecología (n=71)	69(13,1)	4 (9,1)	1 (5,0)
Hematología (n=23)	19(3,6)	9 (20,5)	5 (25,0)
Med. interna (n=27)	25(4,8)	2 (4,6)	2 (10,0)
Nefrología (n=6)	4(0,8)	2 (4,6)	1 (5,0)
Neurocirugía (n=9)	8(1,5)	1 (2,3)	0 (0)
Obstetricia (n=151)	142(27,1)	0 (0)	0 (0)
Ortopedia (n=62)	60(11,4)	9 (20,5)	3 (15,0)
Urgencias (n=1)	1(0,2)	0 (0)	0 (0)
Urología (n=60)	59(11,2)	3 (6,8)	1 (5,0)
Neurología (n=5)	4(0,8)	0 (0)	1 (5,0)

*Un paciente puede cursar con más de un opioide durante la hospitalización; ^oxicodona (n=2) cirugía general; metadona (n=3) hematología; fentanil peridural (n=11) obstetricia; fentanil parches (n=1) cirugía general; c odeina (n=2) neurología, medicina interna; hidrocodona (n=1) obstetricia.

20% de pacientes que requirieron concomitancia con un segundo opioide de todas las especialidades, correspondió a patología oncológica. Encontramos una relación entre consumo de morfina y patología oncológica en algunas especialidades, llegando a ser el 100% en la población hematológica, seguida de ginecología y cirugía general con 50 y 33,3%.

Discusión

Colombia está catalogado como un país de muy bajo consumo opioide; en 2010 se prescribió sólo el 3,3% del consumo adecuado calculado para su población. Sin embargo, el uso de opioides fuertes ha aumentado 1,7 veces en el período 2006-2010.⁹

En este estudio encontramos una utilización de opiáceos en los hospitalizados en pisos de 34%, representando el tramadol el 93% de la prescripción con 15,5 DDD/100 camas día. Se decidió incluir este fármaco dentro del análisis de caracterización de consumo; sin embargo, los EUM de analgésicos opioides en gran parte de la literatura no lo consideran, siendo la morfina en estos estudios el medicamento de referencia.^{7,8}

La utilización de opioides fuertes en nuestro estudio es baja al compararlo con instituciones que presentan políticas y guías establecidas de uso de opioides.⁷ Encontramos en la literatura para la morfina parenteral datos que van desde 4,3 a 38,6 DDD/100 cama día. En este estudio el DDD de morfina parenteral fue de 2 DDD/100 cama día, siendo el principal opioide fuerte prescrito. Al ser un hospital con patología quirúrgica compleja, se esperaría un mayor DDD de morfina u otros opioides fuertes.

Llama la atención el bajo consumo de opioides por vía oral, teniendo el tramadol, morfina e hidromorfona 0,7, 0,2 y 0,1 DDD/100 cama día, siendo esta vía de administración la menos invasiva, costosa y de mayor preferencia por los pacientes.¹⁰ La OMS recomienda de preferencia la vía oral si no hay alguna contraindicación para su uso y se ha controlado la fase aguda de dolor inicial.¹¹

Se tomó el DDD (DDD/100 camas día o DDD/100 estancias) como parámetro de medición de utiliza-

ción de medicamentos, el cual es recomendado por la OMS para instituciones.¹ El día cama (número de camas disponibles en un periodo dado) puede ser un concepto variable entre países, regiones y hospitales, por lo cual debe ser ajustado por el índice de ocupación en el período de tiempo. Esto ha sido difícil de determinar en varios estudios, lo cual dificulta la comparación.

Una de las limitaciones del estudio es la exclusión de pacientes de urgencias, cirugía y UCI, lo cual no permite extrapolar los resultados para efectos de comparación interinstitucional. Tomamos esta muestra bajo la presunción de que esta puede describir mejor el perfil de utilización de analgésicos opioides por parte del personal no especialista en dolor. Parte importante de la prescripción de opioides fuertes es generada por los servicios de anestesiología durante el periodo intraoperatorio, en la unidad de cuidados posanestésicos y en la UCI, con autonomía en su formulación, no siendo representativas de las especialidades tratantes. El mismo principio es aplicado al servicio de urgencias dado que el manejo inicial lo realizan los médicos de urgencias.

Tomamos como estrategia de tamizaje dos puntos para la medición del diligenciamiento de escalas de dolor durante el tiempo de hospitalización. Se encontró muy bajo el uso de las herramientas de valoración del dolor en pacientes sometidos a terapia opioide, siendo casi nulo al egreso hospitalario. Esto puede ser debido a la falta de socialización de los protocolos de manejo de dolor institucional. Se recomienda la inclusión de una escala unificada, validada en la historia sistematizada, de obligatorio diligenciamiento en las evoluciones diarias.

Al determinar el perfil de uso de analgésicos opioides fuertes en las poblaciones específicas de cada especialidad y cuantificar el uso de un segundo opioide, hemos encontrado un grupo de patologías específicas en las cuáles se deben establecer activas medidas de intervención temprana, como interconsulta preventiva a la unidad de dolor, diligenciamiento obligatorio de escalas de dolor y sedación para lograr un adecuado control del dolor.

La DDD para medicamentos opioides no analiza variaciones interindividuales en las dosis, ni concomitancia con un segundo opioide.^{1,12} Esta es una de las fortalezas del estudio al realizar un análisis de concomitancia con segundos opioides y relacionarlo con la población de impacto. No tenemos registro de estudios previos similares, en los que se combinen medidas farmacoepidemiológicas como es el DHD con parámetros de valoración de dolor y características poblacionales enfocadas a una población específica hospitalaria, como son los pacientes en pisos con consumo de opioides. Seguiremos trabajando en esta dirección para buscar estandarizar un formato de estudio mixto que permita un diagnóstico inicial asertivo en subpoblaciones, en la búsqueda de establecer estrategias de intervención eficientes en dolor.

Conclusiones

Los estudios de utilización de medicamentos son una herramienta importante a nivel hospitalario para determinar fortalezas y debilidades del manejo analgésico opioide.

En la actualidad no hay una herramienta estandarizada para la monitorización de la terapia analgésica en la institución.

El tramadol es el principal opioide prescrito en hospitalización. El consumo de opioides fuertes a nivel institucional es bajo. Se deben fortalecer y desarrollar las guías de uso analgésico hospitalario y criterios de interconsulta a la unidad de dolor a nivel institucio-

nal. Este estudio propone un modelo diagnóstico y de seguimiento de la terapia analgésica opioide en hospitales de cuarto nivel. Se debe replicar en forma periódica para valorar los resultados de las estrategias educativas para lograr un hospital sin dolor. Se necesita diseñar un modelo de estudio que permita realizar búsqueda activa de poblaciones en riesgo de presentar dolor severo en las instituciones de cuarto nivel, con el fin de generar estrategias de manejo tempranas para mejorar la calidad de vida del paciente hospitalizado.

Referencias

1. WHO. Introduction to drug utilization research. Oslo: WHO; 2003.
2. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg*. 2007; 105:205-21.
3. Cousins MJ, Lynch ME. The Declaration Montreal: access to pain management is a fundamental human right. *Pain*. 2011; 152:2673-4.
4. Safe use of opioids in hospitals. *Sentinel Event Alert*. 2012; (49): 1-5.
5. Dukes MN. Drug utilization studies: methods and uses. Introduction. *WHO Reg Publ Eur Ser*. 1993; 45: 1-4.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC Classification and DDD Assignment. Oslo: WHO; 2013.
7. Gómez Salcedo P, Herrero Ambrosio A, Muñoz y Ramón JM. Estudio de utilización de analgésicos opiáceos en un hospital general universitario. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2009; 16 (7):373-80.
8. Vatanpour H, Sufi H, Salamzadeh J, Hajebi G. Drug utilization review of parenteral analgesic opioids in Amir-al-momenin hospital at 1390 in Zabol-Iran. *Res Pharm Sci*. 2012; 7(5): S475.
9. Duthey B, Scholten W. Adequacy of opioid analgesic consumption at country, global, and regional levels in 2010, its relationship with development level, and changes compared with 2006. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47: 283-97.
10. McNicol E. Opioid analgesics: administration issues, side-effect management, and equianalgesic conversion. *Adv Stud Pharm*. 2008; 5(1): 16-25.
11. WHO. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. 2nd. Ed. Geneva: WHO; 1996.
12. Laporte JR, Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. 2a ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.

