

Reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes hospitalizados

Dra. Erika Martínez-Guadarrama,* Dr. Uria Guevara-López,** Dra. María Concepción Serratos-Vázquez,**
Dra. Rubí Mejía-Espinosa,**** Dra. Leticia Roa-Aguirre***

* Médico Anestesiólogo adscrito al Hospital de Ginecoobstetricia No. 221. Residente del Curso de Alta Especialidad en Estudio y Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos. UMAE «Dr. Victorio de la Fuente Narváez D.F.» IMSS.

** Director de Educación e investigación en Salud UMAE «Dr. Victorio de la Fuente Narváez D.F.». IMSS. Profesor del Curso de Algología UNAM.

*** Médico Anestesiólogo Algólogo adscrito a la Clínica de Dolor y Cuidados Paliativos, «Dr. Victorio de la Fuente Narváez», UMAE «Magdalena de las Salinas» IMSS, México, D.F.

**** Médico Anestesiólogo e Intensivista adscrita al HGZ y MF No. 26, IMSS, México D.F.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Erika Martínez-Guadarrama
Valle de Bravo Núm. 508,
Col: Sector Popular, Toluca, Edo de México.
Tel: 01(722)2075546,
Cel: 0457222399585,
E-mail: tesydoc@yahoo.es

Recibido para publicación: 12-04-12.

Aceptado para publicación: 29-09-12.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

Los opiáceos pueden producir diversos efectos adversos por lo que conocerlos oportunamente permite su prevención y tratamiento. **Objetivo:** Identificar las reacciones adversas de los pacientes tratados con opiáceos por el Centro Interdisciplinario para el Estudio y Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos. **Material y métodos:** Mediante estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal se analizaron los expedientes clínicos de pacientes hospitalizados; se registraron variables demográficas, diagnóstico algológico, intensidad del dolor, analgésicos empleados y presencia de efectos adversos: estreñimiento, náusea, vómito, visión borrosa, depresión, anorexia, retención urinaria, disuria, cefalea y alteraciones neuropsicológicas. Los resultados se registraron en una base electrónica de datos y se aplicó estadística descriptiva. **Resultados:** Se estudiaron 189 expedientes; 146 pacientes presentaron síndrome doloroso nociceptivo somático, nueve síndrome doloroso neuropático y 34 síndrome doloroso mixto. Se observó que el estreñimiento fue el efecto más evidente, seguido de náusea, vértigo, visión borrosa, depresión y anorexia. En menor proporción tuvieron síntomas cardiovasculares como palpitaciones, taquicardia, hipotensión y neuropsicológicos. **Conclusiones:** Los resultados coinciden con lo publicado respecto a la frecuencia de síntomas digestivos, en este estudio destaca la mayor prevalencia de síntomas depresivos no descritos por otros autores.

Palabras clave: Reacciones adversas, dolor, analgésicos, opiáceos.

SUMMARY

*Opioids can cause various side effects so lets meet timely prevention and treatment. **Objective:** Identify adverse reactions in patients treated with opioids at the Interdisciplinary Center for the Study and Treatment of Pain and Palliative Care. **Material and methods:** A descriptive, retrospective and longitudinal study analyzed the medical records of hospitalized patients were demographic variables, algological diagnosis, pain intensity, analgesics employed and presence of adverse effects: constipation, nausea, vomiting, blurred vision, depression, anorexia, urinary retention, dysuria, headache and neuropsychological disturbances. The results are recorded in electronic database and descriptive statistics was applied. **Results:** A total of 189 cases, 146 patients had nociceptive somatic pain syndrome, nine neuropathic pain syndrome, 34 combined pain syndrome. It was observed that constipation was the most obvious effect, followed by nausea, dizziness, blurred vision, depression and anorexia. In smaller proportion had cardiovascular symptoms such as palpitations, tachycardia, hypotension and neuropsychological alterations. **Conclusions:** The results are consistent with reports on the frequency of digestive symptoms, in this study highlights the increased prevalence of depressive symptoms not described by other authors.*

Key words: Adverse reactions, pain, analgesics, opioids.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como: reacciones esperadas y perjudiciales con los agentes farmacológicos, los que se ubican entre las diez causas principales de defunción en el mundo⁽¹⁾. La FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) incorporó el término de evento adverso (EA) a cualquier incidente médico indeseable que se presenta durante el tratamiento, pero que no necesariamente muestra una relación causal con el fármaco⁽²⁾, característica que la diferencia de una reacción adversa.

La Asociación Mexicana de Farmacovigilancia definió a la RAM como la respuesta a un medicamento, nociva, no intencional que puede ocurrir a dosis normalmente empleadas en el hombre para: profilaxis, diagnóstico o terapéutica, y al evento adverso como: el que ocurre desafortunadamente en pacientes o sujetos de investigación clínica a quienes se les administró un medicamento, con relación causal o no con el tratamiento⁽³⁾.

En Europa se estima que un 10% de las reacciones adversas se presentan en los pacientes hospitalizados⁽⁴⁾. La OMS inició el Programa Internacional de Monitoreo Farmacológico desde 1968, México se unió a este programa a partir de 1999 y la regulación nacional fue establecida en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 en el año 2004^(5,6). Las notificaciones de RAM realizadas por cada país son ingresadas al Centro de Monitoreo de Uppsala, donde hasta la fecha dispone de más de 3.8 millones de reportes, entre ellos 1,464 aportados por México⁽²⁾. En el IMSS se creó la Guía de Servicios para la Notificación en RAM a través del Sistema de Farmacovigilancia (SIFAVI), iniciativa para actualizar el control de informes de sospecha RAM⁽⁷⁾. En los resultados del Programa Internacional de Monitoreo, los opiáceos ocupan en México el décimo octavo lugar como los causantes de RAM con un reporte de 5,313 eventos⁽⁸⁾.

Las reacciones adversas de los opiáceos ocurren hasta en 80%⁽⁹⁾, con afectación del aparato gastrointestinal en 30%⁽¹⁰⁾ y en menor proporción en el resto de los aparatos y sistemas⁽¹¹⁾. Algunos autores refieren que la buprenorfina produce hasta un 52% de las RAM en el tracto gastrointestinal⁽¹²⁾. La reacción más común es el estreñimiento⁽¹³⁻¹⁶⁾ que se presenta en 95%⁽¹⁷⁾, aun mayor con oxycodona, seguido de la morfina⁽¹⁴⁾, fentanilo transdérmico⁽¹⁸⁾. Por lo que se ha considerado a la hidromorfona como opiáceo indicado para pacientes con constipación crónica⁽¹⁴⁾. La náusea^(19,20) es desencadenada con mayor frecuencia por la buprenorfina⁽⁵⁾ seguida de morfina⁽²¹⁾, fentanilo⁽¹⁷⁾, tramadol⁽²²⁾. El vómito es dosis dependiente^(9,23) al igual que el mareo que algunos autores lo refieren en altos porcentajes con fármacos como el tramadol⁽²⁴⁾. Respecto a la boca seca se presentan en menores porcentajes⁽¹²⁾.

Los trastornos en el sistema nervioso central están caracterizados por la sedación y somnolencia⁽²⁵⁾ principalmente

asociados al consumo de morfina^(8,26) en un rango entre 8 a 90%^(12,23). Estos analgésicos con cierta frecuencia ocasionan trastornos cognitivos de diferente magnitud por tolerancia o neurotoxicidad⁽²⁷⁾. En menor proporción están los trastornos del sueño y la psicosis se manifiesta como un repentino cambio de estado de ánimo (ansiedad o depresión)⁽¹⁷⁾, especialmente la náusea⁽⁸⁾ se produce en 10%⁽²¹⁾.

Asimismo, se ha considerado que estos fármacos son capaces de producir mioclonías y convulsiones⁽²³⁾, con dosis excesivas, en pacientes deshidratados, insuficiencia renal o como resultado de interacciones medicamentosas. O en el caso de escalamiento rápido de las dosis, lo cual sugiere que se trata de una complicación de neuroexcitabilidad⁽²⁾. La toxicidad por opiáceos puede ser causa de delirium, algunos autores señalan que la oxycodona produce menos delirium en pacientes ancianos⁽²⁰⁾. Otra eventualidad es el síndrome serotoninérgico observado con el empleo de tramadol^(23,28).

Otro efecto neurológico son las alucinaciones presentadas con el consumo crónico de analgésicos opiáceos por acumulación de metabolitos, en estos casos se deben descartar otras causas en pacientes con cáncer avanzado, como son las alteraciones metabólicas, metástasis cerebrales y drogas psicoactivas⁽²⁰⁾.

La hipotensión y diaforesis está documentada con el empleo de fentanyl^(8,18) y tramadol en menor proporción 10%⁽²⁴⁾, taquicardia⁽²³⁾ y el prurito⁽²⁹⁾ entre 2-42%⁽¹⁸⁾ se presentan con la morfina⁽²⁾. La retención urinaria^(12,14,19) ocurre en un 3-18%, en varones mayores, o tras inyección espinal⁽¹⁷⁾.

La dependencia física y adicción se presentan cuando se interrumpe la dosificación del opiáceo crónicamente, los que reciben dosis más altas tienen mayor riesgo de sobredosis, lo que subraya la necesidad de una supervisión estrecha de estos pacientes, o a los que se les disminuye rápidamente la prescripción⁽³⁰⁾. En cuanto al estado hiperalérgico^(17,27,30), se desarrolla por altas dosis o por aplicación prolongada, especialmente de la morfina⁽¹²⁾.

Por lo anterior tuvimos el objetivo de conocer la frecuencia y el tipo de efectos adversos que se presentan en los pacientes tratados por el Centro Interdisciplinario para el Estudio y Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos, Unidad Médica de Alta Especialidad «Dr. Victorio de la Fuente Narváez», IMSS Distrito Federal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Ética del IMSS con número de registro R-2011-3401-50. Se realizó este estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, en el que se evaluaron los expedientes clínicos y hojas de registro de reacciones adversas a medicamentos (RAM) de los pacientes hospitalizados en el período del 1 de marzo de 2011 al 17 de enero de 2012, en los hospitales de la Unidad

Médica de Alta Especialidad «Dr. Victorio de la Fuente Narváez», interconsultados y atendidos por el personal médico del Centro Interdisciplinario para el Estudio y Tratamiento del Dolor y Cuidados Paliativos (CIEDT-CP) con un régimen con analgésicos opiáceos.

La selección de los pacientes fue en forma aleatoria entre una población total de 350 expedientes, se excluyeron 40 por no contar con los criterios de inclusión y se eligió una muestra de 189 expedientes de pacientes seleccionados al azar. Se incluyó a pacientes con expediente completo, con cuestionario de reacciones adversas a medicamentos completo; pacientes mayores de 15 y menores de 89 años, sin alteraciones en el estado cognitivo y se excluyeron los expedientes incompletos o los de los pacientes que no estuvieran con régimen de opiáceos.

Se evaluó la presencia y frecuencia de reacciones adversas a opiáceos, considerándose como RAM cualquier situación médica desfavorable experimentada por un paciente en tratamiento, sin que necesariamente exista una relación de causalidad con el medicamento e incluyendo la falla terapéutica (falta de respuesta o beneficio clínico para el cual se administró el medicamento).

Se recolectaron datos demográficos como edad, sexo, diagnóstico etiológico y algológico, esquema analgésico de opiáceos utilizado, reacción adversa presentada, intensidad de dolor valorada con la escala visual análoga de dolor y la escala verbal, en una base electrónica de datos y se aplicó estadística descriptiva para la obtención de medidas de frecuencia y porcentajes; a partir de éstos, se elaboraron cuadros simples y de asociación además de figuras.

RESULTADOS

Se estudiaron 189 expedientes de pacientes que reunieron los criterios de inclusión, de los cuales, 54 pacientes no presentaron reacciones adversas y el resto de pacientes, 135, presentaron 181 reacciones adversas de diferentes tipos (Cuadro I).

Se encontró que la edad promedio fue de 47 años, 85 fueron mujeres y 104 hombres, de los cuales 58% presentaron RAM. Respecto al tipo de síndrome algológico se observó que 146 presentaban síndrome doloroso nociceptivo somático, nueve con síndrome doloroso neuropático, y 34 con síndrome doloroso mixto (Figura 1).

Respecto al tipo de analgésicos opiáceos utilizados se observó que la buprenorfina es el fármaco que más reacciones adversas presentó en los pacientes hospitalizados y en menor proporción el dextropropoxifeno, la morfina y por último el tramadol.

En relación con el área afectada, 77 pacientes contaban con daño en miembro inferior y región pélvica, 49 lesiones en más de tres regiones, 25 en la región lumbar y 10 con daño en cabeza, tórax, miembro superior; seis sujetos presentaron lesiones en dos regiones y dos enfermos en el área abdominal.

Las RAM a analgésicos opiáceos ocurrieron con mayor proporción en el sistema gastrointestinal y con menor proporción en el nervioso (Cuadro II y Figura 2). En cuanto a la intensidad del dolor valorada con la escala verbal análoga, encontramos que en el grupo de pacientes con RAM, 52 estaban con una calificación de EVERA de leve y el resto distribuido en dolor moderado y severo (Figura 3).

DISCUSIÓN

Los resultados observados muestran que la totalidad de pacientes de esta muestra recibieron analgésicos opiáceos por diversas vías, indicados por médicos algólogos, lo cual contrasta con los pacientes atendidos tratados con AINEs por los cirujanos. El empleo de los opiáceos se relacionó con evitar los efectos adversos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, por la intensidad del dolor postoperatorio y los incrementos del dolor crónico agudizado de los pacientes hospitalizados con diversas patologías.

La NOM-220-SSA1-2002 clasifica a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) en leve, cuando se presentan signos y síntomas fácilmente tolerados; moderada cuando interfiere con las actividades habituales

Cuadro I. Frecuencia de reacciones adversas en la población estudiada.

	Frecuencia de RAM	Porcentaje de RAM (%)
Estreñimiento	103	54.5
Náusea	27	14.3
Mareo	8	4.2
Somnolencia	7	3.7
Vómito	6	3.2
Depresión	5	2.6
Diarrea	3	1.6
Anorexia	3	1.6
Cefalea	3	1.6
Palpitaciones	3	1.6
Taquicardia	3	1.6
Letargo	1	0.5
Alucinaciones	1	0.5
Disnea	1	0.5
Disuria	1	0.5
Visión borrosa	1	0.5
Gastritis	1	0.5
Hipotensión	1	0.5
Diaforesis	1	0.5
Delirium	1	0.5
Adinamia	1	0.5
Total	181	100.0

Número de pacientes que presentaron reacción adversa a opiáceo y porcentaje correspondiente.

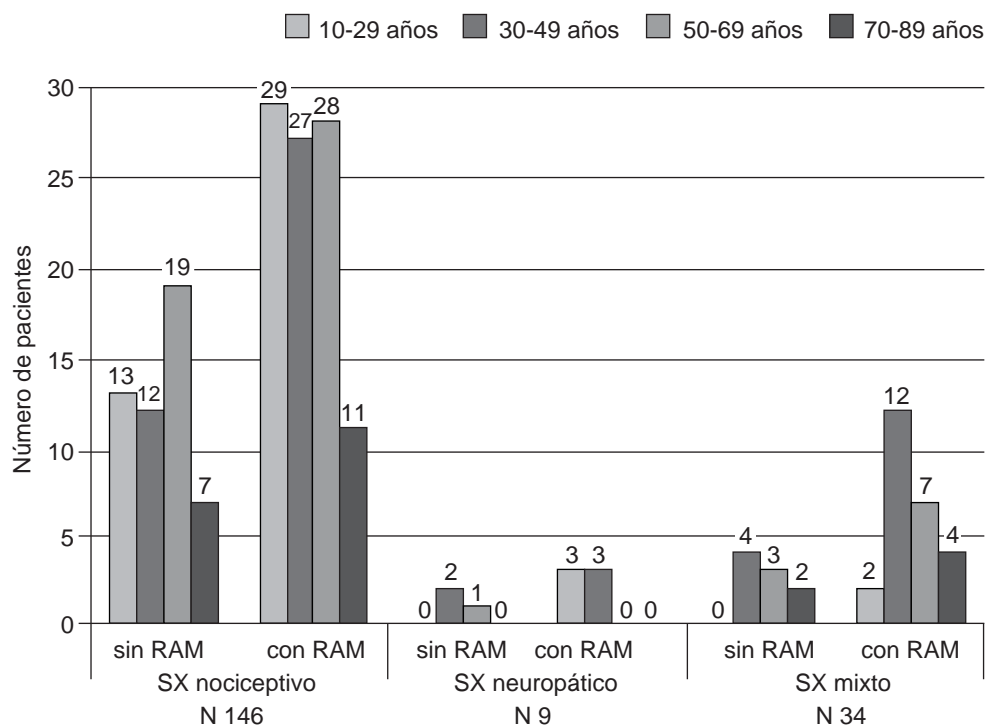


Figura 1. Relación de grupos de edad y síndromes algológicos con reacciones adversas a medicamentos opiáceos.

Cuadro II. Porcentaje de reacciones adversas a medicamento por tipo de opiáceo*.

Tipo de reacción adversa opiáceo	% de 189 pacientes con opiáceos	% de 72 pacientes con dextropropoxifeno	% de 16 pacientes con tramadol	% de 72 pacientes con morfina	% de 29 pacientes con buprenorfina
Estreñimiento	54.4	56.9	37.5	54	58.6
Náusea	14	9.7	18.75	15.2	20.6
Taquicardia	4.9	1	2.6	0	1.3
Palpitación	3.9	1	1.3	0	1.3
Vómito	3	1.3	0	2	6.8
Depresión	2.6	1.3	0	2	6.8
Diarrea	1.5	0	0	2	3.4
Cefalea	1	2.6	0	1	0
Disuria	1	1.3	0	0	0
Letargo	0.5	1.3	0	0	3.4
Diaforesis	0.5	0	0	0	0
Adinamia	0.5	1.3	0	0	0
Gastritis	0.5	1.3	0	0	0
Mareo	0	4.1	6.25	0	13.7
Hipotensión	0	1.3	0	0	0
Alucinación	0	1.3	0	0	0
Delirium	0	0	0	2	0
Anorexia	0	1.3	6.25	0	3.4
Somnolencia	0	4.1	0	2	3.4

*Se muestra el porcentaje de pacientes con RAM en general y con cada uno de los opiáceos que se utilizaron.

sin amenazar directamente la vida del paciente y grave cuando hay cualquier manifestación morbosa que pone en peligro la vida o causa la muerte del paciente y es letal si contribuye directa o indirectamente a la muerte⁽⁶⁾. Los hallazgos de este estudio corresponden a la primera categoría (leve), ya que 82% de RAM observada corresponden a este tipo, además de haber sido resueltas durante su estancia hospitalaria y en ningún caso pusieron en riesgo la vida del paciente.

La anterior clasificación nos permite inferir que se puede relacionar el grado del efecto adverso con el impacto en los indicadores de seguridad y fármaco-económicos, debido a los altos costos que tienen en el área biopsicosocial, así como en la esfera laboral, e incremento en los gastos de hospitalización y la terapéutica e incapacidad para reincorporarse al sector productivo de su país⁽⁴⁾.

Al comparar el consumo de opiáceos de México con otros países se observa que el consumo de estos fármacos y en particular de la morfina es menor⁽³¹⁾, a pesar de los múltiples esfuerzos educativos para mejorar la calidad y seguridad de los esquemas analgésicos o por desconocimiento o temores infundados referentes a los efectos adversos, aun cuando se sabe que hasta el 50% de las reacciones no deseables son evitables⁽⁵⁾.

En este contexto el sistema de farmacovigilancia del IMSS ha reportado que hasta 90% de los pacientes con dolor crónico reciben analgésicos opiáceos y la posible presencia de RAM⁽⁷⁾. Al respecto, a las reacciones adversas a opiáceos se encontró en la muestra estudiada un 84% de los pacientes presentaron una o más RAM, lo cual coincide con otras series⁽⁹⁾.

Al analizar los eventos adversos en particular, Caldwell⁽¹³⁾ demostró que el estreñimiento llega a 39% con una sola dosis media de morfina de 30 mg/día⁽²⁰⁾; en nuestra muestra encontramos 54% de este signo con morfina y 58.6% con buprenorfina y 56.9% con dextropropoxifeno y en una proporción menor el tramadol el 36%.

Algunos autores reportan que la náusea se presenta en 33%^(9,16) otros que 26%, con una dosis media de morfina de 30 mg^(9,13) en nuestros pacientes se encontró en proporción considerablemente menor 15%, 18% el tramadol y 20% la buprenorfina. En el caso del vómito se ha reportado 15% en general⁽¹⁶⁾, lo que contrasta con el 3% de esta serie. No se encontró sequedad de boca como otros autores lo reportan 3%⁽⁹⁾.

En un reporte de pacientes oncológicos con opiáceos, se encontró que la mayoría de éstos presentaba deterioro de sus funciones intelectuales; en relación con la cognición sólo se afectó en 8 de 35 casos estudiados⁽²⁰⁾. En este estudio sólo 1% presentó alucinaciones y delirium. En cuanto a la producción

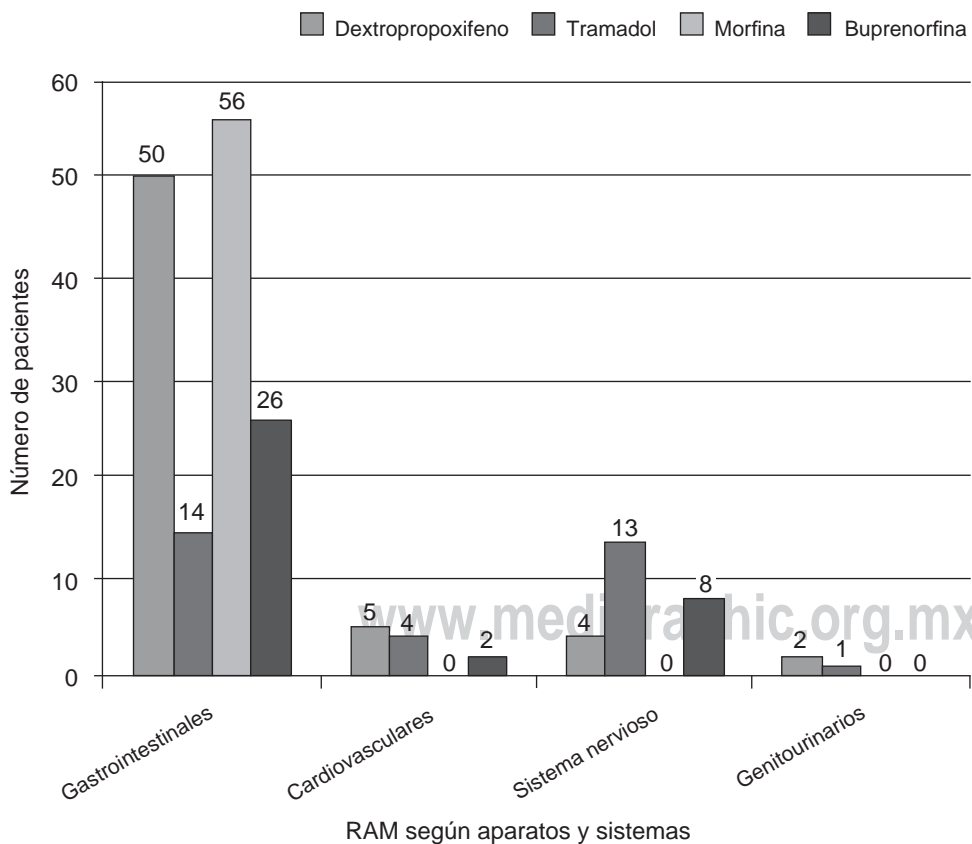


Figura 2. Relación que existe entre la intensidad del dolor y número de pacientes que presentaron reacciones adversas a opiáceo.

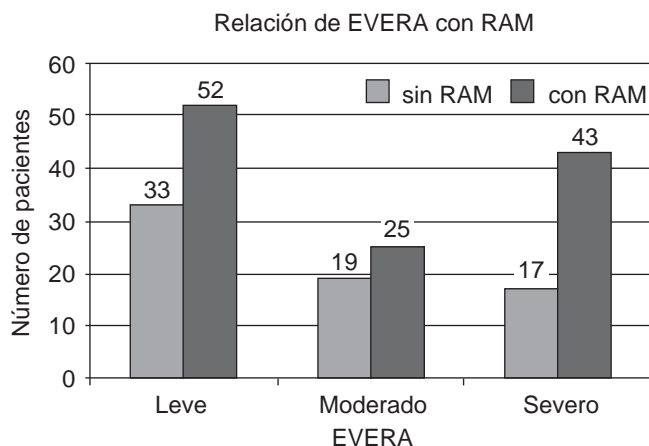


Figura 3. Relación que existe entre la intensidad del dolor y número de pacientes que presentaron reacciones adversas a opiáceos.

de convulsiones se ha descrito que el tramadol ocupa el primer lugar, lo cual no se corroboró en la muestra estudiada, al igual que un estudio epidemiológico de RAM en el Reino Unido⁽²¹⁾. Al considerar la presentación del síndrome serotoninérgico con el empleo de tramadol, no se encontró; lo cual resulta relevante al contrastarlo el Comité Consultivo de Reacciones Adversas a Medicamentos (ADRAC), que por recibir 171 informes de sospecha de RAM para síndrome serotoninérgico lo retiró del mercado en Australia a finales de 1998; por tal razón es recomendable particularizar la vigilancia en pacientes que ingieren antidepresivos⁽²³⁾.

Al evaluar la esfera cardiovascular y otros aparatos y sistemas no se encontró ningún caso de taquicardia, ni prurito, retención urinaria, depresión respiratoria como otros autores lo afirman^(5,8). Existen pacientes con gran susceptibilidad y con sedación en el uso de opiáceos que se deben de diferenciar de un síndrome de neurotoxicidad⁽²⁷⁾.

Un hallazgo importante en esta investigación fue el reporte de síndrome depresivo en un 2.6% de los pacientes hospitalizados en régimen opiáceo; sin embargo, no se pudo determinar una relación directa o causal, aunque vale la pena considerarlo, ya que no se ha reportado en la literatura esta asociación. Lo mismo ocurrió con la hiperalgesia a pesar de que algunos reportes refieren una relación directa entre el consumo de morfina y esta manifestación⁽³⁰⁾. Algunos autores refieren que la somnolencia se presenta en un 29%⁽⁹⁾, la prevalencia en este estudio fue de 3.7%.

Finalmente, cabe comentar que el dextropropoxifeno fue el segundo fármaco más empleado con una prevalencia mayor de RAM en 57%, lo que contrasta con el 3%⁽¹⁴⁾ de otros autores, lo cual podría explicarse porque este fármaco en otros países prácticamente no se emplea. Referente al grupo de edad y frecuencia de RAM y tipo de dolor, el de 40-49 años presentó con mayor frecuencia síndrome doloroso mixto y 50% de neuropático, lo cual probablemente se relaciona a que los pacientes que cursan con este síndrome reciben otros fármacos como los neuromoduladores y otros adyuvantes que pueden potenciar los efectos deseables e indeseables de los opiáceos.

CONCLUSIONES

- Los resultados coinciden con diversas series únicamente con respecto a la frecuencia de síntomas digestivos y difiere con el resto de síntomas, incluyendo el delirium, hiperalgesia y neurotoxicidad.
- Se encontró mayor prevalencia de síndrome depresivo, el cual no se reporta en otras series.
- Finalmente, dada la naturaleza de este estudio, los alcances son limitados para inferir o sacar conclusiones categóricas, por lo que resulta conveniente efectuar estudios prospectivos.

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. 2008 Octubre N°293 www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html.
- Rodríguez BJ, García VJ, Giral BC, Hernández SD, Jasso GL. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el programa internacional de monitoreo de los medicamentos. *Rev Med IMSS* 2004;42:419-423.
- Guía de Farmacovigilancia para el reporte de sospechas de reacciones/eventos adversos espontáneos. Asociación Mexicana de Farmacovigilancia. www.fresenius-kabi.com.mx/pdf/guia_espont.pdf
- Ruelas BE, Tena TC, Sánchez GJ, Sarabia GO, Hernández GL, Campos CE. Eventos adversos identificables en las quejas médicas. *Cirugía y Cirujanos* 2008;76:153-160.
- Zavaleta BM, Rosete RA. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. *Avances y dirección de nuestros logros. Med Sur* 2007;14:169-175.
- Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 "Instalación y Operación de la Farmacovigilancia", emitida el 15 de noviembre de 2004, NOM-220-SSA1-2002 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. *Diario Oficial de la Federación*. 15 noviembre 2004. México
- Guía de servicio para llevar a cabo la notificación de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos, vacunas e insumos para la salud 2010 -007-001. www.imss.gob.mx/transparencia/CuadrosBasicos/.../reacciones_1.htm
- Rodríguez BJ, García VJ, Giral BC, Hernández SD, Jasso GL. Farmacovigilancia III. La Experiencia Internacional. *Rev Med IMSS* 2005;43:131-139.
- Kalso E, Edwards JE, Moore A, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004;112:372-380.
- Kaasa T, Romundstad L, Breivik H. New therapeutic principles for adverse effects on upper and lower gastrointestinal tract in patients treated with opioid analgesics. University of Oslo and Rikshospitalet,

- Department of Anaesthesiology and Intensive Scandinavian. *J Pain* 2009;1:12-17.
11. Bourke M, Hayes A, Doyle M, McCarroll M. A comparison of regularly administered sustained release oral morphine with intramuscular morphine for control of postoperative pain. *Anesth Analg* 2000;90:427-430.
 12. Wheeler M, Oderda GM, Ashburn MA, Lipman AG. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *J Pain* 2002;3:159-180.
 13. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, La H JM, Iwan T, Shi M, Lacouture PG. Tratamiento del dolor de la osteoartritis con la oxicodona de liberación controlada o oxicodona más paracetamol combinación fija añadido a los antiinflamatorios no esteroideos: un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, placebo ensayo controlado. *J Rheumatol* 1999;26:862-869.
 14. Flores CJ, Lara SA, López M, Aréchiga G, Morgenstern D. Clínicas del dolor y cuidados paliativos en México: manejo del estreñimiento inducido por opiáceos. Conclusiones de un grupo de expertos. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16:468-481.
 15. Amber H. Guidelines for the use of opioid therapy in patients with chronic noncancer pain. *Am Fam Physician* 2009;80:1315-1318.
 16. Daza CM, Rojas LR, Flores MI, Choque DC, Alarcón FN. Estudio de farmacovigilancia retrospectiva del klosidol inyectable en analgesia postoperatoria. *Revista de Investigación e Información en Salud*. www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci...pid
 17. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11:S105-S120 ISSN 1533-3159.
 18. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician* 2006;74:1347-1354.
 19. Vallejo R, Barkin RB, Wang VC. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes. *Pain Physician* 2011;14:E343-E360 • ISSN 2150-1149 www.painphysicianjournal.com
 20. Manchikanti L, Benyamin R, Datta S, Vallejo R, Smith H. Opioids in chronic non cancer pain. *Expert Rev Neurother* 2010;10:775-789.
 21. Francisco FM, Santos G, Félix M, Hernández F. Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético 07/2005. www.ser.es/.../Revisiones/RS_dolor_seguridad_opiaceos.pdf
 22. Montoya G, Vaca C, Parr MF. Detección de efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad. *Biomédica* 2009;29:369-381.
 23. Márquez RJM, Zermeño PF, Soto CE. Crisis epiléptica convulsiva relacionada con sobredosis de tramadol. *Neurología* 2010;25:583-585.
 24. Trejo BA, Guevara LU, Ramos RP, Cruz OO, Covarrubias GA, Leal GL, Gaspar CS. Utilidad analgésica del clorhidrato de tramadol en pacientes con dolor. *Rev Mex Anest* 2007;30:91-96.
 25. Yang Qi, Xie DR, Jiang ZM, Ma W, Zhang YD, Bi ZF, et al. Efficacy and adverse effects of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in treating moderate-severe cancer pain in Chinese population: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Canc Res* 2010;29-67 doi:10.1186/1756-9966-29-67.
 26. O'Neill WM, Hanks GW, Simpson P, Fallon MT, Jenkins E, Wesnes K. The cognitive and psychomotor effects of morphine in healthy subjects: a randomized controlled trial of repeated (four) oral doses of dextropropoxyphene, morphine, lorazepam and placebo. *Pain* 2000;85:209-215.
 27. Centeno C, Bruera E. Uso apropiado de opioides y neurotoxicidad. *Paliative Care Program*, Grey Nuns Community Health Centre. *Medicina Paliativa* 1999;6:3-12.
 28. Información Farmacológica. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 2002;12:37-44 www.scielosp.org/pdf/rps/v11n4/10475.pdf
 29. Moore AR, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomized trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R1046-1051. <http://arthritis-research.com/content/7/5/R1046>
 30. Aréchiga OG, Mille LJE, Ramírez GA. Hiperalgia inducida por opioides (HIO). *Rev Mex Anest* 2010;33:26-29.
 31. Luján MAB, Castañeda JL, Barrientos R, Tera S. Dolor por cáncer. *Revista Mexicana del dolor*.2009; 1:1-5. www.ametdac.com.mx/attachments/File/Revista/Enero09/dolor.pdf
 32. Cadena AA, Garzón LA, Ortega N, Castillo C. Eficacia y seguridad de la combinación fija diclofenaco/tramadol en dolor agudo: estudio clínico fase III, doble-ciego, aleatorizado, controlado. *Rev Iberoamericana del Dolor* 2009; 4 (2): 13-23. www.revistaiberoamericanadedolor.org/pdfs/ultimo/Diclof.pdf