



CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS
ARTÍCULO ORIGINAL

**Hábitos de prescripción y conocimientos sobre analgésicos opioides en profesionales
de la Pediatría**

**Prescription habits and knowledge of opioid analgesics in Pediatric Health
Professionals**

Nuvia Pérez Cruz^{1*}, María del Carmen Martínez Torres¹, Ivette Díaz Mato¹,
Manuel de Jesús Antón Lolo²

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Ciencias Médicas “Salvador Allende”.
Departamento de Clínicas. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas.
La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: nuviapc@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Pérez Cruz N, Martínez Torres MC, Díaz Mato I, Antón Lolo MJ. Hábitos de prescripción y conocimientos sobre analgésicos opioides en profesionales de la Pediatría. Rev haban cienc méd [Internet]. 2018 [citado]; 18(1):60-73. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2458>

Recibido: 12 de septiembre del 2018.

Aprobado: 12 de febrero del 2019.

RESUMEN

Introducción: El dolor es uno de los síntomas que más sufrimiento produce en cualquier enfermedad y constituye un problema básico de salud en todo el mundo, con frecuencia infra tratado, sobre todo en el área de la Pediatría, con especial déficit en la prescripción de analgésicos

opioides.

Objetivo: Caracterizar los conocimientos sobre analgésicos opioides y su prescripción por profesionales de la Pediatría.

Material y Métodos: Se aplicó un cuestionario construido ad hoc y validado por el método

Delphi, a 43 profesionales de la pediatría de tres Hospitales de la provincia La Habana durante el periodo comprendido entre marzo 2017 a marzo 2018.

Resultados: Los conocimientos sobre Farmacología de los analgésicos opioides fueron insuficientes en un 81,3%, regular en un 13% y buenos en el 5,7%. Las barreras en la prescripción de opioides más frecuentes fueron el temor a la depresión respiratoria (71,9%), la escasez de opioides en el Cuadro Básico de Medicamentos (56,3%) y el temor a la dependencia (36,3%). Se prescriben opioides sólo en el 39,5% de los casos,

ABSTRACT

Introduction: Pain is one of the symptoms that causes more suffering in any disease. It also constitutes a basic health problem all over the world, which is frequently under-diagnosed mostly in the area of Pediatrics with a special deficit in the prescription of opioid analgesics.

Objective: To characterize the knowledge of opioid analgesics and their prescription made by pediatric health professionals.

Material and Method: An ad hoc questionnaire, which was validated by the Delphi Method, was applied to 43 pediatricians of three Hospitals in Havana province from March 2017 to March 2018.

Results: The knowledge of the pharmacology of opioid analgesics was insufficient in 81.3 %, regular in 13 %, and good in 5,7 %. The most frequent barriers in the prescription of opioids

la codeína y el tramadol son los más frecuentemente prescritos. En el 55,8% de los participantes la formación y superación en analgesia fue insuficiente, en el 28% regular y solo en el 16,2% se consideró buena.

Conclusiones: Los conocimientos farmacológicos deficientes relativos a los opioides y la baja disponibilidad de estos fármacos son los factores que más influyen en el manejo deficiente del dolor en Pediatría.

Palabras clave: Dolor, pediatría, analgésicos, opioides, prescripción, opiophobia.

were the fear to respiratory depression (71,9%), scarcity of opioids in the Basic Drugs Chart (56,3%), and the fear to addiction (36,3%). Opioids are prescribed only in 39,5% of the cases, being codeine and tramadol the ones that are more frequently prescribed. In 55.8 % of the inquired cases, the formation and updating in analgesia was insufficient, in 28% it was fairly good, and only in 16.2 % it was considered good.

Conclusions: The insufficient pharmacologic knowledge of opioids and the poor availability of these drugs are the factors that most influence on the inadequate management of pain in Pediatrics in our study.

Keywords: Pain, pediatrics, analgesic, opioids, prescription, opiophobia.

INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los síntomas que más sufrimiento produce en cualquier enfermedad y

constituye un problema básico de salud en todo el mundo, por lo que su alivio es un derecho

humano universal y una obligación de los profesionales sanitarios.^(1,2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha dictado los criterios indispensables para un buen control del dolor, entre los que recoge la adecuada formación de los profesionales de la salud y la disponibilidad de fármacos para su tratamiento.⁽²⁾ Entre los grupos de fármacos que se utilizan con este fin se encuentran los analgésicos puros como la dipirona y el paracetamol, los AINEs como el ibuprofeno, el naproxeno y el diclofenaco, y los opioides como la morfina, la codeína y el tramadol.

Aunque el uso de opioides es ampliamente conocido y avalado por evidencias científicas en el tratamiento del cáncer, su uso para el dolor crónico no oncológico sigue siendo controvertido. La mayoría de las guías internacionales recomiendan indicarlos sólo en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos analgésicos y siguiendo una serie de recomendaciones que garanticen su uso adecuado.⁽³⁾

La OMS considera que el consumo de analgésicos opioides en un país es un indicador adecuado de la forma en que se trata el dolor y en el año 2015 añadió la morfina a su lista de medicamentos esenciales. Pero en la práctica, y debido al largo historial de uso recreativo de estas drogas, este parámetro no muestra valores favorables. Se estima que el 80% de la población mundial tiene un acceso insuficiente a los opioides y permanece en niveles bajos en países de África, Asia, América del Sur, el Caribe y el este-sudeste europeo.⁽⁴⁾

Debido a la opiofobia de numerosos profesionales de la salud, muchos pacientes con dolor sensible a los opioides son sub-medicados,

lo que resulta en un innecesario aumento de la morbilidad y del sufrimiento.⁽⁵⁾

La infra prescripción de opioides cobra especial relevancia en el área de la Pediatría, donde las experiencias dolorosas prolongadas, repetidas o intensas pueden afectar tanto la maduración psicológica como el desarrollo neurológico normal, lo que tiene como consecuencia un aumento de la sensibilidad al dolor a lo largo de la vida. Existen además múltiples mitos y creencias erróneas respecto a la capacidad de los niños de percibir dolor y a esto se suman las dificultades reales para evaluar la localización e intensidad del dolor en los menores de 3 años.⁽⁶⁾

En el documento “Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas” del 2012, se propone una modalidad de tratamiento en dos fases, que suprime el uso de opioides débiles (codeína y tramadol) para el dolor moderado y se inicia más precozmente el uso de morfina, fármaco considerado como el “Gold Standard” en Pediatría.⁽⁷⁾

La Food and Drug Administration (FDA) actualizó en los años 2017 y 2018 la restricción que había hecho en 2013 a los fármacos codeína y tramadol en menores de 12 años. En el caso de la codeína, restringe su uso para el tratamiento del dolor y los tos en menores de 18 años por riesgo de abuso, dependencia, sobredosis y depresión respiratoria.⁽⁸⁾ En cuanto al tramadol restringe su uso para el dolor en menores de 18 años que hayan sido sometidos a una cirugía para extirpar las amígdalas y/o adenoides, en los niños obesos o que tienen condiciones como apnea obstructiva del sueño o enfermedad pulmonar grave y en madres que lactan, debido al riesgo de depresión

respiratoria en el lactante.⁽⁹⁾

Por otro lado, las características farmacocinéticas del niño, como son la absorción aumentada para la vía oral y errática para la vía intramuscular, la afectación en la distribución de los fármacos debido a inmadurez de las membranas fisiológicas y la diferente composición proteica de los fluidos corporales, así como la inmadurez enzimática, que afecta el metabolismo de los fármacos y la inmadurez renal, que afecta su excreción; hacen más complejo el uso de los fármacos opioides, que también poseen características farmacocinéticas peculiares, al tener muchos de ellos metabolitos tóxicos o metabolitos que prolongan su acción analgésica, poseer un bajo coeficiente de partición lípido-

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos del tipo “Factores que condicionan los hábitos de prescripción”, de tipo descriptivo transversal.

Se aplicó un cuestionario elaborado ad hoc por un grupo de expertos y validado por el Método Delphi, a 43 especialistas y residentes del servicio de Pediatría seleccionados por muestreo no probabilístico intencional, en tres hospitales pediátricos de la provincia La Habana, cuya identidad se mantiene anónima por previo acuerdo de confidencialidad, durante el período comprendido entre marzo 2017 y marzo 2018.

El cuestionario exploró aspectos relacionados con: 1) conocimientos farmacológicos sobre los opioides (tipo de dolor en que se indican, asociaciones con fármacos del mismo grupo con diferente afinidad y diferente duración e inicio de acción y fármacos de otros grupos, modalidades

agua y tener una diferente variabilidad interindividual.⁽¹⁰⁾

Todo lo anterior sugiere que diversos factores, pero sobre todo el desconocimiento de la farmacología de los analgésicos, pudieran estar influyendo en el mal manejo del dolor infantil que se registra en la literatura nacional e internacional, trayendo consigo consecuencias negativas en la calidad de vida de los niños.^(11,12,6,2,13,14,15)

Se desconoce el comportamiento de este fenómeno en los hospitales pediátricos de la provincia La Habana, por lo que el objetivo de esta investigación es caracterizar los conocimientos sobre analgésicos opioides y su prescripción por profesionales de la Pediatría.

de suspensión del tratamiento, uso de rotación de opioides), 2) tipo de opioides más prescritos, 3) barreras para su prescripción (por riesgo de adicción o depresión respiratoria, por escasa variedad de opioides en el cuadro básico de medicamentos, trabas administrativas u otras causas) y 4) superación y formación de los profesionales en analgesia (capacitación recibida en pregrado y/o posgrado, eventos científicos en que han participado, número de publicaciones revisadas).

A la pregunta 4, relacionada con los conocimientos farmacológicos sobre opioides, se le asignó un valor total de 9 puntos, considerándose “Bueno”: de 7 a 9 puntos, “Regular”: de 4 a 6 puntos e “Insuficiente”: menos de 4 puntos. A las preguntas 5, 6 y 7, relacionadas con formación y superación en analgesia se les evaluó considerándose “Bueno”:

capacitación en pre y posgrado, 5 o más artículos y 5 o más eventos; “Regular”: pre o posgrado, entre 2 y 4 artículos y entre 2 y 4 eventos; e “Insuficiente”: no capacitación, ninguno o 1 artículo y ninguno o 1 evento.

La información se procesó en una base de datos elaborada con esos fines, para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y

relativas, estas últimas en términos de por ciento. La investigación respetó los postulados y principios de la ética y tuvo como objetivo esencial el puramente científico. El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas “Salvador Allende” de La Habana, Cuba.

RESULTADOS

El cuestionario se aplicó a 43 profesionales de la Pediatría, residentes y especialistas de diferentes

ramas como se observa en el Figura 1.

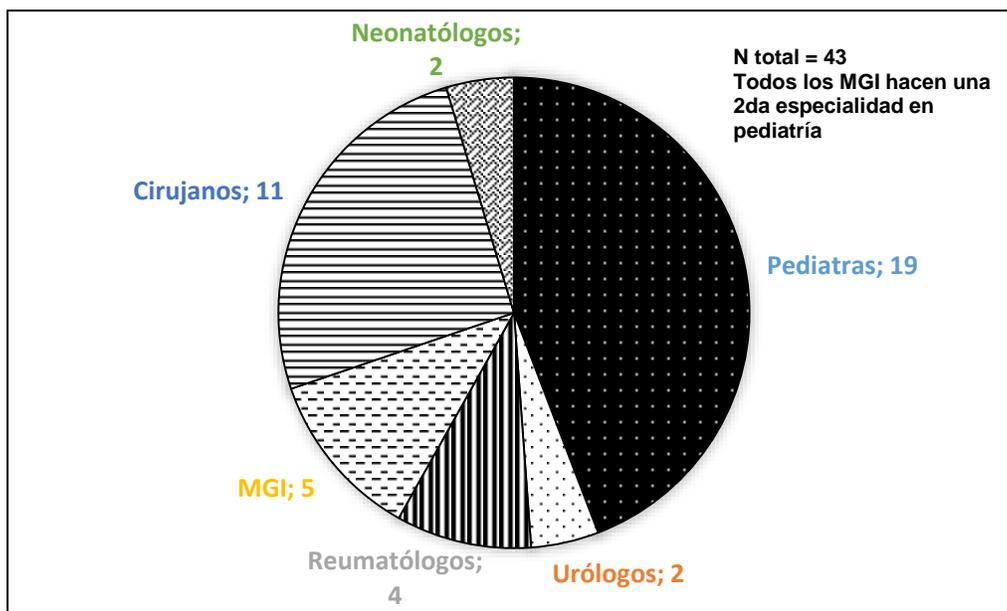


Fig. 1 - Profesionales de la salud por especialidad.

En cuanto a los conocimientos sobre Farmacología de los analgésicos opioides, se consideraron buenos en una mínima proporción

de los encuestados, en la mayoría fueron insuficientes. (Figura 2).

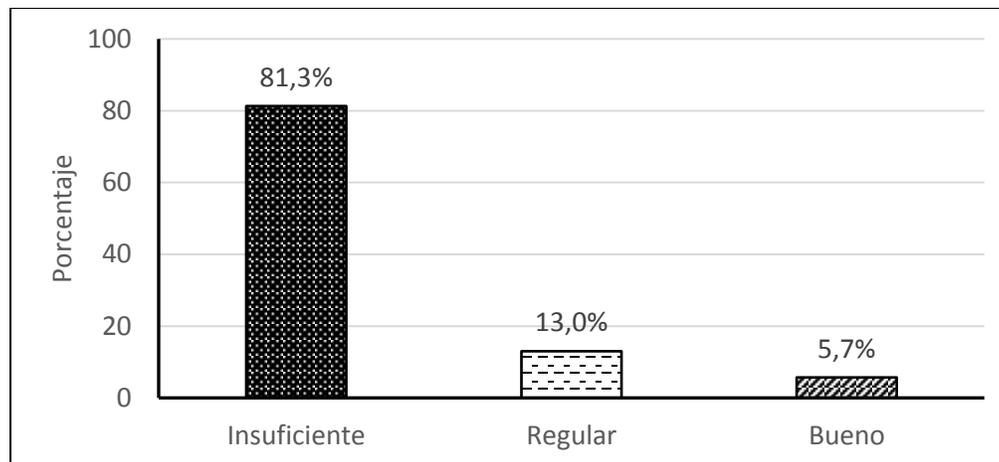


Fig. 2 - Conocimientos sobre farmacología de los analgésicos opioides

Entre los errores más frecuentemente encontrados estuvo la prescripción de opioides sólo para enfermedad oncológica terminal, el desconocimiento de la estrategia de rotación de opioides y el tipo adecuado de asociaciones entre los distintos tipos de opioides, así como la

creencia de que la dependencia psicológica aparece siempre que se administran estos fármacos. Aproximadamente una quinta parte de los encuestados dejó sin responder una o varias de las preguntas relacionadas con estos tópicos. (Tabla 1).

Tabla 1. Errores más frecuentes en la prescripción de opioides.

Sólo indican para enfermedad oncológica terminal		No conocen rotación de opioides		No conocen cuáles opioides se pueden asociar		Creen que siempre aparece dependencia psicológica	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
31	73	35	81	40	92	30	70

Se prescriben opioides solo en el 39,5% (17) de los casos, la codeína y el tramadol son los más frecuentemente prescritos, mientras que solo

uno de los encuestados refirió prescribir morfina. (Tabla 2).

Tabla 2 - Opioides más prescritos.

Codeína		Tramadol		Morfina		Total	
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
10	23.2	6	14	1	2.3	17	39.5

Las barreras en la prescripción de opioides más frecuentemente expuestas fueron el temor a la depresión respiratoria, la escasez de opioides en el Cuadro Básico de Medicamentos cubano (CBM), y el temor a la dependencia, seguidas de

las trabas administrativas y otras razones, como la consideración por parte del médico de la no necesidad del fármaco y la negación por parte de los familiares del paciente a recibir el fármaco. (Figura 3).

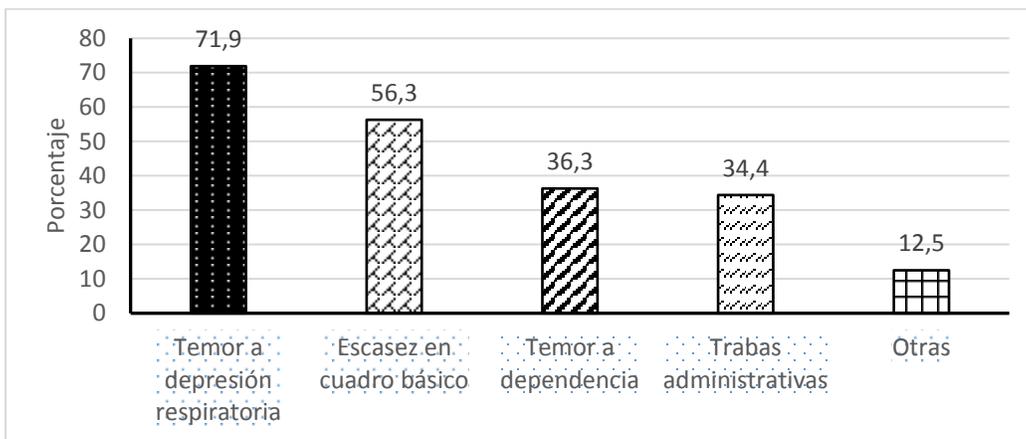


Fig. 3 - Barreras más frecuentes en la prescripción de opioides (%).

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran cifras similares a otros estudios encontrados en la literatura donde el insuficiente conocimiento en Farmacología emerge como una de las causas principales del mal manejo del dolor en Pediatría, destaca, especialmente, el caso de los opioides.^(6,11,12,13,15,16,17,18)

Píriz Álvarez y cols.⁽¹⁹⁾ y Notejane y cols., en Uruguay,⁽²⁾ Vargas en Costa Rica,⁽¹⁵⁾ y Ullan y cols., en España,⁽¹⁴⁾ evaluaron el conocimiento de médicos residentes y personal de salud en general, con respecto a las pautas de la OMS y al uso de analgésicos opioides para el manejo del dolor, concluyendo que existía un importante desconocimiento de los médicos residentes de las pautas analgésicas de la OMS, deficiencias en el reconocimiento de fármacos para el

tratamiento de dolor severo y poco uso de la morfina.

El uso de opioides sólo para enfermedad terminal es algo común en muchos países y está fundamentado en primer lugar por el desconocimiento de la farmacología de estos analgésicos. Cooper y cols., realizaron una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, para evaluar tanto la eficacia analgésica, como los efectos adversos debidos al uso de opioides en niños y adolescentes hasta 17 años con dolor no oncológico y concluyeron que no había evidencias que apoyaran o refutaran la eficacia o la seguridad de estos fármacos al utilizarlos con esos fines en niños y adolescentes.⁽²⁰⁾

Recientemente la Organización para la Prevención del Sufrimiento Intenso (OPIS), con

sede en Suiza, y la Internacional de Médicos por unas Políticas de Drogas más Saludables (IDHDP), con sede en Londres, propusieron en el marco de la 37ª sesión del Consejo de Derechos Humanos de la ONU, una estrategia que lleva por título: "Poner fin a la agonía: el acceso a la morfina como imperativo ético y de derechos humanos". Estas instituciones consideran que la dificultad para el acceso terapéutico a la morfina obedece a regulaciones gubernamentales excesivamente estrictas, basadas en preocupaciones exageradas sobre su dependencia y abuso, así como a "un descuido histórico en relación al sufrimiento en muchos sistemas de salud".⁽²¹⁾

Las expresiones cambio de opioides y rotación de opioides se usan frecuentemente como conceptos similares, sin embargo en el documento "Directrices de la OMS para el manejo del dolor en niños con enfermedades médicas", se define el cambio de opioides como "la práctica clínica de cambiar un opioide por otro debido a la aparición de efectos colaterales limitantes de la dosis o a la pérdida del efecto analgésico", y la rotación de opioides como "la práctica clínica de ir cambiando de opioides con un calendario preestablecido a fin de prevenir posibles efectos adversos o el aumento progresivo de la dosis". Este mismo documento plantea que esta última no es recomendable en los niños.⁽⁷⁾

En ese mismo sentido, la "Guía de Práctica Clínica para el manejo del dolor en niños con cáncer" plantea que "cuando el opioide utilizado no alivia adecuadamente el dolor o los efectos adversos limitan el aumento de dosis, se realizará rotación de opioides, siempre dentro del marco de una terapia multimodal".⁽²²⁾

La combinación o asociación de opioides para el tratamiento analgésico es un tema sumamente complejo y dependiente de múltiples variables, como las diferencias entre los miembros del grupo en cuanto a origen, estructura química y características farmacocinéticas o farmacodinámicas. Respecto a estas últimas, vale resaltar el espectro de cada opioide hacia los tres tipos principales de receptores y el grado de afinidad y actividad intrínseca sobre los mismos, que determinan tanto la diversidad de sus efectos farmacológicos como de sus efectos adversos y que redundan en relaciones de sinergismo, potenciación o antagonismo. No obstante, hay un consenso general en el uso combinado de opioides de acción sostenida y de acción rápida para el alivio del dolor irruptivo.⁽²³⁾ En una revisión sobre el tema, Álamo concluye que a pesar de existir escasa información preclínica y clínica al respecto, es posible combinar opioides en la práctica médica, aunque no es una conducta que debe tomarse como norma.⁽²³⁾ Por su parte, Salvador y Aliaga citan como combinaciones efectivas del tipo sinérgico a las de morfina con oxicodona, morfina en bombas de analgesia controlada por el paciente con fentanilo, y tramadol con fentanilo transdérmico, esta última en dolor post operatorio.⁽²⁴⁾

Con respecto a la dependencia, la física puede controlarse con una adecuada titulación de dosis y un retiro progresivo del tratamiento, mientras que la psicológica por lo general obedece a una conducta adictiva pre-existente y en la práctica es poco frecuente que los pacientes con dolor la desarrollen.⁽⁵⁾

La explicación a esta afirmación se basa en la complejidad del sistema opioide endógeno. Estos ligandos, al igual que los opioides exógenos, no solamente actúan en sus propios receptores μ , κ y δ , sino que tienen acciones en los receptores dopaminérgicos que forman los llamados circuitos de recompensa, y que están asociados a los procesos de gratificación y dependencia. Se teoriza que el dolor, al causar efectos psicológicos desagradables, "desactiva" estos circuitos, inhibiendo la percepción del efecto hedonista del opioide y convirtiéndose en un factor protector para la aparición de dependencia.^(5,25)

En relación con esto, Copits y cols. utilizando la técnica de neuroimagen optogenética en modelos de roedores con dolor crónico, comprueban que las interconexiones entre la amígdala basolateral y el núcleo accumbens se anulan mutuamente, de manera que el dolor anularía cualquier sensación placentera que pudieran ocasionar los opioides.⁽²⁶⁾

Sin embargo, la posibilidad real de que los propios pacientes o terceras personas usen los opioides indebidamente con fines recreativos, hace que el médico se limite a prescribirlos para evitar implicaciones legales. Aún con la propia enfermedad oncológica persisten estos prejuicios y muchas veces el paciente sufre dolor innecesariamente.

El Centro para el Control y prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), hace 12 recomendaciones relativas al uso de opioides para el manejo del dolor crónico que pudieran contribuir a minimizar la aparición de depresión respiratoria y dependencia. Entre estas recomendaciones se cuentan considerar en primera instancia el uso de terapia no

farmacológica o fármacos no opioides, prescribir al inicio opioides de liberación inmediata y no de liberación sostenida, comenzar con la menor dosis posible e ir titulando la dosis progresivamente, establecer una duración inicial del tratamiento entre 3 y 7 días, revisar la existencia de una historia previa de abuso de sustancias y evitar la prescripción concomitante de opioides y benzodiazepinas.⁽²⁷⁾

En el caso del temor a la depresión respiratoria, si bien el mayor riesgo lo proporcionan las dosis altas y el uso de la vía parenteral, esta puede prevenirse con una adecuada titulación de dosis y un monitoreo continuo de la función respiratoria y controlarse, en caso de ocurrir, con el uso de antagonistas opioides. Otros factores que predisponen a su aparición son la edad avanzada, la coexistencia de enfermedades respiratorias, la repetición de las dosis, el uso concomitante de sedantes y el deterioro súbito de la función hepática o renal.⁽⁵⁾

En relación con la disponibilidad de opioides en nuestro CBM, contamos con la morfina (10 mg y 20 mg iny amp x 1 ml, morfina sulfato 2 mg iny bulbo), la codeína fosfato (30 mg x 20 tabletas), el tramadol (50 mg est. x 3 blister x 20 tabletas revestidas c/u y gotas orales 100 mg x 15 ml), la meperidina (100 mg iny amp x 2 ml) y el fentanilo (ámpulas 0.05 mg/ml iny. amp x 3 ml). Además de los antagonistas opioides naltrexona clorhidrato (50 mg x 30 tabletas) y naloxona (0.4 mg/ml iny iv, im y sc, amp con 1ml).⁽²⁸⁾

Sin embargo, no existen en el país la morfina de acción rápida ni de acción sostenida para la vía oral, ni alternativas a la morfina para la rotación de opioides (oxicodona, hidromorfona de liberación inmediata, metadona de liberación

inmediata, fentanilo en parche transdérmico, etc), lo cual deja desprovisto de alternativas el manejo del dolor moderado a severo y el dolor irruptivo, y hace prácticamente imposible practicar la rotación de opioides o combinar estos fármacos a fin de incrementar la eficacia analgésica.

El hecho de que los opioides más frecuentemente prescritos en nuestro estudio sean la codeína y el tramadol nos dice que: o bien se desconocen las recomendaciones de la FDA al respecto⁽⁹⁾ (problema de conocimiento) o bien, ante la escasez de opioides en el CBM cubano los prescriptores se ven sin alternativas (problema de disponibilidad).

No deja de ser alarmante que en países desarrollados como Estados Unidos, exista lo que se ha dado en llamar una “epidemia de opioides”, con numerosos casos de muerte por sobredosis.⁽²⁹⁾ Sin embargo, el mal uso de estos fármacos y las prescripciones sin fundamento médico apropiado no pueden conllevar a la medida drástica de una limitación en la prescripción de analgésicos opioides privando de tratamiento a aquellos pacientes con dolor moderado a severo.

En Cuba, la prescripción de opioides se hace en recetario oficial de estupefacientes ⁽³⁰⁾ y está regulada también por los artículos 190, 191,

192.1 y 193 del capítulo 5, sección cuarta del código penal.⁽³¹⁾ Aunque está justificado un sistema regulatorio del consumo de estas sustancias, una relación más fluida entre prescriptores y reguladores podría flexibilizar el proceso y marcar un punto medio entre la opiofobia y la opiofilia, sin perder de vista el objetivo primordial de aliviar el dolor a los pacientes con requerimientos médicos legítimos. Las conclusiones de estudios precedentes indican también que los profesionales sanitarios no reciben la formación imprescindible para tratar adecuadamente el dolor. Un cuestionario de 39 preguntas aplicado por Maixé y Miró a 71 pediatras de la atención primaria, concluye que la formación en analgesia, por escasa o insuficiente, continúa siendo un problema ⁽⁶⁾, mientras Vargas sugiere que el tema dolor debería incluirse en los programas académicos de medicina, tanto en pregrado como en posgrado.⁽¹⁵⁾

En nuestro medio el tema dolor no está presente en todos los programas de estudio de las especialidades médicas ni se aborda con la suficiente profundidad en los que sí está, no existen tampoco suficientes cursos de posgrado, diplomados o maestrías que aborden el tema dolor, ni se investiga este tópico con la celeridad y frecuencia requeridas.

CONCLUSIONES

Los conocimientos farmacológicos deficientes relativos a los opioides y la baja disponibilidad de

estos fármacos, son los factores que más influyen en el manejo inadecuado del dolor en Pediatría.

RECOMENDACIONES

Capacitar a los pediatras en la farmacología de los analgésicos opioides y en las directrices de la OMS para el manejo del dolor. Enriquecer

nuestro CBM con opioides de mejor perfil beneficio-riesgo y con formas farmacéuticas más convenientes para los niños.

REREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The American Pain Society. Pain Assessment and Treatment in the Managed Care Environment. A Position Statement from the American Pain Society. Case Manager [Internet]. 2000 Sep-Oct [cited 5/04/2018];11(5):50-3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1061925900739506>
2. Martínez Caballero C, Collado Collado F, Rodríguez Quintosa J, Moya Riera J. El alivio del dolor: un derecho humano universal. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2015 Oct [consultado 12/01/2017]; 22(5):224-230. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462015000500007&lng=en
<http://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462015000500007>.
3. Boletín INFAC. Opioides en el manejo del dolor. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. [Internet]. 2014 [consultado: 4/01/2017]; 22(5):1-7. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_5_Opioides.pdf
4. The Lancet Oncology. Access to opioids: a balance of harms. The Lancet Oncology. [Internet]. 2017 [cited 5/04/2018]; 18(10):1285. E553-e618. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(17\)30704-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(17)30704-0.pdf)
5. Dawidowicz N, Tedeschi V, De Muria M, Bujebaum P. El dolor alarma y el dolor como carga. Evid. actual práct ambul. [Internet]. 2006, [consultado 19/12/2017], 9(5):130-132. Disponible en: <https://www.fundacionmf.org.ar/files/edit%20opiaceo.pdf>
6. Maixé J, Miró J. Creencias y actitudes de los pediatras sobre el dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2016 Feb, [consultado 11/12/2017]; 23(1):16-22. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462016000100004&lng=es
7. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. [Internet]. Directrices. Ginebra: OMS, Biblioteca de la OMS [Internet]. 2012, [consultado 17/11/2017]. Report No. NLM: WL 704. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/3PedPainGLs_coverspanish.pdf
8. Drug Safety Podcast. FDA Drug Safety Communication: FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [Internet]. 2018 [cited 17/11/2018];9 p. Available from:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm592589.htm>

9. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. [Internet]. Safety Announcement. Maryland: Food and Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS); 2017 [cited 17/11/ 2018]; 9 p. Available from:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm555252.htm>

10. Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson J. Analgesic drugs. In Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson J. RANG AND DALE'S Pharmacology. 8th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2016. p. 515-526.

11. Bárcena Fernández E. Manejo del dolor pediátrico en el centro de salud. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2014 Jun [consultado 7/07/2018];16 (Suppl 23):37-43. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014000200005&lng=es

12. González Pérez U, Alerm González A. Progresar en la calidad de vida del niño con dolor, legítima aspiración humanitaria del niño como persona con plenos derechos. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2015 Dic [consultado 8/04/2018];87(4):399-403. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000400002&lng=es.

13. Notejane, Le Pera V, Bernadá M. Conocimientos relativos al abordaje del dolor en niños. Encuesta a posgrados y residentes. Arch Pediatr Urug. [Internet]. 2016 [consultado 5/04/2018]; 87(4): 323-331. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000400004

14. Ullan AM, Fernández E, Badia M, Lorente F, Malmierca F, Zapatero I. Opiniones y actitudes del personal sanitario hacia los sistemas de evaluación y tratamiento del dolor. Anales de Pediatría. 2013; 79(2):95-100.

15. Vargas Bermúdez, A. Manejo no adecuado del dolor por cáncer en Costa Rica: ¿un problema de formación académica? Acta Médica Costarricense [Internet]. 2014 [consultado 5/04/2018]; 56(2):59-64. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43431275005>

16. Barth KS, Guille C, McCauley, Brady KT. Targeting practitioners: A review of guidelines, training, and policy in pain management. Drug Alcohol Depend. [Internet]. 2017 [cited 15/06/2018]; 173(1):S22–S30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5555357/>

17. Bernadá M. Comentario sobre: Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. Arch. Pediatr. Urug. [Internet]. 2013 [consultado 15/06/2018]; 84(2):143-145. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v84n2/v84n2a11.pdf>

18. Guzmán-Ruiz M, Mora-Moscoso R, Delgado-Mediano C.M, Pérez-Milena A, Rueda-Rojas M, Gea-Rodríguez L.A. Manejo del dolor crónico en Atención Primaria, perfil de prescripción de opiáceos mayores: indicación, coste y efectos secundarios. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2014 [consultado: 12/05/ 2018]; 21(4):197-204. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462014000400003&lng=es<http://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000400003>.

19. Píriz Álvarez G, Estragó V, Pattarino C, Sandar T. Dolor oncológico: un problema no resuelto. Encuesta a médicos residentes del Hospital Maciel. Rev. Méd. Urug. [Internet]. 2004 Mar [consultado 15/08/2018]; 20(1):32-43. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902004000100005&lng=es

20. Cooper TE, Fisher E, Gray AL, Krane E, Sethna N, van Tilburg MAL, Zernikow B, Wiffen PJ. Opioids for chronic non - cancer pain in children and adolescents. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017 [cited: 4/02/2018]; Issue 7. Art. No.: CD012538. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012538/media/CDSR/CD012538/re10001/CD012538/CD012538.pdf>

21. Leighton J. La morfina como derecho humano. Expertos en la ONU reclaman mejorar el acceso a tratamientos para el dolor severo. Organisation for the Prevention of Intense Suffering. OPIS. Suiza [Internet]. 2018 [consultado 15/08/2018]. Disponible en: <https://www.sogacopal.com/wp-content/uploads/2018/07/la-morfina-como-derecho-humano.pdf>

22. González María E, Fuentelsaz Gallego C, Moreno Casbas T, Rubio P, Herreros López P. Guía de Práctica Clínica para el manejo del dolor en niños con cáncer. [Internet]. 1st Ed. España; 2013 [consultado 15/08/2018]. Disponible en:

http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-servicios-aplicados-formacion-investigacion/fd-centros-unidades/fd-investen-isciii-2/docus/GPC_manejo_del_dolor.pdf

23. Álamo C. ¿Existen argumentos para combinar un opioide con otro opioide? Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2016 Jun [consultado 5/02/2018]; 23(3):121-6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462016000300001&lng=es

24. Salvador E, Aliaga L. Combinación de opioides. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2016 Jun [consultado 18/09/2017]; 23(3):159-163. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462016000300007&lng=es

25. Cadavid Puentes A, Carreño JN, Cruz Correa MÁ, Flórez Rojas SP, Gómez Córdoba AI. Opioides en la práctica médica. [Internet]. Bogotá: Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED). 2009 [consultado 5/04/ 2018].250 p. Disponible en: <https://dolor.org.co/biblioteca/libros/Opioides%20en%20la%20practica%20medica.pdf>

26. Copits A, Pullen Y, Gereau W. Spotlight on pain: optogenetic approaches for interrogating somato sensory circuits. Pain [Internet]. 2016 Nov [cited 6/03/2017]; 157(11):2424–2433. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069102/>

27. Dowell D, Haegerich M, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. JAMA. [Internet]. 2016 [cited 12/03/ 2018]; 315(15):1624-1645. Available from:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2503508>

28. Colectivo de autores. Cuadro Básico de Medicamentos. Biblioteca Virtual de Salud. [Internet]; 2018 [consultado 14/04/2018]. Disponible en: http://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/cuadro_basico_medicamentos_2018.pdf.

29. Volkow ND, Collins FS. The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. New England

Journal of Medicine [Internet]. 2017 [cited 18/06/2018]; 377(4):391-4. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs1706626>

30. Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas. Programa Nacional de Medicamentos VI versión. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2012.

31. Ministerio de Justicia. Gaceta Oficial. Código Penal. La Habana: Ministerio de Justicia; 2008

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.