

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL USO DE OPIOIDES A NIVEL INTRAHOSPITALARIO EN DOLOR AGUDO Y CRÓNICO NO ONCOLÓGICO EN EL PERIODO DE 2017 A 2021: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

¹Audiveth Mendoza Yolimar - ¹Dangond Llanos Carolina Del Carmen

¹Cavadia Padilla Maria Del Pilar- ¹Thomas Sergio Daniel

José Luis Larios Rosania. Psicólogo

¹ Programa de Medicina, Universidad Simón Bolívar

RESUMEN

Introducción: En este artículo describe el uso de opioides intrahospitalariamente en pacientes con dolor agudo y crónico no oncológico, que han sido discriminados ampliamente en la literatura científica actual debido a los efectos adversos relacionados con su uso, y a su gran utilidad en las urgencias y postoperatorios. Gracias a este comportamiento se hace necesario identificar los principales efectos adversos relacionados con el uso de los opioides intrahospitalarios vs. los beneficios para el tratamiento de los pacientes hospitalizados con dolor agudo y crónico no oncológicos. **Objetivo General:** Describir la prevalencia en el uso de opioides en el ámbito intrahospitalario en pacientes con dolor crónico no oncológico durante el periodo de 2017 a 2021. **Objetivos Específicos:** Identificar los eventos adversos más frecuentes relacionados con el uso de opioides en el ámbito intrahospitalario reportados en la literatura científica entre 2017 a 2021. Y establecer los principales beneficios asociados al uso de opioides en patologías con dolor agudo y crónico no oncológico durante el 2017 al 2021. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando bases de datos de importancia para la literatura científica como: Pubmed, Scopus, Cochrane Library, Sciencedirect, Medline, y Scielo, incluyendo registros desde el 2017 hasta el 2021. La cadena de búsqueda se fundamentó en hallazgos de eficacia Vs efectos adversos relacionados con la utilización de opioides en pacientes con dolor agudo y crónico no oncológico en el continente Americano y España. **Conclusión:** se puede concluir que la importancia de hacer esta investigación para identificar los efectos adversos más frecuentes que se presentan al implementar el uso de opioides en el ámbito intrahospitalario para así tomar las decisiones más adecuadas que benefician al paciente sin poner en riesgo su salud. **Palabras clave:** opioides, intrahospitalarios, efectividad, efecto adverso

ABSTRACT

Introduction: this article describes the increase in in-hospital opioid prescriptions, which have been widely discriminated in the current scientific literature due to the adverse effects related to their use, and their great utility in emergency and postoperative settings. Due to this behavior, it is necessary to identify the main adverse effects related to the use of in-hospital opioids vs. the benefits for the treatment of hospitalized patients with acute and chronic non-oncologic pain. General Purpose: To describe the prevalence of in-hospital opioid use in patients with chronic non-oncologic pain during the period 2017 to 2021. **General Objective:** describe the prevalence of opioid use in the in-hospital area in patients with chronic non-oncologic pain during the period from 2017 to 2021. **Specific objective:** Identify the most frequent adverse events related to opioid use in the in-hospital area reported in the scientific literature between 2017 to 2021. And to establish the main benefits associated with the use of opioids in pathologies with acute and chronic non-oncologic pain during 2017 to 2021. **Materials and methods :** A bibliographic search was performed

using databases of importance for scientific literature such as: Pubmed, Scopus, Cochrane Library, Sciencedirect, Medline, and Scielo, including records from 2017 to 2021. The search string was based on findings of efficacy Vs adverse effects related to the use of opioids in patients with acute and chronic non-oncological pain in the American continent and Spain. **Conclusion:** We can highlight the importance of doing this research to identify how opioids are being misused in patients and verify that these incidents can be prevented from the proper conduct of the patient's medical history. **Key words:** opioids, in-hospital, effectiveness, adverse effect.

1. INTRODUCCIÓN

Los efectos adversos de los opioides son la razón fundamental de la presente revisión en vista de que actualmente nos encontramos viviendo un fenómeno que podríamos denominar la “epidemia de los opioides”, ya que la prescripción y el uso de estos fármacos ha aumentado vertiginosamente en las últimas dos décadas, bien sea por la aparición de nuevos opioides o por las nuevas formas de uso en el medio intrahospitalario. [1]

Llama también la atención que debido a el incremento en el uso de opioides, ha incrementado también la variedad de efectos secundarios desencadenados por el uso y el abuso de estos fármacos. Se ha descrito además una estrecha relación entre el uso de este tipo de fármacos y la aparición de enfermedades graves, además de asociarse con múltiples caídas, fracturas, readmisiones hospitalarias e incluso la muerte, especialmente en adultos mayores.[2]

A pesar de lo anterior, la reducción en el uso de opioides que se ha intentado llevar a cabo en la práctica médica mediante numerosas pautas dirigidas a el uso seguro de los opioides, sin embargo, estos fármacos siguen siendo la piedra angular del tratamiento moderno del dolor por cáncer agudo, perioperatorio y crónico de moderado a severo. [3]

El dolor es uno de los padecimientos más frecuentes de la población en general a nivel mundial, se estima que aproximadamente el 30% de los estadounidenses padecen algún tipo de dolor. [1]

Usualmente este síntoma es secundario a una amplia variedad de condiciones, enfermedades o eventos. Actualmente, en el actuar médico se cuentan con múltiples enfoques para clasificar el dolor, dentro de dichos parámetros destacamos:

- Duración: aguda, subaguda y crónica.
- Tipo de dolor: nociceptivo, neuropático, inflamatorio, etc.
- Intensidad: leve, moderada, severa

El dolor agudo resulta ser típicamente el resultado de una causa identificable como respuesta normal al daño tisular. Dentro de las causas identificables más frecuentes podemos mencionar procedimientos quirúrgicos, enfermedad aguda y algunos traumas. Este tipo de dolor se describe como corto en duración y autolimitado, sin embargo, se experimenta una estimulación del sistema nervioso simpático, lo que conlleva que el paciente experimente síntomas clínicos como hipertensión, taquicardia, diaforesis, respiración superficial, palidez e inquietud. [4]

El dolor crónico es el resultado de cambios significativos en la función y transmisión nerviosa. Se caracteriza por una duración superior a los tres meses lo que hace más complejo su tratamiento, ya que no resuelve por sí solo y en muchos casos puede sensibilizarse

su respuesta y por la marcada afectación de la calidad de vida de los pacientes.[4]

Además de lo anterior, se debe asociar a los cuadros dolorosos con múltiples alteraciones físicas, psicológicas y psicosociales y al estrés emocional de los pacientes que cursan con cualquier tipo de dolor. Es por ello que el médico tratante debe desarrollar una historia clínica completa en la cual se desglosa claramente los aspectos importantes como el diagnóstico, uso de fármacos, e incluso indagar acerca de antecedentes psiquiátricos del paciente. [5]

Otro aspecto que no podemos dejar de lado previo a la iniciación de la terapia con opioides, es informar y discutir abiertamente las expectativas realistas de alivio del dolor, mejoras funcionales y posibles efectos adversos de la medicación, incluidos los riesgos de una sobredosis accidental, muerte y desarrollo de trastorno por uso de opioides. [6]

Se conocen como analgésicos opiáceos los fármacos cuya acción analgésica se produce gracias a su interacción con los receptores opioides de las neuronas del sistema nervioso central. [6]

Son los fármacos analgésicos más potentes con los que contamos en la actualidad. El riesgo de adicción es la principal limitación de uso de estos analgésicos, por ello, suelen reservarse para tratamientos de corta duración en dolor muy agudo o esencialmente para aliviar el dolor en pacientes terminales.

Los opioides son fármacos analgésicos utilizados para el tratamiento del dolor agudo o crónico. Estas sustancias se caracterizan por la afinidad a los receptores opioides. Al unirse a esos receptores reducen las señales del dolor

que llegan al cerebro, tanto por una acción central como periférica al atenuar la transducción y transmisión de la señal dolorosa, es decir, reducen o controlan el dolor, además de sus bien conocidos efectos sobre la región funcional de las áreas del cerebro que controlan las emociones, lo cual en conjunto disminuye la sensación y percepción de un estímulo doloroso. Los opioides son una clase de compuestos que ejercen actividad farmacológica mediante su interacción con los receptores opioides. Estas sustancias incluyen agonistas (p.ej. hidromorfona, metadona y fentanilo, entre otros), antagonistas (p.ej. naloxona y naltrexona) y agonistas-antagonistas mixtos opioides (p.ej. pentazocina, butorfanol y dezocina, entre otros). Además, están incluidas las morfina endógenas (endorfinas). Por su parte, los opiáceos son principios activos de tipo alcaloides (p.ej., morfina, codeína, tebaína) obtenidos de la savia de amapola, de nombre científico *Papaver somniferum*. [7].

Teniendo en cuenta lo anterior es importante destacar que la visión de la presente revisión, es identificar los efectos adversos más comunes en el tratamiento del dolor agudo y crónico no oncológico con opioides, desglosándolos por categorías de acuerdo a la intensidad de la presentación de los síntomas, durante su utilización a nivel intrahospitalario en el periodo comprendido entre 2017 a 2021 reportados en la literatura científica.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de una investigación no experimental, de revisión sistemática descriptiva de enfoque cuantitativo retrospectivo y de cohorte transversal.

Se realizarán búsquedas sistemáticas de literatura de investigación médica en las bases de datos de PUBMED, COCHRANE LIBRARY, SCOPUS, SCIENCEDIRECT, MEDLINE, Y SCIELO. Nuestra búsqueda utilizó los siguientes criterios de selección: registros desde 2017 hasta 2021. La cadena de búsqueda se fundamentó en hallazgos de eficacia o efectos adversos relacionados con la utilización de opioides en pacientes con dolor agudo y crónico no oncológico en iberoamérica. El universo será todo artículo publicado entre el 2017 al 2021 de libre acceso (gratuito) en las bases de datos PUBMED, COCHRANE LIBRARY, SCOPUS, SCIENCEDIRECT, MEDLINE, Y SCIELO que incluyan conceptos como “Uso de Opioides” “efectos adversos” de diversas edades en un rango de 10 años a 65 años, distintos grupos étnicos, y ambos sexos, estratificación social y distintas actividades laborales, sociales y culturales.

Aquí es donde nos preguntamos: ¿Cuáles son los principales efectos adversos relacionados con el uso de opioides en el ámbito intrahospitalario en dolor agudo y crónico no oncológico reportados en la literatura científica en Iberoamérica durante el periodo de 2017 a 2021?

3. RESULTADOS

De la búsqueda bibliográfica en las distintas bases de datos seleccionadas, se obtuvieron 180.393 resultados. Después de aplicar los filtros, se seleccionaron 15.687 artículos por título y resumen. De los cuales se evaluaron 25 textos completos afines al interés de nuestro estudio, y se identificaron 7 artículos para ser elegibles (Figura N 1). Luego de seleccionar los artículos que serían analizados, los estudios incluidos se relacionan en la tabla N 1.

Se han descrito múltiples efectos adversos en la literatura consultada, los cuales se han podido clasificar acorde a su severidad en leves, siendo dentro de este grupo los más frecuentes las náuseas, estreñimiento, somnolencia; moderados, se presentan frecuentemente alucinaciones, mioclonías y como síntomas severos se ha descrito síndrome serotoninérgico, neurotoxicidad, depresión respiratoria, insuficiencia renal y en el peor de los casos la muerte como se muestra en la tabla n 2.[8, 9, 10]

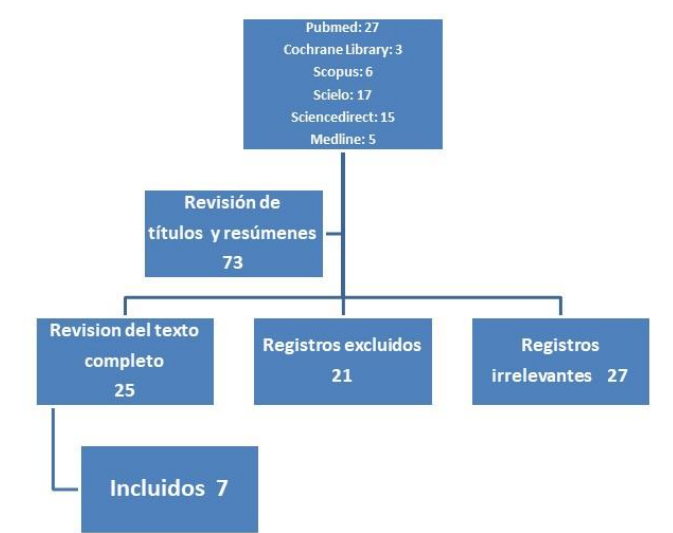


Figura 1: Proceso de selección de los artículos incluidos. Fuente: autores.

Artículos seleccionados		
Título	Autores	Año

Opioïdutility function: methods and implications	Cornelis Jan van Dam, Marijke Hyke Algera, Erik Olofsen, Leon Aarts, Terry Smith, Monique van Velzen, Elise Sarton,	2019
---	---	------

	Marieke	
--	---------	--

	Niesters, Albert Dahan	
Combinación de opioides y benzodiazepinas: efectos sobre la mortalidad y eventos respiratorios adversos graves	Martijn Boon, Eveline van Dorp Suzanne Broens, Frank Overdyk	2020
Opioid Therapy and its Side Effects: A Review	Hooman Khademi, Farin Kamangar, Paul Brennan, Reza Malekzadeh	2017
Introduction to the Opioid Epidemic: The Economic Burden on the Healthcare System and Impact on Quality of Life	Nicholas E. Hagemeyer	2018

High-dose opioids for chronic non-cancer	Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D,	2018
--	---	------

CLASIFICACIÓN DE SÍNTOMAS			
LEVES	MODERADOS	SEVEROS	Muerte
Náuseas: 15/25	Alucinaciones	Depresión respiratoria: 1/25	Paro cardiorrespiratorio: 1/25
Vómitos: 15/25	Mioclonías: 2/25	Insuficiencia renal	
Somnolencia: 10/25	Convulsiones: 2/25	Neurotoxicidad: 1/20	

Estreñimiento	Alodinia	Síndrome serotoninérgico	
Prurito	Alteraciones de la frecuencia cardíaca		

pain: an overview of Cochrane Reviews	Sonnenberg B, Lappi VG, Straube S	
Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews	Pauline Voon, Mohammad Karamouzian and Thomas Kerr	2017
Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos	Dr. Josep Guardia Serecigni	2018

Tabla N1: artículos seleccionados

Fuente: autores

Tabla N 2: Clasificación de los síntomas según su intensidad.

Fuente: Autores.

Se halló que los opioides son uno de los grupos farmacológicos más utilizados en el manejo del dolor agudo (servicio de urgencias) y crónico no oncológico de en remisión[11]. Basado en estadísticas, aproximadamente el 78% de los pacientes que acude a atención médica por presentar algún tipo de dolor, manifiesta que este es de carácter intenso (severo) [12].

Otro de los servicios intrahospitalarios en el cual es muy frecuente el uso de opioides es en áreas de cirugía, en las cuales se emplean específicamente durante los procedimientos quirúrgicos y postoperatorio para el manejo del dolor producto de la intervención

quirúrgica.[13]

El estudio realizado por Martijn Boon Et al en 2019 describe el comportamiento del uso combinado de opioides y benzodiacepinas, manifiestan que estos fármacos administrados en conjunto generan una disminución la actividad del sistema nervioso central, lo que posteriormente conlleva a depresión respiratoria. Es por lo anterior que el uso de estos dos grupos farmacológicos en combinación se considera riesgosa ya que en muchos casos su evento adverso es fatal. [14]

4. DISCUSIÓN

En la presente revisión se realizó el análisis de artículos científicos acerca de los efectos adversos de los opioides en el ámbito intrahospitalario.

Como se mencionó previamente, los opioides son fármacos que desde hace algún tiempo han tomado auge importante en el tratamiento de distintos tipos de dolor. Desde entonces, se ha tenido cierta controversia en cuanto a su uso y en cuanto a el daño-beneficio que estos tienen sobre el paciente. [6]

Vale resaltar que aunque el paro cardio respiratorio es un evento adverso poco frecuente, es importante tenerlo en cuenta al momento de considerar la utilización de opioides en los pacientes en los que no sea estrictamente necesario

Dentro de la literatura revisada, se encontró que actualmente se han planteado algunas

estrategias para el uso seguro, la disminución de la prescripción de opioides y, por ende, se logre el descenso de la incidencia de los efectos adversos y la adicción a dichos fármacos.

Las estrategias sugieren:

- Elaboración de la historia clínica del paciente donde se describa detalladamente el cuadro de dolor, y los aspectos que a este conciernen (Aparición, localización, intensidad del dolor, signos o síntomas asociados, alivio, factores desencadenantes, compromiso de las actividades del paciente y los factores de riesgo a los cuales puede asociarse), además de antecedentes asociados a este como tratamientos farmacológicos e intervenciones previas.
- Realizar una evaluación que permita determinar la severidad de los efectos secundarios y posibles adicciones.
- Realizar una prueba de tolerancia al opioide para determinar la conducta farmacológica.
- Basado en el punto anterior, se realizará la selección del opioide, su dosis y vía de administración.
- El tratamiento con fármacos opioides se iniciará siempre con las dosis más bajas requeridas para el manejo del dolor, se titularán las dosis acorde a la respuesta del paciente empleando formulaciones de acción rápida o corta.
- Brindar al paciente información completa y detallada de los objetivos del tratamiento y los posibles riesgos mediante un consentimiento informado.
- Considerar los opioides como tratamiento farmacológico de segunda línea, cuando los tratamiento e

intervenciones previas no hayan mostrado eficacia en la mejoría del paciente.

- Realizar controles periódicamente para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento, además de la aparición de efectos secundarios y/o conductas de adicción a los medicamentos.
- El fármaco se rotará cuando el prescrito inicialmente se haya llevado a la dosis máxima y no haya mostrado eficacia en el alivio del dolor o cuando se hayan detectado conductas de abuso del medicamento. [15]

5. CONCLUSIONES

Finalmente debemos señalar la importancia de este estudio porque nos mostrará en detalle cuáles son los beneficios y los efectos adversos del uso de fármacos opioides que ciertamente se ha ido incrementando durante las últimas tres décadas y como consecuencia las muertes asociadas con analgésicos opioides recetados aumentaron en más de 3 veces entre 1999 y 2007 según Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R, en 2016..

La atención médica se desarrolla en diferentes niveles, desde pequeños consultorios y centros ambulatorios hasta complejos centros hospitalarios. Estos últimos, en particular, han desarrollado complejos niveles de funcionamiento. Allí los enfermos son atendidos en ambientes dotados de novedosos recursos tecnológicos, por varios médicos (internos, residentes y diferentes especialistas). Además, participa personal de enfermería, técnicos, laboratoristas, farmacéuticos y personal administrativo, los cuales deben interactuar para la atención oportuna de cada paciente en

particular, cada uno de ellos con problemas específicos que requieren un alto nivel de desempeño organizacional [9].

Dentro de este complejo sistema, por ejemplo, cada indicación médica debe cumplir diferentes pasos a través de un largo recorrido. El proceso se inicia con una decisión del médico respecto de un tratamiento particular, en el caso del uso de estos fármacos se debe realizar una evaluación de la salud mental para identificar problemas potenciales que aumentan el riesgo de uso problemático de opioides o trastorno de adicción por uso de opioides.

Los aspectos importantes de esta historia incluyen diagnóstico previo de un trastorno psiquiátrico, hospitalización psiquiátrica previa, admisiones previas por desintoxicación de alcohol u otras sustancias, e intentos de suicidio previos.

A parte de la salud mental se deben tomar en cuenta las comorbilidades y los antecedentes farmacológicos, alérgicos, tóxicos que al momento de hacer uso de los opioides puedan aumentar el riesgo de padecer algunos de los defectos potencialmente mortales como la depresión del sistema nervioso central, el distrés respiratorio, paro cardíaco entre otros.

Dentro de la individualización de cada paciente se debe incluir una discusión sobre la duración inicial de la terapia y los planes para suspender los opioides si no se cumplen los objetivos del tratamiento o en caso tal de que el paciente presente efectos no deseados que pongan en riesgo su salud así mismo una vez instaurado el tratamiento el médico debe hacerle un seguimiento al paciente con la finalidad tener la posibilidad de conocer y estar al tanto de posibles complicaciones, incluido el uso indebido de opioides y una vez terminado el

tratamiento se debe hacer un retiro adecuado de la medicación.

Es por esto que se recalca nuevamente la importancia de una revisión sistemática que informe correctamente a los médicos y al personal de salud en general acerca de la utilidad que brindan estos medicamentos en el manejo del dolor crónico tanto oncológico como el no oncológico, tipo neuralgias y enfermedades reumáticas así como los efectos adversos desde los más leves como el estreñimiento hasta el más grave como el distrés respiratorio, de este modo con información sólida se tenga la oportunidad de tomar una decisión informada y adecuada cuando se necesite analgésicos opioides para aliviar el dolor.

Finalmente logramos entender que para el uso de opioides debemos hacer una buena exploración tanto física como mental para lograr más efectos beneficiosos que adversos.

Este grupo de fármacos no debe ser considerado como de primera línea en pacientes con dolor agudo y crónico no oncológico, ya que los eventos adversos durante su utilización diaria y el riesgo de desarrollo de adicciones a los mismos, son mayores a los beneficios que se obtiene de ellos en estas condiciones de salud.

Bibliografía

1. Guardia Josep. Epidemia de sobredosis relacionada con la prescripción de analgésicos opioides en Estados Unidos. Adicciones vol.30, no 2 · 2018: 87-92
Disponible en: <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/936>
2. Matías Martínez, Luis Herrada , Ana Muñoz, Camila Chávez, Marcela Jirón.
Prescripción de opioides al alta de un servicio de urgencias. Rev Med Chile
2017; 145: 1565-1568. disponible en:
<https://www.scielo.cl/pdf/rmc/v145n12/0034-9887-rmc-145-12-1565.pdf>.
3. Natalia Abiuso, José Luis Santelices, Ricardo Quezada, MANEJO DEL DOLOR AGUDO EN EL SERVICIO DE URGENCIA, Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 28, Issue 2, 2017, Pages 248-260, ISSN 0716-8640,
<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.04.012>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864017300391>)
4. Hagemeyer NE. Introduction to the opioid epidemic: the economic burden on the healthcare system and impact on quality of life. Am J Manag Care. 2018 May;24(10 Suppl):S200-S206. PMID: 29851449.
5. Hooten WM. Opioid Management: Initiating, Monitoring, and Tapering. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2020 May;31(2):265-277. doi: 10.1016/j.pmr.2020.01.006. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32279729; PMCID: PMC7156434.
6. van Dam, Jan & Algera, Hyke & Olofsen, Erik & Aarts, Leon & Smith, Terry &

Velzen, Monique & Sarton, Elise & Niesters, Marieke & Dahan, Albert. (2019). Opioid utility function: Methods and implications. *Annals of palliative medicine*.

9. 10.21037/apm.2019.10.09.

7. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid Therapy and its Side Effects: A Review. *Arch Iran Med*. 2017; 19(12): 870 – 876.

8. M. L. Cid. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev. Soc. Esp. Dolor* 8: 521-526; 2008. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v15n8/revision.pdf>

9. Khademi H, Kamangar F, Brennan P, Malekzadeh R. Opioid Therapy and its Side Effects: A Review. *Arch Iran Med*. 2016; 19(12): 870 – 876.

10. Voon P, Karamouzian M, Kerr T. Chronic pain and opioid misuse: a review of reviews. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2017 Aug 15;12(1):36. doi: 10.1186/s13011-017-0120-7. PMID: 28810899; PMCID: PMC5558770.

11. García Vicente J, Vedia C, RVallès R, Reina D, Rodoreda S, Samper D Estudio cuasi experimental de una intervención sobre el manejo farmacológico del dolor crónico no oncológico en atención primaria. Vol. 52. Núm. 6_páginas 423-431 (Junio - Julio 2020) Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-estudio-cuasi-experimental-una-intervencion-S0212656719303701>

12. Abiuso N, Santelices J, Quezada R. Manejo del dolor agudo en el servicio de urgencia. [REV. MED. CLIN. CONDES - 2017; 28(2) 248-260]. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864017300391>

13. Neuman MD, Bateman BT, Wunsch H. Inappropriate opioid prescription after surgery. *Lancet*. 2019 Apr 13;393(10180):1547-1557
14. Boon M, van Dorp E, Broens S, Overdyk F. Combining opioids and benzodiazepines: effects on mortality and severe adverse respiratory events. *Ann Palliat Med*. 2020 Mar;9(2):542-557. doi: 10.21037/apm.2019.12.09. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32036672.
15. R. Calvo-Falcón, L.-M. Torres-Morera. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Rev Soc Esp Dolor* 2017; 24(6): 313-323. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462017000600313