



Aspectos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos de la prescripción de opioides y gabapentinoides en pacientes con dolor crónico. Antioquia, Colombia; 2020-2021

Sociodemographic, clinical, and epidemiological aspects of opioid and gabapentinoid prescription in chronic pain patients. Antioquia, Colombia; 2020-2021

Aura María Muñoz López

Trabajo de grado para optar al título de Magíster en Epidemiología

Director

Elkin Martínez López, Magíster (MSc) en Epidemiología

Universidad de Antioquia
Facultad Nacional de Salud Pública Héctor Abad Gómez
Maestría en Epidemiología
Medellín
2023

Cita	Muñoz López (1)
Referencia	(1) Muñoz López A. Repositorio institucional de la Universidad de Antioquia: Aspectos sociodemográficos, clínicos y económicos de la prescripción de opioides y gabapentinoides en pacientes de Antioquia, Colombia. [Tesis de maestría]. Medellín. Universidad de Antioquia; 2023.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	



Maestría en Epidemiología, Cohorte XIX.

Grupo de Investigación de Epidemiología.

Centro de Investigación Facultad Nacional de Salud Pública (CIFNSP).



Biblioteca Salud Pública

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano: José Pablo Escobar Vasco.

Director: Elkin Martínez López.

Jefe departamento: Nelson Armando Agudelo Vanegas.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A mi madre, por ser mi mejor maestra

*A mi padre y mis hermanos,
por acompañarme y creer siempre en mí*

A Avril, una nueva vida que llega a hacernos más feliz

*A mi compañero de vida y de sueños Evanny,
por su amor incondicional*

Tabla de contenido

Resumen	8
Abstract	9
Introducción.....	10
1. Planteamiento del problema	12
2. Justificación	15
3. Preguntas de investigación	17
4. Objetivos.....	18
4.1. <i>Objetivo general</i>	18
4.2. <i>Objetivos específicos</i>	18
5. Marco teórico.....	19
5.1. <i>Uso racional de medicamentos</i>	19
5.2. <i>Sistema de Salud de Colombia</i>	20
5.3. <i>Farmacoepidemiología</i>	21
5.4. <i>Farmacovigilancia</i>	22
5.5. <i>Dolor crónico</i>	25
5.6. <i>Pregabalina</i>	26
5.7. <i>Opioides</i>	28
5.7.1. <i>Generalidades</i>	28
6. Métodos.....	35
6.1. <i>Diseño del estudio</i>	35
6.2. <i>Población de estudio</i>	35
6.3. <i>Unidad de análisis</i>	35
6.4. <i>Criterios de inclusión-exclusión</i>	36
6.5. <i>Fuentes para la obtención de la información</i>	36
6.6. <i>Plan de recolección de la información</i>	36
6.7. <i>Variables del estudio</i>	37
6.8. <i>Plan de análisis de datos</i>	41
6.9. <i>Control de sesgos</i>	42

7. Resultados	44
7.1. <i>Características sociodemográficas</i>	44
7.2. <i>Características clínicas</i>	50
7.2.1. <i>Nosologías y tipo de dolor</i>	50
7.3. <i>Análisis económico</i>	57
7.4. <i>Factores asociados a la dosis alta</i>	60
8. Discusión.....	65
8.1. <i>Mujeres y el uso de analgésicos</i>	65
8.2. <i>Consumo de analgésicos en la población adulta</i>	65
8.3. <i>Trastornos musculoesqueléticos y el consumo de analgésicos</i>	66
8.4. <i>El caso de la fibromialgia</i>	67
8.5. <i>Aumento en consumo de pregabalina</i>	69
8.6. <i>Prescripción de dosis bajas de pregabalina en la práctica clínica</i>	69
8.7. <i>El opioide más económico es el menos prescrito</i>	70
8.8. <i>¿Qué pasa con la adherencia primaria a las prescripciones de analgésicos?</i> 71	
8.9. <i>Factores asociados a la dosis alta</i>	73
9. Conclusiones	77
10. Recomendaciones	79
Referencias	82
Anexos	92

Lista de tablas

Tabla 1. Identificación de las variables sociodemográficas	39
Tabla 2. Identificación de las variables clínicas	40
Tabla 3. Identificación de las variables asociadas a costos	40
Tabla 4. Sexo de los pacientes según el analgésico prescrito	44
Tabla 5. Comparación de variables sociodemográficas y clínicas según sexo	46
Tabla 6. Edad de los pacientes según medicamento prescrito	46
Tabla 7. Tasas de consumo de analgésicos x mil habitantes según quinquenios de edad	48
Tabla 8. Ingresos económicos de los pacientes según prescripción	49
Tabla 9. Proporción de las nosologías clínicas de los pacientes	50
Tabla 10. Tipos de dolor para los que se prescriben los analgésicos	51
Tabla 11. Medicamentos analgésicos en estudio	52
Tabla 12. Dosis diaria prescrita de analgésicos en miligramos	52
Tabla 13. Proporción de dosis alta según prescripción	54
Tabla 14. Adherencia primaria según prescripción	55
Tabla 15. Adherencia según características sociodemográficas	55
Tabla 16. Adherencia según características clínicas	56
Tabla 17. Costo al mes del tratamiento con analgésicos	57
Tabla 18. Costo según características sociodemográficas	58
Tabla 19. Costo según características clínicas	59
Tabla 20. Costos globales del tratamiento al mes	60
Tabla 21. Dosis altas según características sociodemográficas	61
Tabla 22. Confusión del efecto de los ingresos sobre la prescripción de dosis alta	62
Tabla 23. Asociaciones de la variable de ajuste	62
Tabla 24. Dosis altas según características clínicas	64

Lista de figuras

Figura 1. Top 10 de los medicamentos no PBS prescritos y suministrados en Colombia	14
Figura 2. Distribución de pacientes tratados con los analgésicos según edad y sexo.....	45
Figura 3 Quinquenios de edad de los pacientes prescritos con los analgésicos	47
Figura 4. Distribución de frecuencias para la edad de los pacientes	47
Figura 5. Diagrama de dispersión de la edad y el consumo de analgésicos	48
Figura 6. Ingresos económicos de los pacientes.....	49
Figura 7. Distribución de frecuencias para la dosis diaria de analgésicos	53
Figura 8. Prescripción de dosis alta de analgésicos	54
Figura 9. Distribución de la variable costo del tratamiento por paciente.....	57

Siglas, acrónimos y abreviaturas

ADRES	Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud
DDD	Dosis diaria definida
EPS	Entidad Promotora de Salud
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration)
IASP	Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPS	Instituciones Prestadoras de servicios de Salud
IETS	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud
MME	Miligramos equivalentes de morfina
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PBS	Plan de beneficios en Salud
PIB	Producto Interno Bruto
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
UPC	Unidad de Pago por Capitación
URM	Uso racional de medicamento

Resumen

Introducción. Durante los últimos años los opioides y gabapentinoides se han convertido en fármacos de alta prescripción en el mundo. Al tratarse de medicamentos que generan adicción y dependencia conviene estudiar aspectos epidemiológicos de su utilización para asegurar su uso racional.

Objetivo. Determinar aspectos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos de la prescripción de opioides y gabapentinoides en pacientes de Antioquia.

Métodos. Estudio Cross-sectional que revisa el registro de las dispensaciones de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona en la población atendida en una IPS de Antioquia; 2020-2021.

Resultados. Se analizaron 14661 registros de pacientes que usan estos analgésicos, de los cuales el 74.6% eran mujeres, con media de edad de 61.4 ± 14.3 años y que presentaban dolor musculoesquelético principalmente (73,4%). La pregabalina fue el analgésico más prescrito y se utilizaba primordialmente en mujeres con fibromialgia (94.7%). El acetaminofén/codeína fue el fármaco menos prescrito a pesar de ser el más económico (USD \$2.6/mes). Ser hombre (OR:1.54;IC95%: 1.38-1.72), utilizar acetaminofén/hidrocodona (OR:3.63;IC95%: 3.26-4.04), presentar dolor oncológico (OR:2.25;IC95%: 1.58-3.21) se asocian con una mayor probabilidad de prescripción de dosis alta, mientras que pacientes con ingresos económicos altos tienen una probabilidad menor (OR:0.67;IC95% 0.55-0.83). El 34% de los pacientes no reclamó su tratamiento y factores como la edad, la dosis y el nivel de ingresos económicos se asociaron a dicho incumplimiento.

Conclusión. Las mujeres, los adultos mayores y las personas con alteraciones musculoesqueléticas presentan mayores proporciones de consumo de estos analgésicos. El hecho de que un tercio de los usuarios no reclama las prescripciones justifica un análisis complementario.

Palabras clave: Farmacoepidemiología, opioides, gabapentinoides, dolor crónico, analgésicos.

Abstract

Background. In recent years opioids and gabapentinoids have become drugs of high prescription worldwide. Given these drugs' potential for development of tolerance and dependence, an in-depth analysis of their utilization is imperative to ensure rational use in pain management.

Objective. Determine sociodemographic, clinical, and epidemiological aspects of opioid and gabapentinoid prescription in patients from Antioquia.

Methods. The present is a cross-sectional study that scrutinizes dispensing records of these analgesics from a population treated by a specific Health Provider Institution in Colombia; 2020-2021.

Results. A total of 14661 dispensing records of patients who use pregabalin, acetaminophen/codeine, or acetaminophen/hydrocodone were analyzed, 74.6% of whom were women, with mean age of 61.4 ± 14.3 and presented mainly with musculoskeletal pain (73,4%). Pregabalin was the most prescribed analgesic, and it is used primarily in women with fibromyalgia (94,7%). Acetaminophen/codeine is the least prescribed drug despite being the cheapest (USD \$2.6/month). Being a male (OR:1.54; 95%CI: 1.38–1.73), using acetaminophen/hydrocodone (OR: 3.59; 95%CI: 3.23–3.99), having cancer pain (OR:2.26; 95%CI: 1.59–3.21) are factors associated with an increased probability of receiving higher dosages of these analgesics, while patients with high socioeconomic status have a lower probability (OR:0.67; 95%IC: 0.72–0.90). 34% of the patients did not fill their analgesic prescription and the factors associated with such non-compliance are: age, dosage, and income level.

Conclusions. Women, patients with musculoskeletal disorders, and the elderly showed to be the populations with highest consumption of these drugs. The fact that a third of users do not fill prescriptions deserves further analysis.

Key words: Pharmacoepidemiology, opioids, gabapentinoids, chronic pain, analgesics.

Introducción

El dolor crónico es un problema de salud pública generalizado que afecta de múltiples maneras no solamente al paciente sino también a aquellas personas que hacen parte de su entorno y a la sociedad en general. Causa además costos directos asociados a la atención médica y costos indirectos como son los pagos por discapacidad y pérdida de la productividad. Entre las opciones farmacológicas para el manejo del dolor se encuentran los opioides y gabapentinoides (1,2).

Sin embargo, el incremento en el uso y manejo inadecuado de opioides ha desencadenado lo que hoy se conoce como la crisis por sobredosis de estos fármacos en diferentes países (3). A nivel mundial, más del 70% de las muertes atribuidas al consumo de drogas se relacionan a este grupo farmacológico (4).

A pesar de que la utilización de estos fármacos en el manejo del dolor crónico es controvertida (5–8) un estudio realizado recientemente en Colombia evidenció que el presentar dolor crónico es justamente un factor de riesgo para hacer uso de opioides (OR 13.25; 95%CI 10.89–16.14) (8).

Por su parte, la utilización de gabapentinoides viene incrementando de manera exponencial en las últimas dos décadas (9,10). La evidencia sugiere que el abuso de estos medicamentos representa una tendencia creciente que está causando un daño significativo al paciente por lo que en algunos países se ha incluido a la pregabalina y a la gabapentina en el listado de fármacos de control especial con el fin de reducir la mortalidad asociada a su uso indiscriminado (11).

Para el año 2018, el acetaminofén/codeína, el acetaminofén/hidrocodona y la pregabalina ya hacían parte de los cinco medicamentos, no incluidos dentro del plan de beneficios en salud PBS, más prescritos en Colombia (12).

El incremento en el volumen de este tipo de prescripciones no financiadas con recursos de la unidad de pago por capitación repercute en el presupuesto de salud al constituirse en servicios que deben ser recobrados directamente al ADRES, y, ha llevado a la planeación y ejecución de estrategias gubernamentales para controlar y mitigar los

gastos de estos servicios ya que la regulación de estos recobros se ha convertido en uno de los grandes retos para el sistema de salud. A pesar de los logros alcanzados aún es importante contar con información, desde diferentes actores, que ayuden a abordar dicha problemática de manera complementaria e integral.

En Colombia no se cuenta con suficiente información o estudios de utilización de estos medicamentos analgésicos. Algunas publicaciones indican que el uso de estos medicamentos ha aumentado y que podría ser problemático, mientras que otras establecen que aún existe subutilización de opioides y barreras en el acceso a estos fármacos (13,14).

Con el fin de obtener mejor información del uso de estos medicamentos que permita a diferentes entes de salud, responsables de la toma de decisiones, establecer programas y/o estrategias de mejoramiento, gestión del riesgo y actualización enfocados en buscar un uso más racional de estos fármacos, se desarrolla este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es estudiar aspectos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos de la utilización de acetaminofén/codeína, acetaminofén/hidrocodona y pregabalina en el manejo del dolor crónico en una Institución Prestadora de servicios de Salud que dispensa gran cantidad de fórmulas de este tipo en Colombia.

1. Planteamiento del problema

En Colombia, la prevalencia de dolor crónico es del 47%, según la encuesta del 2014 de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor ACED, cifra que genera preocupación si se compara con el promedio mundial (25%) y el europeo (19%) de acuerdo a lo reportado por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) (1,2).

Para el año 2014, la dispensación de recetas por opioides ascendió a 245 millones. El incremento progresivo de prescripciones médicas de estos analgésicos se ha constituido como una de las principales causas de lo que hoy se conoce como la epidemia de opioides. La cifra de personas que actualmente usa heroína y que previamente usó opioides de prescripción médica es 19 veces mayor a la de los usuarios que no habían sido prescritos nunca con este grupo farmacológico. Se estima también que el 4% de la población adulta (> 10 millones de estadounidenses) actualmente abusa de los opioides recetados y, para el año 2015, se calculó un total de 33.000 muertes por sobredosis (3).

Actualmente, se respalda y acepta ampliamente el uso de analgésicos opioides en el dolor agudo, oncológico y en el dolor en cuidados paliativos, pero el uso de estos fármacos en el dolor crónico no oncológico es controvertido, y viene siendo foco de múltiples debates (15). A pesar de esto, el uso de estos fármacos es mayor en pacientes sin cáncer que en aquellos con neoplasias (75% vs. 29%) (8).

Diferentes revisiones sistemáticas (5–7) no han logrado evidenciar que el beneficio de su uso supere los riesgos en estos pacientes y por tanto no recomiendan la prescripción de estos como primera línea en el manejo del dolor crónico (16). Estas recomendaciones se basan en el incremento del riesgo de tolerancia, dependencia, adicción e hiperalgesia inducida por el uso crónico de opioides y a su pobre efectividad a largo plazo (8).

Otra opción farmacológica para manejo de dolor; principalmente neuropático, es la pregabalina. Su uso se ha incrementado exponencialmente al rededor del mundo durante los últimos años (9,10). En algunos países, se ha convertido en una de las moléculas con mayor abuso y su prescripción se ha asociado con aumento del riesgo de consumo de

otras sustancias psicoactivas como la heroína. Se ha alertado por intoxicaciones moderadas a graves que cursan principalmente con alteraciones de conciencia, agitación/agresividad, alucinaciones y convulsiones (17) y por altas tasas de uso en indicaciones no autorizadas, particularmente para condiciones de dolor no neuropático en las que la evidencia del beneficio no está clara (18). Actualmente, la preocupación con respecto al potencial de abuso y adicción que genera la pregabalina ha llevado a que en algunos países este medicamento haya ingresado a la lista de fármacos de control especial para evitar más muertes relacionadas a su uso inadecuado (11).

En Colombia, durante los últimos años se ha incrementado el número de pacientes con dolor que hace uso de medicamentos analgésicos; no solamente opioides sino también gabapentinoides, esto se hace evidente en el informe *“Descripción de las prescripciones realizadas a través de MIPRES 2018”*(12) publicado por la Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud ADRES en donde la pregabalina (254.070), el acetaminofén/hidrocodona (167.564) y el acetaminofén/codeína (117.766) hicieron parte de los principios activos más formulados bajo estas condiciones de un total de 5.561.714 prescripciones (**Figura 1**). Es decir, estos tres fármacos constituyeron el 10% del total de las prescripciones de medicamentos no incluidos en el Plan de Beneficios en Salud (PBS) para el 2018 en Colombia, lo cual es una cifra considerable.

Lo anterior, se ve reflejado en el detrimento del presupuesto destinado a la salud ya que como lo informa la ADRES, se giró entre enero y agosto de 2019 \$2,93 billones por servicios y medicamentos no financiados a cargo de la UPC. Se resalta además, que los giros destinados a EPS, centros médicos, gestores farmacéuticos, y demás proveedores durante ese año, representaron un aumento del 36,64% con respecto al mismo periodo del 2018(19).

Figura 1. Top 10 de los medicamentos no PBS prescritos y suministrados en Colombia 2018.



Nota. Fuente: Elaboración de ADRES con las cifras de la Base MIPRES (14).

De acuerdo con la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, el número prescrito de dosis diarias definidas estandarizadas por millón de habitantes/día de opioides sólo se considera insuficiente por debajo de 200 y en Colombia la cifra alcanzó más de 1,5 veces dicho valor en el período 2011-2013 (20). Pero, por otro lado, el 76% de los médicos indican que se presentan barreras de acceso a este grupo de medicamentos, según un estudio realizado por Universidad de la Sabana (14).

A pesar de la alta prevalencia de enfermedades que cursan con dolor crónico, y el aumento en la prescripción de estos grupos farmacológicos, en Colombia, la información disponible respecto al uso de estos medicamentos es limitada y controvertida. En este sentido, se hace importante identificar aspectos epidemiológicos de la utilización de estos fármacos; conocer patrones sociodemográficos, identificar dosis de tratamiento prescritos y los tipos de dolor para los cuales se están empleando; así como también, los costos de dichas prescripciones y los factores asociados a las dosis más altas y al incumplimiento inicial del tratamiento con estos medicamentos.

2. Justificación

De acuerdo con el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) de Colombia, entre el año 2004 y el 2011, el gasto en salud aumentó en más de 92%; factores como el aumento acelerado de los recobros al FOSYGA, hoy la ADRES, la ausencia de una política integral de medicamentos, la presión de las nuevas tecnologías y la falta de un sistema de información unificado y confiable, explican en parte esa dinámica(12).

Para el año 2018, los medicamentos constituyeron el 83% del total de tecnologías en salud no PBS prescritas y recobradas a través de la plataforma MIPRES(12). De ese total, resaltan los fármacos empleados para el control del dolor.

A pesar de los esfuerzos gubernamentales para controlar el incremento en el gasto de servicios no PBS como son la creación del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud (IETS) y la optimización de los procedimientos de verificación, control y pago de las solicitudes de recobros, aún se requiere de más información y de medios para seguir regulando dicho aumento, pero sobre todo para lograr un uso más racional de estas tecnologías en salud (12).

En un estudio realizado sobre el uso de opiáceos en Colombia, se encontró que a pesar de que el promedio de utilización es más bajo que la media mundial, el número de DDD/por millón de habitantes se ha ido incrementando. En el caso de la morfina oral, pasó de 9,6 en 1997 a 27,1 en 2007. Como factores contribuyentes en este incremento se encontraron la mayor disponibilidad de estos medicamentos y un marco legal menos restrictivo (21). A pesar de que este aumento por sí solo no representa un aspecto negativo debido a que los pacientes oncológicos se benefician racionalmente de este grupo de medicamentos, preocupa, como en el resto del mundo, el uso crónico que se le está dando a pacientes no oncológicos, incluso observándose en algunos escenarios una mayor prescripción en estos pacientes que en aquellos que cursan con algún tipo de neoplasia.

Debido a esto, y ante la poca disponibilidad de información respecto al uso de estos grupos farmacológicos en Colombia, los resultados de esta investigación permitirán establecer recomendaciones a diferentes actores del sistema de salud colombiano como EPS, IPS, prescriptores y demás profesionales del área de la salud direccionadas a la implementación de estrategias que permitan un uso racional de estos analgésicos mediante diferentes aspectos: a) desde el punto de vista económico, determinar que situaciones pueden ser abordadas para mitigar el gasto de prescripción de estos servicios a través de la identificación de los diagnósticos de uso y los comportamientos de prescripción de estos analgésicos, b) recomendar cambios en los patrones de prescripción de estos medicamentos en pacientes con dolor crónico, c) reforzar la evidencia de la importancia de uso únicamente para el control de dolor en patologías para las cuales su eficacia ha sido demostrada, d) Establecer factores de riesgo o protectores de la prescripción de dosis alta sobre los que se pueda actuar para evitar hiperalgesia, dependencia y tolerancia al tratarse de fármacos que generan eventos adversos de manera dosis dependiente, e) Identificar problemas relacionados a la utilización de estos medicamentos que deban ser analizados en futuras investigaciones.

3. Preguntas de investigación

3.1. ¿Cuáles son los aspectos **sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos** de la prescripción de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/ hidrocodona en pacientes con dolor crónico de una IPS de Antioquia durante los años 2020 y 2021?

3.2. ¿Qué **factores se asocian** a la prescripción de dosis alta de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona en estos pacientes con dolor crónico?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Determinar aspectos sociodemográficos, clínicos y epidemiológicos de la prescripción de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona en pacientes con dolor crónico adscritos a una IPS de Antioquia en los años 2020 y 2021.

4.2. Objetivos específicos

- 4.2.1. Describir características **sociodemográficas** de los pacientes con dolor crónico a quienes se les prescribe pregabalina, acetaminofén/hidrocodona y acetaminofén/codeína.
- 4.2.2. Identificar las **nosologías y aspectos clínicos** asociados a la prescripción de estos fármacos en pacientes con dolor crónico.
- 4.2.3. Establecer la **dosificación** de estos analgésicos prescritos.
- 4.2.4. Determinar los **costos** globales y específicos que representan estas prescripciones.
- 4.2.5. Identificar los **factores asociados** a la prescripción de dosis alta de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona en pacientes con dolor crónico en la IPS de Antioquia.

5. Marco teórico

5.1. Uso racional de medicamentos

La Organización Mundial de la Salud define el uso racional como la situación en la que los pacientes reciben fármacos apropiados para sus necesidades clínicas, a dosis ajustadas a su situación particular, durante un periodo adecuado de tiempo y al mínimo costo posible para ellos y para la comunidad (22).

Dentro de las diversas estrategias en salud establecidas por la OMS a lo largo del tiempo, el uso racional de medicamentos se ha constituido como uno de los objetivos más relevantes y para el cual busca comprometer a los gobiernos, los profesionales de la salud, la sociedad civil, el sector privado y la comunidad internacional por medio de la promoción de diversas intervenciones como son las listas de medicamentos esenciales, presencia de comités de Farmacia y Terapéutica en distritos y hospitales, supervisión, auditoria y retroalimentación, información fidedigna y exenta sobre medicamentos, educación de los usuarios sobre medicamentos, no permisividad a los incentivos perversos, regulación y fiscalización apropiadas y gasto gubernamental suficiente para garantizar la disponibilidad de medicamentos y la infraestructura (23–25).

El uso racional de medicamentos contribuye a la mejoría en términos de eficacia ya que disminuye los riesgos de morbilidad y mortalidad en los pacientes si se hace una correcta prescripción y si los usuarios hacen un adecuado uso de estos. Sin embargo, se estima que la mitad de todos los medicamentos se recetan, dispensan o venden de forma inadecuada (26,27), además, algunos pacientes no toman sus medicamentos de forma correcta, otros tienen un uso excesivo y otros más hacen un uso indebido de ellos.

Por otro lado, el gasto en medicamentos se puede reducir o controlar sustancialmente si se hiciera un uso racional de los medicamentos y de esta manera, se podrían utilizar más recursos para otras intervenciones eficaces en el sistema. Según las nuevas previsiones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos OCDE, el gasto en salud superará el crecimiento del PIB en los próximos 15 años en casi todos los países

de la OCDE. El gasto sanitario per cápita aumentará a una tasa promedio anual del 2,7% en la OCDE y alcanzará el 10,2% del PIB en 2030, frente al 8,8% en 2018, según informe de la OCDE, en el cual se describe que en Colombia, el gasto en salud representa el 7,2% del PIB (28).

5.2. Sistema de Salud de Colombia

El Sistema de Salud en Colombia hace parte del Sistema de Seguridad Social y es regulado por el gobierno nacional a través del Ministerio de la Salud y Protección Social. La afiliación al sistema es obligatoria ya sea al régimen contributivo o al régimen subsidiado y se hace a través de las entidades promotoras de salud (EPS), que reciben las cotizaciones y, a través de las instituciones prestadoras de servicios (IPS), ofrecen el Plan Obligatorio de Salud (POS) (29).

Para manejar los recursos en salud, el Gobierno cuenta con la ADRES creada en el 2016 a partir del Decreto 1429 en reemplazo al Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA). Esta institución recibe las contribuciones del gobierno y las cotizaciones de los trabajadores y empleadores a través de las EPS y las redistribuye a las mismas de acuerdo al total de afiliados que cada entidad tenga mediante el pago de la Unidad de pago por Capitación (UPC) (12,29).

Las tecnologías en salud y servicios complementarios no PBS, es decir, no financiados con recursos de la UPC prescritos por profesionales de la salud o de aquello que sea ordenado por fallos de tutela deberá ser garantizado por todos los actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud y para ello se creó la plataforma MIPRES que permite asegurar el acceso, reporte de prescripción, suministro, verificación, control, pago y análisis de la información del recobro/cobro de estas tecnologías(12).

Los medicamentos se constituyeron como la tecnología no cubierta por el PBS más prescrita en la plataforma MIPRES; y para el año 2018, la pregabalina, acetaminofén/hidrocodona y acetaminofén/codeína hicieron parte de los cinco principios

activos más prescritos en dicha plataforma(12). La pregabalina, desde el año 2019 hace parte del plan de beneficios en salud con cargo a la UPC pero solamente para diagnóstico de ansiedad, según lo establecido por el MSPS mediante la Circular Informativa 0017 de marzo de ese año; mientras que para la mayoría de patologías enmarcadas en el contexto de dolor crónico se encuentra por fuera del PBS al igual que el acetaminofén/hidrocodona y acetaminofén/codeína(30).

Antioquia se constituye como el segundo departamento que más prescribe tecnologías en salud no incluidas en el PBS. Y justamente, una IPS de este territorio, es la que generó, para el año 2018, la mayor cantidad de prescripciones de medicamentos para manejo de dolor crónico que no están incluidos dentro del Plan de Beneficios en salud(12).

5.3. Farmacoepidemiología

Al momento de que un fármaco es comercializado, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) han permitido garantizar su eficacia y seguridad en condiciones ideales y en poblaciones homogéneas. Sin embargo, una vez sale al mercado, es administrado en poblaciones heterogéneas con enfermedades y otros fármacos concomitantes; por lo tanto, el beneficio/riesgo de dicho medicamento puede verse modificado (31,32)

Surge entonces la necesidad de estudiar el comportamiento de estas moléculas en entornos de la vida real. Estos estudios pueden describir cómo se usan (estudios de utilización de medicamentos), comparar con medicamentos del mismo grupo farmacológico o similares (eficacia comparativa), revisar si existen nuevos problemas de seguridad (estudios de seguridad posteriores a la autorización) o su impacto real en la economía de la salud (evaluación de tecnologías sanitarias) (31).

Por definición, los estudios de farmacoepidemiología no son intervencionistas, es decir, no hay ninguna influencia o no debería haber influencia en la elección de las opciones terapéuticas estudiadas, en contraste con los estudios de intervención donde el tratamiento se asigna a cada paciente(31). Estos estudios están enfocados en revisar los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones(32).

Durante mucho tiempo, la farmacoepidemiología se ha limitado a estudios de campo como estudios de casos y controles o estudios de cohortes. Sin embargo, el acceso actual a grandes bases de datos poblacionales de los sistemas de salud ha permitido mejorar el conocimiento e impacto de los fármacos(31).

Los estudios farmacoepidemiológicos requieren conocimientos de epidemiología y métodos estadísticos, pero también conocimiento de la farmacología de los medicamentos en estudio y de las enfermedades involucradas(31). Buscan describir, analizar y/o evaluar la interacción del medicamento con una población, sea para revisar su utilización o sus efectos. El medicamento, dentro de un contexto sociocultural y sanitario es un recurso terapéutico, un agente capaz de producir yatrogenia y también un indicador sociosanitario (33).

5.3.1. Estudios de Utilización de Medicamentos (33)

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) examinan en qué grado se pueden transferir a la práctica habitual los conocimientos adquiridos en los ensayos clínicos. También son una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica. Podemos definir los EUM como aquellos estudios epidemiológicos descriptivos con los que se pretende determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, con el objetivo de conseguir, mediante el análisis de estos, su uso racional.

5.4. Farmacovigilancia

5.4.1. Generalidades y métodos de la farmacovigilancia

En Colombia, la disponibilidad de información a nivel nacional de medicamentos corresponde en gran medida a los datos de seguridad postcomercialización recopilados por el INVIMA en el marco del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

De acuerdo con la OMS, "farmacovigilancia" es la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de los eventos adversos o cualquier problema relacionado con los medicamentos.

Los objetivos de la farmacovigilancia son velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de medicamentos y con todas las intervenciones médicas, mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de los medicamentos, detectar los problemas relacionados con su uso y comunicar los hallazgos oportunamente, contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los fármacos, permitiendo prevenir daños y maximizar los beneficios, fomentar el uso de los medicamentos en forma segura, racional y más eficaz (incluida la efectividad en función del costo), promover la comprensión, educación y entrenamiento clínico en materia de farmacovigilancia y su efectiva comunicación al público (34)

Para la detección precoz de los posibles riesgos asociados al uso de los medicamentos y la prevención de reacciones adversas se requiere una estrecha y eficaz colaboración entre los actores implicados. Para desarrollar actividades de farmacovigilancia se emplean diversos métodos (34):

- Sistema de notificación espontánea basado en la identificación y detección de las reacciones adversas sospechosas y el envío de esta información al INVIMA.
- Procesos de farmacovigilancia intensiva basados en la recolección sistemática y detallada de datos sobre todos los efectos perjudiciales que pueden suponerse inducidos por medicamentos en determinados grupos de población.

5.4.2. Sistema Nacional de Farmacovigilancia

De acuerdo con el MSPS, Colombia cuenta con un programa Nacional de Farmacovigilancia a cargo del INVIMA, cuyo objetivo es realizar vigilancia a los medicamentos luego que estos están siendo comercializados para determinar su seguridad. Hacen parte de este sistema los pacientes, sus familiares, médicos tratantes, clínicas y hospitales, secretarías de salud y laboratorios farmacéuticos quienes son la

fuentes de información que permiten detectar reacciones adversas, usos inapropiados y complicaciones no detectadas durante la etapa de investigación de los medicamentos.

5.4.3. Marco normativo de la farmacovigilancia en Colombia (35)

- Decreto 677/1995: Se reglamenta parcialmente el régimen de vigilancia sanitaria. En el artículo 146, se describe sobre el reporte de información al INVIMA quien reglamenta lo relativo a su contenido y periodicidad, recibe, procesa y analiza la información recibida, la cual se utiliza para la definición de sus programas de vigilancia y control.
- Resolución 9455/2004: Se establece el reglamento relativo al contenido y periodicidad de los reportes de los fabricantes de medicamentos, de que trata el artículo 146 (Decreto 677)
- Decreto Único en Salud (Decreto 780/16): El capítulo 10, tiene por objeto regular las actividades y/o procesos propios del servicio farmacéutico entre las que se encuentra: Participar en la creación y desarrollo de programas relacionados con los medicamentos y dispositivos médicos, especialmente los programas de farmacovigilancia y uso adecuado de medicamentos.
- Resolución 1403/2007: Se adopta dentro del manual de condiciones esenciales y procedimientos del servicio farmacéutico la farmacovigilancia. (Cap. III, numeral 5) Se menciona sobre los programas institucionales de farmacovigilancia, los formatos de reporte de dichos programas, el Programa Nacional de Farmacovigilancia y la periodicidad de los reportes.
- Resolución 2003/2014: Establece requerimiento a prestadores de programas de seguimiento al uso de medicamentos mediante la implementación de programas de farmacovigilancia.

5.5. Dolor crónico

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) ha definido el dolor crónico como aquel dolor persistente o recurrente que dura por más de 3 o 6 meses. Diversas publicaciones establecen en común criterios adicionales tales como la frecuencia de aparición, taxonomía, severidad, impacto e intensidad(36), la cual se mide de acuerdo a una escala numérica que permite además el uso de los medicamentos analgésicos, como lo propone la OMS para un uso pautado y titulado según necesidad de este grupo de fármacos, así como de los tratamientos coadyuvantes que puedan ser necesarios(37).

El dolor crónico es considerado un problema de salud pública con evidente impacto social y económico(38). La escala de tres pasos de la Organización Mundial de la Salud para el alivio del dolor se creó inicialmente para el tratamiento oncológico, sin embargo, posteriormente su uso se extendió a los diferentes tipos de dolor. El escalonamiento en la terapia farmacológica depende de la intensidad de esta y la presencia de efectos secundarios graves. La administración de analgésicos inicia con los fármacos no opioides (paso I) como el caso del acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos AINES. El segundo paso incluye opioides débiles como la hidrocodona, codeína y tramadol que también pueden administrarse en combinación con acetaminofén y en la escala III, se encuentran los opioides fuertes como la morfina, la oxicodona y el fentanilo. Sin embargo, en paciente con dolor crónico no oncológico, el uso de medicamentos opioides aún es controversial debido a preocupaciones sobre la eficacia, la seguridad, la adicción y el abuso (39,40)

A pesar de que los opioides resultan ser eficaces en muchos pacientes que lo usan, los resultados del tratamiento son variables y puede presentarse falta de efectividad y producir tolerancia en casi un tercio de los pacientes que los emplean. Además, su beneficio de uso debe estar por encima del costo económico asociado y del riesgo de presentar reacciones adversas tales como estreñimiento, náuseas, sedación, depresión respiratoria e incluso muerte. Se debe considerar, además, la posibilidad de hiperalgesia inducida por opioides y el riesgo de alteraciones en la función y estructura del cerebro(13).

Por otro lado, diversos estudios han reportado el creciente abuso, uso inadecuado y dependencia generada por la pregabalina. Así mismo, en diferentes países del mundo se reportan tasas alarmantes de pacientes que reciben este gabapentinoide en dosis superiores al máximo recomendado de 600mg/día, generando diferentes efectos adversos como sedación, disociación, entumecimiento, comportamiento desinhibido o alucinaciones audiovisuales(41).

5.6. Pregabalina

5.6.1. Generalidades

En diferentes países del mundo, así como en Colombia, la pregabalina se ha convertido en uno de los medicamentos con mayor número de prescripciones y gastos asociados (12,42). De acuerdo al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, la pregabalina se puede emplear en Colombia para el manejo farmacológico de la Epilepsia, dolor neuropático, fibromialgia y trastorno de ansiedad generalizada TAG (43), mismas indicaciones para las que está autorizada en Europa con excepción de fibromialgia y en Estados Unidos con excepción del manejo de TAG (44). Tiene uso por fuera de indicación (Off-label) para manejo de insomnio hipnótico dependiente (45) y del síndrome de abstinencia por suspensión de benzodiazepinas (46).

En general, la pregabalina es un fármaco bien tolerado. Sin embargo, de acuerdo a un metaanálisis de 38 ensayos clínicos(47), el 80% de las reacciones adversas asociadas significativamente a pregabalina son neurológicas (mareo, vértigo, ataxia, alteraciones del equilibrio, tremor, diplopía, visión borrosa, euforia, irritación, alteración de la atención, pensamientos anormales, somnolencia, confusión, astenia). Se ha sugerido, además, un potencial abuso de este principio activo por lo que el prospecto de este en Europa establece una advertencia reglamentaria para tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias y recomienda monitoreo en síntomas de uso inadecuado, abuso o dependencia (44)

La dosis diaria de pregabalina para manejo de dolor varía de 150 a 600mg y puede ser administrada en dos o tres tomas. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis mínima, aumentándola posteriormente en intervalos semanales en función de la respuesta y tolerabilidad al tratamiento. Tanto en el tratamiento de fibromialgia como en el del trastorno de ansiedad generalizada, el rango de dosis recomendado está entre 300 y 600mg al día (48)

5.6.2 Características de los pacientes que hacen uso de pregabalina y factores asociados al uso de dosis altas.

6.6.2.1. Factores sociodemográficos

A pesar de que se evidencia un mayor uso de pregabalina en población femenina (9,18), estudios han indicado que ser hombre es un factor de riesgo para ser prescrito con dosis más altas del medicamento (49). En general, su prescripción aumenta con la edad (18). Sin embargo, una investigación estableció que pacientes más jóvenes (18 – 29 años) presentan mayor riesgo de usar dosis máximas del gabapentinoide en comparación a pacientes adultos mayores (≥ 65 años) (10,49).

Tener ingresos económicos más bajos se asocia significativamente a la prescripción de dosis altas del medicamento (49) mientras que vivir en áreas más desfavorecidas se ha relacionado con una mayor prescripción de medicamentos de su grupo farmacológico (9).

5.6.2.2. Factores clínicos

De los diagnósticos para los que se prescribe la pregabalina, la epilepsia se ha asociado a la prescripción de dosis altas de este medicamento. Tener un diagnóstico previo de trastorno por consumo de sustancias (49), las comorbilidades psiquiátricas y la coadministración de opioides y benzodiazepinas también se ha relacionado con el riesgo de utilización y con la prescripción de dosis más altas del medicamento (10,18,50).

En un estudio sobre los patrones de uso de gabapentinoideos en Francia, se evidenció un mayor riesgo de uso inadecuado de estos fármacos en pacientes prescritos con

pregabalina, pacientes oncológicos, con dolor neuropático y con depresión (51). De igual manera, la prescripción de dosis más altas del medicamento y tener un número mayor de prescripciones aumenta la probabilidad de uso indebido (10).

5.7. Opioides

5.7.1. Generalidades

Opioide es el término que se usa ampliamente para describir todos los compuestos que actúan sobre los receptores de opioides (52). Estos pertenecen a la familia de receptores transmembrana acoplados a la proteína G (GPCR), habiéndose clonado 4 receptores que son κ , μ , δ y nociceptina/orfanina FQ. El efecto final mediante el cual estos analgésicos producen analgesia es la disminución en la liberación de neurotransmisores que facilitan la propagación del estímulo doloroso (21).

Existen 4 clases químicas de opioides (52): 1) Los fenantrenos como el caso de la morfina, hidromorfona, oxicodona, hidrocodona, Buprenorfina y la codeína son conocidos como los opioides prototípicos y tienen en común la presencia de un grupo 6-hidroxilo que se asocia a una mayor incidencia de náuseas y alucinaciones. 2) Los benzomorfanos solo tienen la pentazocina como miembro de esta clase, el cual es un agonista/antagonista con una alta incidencia de disforia. 3) Las fenilpiperidinas incluyen el fentanilo que tiene mayor afinidad a receptores μ . 4) Los difenilheptanos como la metadona.

Por su parte, el tramadol es un opioide atípico, que no hace parte de ninguna de las 4 clases mencionadas anteriormente, este es un análogo de codeína (4-fenil-piperidina), con actividad agonista mu parcial además de central GABA, catecolaminas y actividades serotoninérgicas al que se le asocia con menor riesgo de dependencia.

Los opioides pueden clasificarse además por sus acciones agonista, agonista/antagonista “agonista parcial”, o antagonista (52).

- Agonistas opioides

La mayoría de los opioides más comunes son agonistas, y su efecto se debe a la acción sobre los receptores opioides debidos a su afinidad y eficacia. Las diferencias entre ellos parecen estar relacionadas con la estimulación relativa de los diversos receptores. Estas moléculas no presentan “techo analgésico”.

- Agonistas parciales opioides

Un ejemplo de esta clase de opioides es la buprenorfina, la cual tiene una alta afinidad, pero baja eficacia en el receptor μ , donde produce un efecto parcial sobre la unión, pero posee actividad antagonista del receptor kappa lo que la hace útil no solo como analgésico, sino también en terapias de disuasión, desintoxicación y mantenimiento del abuso de opioides. Estos agentes pueden usarse como analgésicos, pero tienen un “techo analgésico”, es decir, tienen un nivel límite de dosis por encima del cual no se genera mayor alivio de dolor, pero sí mayores efectos secundarios.

- Agonistas-antagonistas de opioides

Los opioides clasificados como agonistas-antagonistas son aquellos con baja eficacia del receptor opioide μ y, por tanto, pueden actuar funcionalmente como antagonistas de los receptores opioides μ por lo que pueden precipitar abstinencia más fácilmente. También tienen propiedades agonistas kappa. Al igual que los agonistas parciales tienen “techo analgésico” por lo que el riesgo de abuso o uso indebido es menor que el caso de los agonistas opioides. La estimulación de los receptores kappa puede generar disestesias.

- Antagonistas de opioides

Los antagonistas de los receptores opioides como el caso de la naloxona, son antagonistas competitivos de los receptores κ , μ , δ , con una alta afinidad por μ pero que carecen de cualquier eficacia sobre este receptor. Estas moléculas actúan a nivel central y periférico, pero tienen diferentes perfiles farmacocinéticos que favorecen diferentes usos terapéuticos como, por ejemplo, el uso para revertir los efectos adversos de otros opioides, evitar el abuso, y ayudar en la desintoxicación por estos fármacos.

5.7.2. Características de los pacientes que hacen uso de opioides y factores asociados al uso de dosis altas.

5.7.2.2. Factores sociodemográficos

Desde el punto de vista sociodemográfico, variables como sexo, edad, estado civil, situación laboral y nivel socioeconómico se han relacionado con dosis altas y con un uso inadecuado de opioides. Mientras que algunas publicaciones han indicado un mayor riesgo de uso problemático de estos fármacos en mujeres casadas, dependientes y en adultos mayores (53), otras afirman que el riesgo es mayor en edades jóvenes, en hombres y en personas solteras o divorciadas. Usar opioides más fuertes o dosis más altas de estos analgésicos se ha relacionado al sexo femenino y a pacientes más añosos (54,55), mientras que otros estudios han reportado que son los hombres quienes se prescriben con dosis mayores de estos medicamentos (56,57). Por otra parte, existen publicaciones que establecen el impacto de los determinantes sociales en el nivel de dosis de medicamentos; las dosis dispensadas aumentan a medida que aumentan las desventajas sociales (55). Específicamente, las personas de bajos ingresos usan más medicamentos que las personas con ingresos más altos (58). Sin embargo, otras publicaciones no han encontrado ninguna diferencia significativa para estas variables (59).

A pesar de las diferencias entre los autores, es importante considerar que el género masculino se asocia con un mayor consumo de sustancias de abuso como alcohol, cannabis y tabaco cuyo uso concomitante con analgésicos opioides incrementa el riesgo de uso inadecuado de estos medicamentos al igual que el uso de dosis más altas de este grupo farmacológico (57). Por otra parte, diferentes estudios han indicado que el género femenino presenta una mayor incidencia e intensidad percibida del dolor, un menor efecto analgésico con el tratamiento y una mayor presencia de psicopatología, aspectos importantes que pueden incrementar el riesgo de uso problemático de analgésicos opioides (59). Finalmente, estudios han indicado que el riesgo disminuye en adultos mayores de 65 años (60), mientras que otros reportan que el nivel de consumo de

opioides aumenta con la edad, obteniéndose un pico en el grupo de mayores de 65 años (55).

5.7.2.3. Factores clínicos

Presentar comorbilidades psiquiátricas como trastornos ansiosos y depresivos puede aumentar considerablemente el riesgo de presentar un uso indebido de fármacos opioides (53,61,62). Esto debido a una relación neurofisiológica entre estos trastornos y el dolor. Una de las hipótesis más aceptadas describe que un estresor persistente en el tiempo alteraría el eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA), aumentando la liberación de cortisol, provocando así cambios desadaptativos con la consecuente desregulación de factores inflamatorios, se disminuye la neurogénesis y la transmisión monoaminérgica, estas últimas están implicadas tanto en la depresión como en la modulación descendente del dolor (63). La prescripción de estos analgésicos en pacientes oncológicos se ha asociado al uso de dosis altas o de opioides más fuertes (56).

Por otro lado, la coadministración de medicamentos como benzodiazepinas e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina ISRS también se relacionan con un mayor riesgo de uso problemático de medicamentos opioides y con la utilización de altas dosis (64). Algunos estudios indican que el uso de dosis mayores y un tiempo mayor de prescripción de estos medicamentos se asocian con un mayor riesgo de presentar abuso, dependencia o adicción (59).

Por su parte, un meta-análisis reciente de la prevalencia del uso de opioides en pacientes con dolor crónico no oncológico y factores asociados (65), concluye un mayor uso de estos medicamentos en pacientes hombres y en jóvenes. También describe que el uso de opioides es mayor en las personas que los usan de forma ocasional en comparación con aquellas que lo usan de forma prolongada. De la misma manera, se identificó que pacientes sin seguro médico, fumadores y usuarios con prescripción de otros fármacos se relacionan con un mayor uso de estos medicamentos. Finalmente, la publicación establece que los pacientes asiáticos y no blancos, así como también los pacientes en seguimiento por un médico capacitado en medicina complementaria, tienen menos probabilidad de usar opioides.

5.7.3. Acetaminofén/ hidrocodona

La hidrocodona es un opioide semisintético derivado de la codeína indicada para el dolor moderado a moderadamente intenso. Su combinación con acetaminofén fue aprobada en 1983 (66), ya que los efectos analgésicos mediados a través de su acción agonista opioide sobre los *receptores miu* (μ) y, en menor medida, sobre los receptores delta (δ) en el cuerpo, son sinérgicamente aumentados por la adición del acetaminofén (67), cuyo mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado, sin embargo, se establece una posible activación de vías inhibitorias serotoninérgicas desencadenantes en el Sistema Nervioso Central SNC (68). La biodisponibilidad de la hidrocodona después de la administración oral es alta y su vida media es de 2,5 a 4 horas. Es similar en estructura a la codeína, con un enlace sencillo en los carbonos 7 y 8 y un grupo ceto (= O) en el carbono 6 en lugar de un grupo hidroxilo (-OH). La hidrocodona muestra una capacidad de unión débil con el receptor μ , pero la enzima 2D6 lo desmetila a hidromorfona, que tiene una unión μ mucho más fuerte que hidrocodona (52).

Los productos que contienen hidrocodona son ahora los opioides recetados con mayor frecuencia en los Estados Unidos, siendo la combinación de hidrocodona/ acetaminofeno la más popular (66,69). Las Naciones Unidas informaron que el consumo global total de hidrocodona para el año 2010 fue de 42,4 toneladas (70). Debido a la preocupación por el creciente uso y abuso de este opioide, el Departamento de Control de Drogas (DEA) lo incluyó como medicamento de la Lista II en octubre de 2014 (66,70) e inició distribución únicamente como producto combinado de la Lista III, con analgésicos no opioides como acetaminofén e ibuprofeno(52). En Colombia, la hidrocodona se encuentra incluida en la lista amarilla, lista I, de acuerdo a la Resolución 0315 de 2020 que establece el listado de estupefacientes y psicotrópicos sometidos a fiscalización, clasificadas como monopolio del Estado y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario (71).

A pesar de que inicialmente, este medicamento fue empleado para dolor agudo postoperatorio y por lesión musculoesquelético (72), actualmente, es usado ampliamente para el manejo de dolor crónico (68,72,73). Dentro de sus reacciones adversas más comunes, se encuentra estreñimiento, mareos, náuseas, vómitos, somnolencia y

depresión respiratoria (68). Diversos estudios han indicado pérdida auditiva neurosensorial progresiva debida al uso crónico de esta combinación (74,75). Al igual que con todos los opioides, otros efectos secundarios relevantes y comunes en estos pacientes es la tolerancia que conduce a dosis cada vez mayores para mantener el mismo control del dolor y dependencia física, y la hiperalgesia en la que el paciente experimenta un dolor creciente a pesar de las dosis cada vez más altas de opioides (68).

5.7.4. Acetaminofén/ codeína

El acetaminofén/codeína es uno de los analgésicos centrales más empleados para manejo de dolor agudo y nociceptivo crónico ya que dicha combinación mejora considerablemente la acción analgésica sin aumento significativo de los efectos adversos (76). Es el medicamento estándar en el segundo paso de la escala analgésica de la OMS (77). La codeína es vendida en muchos países como sustancia controlada y en muchos otros sin receta en diversas presentaciones como tabletas, supositorios y también jarabes ya que una de las indicaciones de este opioide es la tos persistente (78).

La codeína presenta una afinidad débil a los receptores μ . Su potencia analgésica es aproximadamente el 50% de la de la morfina con una vida media de 2,5 a 3 horas (52). La actividad de la codeína se debe no solo a su conversión a morfina mediante isoenzima CYP2D6, sino también al efecto de sus metabolitos norcodeína (NORC) y la codeína-6-glucurónido (C-E-G) (76,79). Al ser metabolizada en el citocromo CYP2D6, es susceptible a generar interacción con otros fármacos como bupropión, celecoxib, cimetidina, dexametasona y rifampicina (52) .

En el año 2015, la codeína fue prohibida por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos FDA y por la Agencia Europea de Medicamentos EMA para el uso en niños menores de 12 años y no recomendada para personas entre 12 y 18 años con función respiratoria comprometida. Está también contraindicada en mujeres lactantes y en metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 (78). En Colombia, este medicamento es regulado mediante resolución 0315 del 2020 al hacer parte de la lista amarilla, lista II, de estupefacientes y psicotrópicos (71). La administración crónica de la codeína puede causar efectos adversos típicos relacionados con los opioides dentro de

los que, además, se encuentra inhibición de las respuestas inmunitarias celulares y de anticuerpos, la expresión de citosinas y la actividad fagocítica. Los usuarios de opioides pueden sufrir también cambios endocrinos como disfunción sexual, depresión, disminución del nivel de energía, resultado del hipogonadismo hipogonadotrópico (68). Paradójicamente, dosis bajas de codeína son más eméticas que dosis más altas debido a presuntos efectos competitivos en la zona de activación de los quimiorreceptores. Dosis mayores de 65mg de este opioide no son bien toleradas (52).

Por su parte, el acetaminofén es uno de los analgésicos orales más populares para el manejo de dolor leve a moderado por su alivio de dolor rápido y sostenido, así como también por tener un mejor perfil de seguridad que los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) particularmente en población especial como es el caso de lactantes, niños, mujeres embarazadas y adultos mayores con enfermedad cardiovascular (80,81). Sin embargo, el acetaminofén es asociado con hepatotoxicidad, incluida insuficiencia hepática grave, cuando un paciente ingiere más de la dosis máxima recomendada al día (69).

6. Métodos

6.1. Diseño del estudio

El presente estudio se enmarca en el diseño epidemiológico observacional retrospectivo de corte transversal para el periodo comprendido entre mayo de 2020 y abril de 2021. La finalidad de este estudio descriptivo y analítico es identificar aspectos epidemiológicos de la utilización de acetaminofén/codeína, acetaminofén/hidrocodona y pregabalina en pacientes adscritos a una Institución Prestadora de Servicios de Salud IPS del departamento de Antioquia en Colombia.

Los estudios de corte transversal son diseños epidemiológicos que permiten, además de la estimación de la prevalencia, la exploración de asociaciones entre un evento de interés y posibles factores explicativos en un punto determinado en el tiempo, proporcionando información no solo para la formulación de hipótesis que puedan ser probadas en diseños longitudinales, sino también para la ejecución de intervenciones útiles en salud pública. Sin embargo, como parte de su característica de temporalidad no permite establecer relaciones causales dado que la medición y registro tanto del resultado de salud como de la exposición, se realizan de forma simultánea, por lo que no es posible determinar si el factor de exposición precede al efecto o viceversa (82).

6.2. Población de estudio

La población de estudio corresponde a los registros de las dispensaciones de pregabalina, acetaminofén/hidrocodona y acetaminofén/codeína que se realizaron entre mayo de 2020 y abril de 2021 en una IPS de Antioquia.

6.3. Unidad de análisis

En el estudio se incluye la totalidad de los registros de dispensación de acetaminofén/hidrocodona, acetaminofén/codeína y pregabalina de los diferentes Servicios Farmacéuticos de la IPS en Antioquia en el periodo establecido que cumplen con los criterios de inclusión.

6.4. Criterios de inclusión-exclusión

Se incluyen en el análisis los registros de dispensación de acetaminofén/hidrocodona, acetaminofén/codeína y pregabalina. El interés del presente estudio se enfoca en estas tres moléculas que hicieron parte de los cinco medicamentos no PBS más prescritos en Colombia para el año 2018 (12) y por tanto son motivo de interés para la salud pública.

Se incluyen los registros de pacientes de todas las edades y de ambos sexos que se encuentren prescritos con estos tres fármacos.

Se excluye a) la información de dispensaciones de otros departamentos diferentes a Antioquia debido a que estos corresponden a solo el 15% del total de dispensaciones de la IPS lo que compromete la representatividad y limita los análisis estadísticos, b) los registros cuya indicación de prescripción corresponde a CIE-10 por trastorno de ansiedad generalizada y epilepsia y c) los registros con indicación de prescripción que corresponde a CIE-10 no relacionados a dolor (**Anexo 1**).

Aclaración: La proporción de dispensación de tramadol en la institución es comparable con la de acetaminofén/codeína, sin embargo, este opioide es financiado con recursos de la UPC y por esto no se incluye en el estudio.

6.5. Fuentes para la obtención de la información

Se parte de una fuente de información constituida por la base de datos del historial de dispensaciones de la IPS de los años 2020 y 2021 consolidada en Excel Microsoft Windows 10.

6.6. Plan de recolección de la información

A partir de la base de datos de Microsoft Excel del registro de las dispensaciones de medicamentos para los años 2020 y 2021, suministrada por la IPS, se seleccionan los registros de dispensación de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona para los servicios farmacéuticos de Antioquia y se excluyen

aquellos registros de dispensación de pregabalina por diagnóstico de epilepsia y trastorno de ansiedad generalizada en los periodos establecidos para este estudio.

Posterior a esto, se procede a excluir los registros de pacientes a quienes se les prescribió medicamentos analgésicos para tratamiento de dolor agudo, es decir, aquellos pacientes con 1, 2 y 3 órdenes de dispensación (lo que corresponde a 1-3 meses de manejo farmacológico); quedando así los pacientes que tienen órdenes para más de 3 meses (manejo de dolor crónico).

Se eliminan los registros múltiples por pacientes que se presentan por las reclamaciones mes a mes a lo largo del periodo de estudio, es decir, si un paciente tiene prescripción para 5 meses, se eliminarán 4 de sus registros.

Se procede a obtener la información de acuerdo con las variables determinadas para cada objetivo de la investigación **Tablas 1-3**. Identificación de las variables. A partir de esta información se realiza control de calidad de los datos a fin de analizar cada una de las variables, verificando la calidad de la información, los datos faltantes, los registros inconsistentes e incompletos. Se revisa finalmente datos atípicos, haciendo uso de tablas de frecuencias y de medidas de resumen.

Este documento se transforma a formato de archivo plano para facilitar la migración de la información al software RStudio versión 1.2.5042 para análisis estadístico.

6.7. Variables del estudio

6.7.1. Dosis alta

Uno de los aspectos en los que se hace énfasis, desde el punto de vista de la farmacovigilancia, es aportar información que permita identificar poblaciones con mayor probabilidad de presentar efectos secundarios a los medicamentos como parte del reconocimiento de la importancia de la gestión del riesgo que permite la detección, gestión y resolución oportuna de posibles problemas asociados a la utilización de fármacos. Las reacciones adversas de pregabalina, acetaminofén/codeína y

acetaminofén/hidrocodona son dosis dependientes; aparecen o aumentan a dosis cada vez más altas. Es por esto, que se decide establecer la dosis alta como variable desenlace. El nivel de dosis, especialmente en pacientes con dolor crónico, se relacionan a la aparición de tolerancia, dependencia, adicción e hiperalgesia.

Para la pregabalina se han reportado diferencias a partir de una dosis de 300mg al día; desde la presentación o exacerbación de las reacciones adversas más comunes como mareos, somnolencia y vómitos (83) hasta la aparición de eventos asociados a su utilización como son el riesgo de uso de heroína (84) y la mortalidad por sobredosis relacionada con opioides (85).

Para definir los niveles de dosis alta se consideran aspectos epidemiológicos, estadísticos y clínicos. No son criterios absolutos y se aplican conforme es pertinente para los análisis del presente estudio. Para la pregabalina, se establece dosis baja (\leq 300mg/día) y dosis alta una dosis superior a 300mg/día ($>$ 300mg/día).

En el caso de los opioides, se calculan los miligramos equivalentes de morfina MME. Los factores de conversión se toman de la *“CONSORT Classification of Opioid Medications and Morphine Equivalent Conversion Factors per Milligram of Opioid”*. Según la dosis diaria recibida, se clasifica como dosis baja ($<$ 20mg equivalentes de morfina) y dosis alta (\geq 20mg equivalentes de morfina) (86).

6.7.2. Edad 50

Debido a que más del 79% de los pacientes que utilizan pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona tienen más de 50 años, se decide conservar este punto de corte para revisar si también es un factor que aumenta la posibilidad de prescripción de dosis alta de estos fármacos.

6.7.3. Nivel de ingresos económicos

El nivel de ingresos económicos categorizados como bajos, medios y altos se establece a partir de la información de copagos indicada en la base de datos de dispensaciones. En el Acuerdo 260 de 2004 del Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud se

establecen las cuotas moderadoras y copagos para el año 2020 según el rango de ingresos en Salario Mínimo Legal Mensual Vigente SMLMV; menor a 2SMLMV, entre 2 y 5 SMLMV y mayor a 5SMLMV (87).

Tabla 1. *Identificación de las variables sociodemográficas*

Nombre/definición de la variable	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Sexo del paciente	Cualitativa; dicotómica; nominal	0= Femenino 1= Masculino
Edad del paciente	Cuantitativa; continua; escala	Años
Edad 50	Cualitativa; dicotómica; ordinal	0= ≤50 años 1= >50 años
Nivel de ingresos económicos	Cualitativa; dicotómica; ordinal	0= Bajo 1= Medio 2= Alto

6.7.4. Diagnóstico

Se acoge la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud, decima revisión (CIE-10). No se consideran los diagnósticos que no están relacionados a dolor (**Anexo 1**)

6.7.5. Tipo de dolor

Se adopta la clasificación de la OMS establecida en 2019 que divide el dolor crónico en siete grupos: dolor crónico primario, dolor crónico oncológico, dolor crónico postquirúrgico o postraumático, dolor crónico neuropático, dolor orofacial y cefalea, dolor visceral crónico y dolor crónico musculoesquelético (88) .

6.7.6. Adherencia primaria

Por su parte, la falta de adherencia primaria o incumplimiento inicial es una de las clasificaciones de la no adherencia y se refiere a la no reclamación de la prescripción médica en farmacia (89) después de ser prescrita por el médico y autorizada por la EPS.

Tabla 2. *Identificación de las variables clínicas*

Nombre/definición de la variable	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Diagnóstico	Cualitativa; politómica; nominal	Descripción nosología clínica
Tipo de dolor	Cualitativa; politómica; nominal	0=Musculoesquelético 1=Neuropático 2=Oncológico 3=Primario 4=Postquirúrgico/Postraumático 5=Orofacial/Cefalea 6=Visceral
Medicamento	Cualitativa; politómica; nominal	1= Pregabalina 2= Codeína 3= Hidrocodona
Concentración	Cuantitativa; continua; escala	Miligramos
Dosis diaria	Cuantitativa; continua; escala	mg/día
Dosis alta	Cualitativa; dicotómica; ordinal	0= No 1= Si
Adherencia primaria	Cualitativa; dicotómica; nominal	0= No 1= Si

6.7.7. Costo al mes

El costo mensual del tratamiento para cada una de las tres moléculas se calcula teniendo en cuenta el costo que representa para la institución cada tableta. Este valor se multiplica por el total de tabletas a dispensar para un mes de tratamiento por cada paciente.

Tabla 3. *Identificación de las variables asociadas a costos*

Nombre/definición de la variable	Naturaleza y nivel de medición	Unidad de medida
Costo mes	Cuantitativa; continua; escala	Pesos colombianos
Marca medicamento	Cualitativa; politómica; nominal	Descripción marca comercial

6.8. Plan de análisis de datos

6.8.1. Objetivos específicos 1-4

Para describir las características sociodemográficas, clínicas y económicas de los pacientes con dolor crónico prescritos con pregabalina, acetaminofén/hidrocodona y acetaminofén/codeína entre el mes de mayo de 2020 y abril de 2021, se emplean procedimientos de análisis estadístico descriptivo univariado. Se emplean tablas de frecuencias simples para presentar la información de variables cualitativas como el sexo, nivel de ingresos, diagnóstico y tipo de dolor, indicando respectivamente las frecuencias absolutas y relativas con intervalo de confianza del 95%.

Se prueba la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas continuas como edad y dosis diaria mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados del análisis univariado para este tipo de variables, se presentan mediante histogramas y tablas con las medidas de resumen de tendencia central, posición y dispersión.

Con el fin de revisar el consumo de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona según la edad de los pacientes, se establecen las proporciones según quinquenios y se ajustan tasas por cada mil habitantes del departamento de Antioquia de acuerdo con el Censo Nacional de población y vivienda del año 2018 realizado por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Se realiza gráfico de dispersión y se determina el coeficiente de correlación de Pearson para identificar si se presenta alguna relación directa o indirecta y para verificar si los datos presentan algún tipo de tendencia.

Se describen los costos unitarios y los costos totales de la prescripción de estos medicamentos no PBS empleando el precio de las presentaciones dispensadas (1 USD = COP\$ 3.713 al 30 de abril de 2021). Se estima además la mediana del costo mensual de las prescripciones según variables sociodemográficas y clínicas y se busca determinar si estas variables son determinantes en el costo del tratamiento mensual mediante la estimación de diferencias de medianas utilizando prueba U de Mann Whitney o prueba Kruskal Wallis cuando las variables categóricas son politómicas.

Se considera significancia estadística en cada una de estas pruebas un resultado de valor p por debajo del nivel de significancia ($\alpha = 0,05$).

6.8.1. Objetivo específico 5

Para identificar los factores que puedan estar asociados a la prescripción de dosis alta, se realizan tablas de contingencia para cada una de las variables categóricas y la variable desenlace, y, se emplean pruebas chi cuadrado de independencia. Un valor de $p \leq 0,25$ en estas pruebas (criterio de Hosmer-Lemeshow) determina que la variable es candidata para ingresar en el análisis de regresión múltiple. Se considera, además, criterio clínico.

La probabilidad de prescripción de dosis alta se estima inicialmente con cada una de las variables independientes mediante la construcción de modelos simples. Se evalúa la significancia de los coeficientes de regresión β_i de estos modelos mediante estadístico de Wald ($\alpha = 0,05$). Se calculan los ORs crudos de cada uno de los modelos simples y se evalúa su significancia mediante la ausencia del valor de nulidad dentro de su intervalo de confianza del 95%. Se compara la medida de bondad de ajuste mediante el criterio de información de akaike.

Se realiza análisis multivariado para identificar los factores de riesgo o factores protectores que se asocian a la prescripción de dosis alta de analgésicos considerando potenciales confusores de la asociación de variables independientes y la prescripción de dosis altas de estos medicamentos. Para esto, se realiza la comparación de OR crudo frente al ajustado.

Los datos se organizan en hojas de cálculo en Microsoft Excel® para posterior tratamiento estadístico en el programa R y su entorno R Estudio.

6.9. Control de sesgos

Con el fin de garantizar la validez interna del estudio es importante controlar los posibles sesgos que se puedan presentar en el proceso investigativo. Para esto, se establecen

estrategias que permitan reducir los posibles errores sistemáticos en el proceso de selección de los objetos de estudio, de medición y de confusión.

6.9.1. Selección

Para garantizar la exactitud en la estimación mediante el control del efecto de selección, se decide estudiar la totalidad de la población a la que se le dispensó pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona entre mayo de 2020 y abril de 2021 y que cumple con los criterios de inclusión.

6.9.2. Información

El sesgo de información se refiere a los errores que se introducen durante la medición de la exposición y que ocasionan una conclusión errónea en la investigación. Con el fin de reducir los posibles sesgos de información, durante el proceso de exploración de la base de datos, se verifica la calidad de la información mediante la revisión de posibles inconsistencias, duplicados y datos faltantes; procurando la coherencia lógica y la integridad del dato observado.

6.9.3. Confusión

Para controlar y reducir el potencial efecto confusor de covariables sobre las posibles asociaciones de interés estudiadas entre las variables y el riesgo de prescripción de dosis alta que puede llevar a sobreestimaciones o subestimaciones de dichas asociaciones se incorpora dentro del estudio la evaluación del riesgo de confusión mediante la comparación de OR crudo y OR ajustado.

7. Resultados

Se identificó gran uniformidad en las dispensaciones de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona mes a mes y a lo largo del año. Se excluyeron registros de pacientes con dolor agudo y registros múltiples por pacientes debido a la reclamación mensual. Durante el control de calidad de la información se identificaron 74 registros incompletos; 23 que no tenían información de la concentración dispensada y 51 que no reportaban si se había dispensado o no el fármaco. Esta mínima proporción de registros (0,5%) fueron descartados; en consecuencia, se consideró el 99,5% de los registros como válidos; un total de 14.661. El esquema de depuración de la base de datos se observa en el **anexo 2**.

7.1. Características sociodemográficas

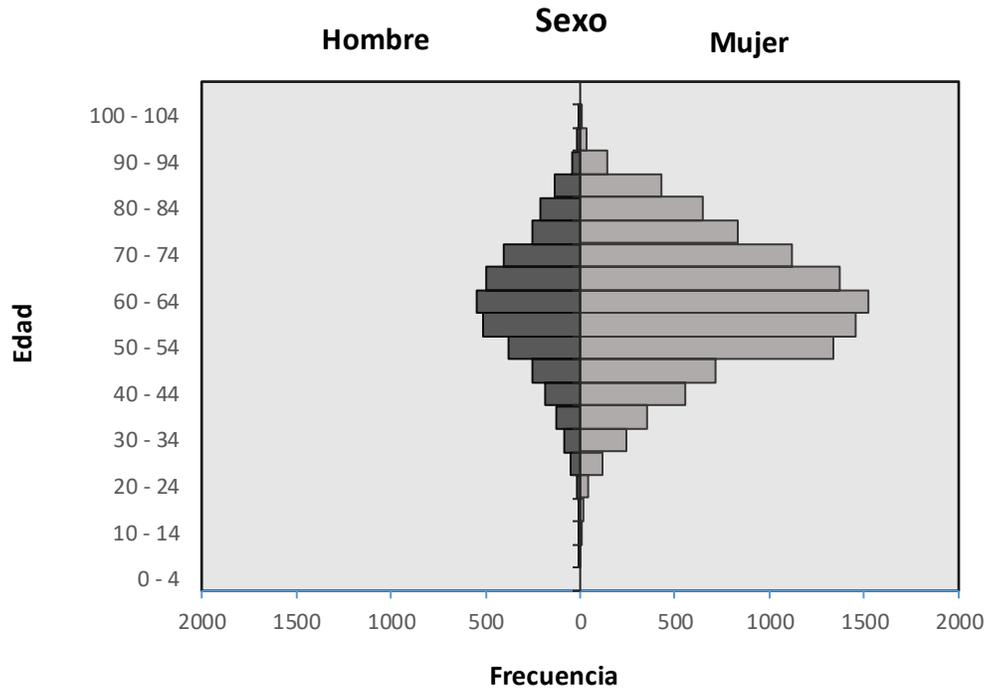
7.1.1. Sexo

El 74,6% (IC95% 73,9 - 75,3) de los pacientes a quienes se les prescribió pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona para cualquier indicación de dolor, corresponde a población femenina, mientras que, el sexo masculino constituyó el 25,4% (IC95% 24,7 – 26,1) (**Figura 2**). Es decir, por cada hombre hay 3 mujeres que hacen uso de estos fármacos. En la **Tabla 4**, se presenta la distribución del sexo según el medicamento prescrito.

Tabla 4. Sexo de los pacientes según el analgésico prescrito

Medicamento	Femenino			Masculino		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Pregabalina	5969	74,9	73,9 - 75,9	1996	25,1	24,1 - 26,1
Codeína	1497	77,2	75,3 - 79,1	442	22,8	20,9 - 24,7
Hidrocodona	3477	73,1	71,8 - 74,4	1280	26,9	25,6 - 28,2
Total	10943	74,6	73,9 - 75,3	3718	25,4	24,7 - 26,1

Figura 2. Distribución de pacientes tratados con los analgésicos según edad y sexo



En la **Tabla 5** se muestran las comparaciones de las diferentes variables de acuerdo con el sexo. Se identifican diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y el tipo de medicamento empleado; la proporción de mujeres que recibe acetaminofén/codeína es ligeramente mayor a la proporción de hombres que recibe este mismo medicamento, mientras que el porcentaje de hombres que recibe acetaminofén/hidrocodona es un poco mayor a la de mujeres que hacen uso de este opioide. De igual manera se presentan diferencias entre el sexo y la dosis alta; la proporción de pacientes con prescripción de dosis alta de estos analgésicos es mayor en la población masculina que en la población femenina.

Tabla 5. Comparación de variables sociodemográficas y clínicas según sexo

	Sexo				p*
	Masculino		Femenino		
	n = 3718	%	n = 10943	%	
Edad					
≤ 50 años	785	21,1	2263	20,7	0.590
> 50 años	2933	78,9	8680	79,3	
Ingresos					
Bajo	2166	58,3	6606	60,4	0.040
Medio	1238	33,3	3401	31,1	
Alto	314	8,4	936	8,6	
Medicamento					
Pregabalina	1996	53,7	5969	54,5	0.001
Codeína	442	11,9	1497	13,7	
Hidrocodona	1280	34,4	3477	31,8	
Dosis					
Baja	3151	84,7	9818	89,7	<0.001
Alta	567	15,3	1125	10,3	
Tipo de dolor					
No oncológico	3653	98,3	10805	98,7	0.034
Oncológico	65	1,7	138	1,3	
Adherencia					
Si	2420	65,1	7191	65,7	0.500
No	1298	34,9	3752	34,3	

*Valor p < 0.05. Prueba chi-cuadrado de independencia.

7.1.2. Edad

La media de la edad de los pacientes que hacen uso de estos analgésicos es de 61,4 (DE 14,3 años). En la **Tabla 6**, se describen las medidas de tendencia central y de dispersión de la edad según el fármaco prescrito.

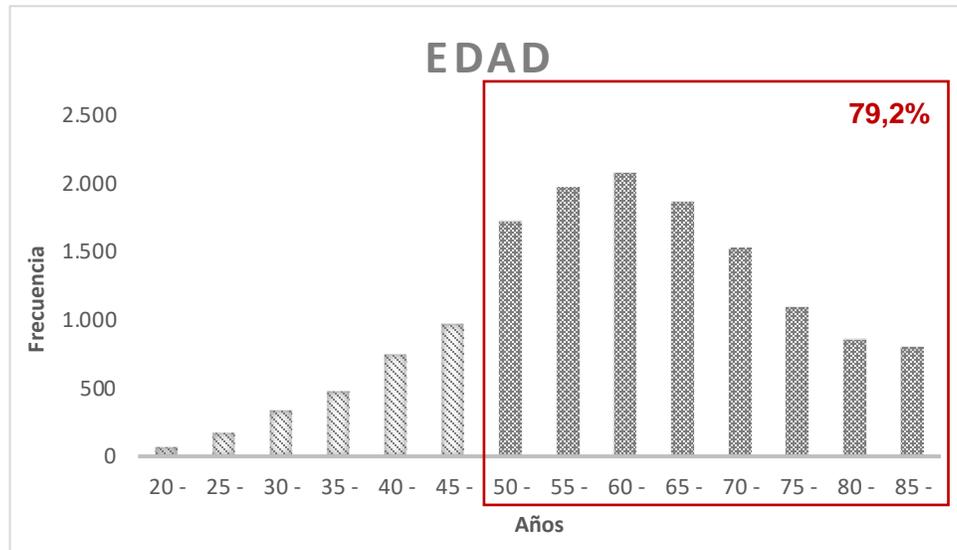
Tabla 6. Edad de los pacientes según medicamento prescrito

	Medicamentos			Total
	Pregabalina	Codeína	Hidrocodona	
Media	59,1	62,6	64,7	61,4
Mediana	59	63	65	62
Min	15	14	8	8
Max	104	100	100	104
DE*	14,4	13,4	13,8	14,3
IQR†	19	17	19	19
CV‡	24,4	21,4	21,3	23,3

*DE: Desviación estándar; †IQR: Rango intercuartílico; ‡CV: Coeficiente de variación.

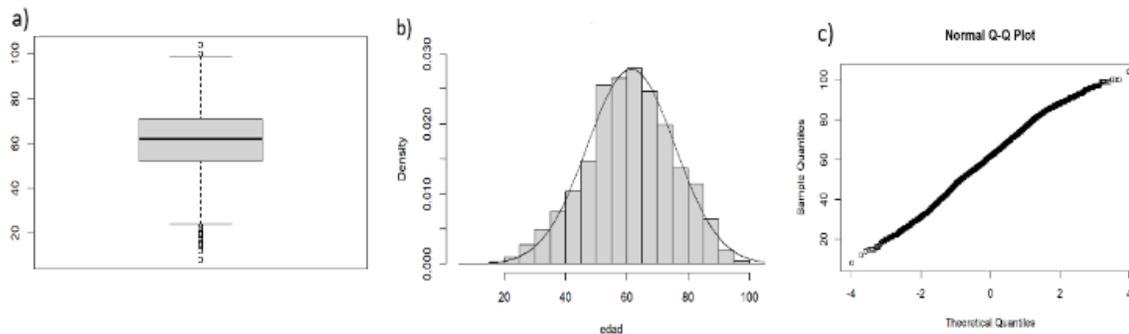
El 79,2% de los pacientes del estudio tiene una edad mayor a 50 años (**Figura 3**).

Figura 3 Quinquenios de edad de los pacientes prescritos con los analgésicos



La distribución de frecuencias para la edad adopta una forma aproximadamente simétrica y con características similares al que tendría una distribución normal (**Figura 4**), no obstante, las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov no ratifican esta apreciación (K-S 0,026; $p < 0,05$).

Figura 4. Distribución de frecuencias para la edad de los pacientes



Nota. a) Diagrama de cajas y bigotes b) histograma c) Q-Q plot.

El incremento del consumo de estos tres analgésicos a medida que aumenta la edad se puede observar en la **Tabla 7**, en donde se establecen las tasas de consumo por mil habitantes.

Tabla 7. Tasas de consumo de analgésicos x mil habitantes según quinquenios de edad

Edad (quinquenios)	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-	75-	80-	85+
Tasa x mil habitantes	1	2	4	6	12	16	27	35	46	54	63	64	75	75

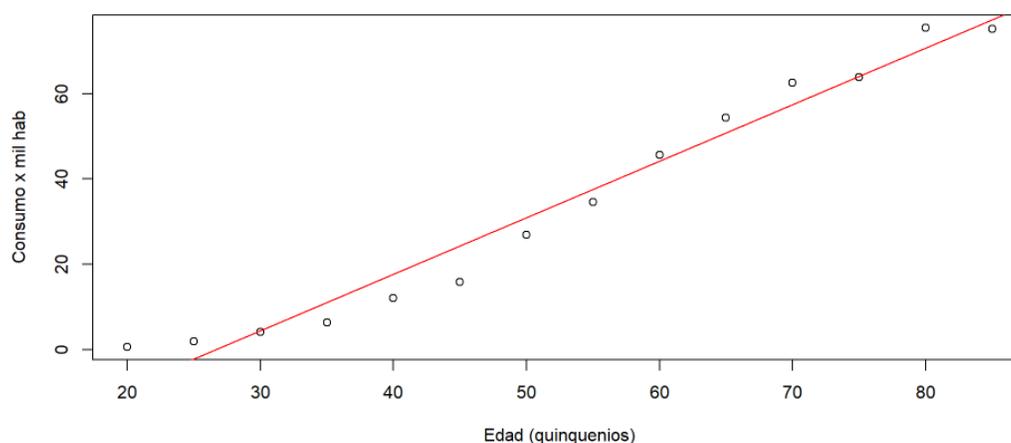
Intercepto= -35.35; EE: 3.88; t: -9.098; valor de p <0.001

Pendiente (B)= 1.32; EE: 0.07; t: 19.193; valor p < 0.001

IC95% de B: (1.18 1.46)

De acuerdo con la **Figura 5** y al coeficiente de correlación **R** de Pearson de **0.984 (IC95%: 0.973 - 0.995)** es posible establecer una correlación alta y positiva entre la edad y el consumo de analgésicos, es decir, a medida que incrementa la edad aumenta también el uso de estos medicamentos en esta población ($R^2=0.968$).

Figura 5. Diagrama de dispersión de la edad y el consumo de analgésicos



7.1.3. Ingresos económicos

El 59,8% (IC 95% 59,0 – 60,6) de los pacientes que emplean como analgésicos pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona devenga menos de 2

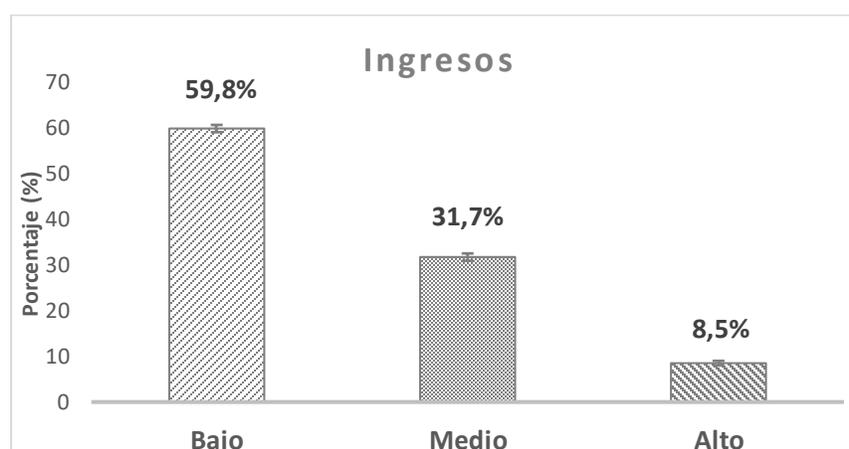
SMMLV. El 31,7% (IC 95% 30,9 – 32,5) recibe entre 2 a 5 SMMLV y el 8,5% (8,0 – 9,0) restante gana más de 5 SMMLV. Los **ingresos** económicos de los pacientes según el medicamento empleado se describen a continuación (**Tabla 8, Figura 6**).

Tabla 8. Ingresos económicos de los pacientes según prescripción

Medicamento	Bajo			Medio			Alto		
	n	%	IC 95%	N	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Pregabalina	5875	73,8	72,8 - 74,8	1615	20,2	19,3 - 21,1	475	6,0	5,5 - 6,5
Codeína	572	29,5	27,43 - 31,6	1096	56,5	54,2 - 58,8	271	14,0	12,4 - 15,6
Hidrocodona	2325	48,9	47,5 - 50,3	1928	40,5	39,1 - 41,9	504	10,6	9,7 - 11,5
Total	8772	59,8	59,0 - 60,6	4639	31,7	30,9 - 32,5	1250	8,5	8,0 - 9,0

Existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de medicamento y el nivel de ingresos económicos ($X^2=1628$; $p < 0,001$). Es posible evidenciar que la proporción de pacientes prescritos con pregabalina que devengan ingresos bajos es mayor a la de pacientes prescritos con opioides que reciben estos mismos ingresos, y esta diferencia es de relevancia clínica. En este mismo sentido, la proporción de pacientes que reciben ingresos por encima de 5 salarios mínimos es mayor a la de pacientes prescritos con el gabapentinoide.

Figura 6. Ingresos económicos de los pacientes



7.2. Características clínicas

7.2.1. Nosologías y tipo de dolor

De un total de 14661 pacientes se describen las **nosologías** clasificadas según impresión diagnóstica por parte del prescriptor. La indicación que se asocia a un mayor número de prescripciones de estos medicamentos es la **fibromialgia** (25,2%; n = 3695); seguido de las neuropatías (21,9%; n = 3212).

Otros diagnósticos comunes identificados son el lumbago (12,7%; n = 1859); el dolor crónico (10,8%; n = 1586); la artrosis primaria generalizada APG (10,3%; n = 1509); dolor en articulación DA (6,1%; n = 891); gonartrosis (2,9%; n = 426); cervicalgia (1,5%; n = 224); tumores (1,4%; n = 203); coxartrosis (1,3%; n = 185) y artritis (1,0%; n = 153). La proporción de estas nosologías según el tipo de medicamento prescrito y el porcentaje de mujeres según indicación se describe en la **Tabla 9**. El porcentaje de mujeres sigue siendo mayor en todas las nosologías clínicas. Esta cifra llega hasta el 94,7% en el caso de pacientes con fibromialgia prescritos con pregabalina.

Tabla 9. Proporción de las nosologías clínicas de los pacientes

Nosología	Pregabalina			Opioides		
	n	%	% fem*	n	%	% fem*
APG†	197	2,5	83,8	1312	19,6	80,9
Dolor crónico	452	5,7	69,9	1134	16,9	72,5
Lumbago	880	11,0	56,4	979	14,6	63,6
Fibromialgia	2850	35,8	94,7	845	12,6	91,6
Gonartrosis	34	0,4	76,5	392	5,9	76,0
DA ‡	101	1,3	70,3	790	11,8	70,0
Cervicalgia	92	1,2	55,4	132	2,0	50,8
Coxartrosis	12	0,2	75	173	2,6	67,6
Tumores	80	1,0	68,8	123	1,8	67,5
Neuropatías	2939	36,9	62,8	273	4,1	64,8
Artritis	49	0,6	81,6	104	1,6	82,7
Otras	279	3,5	70,3	439	6,6	71,3
Totales	7965	100,0	74,9	6696	100,0	74,3

*%fem: proporción de mujeres en cada indicación; †APG: Artrosis primaria generalizada; ‡DA: Dolor en articulación.

El **tipo de dolor** para el que se prescribe principalmente estos analgésicos en la institución (**Tabla 10**) es el musculoesquelético (73,4%). Un 21,9% se prescribe para dolor de tipo neuropático. El 1,4% de los pacientes de esta institución hacen uso de estos medicamentos para tratar dolor oncológico. El 3,3% restante de los pacientes, utiliza estos analgésicos para otros tipos de dolor tales como dolor crónico visceral, orofacial y cefalea, dolor crónico primario y post quirúrgico o postraumático.

Tabla 10. *Tipos de dolor para los que se prescribe los analgésicos*

Tipo de dolor	n	%	IC 95%
Musculoesquelético	10767	73,4	72,7 – 74,1
Neuropático	3212	21,9	21,2 – 22,6
Oncológico	203	1,4	1,2 - 1,6

7.2.2. Medicamentos

La **pregabalina** fue la molécula **más dispensada** en la IPS entre mayo de 2020 y abril de 2021, con un 15,5% del total de dispensaciones realizadas. El acetaminofén/hidrocodona fue el opioide más dispensado y se ubicó en la cuarta posición del total de medicamentos con un 6,3% después del acetaminofén (9,3%) y el acetaminofén/cafeína (9,0%). El acetaminofén/codeína ocupó el puesto 11 con una proporción de 2,5%.

Entre los medicamentos en estudio, el **54,3%** (IC95% 53,5 – 55,1) corresponde a dispensaciones de pregabalina, seguido de acetaminofén/hidrocodona con un **32,4%** (IC95% 31,7 – 33,1) y por último acetaminofén/codeína con un **13,2%** (IC 95% 12,6 – 13,8). (ver **Tabla 11**).

Tabla 11. Medicamentos analgésicos en estudio

Medicamento	N	%	IC 95%
Pregabalina	7965	54,3	53,5 - 55,1
Codeína	1939	13,2	12,6 - 13,8
Hidrocodona	4757	32,4	31,7 - 33,1

7.2.3. Dosis diaria

Los pacientes prescritos con pregabalina hacen uso de este medicamento en dosis que van desde 25 hasta 1500 mg/día con una media de **167,1 mg** (DE 134,7). Este fármaco presenta la mayor dispersión de datos respecto a su dosis con un coeficiente de variación que llega hasta 81% (ver **Tabla 12**). En el caso del acetaminofén/codeína, las dosis diarias de este opioide van desde 2,3 a 36 MME con una media de **10,4 MME** (DE 4,5). La dosis media de acetaminofén/hidrocodona es de **14,8 MME** (DE 5,8). El paciente que hace uso de la menor dosis del opioide se encuentra en manejo con 5 MME, mientras que el paciente prescrito con la dosis más alta del medicamento está con 60 MME.

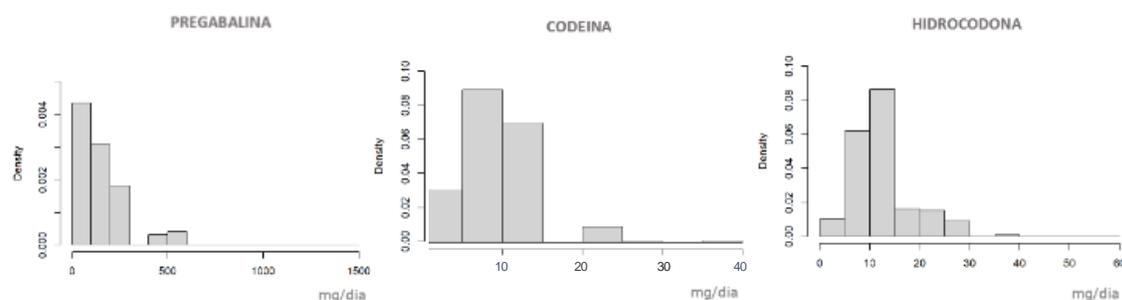
Tabla 12. Dosis diaria prescrita de analgésicos en miligramos

	Medicamentos		
	Pregabalina	Codeína*	Hidrocodona*
Media	167,1	10,4	14,8
Mediana	150	9	15
Min	25	2,3	5
Max	1500	36	60
DE+	134,7	4,5	5,8
CV‡	81	6,5	39
IQR##	150	4,5	5

*Dosis calculada como miligramos equivalentes de morfina (MME); +DE: Desviación estándar; ‡CV: Coeficiente de variación; ##IQR: Rango intercuartílico.

En la distribución de las frecuencias de dosis prescritas de pregabalina (histograma de la **Figura 7**) se puede observar una concentración mayor de datos a la izquierda, lo cual indica una mayor prevalencia de dosis bajas del gabapentinoide. Se evidencia una distribución con dos grupos de datos y una franja entre ellos que señala ausencia de datos en ese rango. La frecuencia de los datos para el acetaminofén/codeína es también mayor a dosis bajas. Los datos se distribuyen con baja frecuencia al lado derecho de la distribución. La mayor frecuencia de datos de dosis diarias de acetaminofén/hidrocodona se encuentra a dosis cercana a los 15 MME. A partir de este valor se observa una menor densidad de datos.

Figura 7. Distribución de frecuencias para la dosis diaria de analgésicos



Los datos de la variable dosis diaria (mg/día) de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona no presentan una distribución simétrica como correspondería a la distribución normal. De acuerdo con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov los datos de la dosis diaria para cada fármaco no presentan una distribución normal ($p < 0,05$).

7.2.4. Dosis alta

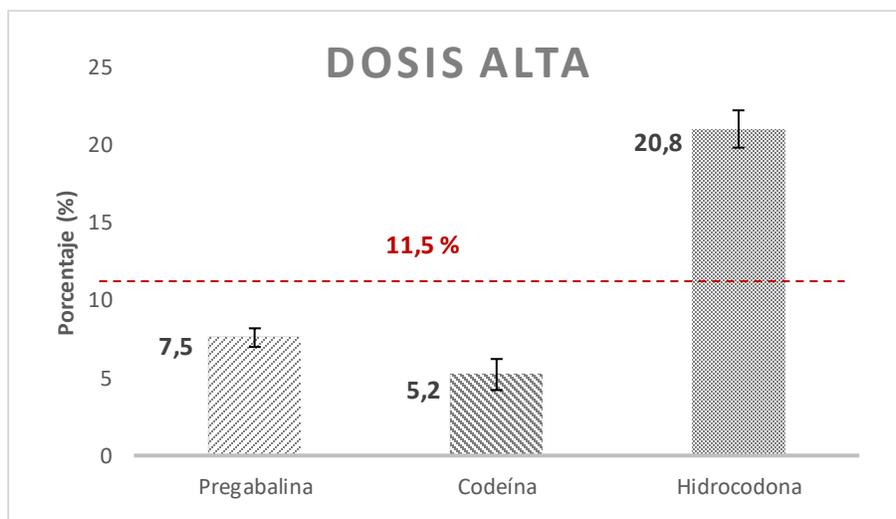
De acuerdo con la **Tabla 13**, el **11,5%** (IC95% 11,0 – 12,0) del total de pacientes se encuentran prescritos con dosis altas de los analgésicos. En el caso de la pregabalina, la proporción es de **7,5%** (IC95% 6,9 – 8,1). Para el acetaminofén/codeína es de **5,2%** (IC95% 4,2 – 6,2) y de los pacientes que hacen uso de acetaminofén/hidrocodona el **20,8%** (IC95% 19,6 – 22,0) se encuentra empleando dosis alta del opioide.

Tabla 13. Proporción de dosis alta según prescripción

Medicamento	Dosis baja			Dosis alta		
	n	%	IC 95%	N	%	IC 95%
Pregabalina	7365	92,5	91,9 - 93,1	600	7,5	6,9 - 8,1
Codeína	1838	94,8	93,8 - 95,8	101	5,2	4,2 - 6,2
Hidrocodona	3766	79,2	78,03 - 80,4	991	20,8	19,6 - 22,0
Total	12969	88,5	88,0 - 89,0	1692	11,5	11,0 - 12,0

En la **Figura 8** se pueden observar las diferencias en los niveles de dosis. Para el caso del acetaminofén/hidrocodona la proporción de dosis alta se encuentra por encima de la proporción general para los tres medicamentos (11,5%).

Figura 8. Prescripción de dosis alta de analgésicos



7.2.5. Adherencia primaria

El 65,4% (IC95% 64,3 – 66,5) de los pacientes que hacen uso de la pregabalina reclamaron su medicamento en farmacia tras ser prescritos con este medicamento.

Valores similares se identifican para el acetaminofén/codeína y para el acetaminofén/hidrocodona como se observa en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Adherencia primaria según prescripción

Medicamento	Adherente			No adherente		
	n	%	IC 95%	N	%	IC 95%
Pregabalina	5213	65,4	64,3 - 66,5	2752	34,6	33,5 - 35,7
Codeína	1255	64,7	62,5 - 66,9	684	35,3	33,1 - 37,5
Hidrocodona	3143	66,1	64,7 - 67,5	1614	33,9	32,5 - 35,3
Total	9611	65,6	64,8 - 66,4	5050	34,4	33,6 - 35,2

Cerca de un **35%** de las prescripciones **no son reclamadas** por parte de los pacientes, lo cual significa que una tercera parte de la medicación prescrita no llega a su destino originalmente previsto.

La adherencia es básicamente igual entre hombres y mujeres con valores muy cercanos al 65% para ambos sexos (**Tabla 15**)

Tabla 15. Adherencia según características sociodemográficas

	Adherencia			
	n	%	IC 95%	p*
Sexo				
Masculino	2420	65,1	(63,5 - 63,5)	0.500
Femenino	7191	65,7	(64,8 - 66,6)	
Edad				
≤ 50 años	1880	61,7	(59,9 - 63,5)	<0.001
> 50 años	7731	66,6	(65,7 - 67,5)	
Ingresos				
Alto	772	61,8	(59,1 - 64,5)	0.008
Medio	3033	65,4	(64,0 - 66,8)	
Bajo	5806	66,2	(65,2 - 67,2)	

*Valor p < 0.05 (Se emplea Prueba chi-cuadrado).

El 66,6% (IC 95% 65,7 - 67,5) de los pacientes mayores de 50 años son adherentes a su tratamiento. Para el caso de los pacientes menores de 50 años la adherencia disminuye en 5 puntos porcentuales, llegando a 61,7% (IC 95% 59,9 - 63,5) (X^2 25.37).

La adherencia es levemente mayor en pacientes con nivel de ingresos bajos 66,2% (IC95% 65,2 - 67,2) que en pacientes con niveles de ingresos altos 61,8% (IC95% 59,1 – 64,5) (X^2 9.59).

La adherencia no se ve afectada por el tipo de medicamento empleado. Las proporciones son prácticamente iguales para las tres moléculas estudiadas (**Tabla 16**).

Los pacientes prescritos con dosis altas presentan una proporción de adherencia de 69,5% (IC 95% 67,3 – 71,7), la cual es un poco mayor a la adherencia que presentan los pacientes que hacen uso de dosis bajas 65,0% (IC 95% 64,2 – 65,8). (X^2 13.38).

El 66,2% (IC95% 65,3 – 67,1) de las personas con dolor osteoarticular reclaman su medicamento. La proporción de pacientes adherentes con dolor tipo neuropático es del 63,8% (IC95% 62,1 -65,4) y la de pacientes con tipo de dolor oncológico es del 60,6% (IC95% 53,9 – 67,5). (X^2 8.85)

Tabla 16. Adherencia según características clínicas

	Adherencia			
	n	%	IC 95%	p*
Medicamento				
Pregabalina	5213	65,4	(64,3 - 66,5)	0.550
codeína	1255	64,7	(62,5 - 66,9)	
Hidrocodona	3143	66,1	(64,7 - 65,5)	
Dosis				
Baja	8426	65,0	(64,2 - 65,8)	<0.001
Alta	1185	69,5	(67,3 - 71,7)	
Tipo de dolor				
Osteoarticular	7360	66,2	(65,3 - 67,1)	0.012
Neuropático	2128	63,8	(62,1 - 65,4)	
Oncológico	123	60,6	(53,9 - 67,3)	

*Valor p < 0.05 (Se emplea Prueba chi-cuadrado).

7.3. Análisis económico

La mediana del **costo por paciente** del acetaminofén/hidrocodona fue mayor al resto de analgésicos con USD \$ 10.9 al mes [IQR \$ 3.6], la pregabalina presentó un costo intermedio de USD\$ 6.5 al mes [IQR \$ 3.6] y el acetaminofén/codeína un costo menor con USD \$ 2.6 [IQR \$ 1.3]. En la **Tabla 17** se describen las medidas de tendencia central y dispersión. La razón costo pregabalina/codeína fue de 2,5:1 y la razón costo hidrocodona/codeína alcanzó el valor de 4,2:1.

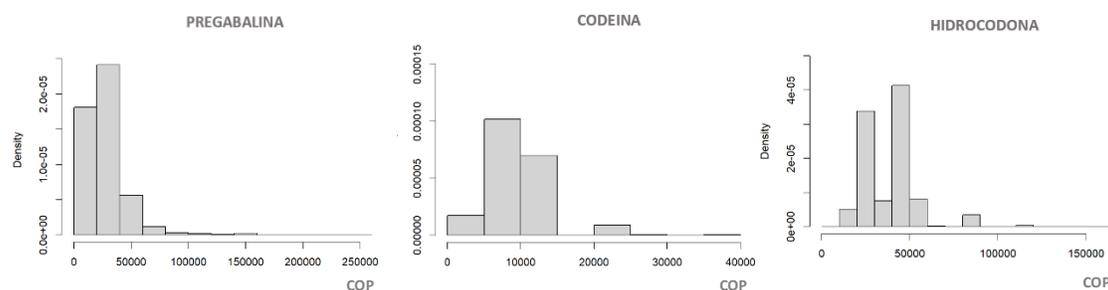
Tabla 17. Costo al mes del tratamiento con analgésicos

	Costos de los medicamentos							
	COP (USD)*							
	Pregabalina		Codeína		Hidrocodona		Total	
Media	27037	(7,3)	11301	(3,0)	37169	(10,0)	28243	(7,6)
Mediana	24300	(6,5)	9480	(2,6)	40500	(10,9)	24540	(6,6)
Min	6075	(1,6)	3150	(0,8)	6750	(1,8)	3150	(0,8)
Max	257245	(69,3)	37920	(10,2)	168120	(45,3)	257245	(69,3)
DE†	19333	(5,2)	4503	(1,2)	14141	(3,8)	18309	(4,9)
IQR‡	13500	(3,6)	4740	(1,3)	13500	(3,6)	13500	(3,6)

*COP: Costo en pesos colombianos (USD: dólares americanos abril 2021); †DE: Desviación estándar; ‡ IQR: Rango intercuartílico.

Como se observa en el **Figura 9**, los datos de la variable costo al mes del tratamiento con pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona no presentan una distribución simétrica como correspondería a la distribución normal. Esto se confirma con la prueba Kolmogorov-smirnov ($p < 0,05$).

Figura 9. Distribución de la variable costo del tratamiento por paciente



La mediana del costo mensual del tratamiento por paciente con analgésicos difiere estadísticamente según sexo, edad y nivel de ingresos (**Tabla 18**). A pesar de lo que indican las pruebas estadísticas, estas diferencias no son de relevancia económica.

Tabla 18. Costo según características sociodemográficas

		Costo del tratamiento COP (USD)*			
		Mediana	n	p†	
Sexo	Masculino	\$ 27000	(\$ 7,3)	3718	<0.001
	Femenino	\$ 24540	(\$ 6,6)		
Edad	≤ 50 años	\$ 24540	(\$ 6,6)	3048	<0.001
	> 50 años	\$ 27000	(\$ 7,3)	11613	
Ingresos	Bajo	\$ 24540	(\$ 6,6)	8772	<0.001
	Medio	\$ 27000	(\$ 7,3)	4639	
	Alto	\$ 24540	(\$ 6,6)	1250	

*COP: Costo en pesos colombianos (USD: dólares americanos abril 2021); †Valor p < 0.05 Se emplea Prueba U de Mann Whitney y Prueba Kruskal-Wallis.

Además de la diferencia del costo de tratamiento al mes según medicamento, en la **Tabla 19** se puede identificar que el costo del tratamiento de los pacientes prescritos con dosis altas es mayor que el de los pacientes que hacen uso de dosis bajas de estos analgésicos. Se identifica que las medianas del costo del tratamiento no difieren según el tipo de dolor o la adherencia primaria.

Tabla 19. Costo según características clínicas

	Costo del tratamiento COP (USD)*			n	p [†]
	Mediana				
Medicamento					
Pregabalina	\$ 24300	(\$ 6,5)		7965	<0.001
Codeína	\$ 9480	(\$ 2,6)		1939	
Hidrocodona	\$ 40500	(\$ 10,9)		4757	
Dosis					
Baja	\$ 24300	(\$ 6,5)		12969	<0.001
Alta	\$ 40500	(\$ 10,9)		1692	
Tipo de dolor					
Oncológico	\$ 27000	(\$ 7,3)		203	0.180
No oncológico	\$ 24540	(\$ 6,6)		14458	
Adherencia					
Si	\$ 24540	(\$ 6,6)		9611	0.059
No	\$ 24540	(\$ 6,6)		5050	

*COP: Costo en pesos colombianos (USD: dólares americanos abril 2021); †Valor p < 0.05 (Se emplea Prueba U de Mann Whitney y Prueba Kruskal-Wallis).

La **Tabla 20** permite observar los costos globales del tratamiento con analgésicos según características sociodemográficas y clínicas.

El costo del tratamiento analgésico en las mujeres es casi tres veces el costo requerido para tratar a la población masculina. Y, el de los adultos de 50 años o más es casi 4 veces el costo de tratamiento de pacientes con menos de 50 años. El costo mensual total calculado es de USD \$ 111,521.

Tabla 20. Costos globales del tratamiento al mes

Costos globales		
Variable	COP*	USD†
Sexo		
Masculino	\$ 109.424.058	\$ 29,471
Femenino	\$ 304.652.311	\$ 82,050
Edad		
≤ 50 años	\$ 85.207.616	\$ 22,948
> 50 años	\$ 328.868.753	\$ 88,572
Ingresos		
Bajo	\$ 252.751.350	\$ 68,072
Medio	\$ 128.108.439	\$ 34,503
Alto	\$ 33.216.580	\$ 8,946
Medicamento		
Pregabalina	\$ 215.351.569	\$ 57,999
Codeína	\$ 21.911.880	\$ 5,901
Hidrocodona	\$ 176.812.920	\$ 47,620
Dosis		
Baja	\$ 333.424.079	\$ 89,799
Alta	\$ 80.652.290	\$ 21,722
Tipo de dolor		
No oncológico	\$ 408.012.532	\$ 109,888
Oncológico	\$ 6.063.837	\$ 1,633
Adherencia		
Si	\$ 273.281.204	\$ 73,601
No	\$ 140.795.165	\$ 37,920
Costo total	\$ 414.076.369	\$ 111,521

*COP: Costo en pesos colombianos; †USD: dólares americanos abril 2021.

7.4. Factores asociados a la prescripción de dosis alta

Las variables significativas de acuerdo con el análisis inferencial bivariado fueron el sexo, el tipo de medicamento, la adherencia primaria y el tipo de dolor por presentar un valor de $p < 0,05$. Por criterio de Hosmer-Lemeshow se considera además la variable ingresos debido a que su valor de p es menor a 0,25. Finalmente, por criterio clínico, se decide ajustar por la variable edad.

En la **tabla 21** se presentan los resultados de los análisis inferenciales para las variables sociodemográficas, así como también los ORs ajustados obtenidos mediante regresión logística multivariada.

La proporción de dosis alta de medicamentos es mayor en la población masculina (15,3%) que en la población femenina (10,3%). ($X^2= 66.65$). Esta asociación se mantiene tras ajustar por variables sociodemográficas. Ser hombre incrementa la posibilidad de prescripción de dosis altas de pregabalina, acetaminofén/hidrocodona y acetaminofén/codeína en un 54%.

La dosis alta no muestra diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad. A pesar de que el intervalo de confianza del OR incluye el valor de nulidad, se observa la tendencia a que los pacientes menores de 50 años presenten menos posibilidad de prescripción de dosis alta que los adultos mayores de 50 años. Este resultado es coherente con lo evidenciado en el análisis descriptivo y con el consumo de analgésicos por mil habitantes en donde se evidencia que la frecuencia de uso de estos analgésicos es más alta en pacientes mayores.

Tabla 21. Dosis altas según características sociodemográficas

	Dosis alta				
	N	%	IC 95%	p*	OR† (IC95%)
Sexo					
Masculino	567	15,3	(14,1 - 16,5)	<0.001	1,54 (1,38 – 1,72)
Femenino	1125	10,3	(9,7 - 10,9)		
Edad					
≤ 50 años	336	11,0	(9,9 - 12,1)	0.330	0,89 (0,78 – 1,02)
> 50 años	1356	11,7	(11,1 - 12,3)		
Ingresos					
Bajo	1024	11,7	(11,0 - 12,4)	0.140	0,67 (0,55 – 0,83)
Medio	545	11,7	(10,8 - 12,6)		
Alto	123	9,8	(8,1 - 11,5)		

*Valor $p < 0.05$ (Se emplea Prueba chi-cuadrado); †Odds ratio ajustado

Inicialmente, tras probar si existe asociación entre el nivel de ingresos y la prescripción de dosis alta de estos fármacos mediante prueba chi-cuadrada se obtiene un valor de $p=0,140$, por lo que se consideraría que no existe ninguna relación entre ambas variables. Sin embargo, al evaluar posibles factores de confusión mediante regresión logística múltiple, se encuentra cambio en la magnitud del efecto de la variable ingresos sobre la variable desenlace cuando se ajusta por tipo de medicamento (**Tabla 22**).

Tabla 22. Confusión del efecto de los ingresos sobre la prescripción de dosis alta

	B+	OR‡ (IC 95%)	Diferencia (%)
ingresos medio			
Estimación cruda	0.007	1.01 (0.90, 1.13)	24.7%
Estimación ajustada*	(-0.208)	0.83 (0.72, 0.91)	
Ingresos altos			
Estimación cruda	(-0.191)	0.83 (0.68, 1.01)	23.9%
Estimación ajustada*	(-0.398)	0.67 (0.55, 0.82)	

*Estimación ajustada por el tipo de medicamento = X_2 ; +B: Coeficiente de regresión; ‡OR: Odds ratio.

De acuerdo con el análisis inferencial bivariado, se encuentra asociación entre las variables tipo de medicamento (X_2) y nivel de ingresos económicos (X_1); así como también entre el tipo de medicamento (X_2) y la variable desenlace dosis alta (**Tabla 23**).

Tabla 23. Asociaciones de la variable de ajuste

	Chi-cuadrado (X^2)	df*	p
(X_1, X_2)	352.45	2	<0.001
(X_2, Y)	594.17	1	<0.001

X_1 = Ingresos; X_2 = Tipo de medicamento; Y= Dosis alta; *df: grados de libertad.

Finalmente, tras ajustar también por la variable de confusión, se plantea que el nivel de ingresos es un factor protector para la prescripción de dosis alta de estos medicamentos. De esta manera, pacientes con ingresos medios tienen una menor posibilidad de estar prescritos con dosis más altas (OR 0.81 IC95%: 0.72 – 0.90) en comparación con pacientes que devengan ingresos bajos. Y esta posibilidad es aún menor en pacientes

con ingresos altos (OR 0,67 IC95%: 0,55 – 0,83) en comparación a pacientes con ingresos bajos.

En la **tabla 24** se presentan los resultados de los análisis para las variables clínicas. En los pacientes que toman acetaminofén/hidrocodona se presenta mayor proporción de prescripciones de dosis alta con un 20,8% (IC95% 19,6 – 22,0). Esta proporción es menor en pacientes prescritos con pregabalina 7,5% (IC95% 6,9 – 8,1) y con acetaminofén/codeína 5,2% (IC 95% 4,2 – 6,2) ($X^2=603.76$). De acuerdo con el análisis multivariante hay una mayor posibilidad de estar prescrito con dosis altas cuando se toma acetaminofén/hidrocodona.

La proporción de dosis alta es discretamente mayor en las personas más adherentes. Se puede observar en la **Tabla 24** que los pacientes adherentes presentan una proporción de dosis alta de 12,2% (IC95% 11,5 – 12,9), mientras que en pacientes no adherentes dicha proporción es de 10,2% (IC95% 9,3 - 11,1). ($X^2=13.38$). Esta asociación estadística se mantiene tras ajustar por variables sociodemográficas. Sin embargo, desde el punto de vista clínico se considera que la relación es inversa; es decir, es más plausible que el nivel de dosis explique la adherencia primaria. Esta causalidad tendría que revisarse más adelante mediante un estudio longitudinal.

Por otro lado, las personas con dolores oncológicos registran una mayor proporción de dosis altas (21,7% IC95% 15,9 - 27,5) que los pacientes con otros tipos de dolor no oncológico (11,4% IC95% 10,9 – 11,9) ($X^2=19,71$). Tras análisis multivariante esta asociación se mantiene, presentar un dolor de tipo oncológico incrementa el riesgo de ser prescrito con dosis altas de estos fármacos. Esta posibilidad es de 2.25 veces que en pacientes con dolores no oncológicos.

Tabla 24. Dosis altas según características clínicas

	Dosis alta				
	n	%	IC 95%	p*	OR† (IC95%)
Medicamento					
Pregabalina	600	7,5	(6,9 - 8,1)	< 0.001	3,63 (3,26 – 4,04)
Codeína	101	5,2	(4,2 - 6,2)		
Hidrocodona	991	20,8	(19,6 - 22,0)		
Tipo dolor					
No oncológico	1648	11,4	(10,9 - 11,9)	< 0.001	2,25 (1,58 – 3,21)
Oncológico	44	21,7	(15,9 - 27,5)		
Adherencia					
No	515	10,2	(9,3 - 11,1)	< 0.001	1,23 (1,10 – 1,38)
Si	1177	12,2	(11,5 - 12,9)		

*Valor p < 0.05 (Se emplea Prueba chi-cuadrado); †Odds ratio

8. Discusión

8.1. Mujeres y el uso de analgésicos

Este estudio permite evidenciar un mayor uso de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona en población femenina, con una razón mujer/hombre de 3:1. De manera similar, diversos estudios han establecido la alta proporción de mujeres que hace uso de analgésicos(18,57,95–97).

De acuerdo con la OMS, las actitudes hacia la atención de la salud difieren entre el género masculino y femenino ya que estas últimas suelen acudir en mayor medida a los servicios de atención de salud que los hombres (98).

De igual manera, la literatura confirma que el hecho de que el consumo de analgésicos sea mayor en mujeres que hombres se debe a que la población femenina en efecto experimenta más dolor (99). Diferentes estudios sustentan que las mujeres presentan una mayor incidencia e intensidad percibida del dolor, un menor efecto analgésico con el tratamiento y una mayor presencia de psicopatología lo que además estaría relacionado con un uso inadecuado de este grupo farmacológico (59). Se ha encontrado también que las mujeres son más propensas que los hombres a usar opioides a largo plazo (100).

Un metaanálisis ha concluido que las mujeres son menos tolerantes al dolor y más capaces de discriminar entre diferentes niveles de dolor que los hombres. Estas diferencias dependen de diferentes factores moduladores como antecedentes genéticos y niveles hormonales. Investigadores creen que niveles altos de estradiol se asocian con una sensibilidad reducida al dolor y a los opioides, lo que puede tener una relevancia clínica importante (99).

8.2. Consumo de analgésicos en la población adulta

Por otra parte, cerca del 80% de la población en estudio que hace uso de estos medicamentos tiene más de 50 años lo que indica que la población adulta y adulta mayor hace más uso de estos fármacos que la población joven. La media de edad de los

pacientes (61,4 años) fue similar a la encontrada en otras investigaciones de prescripción de analgésicos (9,18,95,96). Mientras que en otros estudios, esta cifra fue menor (57) y mayor (97) a la evidenciada en el presente estudio.

El promedio de la edad fue menor para los usuarios de pregabalina (59 años) y aumentó para el caso de los opioides; acetaminofén/codeína (63 años) y acetaminofén/hidrocodona (65 años). Lo que podría llevar a considerar que a medida que aumenta la edad, se emplean analgésicos con mayor potencia analgésica.

De acuerdo al Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC, para el año 2017, la prescripción de opioides, en Estados Unidos, fue más alta en el grupo de mayores de 65 años con un 26.8% (101) y este mismo grupo de edad se establece como el más propenso a hacer uso de opioides por más tiempo (100).

Al realizar ajuste de tasas por mil habitantes de acuerdo con quinquenios de edad se evidencia que el consumo de estos medicamentos aumenta a medida que incrementa la edad. Diferentes factores podrían explicar este comportamiento, por un lado, los trastornos musculoesqueléticos y enfermedades degenerativas que se relacionan con el uso de analgésicos se presentan a edades más avanzadas y por otro lado empeoran a través del tiempo, tal es el caso de la osteoartrosis ya que su principal factor de riesgo es el envejecimiento asociado a la progresión de la degeneración articular (102). Un estudio cross-sectional realizado en una unidad de cuidados paliativos de la ciudad de Pereira concluyó de manera similar que la prescripción de analgésicos opioides y gabapentinoides aumenta con la edad (57).

8.3. Trastornos musculoesqueléticos y el consumo de analgésicos

La mayoría de los diagnósticos asociados a la prescripción de estos analgésicos corresponde a trastornos musculoesqueléticos. Actualmente, estos trastornos constituyen una de las principales causas de la carga de morbilidad en todo el mundo (103). La artrosis primaria generalizada, por ejemplo, fue la nosología clínica que más se relacionó a la prescripción de opioides con un 19,6%. A nivel mundial, el uso de los medicamentos para manejo de dolor asociado al diagnóstico de osteoartrosis ha ido en

aumento. En Estados Unidos entre los años 2007 y 2014, el 17% de los pacientes con osteoartrosis había sido prescrito con opioides; para el 2014 el 30% de las prescripciones de opioides para dolor crónico en Alemania se empleaban para este trastorno musculoesquelético (104).

A pesar de lo anterior, diferentes estudios indican que la mejoría clínica en pacientes con osteoartrosis que hacen uso de opioides es mínima. Un metaanálisis de 22 estudios con 8275 participantes concluye que el pequeño beneficio medio de los opioides contrasta con aumentos significativos en el riesgo de eventos adversos. El efecto analgésico observado fue de relevancia clínica cuestionable ya que el IC del 95% no incluyó la diferencia mínima clínicamente que corresponde a 0,9 cm en la Escala Visual Analógica (EVA) de 10 cm (105). Además, existe gran controversia respecto al uso de estos medicamentos para el manejo de dolor crónico no oncológico (8,71)

8.4. El caso de la fibromialgia

Los antecedentes de la fibromialgia se remontan a 1592 cuando se denominaba “reumatismo” a los dolores musculares. A partir de allí se han considerado diversas denominaciones como fibrositis y se han dado diversas caracterizaciones como por ejemplo proceso inflamatorio del tejido fibroso. El término fibromialgia es empleado por primera vez por Hench en 1976 y en 1990 el Colegio Americano de Reumatología establece criterios para su clasificación y diagnóstico que han sido modificados hasta el 2016. Este síndrome “se caracteriza por dolor generalizado, con respuestas aumentadas a estímulos percibidos como nociceptivos y síntomas somáticos; el dolor es crónico, asociado o no a rigidez articular, habitualmente fatiga, trastornos del sueño, disfunción cognitiva y depresión. Cursa con anormalidades bioquímicas, metabólicas, inmunorreguladoras y genéticas. Actualmente, carece de biomarcador y de evidencia de alteraciones de la conectividad funcional y química en el sistema de procesamiento cerebral de dolor” (107).

De acuerdo con el *American College of Rheumatology (ACR)* para diagnosticar la fibromialgia es necesario cumplir las siguientes 3 condiciones: 1) índice de dolor

generalizado (*widespread pain index*, WPI) ≥ 7 y puntuación en la escala de gravedad de los síntomas (*symptom severity scale*, SSS) ≥ 5 o WPI 3-6 y SSS ≥ 9 . Estas escalas valoran el número de áreas en las que el dolor se presentó durante la última semana y la gravedad de síntomas como trastornos cognitivos, trastornos del sueño y fatiga. 2) dolor generalizado, es decir que se presenta en ≥ 4 de las 5 áreas del cuerpo sin incluir la mandíbula, el tórax o el abdomen. 3) persistencia de los síntomas ≥ 3 meses (108).

La fibromialgia es la indicación a la que más se asocia el uso de estos analgésicos, constituyendo el 25,2% del total de registros en estudio. Como se mencionó anteriormente, la prevalencia de mujeres que hace uso de estos medicamentos es mayor que la de hombres, aspecto que persiste si se clasifica según nosología. Sin embargo, para el caso de la fibromialgia, la proporción del sexo femenino llega hasta el 94,7% de los pacientes prescritos con pregabalina. Esta cifra es muy alta y se aproxima a la razón de diagnóstico de fibromialgia mujer/hombre reportada en la literatura de 9:1 (109).

Del total de pacientes que hace uso de pregabalina, el 35,8% tiene diagnóstico de fibromialgia. Por otro lado, el 12,6% de pacientes que utiliza estos opioides, los emplea para esta indicación a pesar de que actualmente no hay evidencia que sustente la eficacia de este grupo farmacológico para dolor asociado a este cuadro clínico, y por el contrario se sustenta un mayor riesgo de reacciones adversas, incluida la dependencia (57). Lo que explica la baja eficacia de estos fármacos es que en pacientes con fibromialgia hay un déficit en la modulación descendente del dolor mediado por opioides, un aumento en los niveles de opioides endógenos y una regulación a la baja de receptores opioides (110)

Aunque en los últimos años ha aumentado considerablemente el diagnóstico de fibromialgia en todo el mundo, en muchas ocasiones su indicación se debe a la incapacidad de diagnóstico preciso para otras patologías. Actualmente, no hay total claridad en la especialidad que debe priorizar el manejo; los pacientes transitan entre psiquiatría, neurología, anestesiología y dolor y cuidado paliativo. Sin duda, lo que si han demostrado diversos estudios es que el diagnóstico de este síndrome está relacionado con una reducción en la utilización de recursos médicos y los costos asociados; en particular, una reducción en las interconsultas (111).

8.5. Aumento en consumo de pregabalina

Cabe mencionar que en el caso de la pregabalina el 72,7% de sus prescripciones corresponde a diagnósticos asociados a dolor neuropático o fibromialgia, indicaciones para las cuales este medicamento se encuentra aprobado en Colombia de acuerdo al INVIMA (43). Sin embargo, el 27,3% restante está siendo empleado para otros tipos de dolor no autorizados. Comportamiento similar se presenta en otros países en donde su prescripción para indicaciones de dolor por fuera de etiqueta “*off-label*” ha venido incrementando (18,112,113), especialmente en el caso de pacientes con dolor lumbar (18), diagnóstico para el cual se dispensó el 11% de prescripciones de pregabalina del presente estudio.

A nivel mundial, los gabapentinoides se han convertido en medicamentos de alta prescripción (114). En Colombia, para el año 2018, la pregabalina aparece como una de las dos moléculas más prescritas en el sistema de salud colombiano a través de la herramienta MIPRES por diagnósticos no PBS dentro de los que hacen parte la fibromialgia y el dolor neuropático (12). En ese mismo sentido, este estudio evidenció que este fármaco fue el más dispensado en la IPS, incluso por encima del paracetamol y paracetamol/cafeína en el periodo comprendido entre mayo de 2020 y abril de 2021.

Debido a que su prescripción se ha asociado con intoxicaciones, uso recreativo, consumo de sustancias psicoactivas y mayor riesgo de suicidio, diferentes agencias reguladoras han buscado restringir su uso. Para el año 2019, En el Reino Unido, la pregabalina se reclasificó como sustancia controlada (11). Se considera importante seguir estudiando los patrones de prescripción y las consecuencias del uso de este fármaco no solamente para manejo de dolor sino también su utilización en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

8.6. Prescripción de dosis bajas de pregabalina en la práctica clínica

A pesar del alto consumo de pregabalina llama la atención la prescripción de dosis bajas del gabapentinoide para manejo de dolor. Se encontró que cerca del 80% de los pacientes hace uso de dosis por debajo de 300mg/día a pesar de que la literatura reporta

dosis entre 300 y 600mg/día para el control efectivo de dolor neuropático y otros tipos de dolor crónico (115,116). A pesar de esto, la media de dosis al día de 167mg encontrada en este estudio es comparable a la dosis media empleada en Reino Unido en donde se reporta un promedio diario de consumo de 158mg por paciente con dolor neuropático (117).

8.7. El opioide más económico es el menos prescrito

De las tres moléculas analizadas, el tratamiento con acetaminofén/codeína representa un menor costo al mes en comparación a los otros dos analgésicos. Resultado que claramente se relaciona con el costo de cada tableta y que podría corresponderse también, con el bajo porcentaje de personas que hace uso de dosis altas (5,2%).

A pesar de ser el fármaco más económico, el acetaminofén/codeína es también el analgésico menos prescrito en comparación con pregabalina y el acetaminofén/hidrocodona. Es de relevancia considerar que la potencia opioide de la codeína es menor al de hidrocodona y que desde la práctica clínica es posible evidenciar que a pesar de que los pacientes, generalmente, inician manejo con acetaminofén/codeína, al ser el agonista débil de elección (118), rápidamente son escalados al acetaminofén/hidrocodona ya que ante la persistencia de dolor se buscan otras opciones farmacológicas, incluso antes de preferir aumentar dosis de este opioide. De manera similar, un estudio de utilización de analgésicos en Colombia reportó que el opioide más prescrito era el acetaminofén/hidrocodona; por encima del acetaminofén/codeína y del tramadol (57). En contraste a estos resultados, en un estudio que buscaba determinar los patrones de prescripción de este grupo farmacológico en 7457 pacientes en Colombia, encontró que el acetaminofén/codeína era el opioide más prescrito (57,7%); superando al acetaminofén/hidrocodona, cuya proporción de prescripción era del 10,4% del total de opioides (97).

Este aumento de prescripción de opioides débiles, por encima de opioides fuertes en Colombia, puede explicarse debido al hecho de que no se requieren fórmulas especiales

de control para la dispensación de codeína, hidrocodona y tramadol como sí ocurre para los demás opioides cuyo monitoreo por las autoridades sanitarias es más exigente (97)

8.8. ¿Qué pasa con la adherencia primaria a las prescripciones de analgésicos?

La falta de adherencia farmacológica está ampliamente documentada. Se reconocen los factores sociodemográficos, psicosociales, comorbilidades y creencias en salud que afectan dicho cumplimiento. Sin embargo, respecto a la falta de adherencia primaria no hay suficiente información disponible actualmente. Esto ha llevado a que en los últimos años aumente el interés sobre este incumplimiento inicial entre quienes investigan estas conductas que repercuten finalmente sobre el cumplimiento farmacológico y en el gasto en salud.

A nivel mundial, se estima que la prevalencia de la falta de adherencia primaria llega hasta el 28% (119). En el presente estudio, dicha proporción alcanzó un 34,4%. Es decir que 1 de cada 3 pacientes prescritos no reclamó su tratamiento lo que podría repercutir en el cumplimiento de su esquema farmacológico y se puede traducir en un incremento del gasto en salud al requerir un mayor número de consultas con especialistas debido a persistencia o mal control del dolor.

Hay que considerar que la no reclamación del tratamiento no siempre es un estimador directo del incumplimiento farmacológico debido a que desde la práctica clínica se evidencia que algunos pacientes prefieren comprar de manera particular su medicamento por costos de desplazamiento, tiempo y copagos. Además, es importante tener en cuenta que este estudio es posterior a la declaratoria de emergencia sanitaria por la pandemia covid-19 en Colombia.

Los factores sociodemográficos que podrían estar relacionados a la adherencia primaria fueron la edad y el nivel de ingresos económicos. Se evidenció una menor reclamación del tratamiento analgésico en pacientes jóvenes que en mayores de 50 años con una diferencia de cinco puntos porcentuales. A pesar de que se podría pensar que debido a las comorbilidades e implicaciones de la población adulta mayor su adherencia al tratamiento, así como la reclamación de sus medicamentos, pudiese ser menor que en

pacientes más jóvenes, estudios han evidenciado que la adherencia al tratamiento aumenta con la edad (120,121). En general, los pacientes más jóvenes indican no tener tiempo, por motivos laborales o personales, para reclamar sus medicamentos; algunos de ellos deciden comprar su tratamiento de manera particular, sin embargo, muchos otros indican quedarse sin tratamiento.

Se conoce ampliamente que ingresos económicos o estratos socioeconómicos más bajos son factores de riesgo para la adherencia farmacológica (89,122). Sin embargo, no se dispone de suficiente información respecto a los factores relacionados con la falta de adherencia primaria. El presente estudio concluye que pacientes con ingresos más altos presentan proporciones mayores de incumplimiento inicial lo que podría estar relacionado con una mayor disponibilidad de recursos para adquirir medicamentos de manera particular. Igualmente, el tener que cancelar copagos más altos que pacientes con ingresos más bajos también podría explicar el hecho de que no reclamen su tratamiento.

No existe suficiente evidencia en cuanto a la relación entre dosis altas y adherencia farmacológica. Se conoce que las reacciones adversas son un factor de riesgo en el cumplimiento y que estos efectos secundarios aumentan al incrementar la dosis del tratamiento. Por lo tanto, se podría considerar entonces que dosis más altas estarían asociadas de manera indirecta a la falta de adherencia. Por otra parte, diferentes estudios han mostrado que existe una relación inversa entre el número de tomas diarias prescritas y la adherencia, siendo esta significativamente superior en pacientes que toman 1 o 2 dosis al día en comparación a pacientes que deben tomar su medicación 3 o más veces (122,123). Sin embargo, la dosis diaria no solamente dependerá del número de tomas sino también de la concentración del medicamento por lo que no podría suponerse una asociación directa. En este estudio, contrario a lo esperado, se encontró que pacientes con dosis más altas presentan una proporción de adherencia primaria mayor que pacientes con dosis más bajas. Esto puede estar relacionado al hecho de que los pacientes con dolores más severos no deseen interrumpir su tratamiento con el fin de evitar recaídas o incremento del dolor.

Los resultados muestran que la adherencia primaria es discretamente mayor en pacientes con dolores osteomusculares en comparación a la de los pacientes con dolor

de tipo neuropático y oncológico. Sin embargo, este hallazgo no se considera relevante desde el punto de vista clínico ya que en la práctica no se evidencian diferencias importantes en el cumplimiento al tratamiento según el tipo de dolor. Actualmente no se cuenta con estudios que indaguen por factores asociados al incumplimiento inicial en pacientes en tratamiento con analgésicos con los que se pueda establecer comparación.

8.9. Factores asociados a la dosis alta

Es una realidad que las mujeres constituyen la gran mayoría de pacientes con dolor que hacen uso de analgésicos lo cual se confirma en este estudio. Sin embargo, los resultados indican que ser hombre es un factor que aumenta la posibilidad de estar prescrito con dosis más altas de estos analgésicos; resultado similar al que se ha encontrado en otros estudios (49,56,57).

De acuerdo con la práctica clínica, cuando los hombres acceden a atenderse en servicios de salud, es porque el dolor ya ha pasado de ser leve a ser moderado o severo y por tanto requieren dosis mayores de estos medicamentos. Esta situación podría explicar en parte dicha relación. En contraste, otras publicaciones reportan uso de dosis mayores en mujeres que en hombres (54,55). Sin embargo, un estudio encontró que la población femenina, al ser también más sensible a los efectos secundarios de los opioides, no continúan manejo con dosis mayores de estos analgésicos (99).

Al revisar posibles variables de confusión, se encontró que posiblemente el tipo de medicamento estaba distorsionando el efecto del nivel de ingresos económicos sobre la prescripción de dosis alta.

Dentro de los criterios que se deben cumplir para considerar que una variable es un factor de confusión están: a) que la variable independiente se asocie a la variable de confusión, b) que el factor de confusión también se encuentre asociado al desenlace de interés y c) que la variable de confusión no sea un intermediario en el efecto entre la variable independiente y la variable desenlace. En la **tabla 23** se evidencia el cumplimiento de los criterios a y b. Desde el punto de vista epidemiológico y clínico no se encuentra plausible que el tipo de medicamento sea un intermediario entre el nivel de ingresos y la

prescripción de dosis alta de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona.

Después de ajustar por la variable tipo de medicamento, se evidenció que tener ingresos económicos altos se comporta como un factor protector para la prescripción de dosis mayores de estos analgésicos en comparación a tener ingresos bajos. Este resultado es coherente con lo reportado en otros estudios que indican que el nivel de consumo y de dosis dispensadas de fármacos aumenta a medida que incrementan las desventajas sociales (55); siendo mayor en personas con ingresos más bajos (49,58). En este caso, al comparar OR crudo con OR ajustado (**tabla 22**), se podría considerar que se estaba subestimando el posible efecto protector mencionado y que al ajustar por la variable confusora, en este caso el tipo de medicamento, se logra una estimación más precisa.

Es importante tener en consideración para la interpretación de los resultados que dentro de las limitaciones de los estudios de corte transversal analíticos está la determinación de causalidad, por lo que este posible factor de confusión deberá ser confirmado mediante su revisión en otro tipo de estudios epidemiológicos.

Dentro de los factores clínicos, se encontró que los pacientes que hacen uso de acetaminofén/hidrocodona emplean dosis más altas de este medicamento que los prescritos con acetaminofén/codeína y pregabalina. En la práctica clínica, ante el reporte de ineffectividad analgésica con acetaminofén/hidrocodona por parte del paciente, se prefiere aumentar dosis de este medicamento antes de considerar otras opciones como buprenorfina, hidromorfona o fentanilo debido a que la hidrocodona, dentro de los opioides débiles, se constituye como la última opción antes de escalar a opioides más potentes como es el caso de la morfina; que en su grupo sería el fármaco de elección.

Se evidencia que los pacientes oncológicos están prescritos con dosis más altas de estos analgésicos que pacientes con dolor no oncológico. Este resultado se confirma con lo reportado en la literatura (56) debido a la amplia evidencia clínica que respalda el uso de opioides en pacientes oncológicos y a la par con diversos estudios que no han logrado establecer una relación de beneficio-riesgo que soporte el uso de opioides en pacientes sin cáncer; tal es el caso de una revisión sistemática del 2017 en la que se concluye que no se cuenta con suficiente evidencia de calidad para recomendar el uso de dosis altas

en dolor crónico no asociado al cáncer debido a que los riesgos de eventos adversos; incluidos adicción, sobredosis y muerte son mayores a los beneficios obtenidos(124).

Una de las principales fortalezas del estudio es la cantidad de los registros analizados. El contar con una muestra de 14661 registros de dispensaciones específicamente de pacientes con dolor crónico, permite que las pruebas tengan suficiente potencia estadística, por lo tanto, se reduce el riesgo de cometer el error tipo II; no rechazar hipótesis nula cuando esta es falsa. De esta manera se obtienen estimaciones más precisas reflejadas en intervalos de confianza más estrechos.

La IPS en donde se realizó el estudio, dispensa el mayor porcentaje de recetas a pacientes con dolor afiliados a la segunda EPS con mayor número de prescripciones no PBS en Colombia (12). Sumado a lo anterior, el hecho de que el estudio se realizó sobre toda la población, los resultados de esta investigación pueden ser generalizados al departamento de Antioquia, es decir, garantizan la validez externa. Por otro lado, la completitud de la base de datos, con 99,5% de información válida, permite disminuir el sesgo de información.

Dentro de las limitaciones del estudio, se tiene el no haber podido incluir las reacciones adversas a medicamentos ya que la información disponible en la base de datos del registro de dispensaciones no contenía este aspecto dentro de sus variables y el contexto de salud pública por la covid-19 limitó considerablemente en todos los casos la atención presencial médico-paciente esencial para abordar la causalidad de los efectos adversos. Derivado de la preocupación por la creciente prescripción de opioides evidenciada en la “Descripción de las prescripciones realizadas a través de MIPRES 2018” (12) otro estudio ha revisado las reacciones adversas relacionadas con el uso de opioides en Colombia a partir del reporte espontáneo (20).

Al recolectar la información en un estudio transversal de una fuente de datos secundaria, se puede incluir diferentes sesgos de información y medición, y por ende crear limitaciones al momento de realizar los respectivos análisis.

Se debe considerar que la base de datos de dispensaciones no contiene algunas de las variables reportadas en la literatura como posibles factores asociados a la prescripción de dosis alta como son las comorbilidades, antecedentes de uso de medicamentos y sustancias psicoativas, fármacos concomitantes y nivel educativo. El total de variables estudiadas a partir de la base de datos es limitado para la construcción de un modelo explicativo. Estas limitaciones se pueden superar con estudios adicionales prospectivos que permitan incluir otras variables de interés.

Con el presente estudio se plantea la hipótesis de que el tipo de medicamento analgésico prescrito podría comportarse como un posible factor de confusión en la asociación entre el nivel de ingresos y la prescripción de dosis alta; sería interesante poder confirmar este planteamiento con otros estudios epidemiológicos que permitan establecer causalidad. Otra de las perspectivas a investigar a partir de los resultados de esta investigación es el impacto económico de la falta de adherencia primaria en estos pacientes.

Ante el hallazgo de la proporción de prescripción no PBS de pregabalina para el manejo de patologías diferentes a las autorizadas por el INVIMA, sería conveniente estudiar la posible inclusión de otros diagnósticos basados en evidencia clínica o establecer herramientas que permitan evitar que se siga prescribiendo en nosologías en las que no hay evidencia suficiente de calidad respecto a su efectividad y beneficios.

9. Conclusiones

En el estudio realizado, se evidenció una mayor prevalencia de uso de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona en la población femenina; llegando a una razón 3:1 en comparación a la población masculina. Se encontró también que el consumo de estos analgésicos incrementa con la edad y predomina en población adulta mayor de 50 años.

En la población evaluada, se encontró que estos tres analgésicos son principalmente empleados para el manejo de dolor asociado a trastornos musculoesqueléticos. Cabe resaltar también la alta prevalencia de prescripción de pregabalina para manejo del síndrome de fibromialgia y para dolores de tipo neuropático ya que ambos problemas de salud corresponden al 72,7% del total de prescripciones de este gabapentinoide.

Se evidencia prescripción de analgésicos opioides en pacientes con síndrome de fibromialgia, lo que no está acorde con las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Por otro lado, de las tres moléculas, la pregabalina es el analgésico más dispensado en la institución. A pesar de esto, se evidenció que los pacientes que utilizan este gabapentinoide reciben dosis por debajo de las recomendadas para el manejo del dolor.

Por su parte, el acetaminofén/codeína fue el medicamento menos prescrito dentro de los pacientes del estudio a pesar de ser el analgésico más económico.

Los factores que se asociaron a la prescripción de dosis altas de estos analgésicos fueron el sexo, el nivel de ingresos económicos, el tipo de medicamento empleado y el tipo de dolor para el cual se prescribió el analgésico. Se evidenció que ser hombre, emplear acetaminofén/hidrocodona y hacer uso de estos medicamentos para dolor de tipo oncológico, se relacionaron con la prescripción de dosis más altas. Mientras que, tener

un nivel de ingresos económicos más altos disminuye la posibilidad de prescripción de dosis más altas de estos analgésicos.

En cuanto a la adherencia primaria, se encontró que 1 de cada 3 pacientes no reclamó su tratamiento y los factores que podrían estar asociados a dicho incumplimiento son la edad; siendo los jóvenes menos adherentes que los pacientes más adultos, el nivel de ingresos socioeconómicos; siendo los pacientes con ingresos altos menos cumplidores y, la prescripción de dosis más bajas de analgésicos.

10. Recomendaciones

Se sugiere a los **prescriptores** de estos medicamentos informar siempre a los pacientes sobre los **riesgos potenciales** y la ausencia de evidencia del beneficio de opioides para el manejo del dolor crónico no oncológico; considerando la alta prevalencia de pacientes con trastornos musculoesqueléticos y con otros tipos de dolor no asociados al cáncer. Así como también instruir respecto a los posibles **efectos adversos** que se pueden presentar debidos al **uso por largos períodos de tiempo** de este grupo farmacológico y de la pregabalina; incluyendo dependencia, tolerancia y adicción.

Se recomienda que desde la **EPS** se establezcan estrategias dirigidas a priorizar, para la población femenina, el **tratamiento no farmacológico** y en especial el abordaje psicosocial considerando los factores que predisponen al uso de analgésicos en esta población. Mientras que, por otro lado, se sugiere implementar programas que permitan una consulta oportuna por parte de los hombres con el fin de lograr un control efectivo del dolor y evitar de esta manera que se llegue al requerimiento de analgésicos en dosis más altas.

Se recomienda a los profesionales en salud; **médicos y químicos farmacéuticos** clarificar con la **población adulta** la cronicidad del dolor en comorbilidades como osteoartrosis y el **efecto solo paliativo** de los analgésicos, con el fin de evitar incrementos de dosis y uso prolongado que puedan llevar a la aparición de efectos adversos en estos usuarios con características de comorbilidad, polimedicación y posible fragilidad en pacientes adultos mayores. Abordar estrategias no farmacológicas y ciclos de analgésicos con el fin de disminuir el uso o evitarlo cuando no se requiera o cuando los riesgos sean mayores a los beneficios esperados.

Se sugiere a los **prescriptores** explorar **opciones quirúrgicas** en pacientes que hacen uso de analgésicos o que son susceptibles de iniciar manejo farmacológico a largo plazo debido a dolor asociado a trastornos musculoesqueléticos o a dolor neuropático, cuando ello sea factible y cuando implique un mejor resultado terapéutico.

Es importante tener en cuenta que la **fibromialgia** no es un diagnóstico para ser planteado como un último recurso después de valorar otras condiciones. Se recomienda a los **prescriptores** evaluar cuidadosamente la historia clínica del paciente para determinar si cumple con los criterios diagnósticos y posteriormente realizar un riguroso examen físico tanto del sistema musculoesquelético como del sistema neurológico para poder evaluar otras causas potenciales de los síntomas.

Se recomienda a los **médicos tratantes evitar la prescripción** de codeína e hidrocodona en pacientes con **fibromialgia** debido a que las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de **opioides**, excepto el tramadol, para el manejo del dolor asociado a este síndrome ya que los estudios no han evidenciado eficacia y por el contrario pueden incrementar el riesgo de eventos adversos.

Se recomienda al **Sistema de Salud** buscar estrategias que permitan limitar el uso de pregabalina a los criterios de autorización por parte del INVIMA para prescripción no incluida en el plan de beneficios en salud mediante la herramienta MIPRES y fomentar la **vigilancia** de uso de **gabapentinoides** como se ha iniciado en otros países europeos en donde este grupo farmacológico se ha incluido en el listado de fármacos bajo control especial.

Se sugiere a los profesionales **prescriptores** considerar **aumento de dosis de codeína** antes de escalar manejo a hidrocodona con el fin de optimizar los recursos en salud recobrados al ADRES ya que la razón costo hidrocodona/codeína es de 4. De esta manera se posterga, además, el uso de opioides fuertes en pacientes con dolor crónico.

Se recomienda a las **Instituciones prestadoras de servicios de salud** estudiar el impacto económico y clínico de la falta de **adherencia primaria**.

Se considera importante incluir estudios longitudinales prospectivos que permitan analizar variables que incorporen aspectos relacionados con el paciente, los servicios de salud, las patologías y el tratamiento con el fin de identificar factores modificadores que permitan establecer estrategias de mejora con el fin de aportar al desarrollo de la

farmacoepidemiología y a la vigilancia en el uso de medicamentos; campo del que no se cuenta con suficiente registro documental en Colombia.

Referencias

1. Geurts JW, Willems PC, Lockwood C, van Kleef M, Kleijnen J, Dirksen C. Patient expectations for management of chronic non-cancer pain: A systematic review. *Heal Expect*. 2017;20(6):1201–17.
2. Griego JM, Gómez MP, Gomezese OF, Cadavid AM, Yepes CJ, Mayungo T, et al. Adaptación colombiana de las guías de neuroestimulación espinal en el manejo del dolor crónico e isquémico. *Rev Colomb Anestesiol*. 2016;44(4):334–40.
3. Skolnick P. The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2018;58:143–59.
4. Organización Mundial de la Salud. Continuity and change: implementing the third WHO Medicines Strategy 2008-2013 [Internet]. 2008 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70301>
5. Shaheed CA, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 27];176(7):958–68. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/27213267/>
6. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: A systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 27];162(4):276–86. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/25581257/>
7. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: A systematic review for an American College of physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 27];166(7):480–92. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/28192790/>
8. Valladales-Restrepo LF, Rubio-Londoño S, Poveda-Martinez LF, Machado-Alba JE. Prescribing Pattern of Analgesics in Colombia. Are there Differences between Capital Cities and Municipalities? A Cross-Sectional Study. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. 2022;9(3):487–501. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40801-022-00318-2>
9. Torrance N, Veluchamy A, Zhou Y, Fletcher EH, Moir E, Hebert HL, et al. Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland. *Br J Anaesth* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 25];125(2):159–67. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/32571568/>
10. Cairns R, Schaffer AL, Ryan N, Pearson SA, Buckley NA. Rising pregabalin use and misuse in Australia: trends in utilization and intentional poisonings. *Addiction* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 24];114(6):1026–34. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30098227/>
11. Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. *BMJ* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 24];363:k4364. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30327316/>

12. ADRES. Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud. Descripción de las prescripciones realizadas a través de MIPRES 2018 [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 17]. Available from: https://www.adres.gov.co/Portals/0/Noticias/Publicaciones/Informe_MIPRES_2018.pdf?ver=2019-07-26-151551-520
13. Bruehl S, Apkarian AV, Ballantyne JC, Berger A, Borsook D, Chen WG, et al. Personalized medicine and opioid analgesic prescribing for chronic pain: Opportunities and challenges. *J Pain*. 2013;14(2):103–13.
14. León MX, Sánchez MA, Rodríguez L, Gamboa O, De Lima L LA. Consumo de opioides: análisis de su disponibilidad y acceso en Colombia. 1st ed. Bogotá: Universidad del Bosque; 2019.
15. Rose ME. Are prescription opioids driving the opioid crisis? assumptions vs facts. *Pain Med*. 2018;19(4):793–807.
16. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain the SPACE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(9):872–82.
17. Zellner N, Eyer F, Zellner T. [Alarming Pregabalin Abuse in Munich: Prevalence, Patterns of Use and Complications]. *Dtsch Med Wochenschr* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 19];142(19):140–7. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28938502/>
18. Schaffer AL, Busingye D, Chidwick K, Brett J, Blogg S. Pregabalin prescribing patterns in Australian general practice, 2012–2018: a cross-sectional study. *BJGP Open* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 24];5(1):1–10. Available from: </pmc/articles/PMC7960512/>
19. ADRES. Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud. ADRES ha girado al sistema de salud \$2,93 billones por servicios no financiados con la UPC en 2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://www.adres.gov.co/Inicio/Noticias/Post/6364/ADRESha-girado-al-sistema-de-salud-2-93-billones-por-servicios-no-financiadoscon-la-UPC-en-2019>
20. Pinilla-Monsalve GD, Reyes-Rueda M, Pinilla-Monsalve L. Problems and adverse reactions related to opioid analgesics in Colombia. *Rev Neurol*. 2021;73(2):39–49.
21. Moyano Acevedo J. Análisis del uso de Opiáceos en Colombia desde dos perspectivas complementarias [Tesis doctoral en Farmacología] Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2016.
22. Organización Mundial de la Salud. Uso racional de medicamentos. Informe de la Conferencia de Expertos de Nairobi [Internet]. 2009 [cited 2021 Aug 22]. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1417:2009-uso-racional-medicamentos-otras-tecnologias-salud&Itemid=1180&lang=pt#gsc.tab=0
23. Organización Mundial de la Salud. Road map for access to medicines, vaccines and other health products 2019–2023 [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330145>
24. Organización Mundial de la Salud. WHO medicines strategy countries at the core 2004-2007 [Internet]. 2004 [cited 2021 Aug 22]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68514>

25. Organización Mundial de la Salud. Implementing the third WHO Medicines Strategy 2008-2013 [Internet]. 2008 [cited 2021 Aug 22]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70301/WHO_EMP_2009.1_eng.pdf?sequence=1
26. Organización Mundial de la Salud. Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA67.22: Acceso a las medicinas esenciales. [Internet]. 2014 [cited 2021 Aug 29]. Available from: https://apps.who.int/gb/s/s_wha67.html
27. OMS. Organización Mundial de la Salud. Medicines use in primary care in developing and transitional countries [Internet]. 2009 [cited 2022 Aug 29]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70032>
28. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos. Health at a Glance 2019: OECD Indicators [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 5]. Available from: <https://doi.org/10.1787/19991312>
29. Guerrero R, Gallego Al B-M V. Sistema de salud de Colombia. SciELO Public Heal. 2011;53(2):144–55.
30. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5857 de 2019. Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación UPC [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 5]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
31. Moore N, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology. Handb Exp Pharmacol [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 3];260:433–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31768750/>
32. Evans SJW. An agenda for UK clinical pharmacology: Pharmacoepidemiology. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 3];73(6):973–8. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.udea.lookproxy.com/doi/full/10.1111/j.1365-2125.2012.04248.x>
33. Altimiras J, Butista J. Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. Farm Hosp Tomo I [Internet]. 2015 [cited 2021 Nov 9];22(3):112–8. Available from: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap29.pdf>
34. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas [Internet]. 2011 [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&Itemid=270&lang=es
35. Shirley Chapetón Montes. Marco normativo para el desarrollo de la Farmacovigilancia en Colombia [Internet]. [cited 2022 May 8]. Available from: https://www.academia.edu/29060992/Marco_normativo_para_el_desarrollo_de_la_Farmacovigilancia_en_Colombia
36. Steingrímssdóttir ÓA, Landmark T, Macfarlane GJ, Nielsen CS. Defining chronic pain in epidemiological studies: A systematic review and meta-analysis. Pain. 2017;158(11):2092–107.
37. Guzmán-Ruiz M, Mora-Moscoso R, Delgado-Mediano CM, Pérez-Milena A, Rueda-Rojas M, Gea-Rodríguez LA. Manejo del dolor crónico en Atención Primaria, perfil de prescripción de opiáceos mayores: Indicación, coste y efectos secundarios. Rev la Soc Esp del Dolor. 2014;21(4):197–204.

38. Reid KJ, Harker J, Bala MM, Truyers C, Kellen E, Bekkering GE, et al. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: Narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(2):449–62.
39. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *Cmaj.* 2006;174(11): 1589–94.
40. Collett B. Chronic opioid therapy for noncancer pain. *Br J Anaesth.* 2001;87:133–43.
41. Evoy KE, Morrison MD, Saklad SR. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. *Drugs.* 2017;77(4):403–26.
42. Wettermark B, Brandt L, Kieler H, Bodén R. Pregabalin is increasingly prescribed for neuropathic pain, generalised anxiety disorder and epilepsy but many patients discontinue treatment. *Int J Clin Pract.* 2014;68(1):104–10.
43. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Registro Sanitario Pregabalina [Internet]. [cited 2020 Jun 23]. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
44. Schjerning O, Rosenzweig M, Pottegård A, Damkier P, Nielsen J. Abuse Potential of Pregabalin: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2016;30(1):9–25.
45. Cho YW, Song ML. Effects of pregabalin in patients with hypnotic-dependent insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(5):545–50.
46. Oulis P, Kalogerakou S, Anyfandi E, Konstantakopoulos G, Papakosta VM, Masdrakis V, et al. Cognitive effects of pregabalin in the treatment of long-term benzodiazepine-use and dependence. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29(3):224–9.
47. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia.* 2011;52(4):826–36.
48. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(11):1263–77.
49. Bodén R, Wettermark B, Brandt L, Kieler H. Factors associated with pregabalin dispensing at higher than the approved maximum dose. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 24];70(2):197–204. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/24141597/>
50. Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in First Gabapentin and Pregabalin Prescriptions in Primary Care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(20):2149–51.
51. Ditroit D. Patterns of gabapentin and pregabalin use and misuse: Results of a population-based cohort study in France. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 24];85(6):1260–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30737829/>
52. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hans H. Opioid pharmacology. *Pain Physician* [Internet]. 2008 Mar [cited 2021 May 27];11(2):133–53. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/18443637/>

53. Cochran BN, Flentje A, Heck NC, Van Den Bos J, Perlman D, Torres J, et al. Factors predicting development of opioid use disorders among individuals who receive an initial opioid prescription: Mathematical modeling using a database of commercially-insured individuals. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 27];138(1):202–8. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/24679839/>
54. Schofield J, Steven D, Foster R, Matheson C, Baldacchino A, McAuley A, et al. Quantifying prescribed high dose opioids in the community and risk of overdose. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 14];21(1). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/34162361/>
55. Islam MM, McRae IS, Mazumdar S, Simpson P, Wollersheim D, Fatema K, et al. Prescription opioid dispensing in New South Wales, Australia: spatial and temporal variation. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Aug 14];19(1):30. Available from: [/pmc/articles/PMC6006696/](https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/31814212/)
56. Lalic S, Gisev N, Bell JS, Ilomäki J. Transition to high-dose or strong opioids: a population-based study of people initiating opioids in Australia. *Addiction* [Internet]. 2020 [cited 2022 Aug 14];115(6):1088–97. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/31814212/>
57. Valladales-Restrepo LF, Oyuela-Gutiérrez MC, Alzate-García M, Osorio-Rodas I, Quintero-Flórez V, Restrepo-Muñoz JF, et al. Treatment patterns in fibromyalgia including the use of opioids. *Musculoskeletal Care* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 19]; Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/35765712/>
58. Allin S, Laporte A. Socioeconomic Status and the Use of Medicines in the Ontario Public Drug Program. *Can Public Policy* [Internet]. 2011 [cited 2022 Aug 15];37(4):563–76. Available from: <https://ideas.repec.org/a/cpp/issued/v37y2011i4p563-576.html>
59. Coloma-Carmona A. Evaluación del uso problemático de fármacos opioides y sus factores de riesgo en pacientes con dolor crónico [Tesis doctoral en Deporte y Salud] Alicante: Universidad Miguel Hernández de Elche; 2019.
60. de Sola H, Salazar A, Dueñas M, Failde I. Opioids in the Treatment of Pain. Beliefs, Knowledge, and Attitudes of the General Spanish Population. Identification of Subgroups Through Cluster Analysis. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 27];55(4):1095–104. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/29248566/>
61. Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):39–47.
62. Grattan A, Sullivan MD, Saunders KW, Campbell CI, von Korff MR. Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Ann Fam Med* [Internet]. 2012 [cited 2021 Apr 27];10(4):304–11. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/22778118/>
63. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: Coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol*. 2001;13(12):1009–23.
64. Clark J, Fairbairn N, Nolan S, Li T, Wu A, Barrios R, et al. Prescription of High-Dose Opioids Among People Living with HIV in British Columbia, Canada. *AIDS Behav* [Internet]. 2019 [cited 2022 Aug 14];23(12):3331–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/31286318/>

65. De Sola H, Dueñas M, Salazar A, Ortega-Jiménez P, Failde I. Prevalence of Therapeutic use of Opioids in Chronic non-Cancer Pain Patients and Associated Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 27];11:564412. Available from: <https://aplicacionesbiblioteca.udea.edu.co:2598/33364942/>
66. Grasso MA, Dezman ZWD, Comer AC, Jerrard DA. The decline in hydrocodone/acetaminophen prescriptions in emergency departments in the veterans health administration between 2009 to 2015. *West J Emerg Med*. 2016;17(4):396–403.
67. Rodriguez RF, Castillo JM, Castillo MP. Erratum: Hydrocodone/acetaminophen and tramadol chlorhydrate combination tablets for the management of chronic cancer pain: A double-blind comparative trial. *Clin J Pain*. 2008;24(7):241–4.
68. Habibi M, Kim PY. Hydrocodone and Acetaminophen [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jul 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30860765>
69. Bartoli A, Michna E, He E, Wen W. Efficacy and safety of once-daily, extended-release hydrocodone in individuals previously receiving hydrocodone/acetaminophen combination therapy for chronic pain. *Postgrad Med*. 2015;127(1):5–12.
70. Varisco TJ, Ogunsanya ME, Barner JC, Fleming ML. Pharmacists' perceptions regarding the impact of hydrocodone rescheduling on prescription volume, workflow management, and patient outcomes. *J Am Pharm Assoc*. 2017;57(2):S51–62.
71. Ministerio de la Protección Social de Colombia. Resolución No. 0315 de 2020. Listados de estupefacientes, psicotrópicos, precursores y demás sustancias sometidas a fiscalización de aquellas clasificadas como monopolio del Estado y de los medicamentos de control especial de uso humano y veterinario. [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 23]. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 0315 de 2020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%200315%20de%202020.pdf)
72. Singla A, Sloan P. Pharmacokinetic evaluation of hydrocodone/acetaminophen for pain management. *J Opioid Manag*. 2013;9(1):71–80.
73. Liu W, Dutta S, Kearns G, Awani W, Neville KA. Pharmacokinetics of hydrocodone/acetaminophen combination product in children ages 6-17 with moderate to moderately severe postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(2):204–11.
74. Oh AK, Ishiyama A, Baloh RW. Deafness associated with abuse of hydrocodone/acetaminophen. *Neurology*. 2000;54(12):2345.
75. Yorgason JG, Kalinec GM, Luxford WM, Warren FM, Kalinec F. Acetaminophen ototoxicity after acetaminophen/hydrocodone abuse: Evidence from two parallel in vitro mouse models. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010;142(6):814-819.e2.
76. Mattia C. A look inside the association codeine-paracetamol: clinical pharmacology supports analgesic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(3):507–16.
77. Franceschi F, Iacomini P, Marsiliani D et al. Safety and efficacy of the combination acetaminophen-codeine in the treatment of pain of different origin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013. 2013;17(16):2129–35.
78. Kress HG, Untersteiner G. Clinical update on benefit versus risks of oral paracetamol alone or with codeine: still a good option? *Curr Med Res Opin*. 2017;33(2):289–304.

79. Dedeo L. Codeine and acetaminophen recommendations for children. *J Am Acad Physician Assist.* 2013;26(9):11–2.
80. O’Neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA. Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: Focus on non-opioid and opioid analgesics. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012;10(6):331–42.
81. Fick DM, Semla TP, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674–94.
82. Álvarez-Hernández G. Diseño de estudios epidemiológicos. I. El estudio transversal: tomando una fotografía de la salud y la enfermedad. *Boletín Clínico Hosp Infant del Estado Son.* 2015;32(1):26–34.
83. Guay DRP. Pregabalin in neuropathic pain: A more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother.* 2005;3(4):274–87.
84. Evoy KE, Sadrameli S, Contreras J, Covvey JR, Peckham AM, Morrison MD. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin: A Systematic Review Update. *Drugs [Internet].* 2021 [cited 2022 Sep 10];81(1):125–56. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/33215352/>
85. Gomes T, Greaves S, Van Den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case-Control Study. *Ann Intern Med [Internet].* 2018 [cited 2022 Sep 10];169(10):732–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30140853/>
86. Von Korff M, Saunders K, Thomas Ray G, Boudreau D, Campbell C, Merrill J, et al. De Facto long-term opioid therapy for noncancer pain. *Clin J Pain.* 2008;24(6):521–7.
87. Ministerio de Salud de Colombia. Dirección de Regulación de Beneficios. Cuotas moderadoras y Copagos 2020 [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/files/cuotas-moderadoras-copagos-2020.pdf>
88. Margarit C. La nueva clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y el dolor crónico. Implicaciones prácticas. *Rev la Soc española del dolor.* 2019;26(4):209–10.
89. Reyes-Flores E, Trejo-Alvarez R, Arguijo-Abrego. Therapeutic adherence: concepts, determinants and new strategies. *Rev Med Hondur.* 2016;84(3–4):125–32.
90. Richard E. Ashcroft. The Declaration of Helsinki. In: Ezekiel J. Emanuel, editor. *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics [Internet].* New York: Oxford University Press; 2008 [cited 2022 Jul 4]. p. 141–8. Available from: https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=vKFYAtcLXgC&oi=fnd&pg=PA141&dq=helsinki+declaration&ots=Im4cYXcYj0&sig=yBkpV9_C5lyKjuJHnPiB0tstvo#v=onepage&q=helsinki+declaration&f=false
91. Universidad de Chile. El Código de Nüremberg (Tribunal Internacional de Nüremberg) 1946 [Internet]. [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://uchile.cl/u76028>

92. Department of Health, Education, and Welfare; National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. *J Am Coll Dent* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 4];81(3):4–13. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/25951677/>
93. Alcaldía Mayor de Bogotá D.C. Ley Estatutaria 1266 de 2008 [Internet]. 2008 [cited 2021 May 27]. Available from: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=34488>
94. Ministerio de Salud de Colombia. Resolución No. 8430 del 4 de Octubre de 1993 [Internet]. 1993 [cited 2021 May 27]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/ride/de/dij/resolucion-8430-de-1993.pdf>
95. Turner JA, Shortreed SM, Saunders KW, Leresche L, Thielke S, Von Korff M. Does association of opioid use with pain and function differ by fibromyalgia or widespread pain status? *Pain* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 7];157(10):2208–16. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/27643834/>
96. Vincent A, Whipple MO, McAllister SJ, Aleman KM, St Sauver JL. A cross-sectional assessment of the prevalence of multiple chronic conditions and medication use in a sample of community-dwelling adults with fibromyalgia in Olmsted County, Minnesota. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006681.
97. Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Vargas-Mosquera CA, Gil-Restrepo AF, Romero-Zapata LC. Opioid Prescribing Patterns and Costs in a Large Group of Patients in Colombia. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 14];31(1):57–65. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28287359/>
98. Organización Mundial de la Salud. El acceso desigual a los servicios de salud genera diferencias en la esperanza de vida: OMS [Internet]. 2019 [cited 2022 May 4]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/04-04-2019-uneven-access-to-health-services-drives-life-expectancy-gaps-who>
99. Mogil JS, Bailey AL. Sex and gender differences in pain and analgesia. *Prog Brain Res* [Internet]. 2010;186:141–57. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/21094890/>
100. Gazelka HM, Leal JC, Lapid MI, Rummans TA. Opioids in Older Adults: Indications, Prescribing, Complications, and Alternative Therapies for Primary Care. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(4):793–800.
101. Centers for Disease Control and Prevention. 2018 Annual Surveillance Report of Drug-Related Risks and Outcomes. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention- United States [Internet]. 2018. Available from: <https://www.cdc.gov/%0Adrugoverdose/pdf/pubs/2018-%0Acdc-drug-surveillance-report.pdf>
102. Sacitharan PK. Ageing and Osteoarthritis. *Subcell Biochem* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 5];91:123–59. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30888652/>
103. Brooks PM. The burden of musculoskeletal disease - A global perspective. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):778–81.
104. Molina TT. Opioides en la artrosis. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021;28:49–56.

105. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AWS, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cited 2022 May 5];2014(9):CD003115. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/25229835/>
106. Ashburn MA, Fleisher LA. Increasing Evidence for the Limited Role of Opioids to Treat Chronic Noncancer Pain. *JAMA* [Internet]. 2018 Dec 18 [cited 2022 May 5];320(23):2427–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2718775>
107. Mendoza JM, Sanchez JLA, Sanz JS. Physiopathology of fibromyalgia. *Reumatol Clin* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 24];16(3):110–5. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/32279983/>
108. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010 May;62(5):600–10.
109. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, Rahmani S, Hosseini S, Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *Daru* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 May 4];27(1):149–58. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30877484/>
110. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 24];5(2):20. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/28536363/>
111. Arredondo A. La fibromialgia con una visión desde la atención primaria. *Rev Médica Electrónica*. 2018;40(5).
112. Viniol A, Ploner T, Hickstein L, Haasenritter J, Klein KM, Walker J, et al. Prescribing practice of pregabalin/gabapentin in pain therapy: an evaluation of German claim data. *BMJ Open* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 24];9(3):e021535. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30928920/>
113. Montastruc F, Loo SY, Renoux C. Trends in First Gabapentin and Pregabalin Prescriptions in Primary Care in the United Kingdom, 1993-2017. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018 Nov 27;320(20):2149–51.
114. Parada L. Perfiles de prescripción de Gabapentina y Pregabalina en pacientes de tres entidades promotoras de salud colombianas. 2016 – 2018 [Internet]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2020 [cited 2022 May 6]. Available from: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/20975>
115. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 6];1(1):CD007076. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.udea.lookproxy.com/30673120/>
116. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ, Moore M. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cited 2022 May 6];(3). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007076.pub2/full>

117. Freynhagen R, Baron R, Kawaguchi Y, Malik RA, Martire DL, Parsons B, et al. Pregabalin for neuropathic pain in primary care settings: recommendations for dosing and titration. <https://doi.org/10.1080/0032548120201857992> [Internet]. 2021 [cited 2022 May 6];133(1):1–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.2020.1857992>
118. Fernando Rodríguez R, Daza P, Fernando Rodríguez M. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. *Colomb Med*. 2006;37(3):242–6.
119. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Sabés-Figuera R, Fajó-Pascual M, Peñarrubia-María MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: A longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. *Br J Gen Pract*. 2017;67(662):e614–22.
120. Lanouette NM, Folsom DP, Sciolla A, Jeste D V. Psychotropic Medication Nonadherence Among United States Latinos: A Comprehensive Review of the Literature. *Psychiatr Serv* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2022 Jun 22];60(2):157. Available from: </pmc/articles/PMC3222920/>
121. Munro SA, Lewin SA, Smith HJ, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Jun 24];4(7):1230–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17676945/>
122. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI, Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Adherencia terapéutica: factores modificadores y estrategias de mejora. *Ars Pharm* [Internet]. 2018 Dec 20 [cited 2022 Jun 24];59(4):251–8. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942018000400251&lng=es&nrm=iso&tlng=es
123. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* [Internet]. 2001 Aug 1 [cited 2022 Jun 24];23(8):1296–310. Available from: <http://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149291801801090/fulltext>
124. Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD012299.

Anexos

Anexo 1. Diagnósticos no relacionados a dolor en prescripciones de pregabalina, acetaminofén/codeína y acetaminofén/hidrocodona; 2020-2021

E660-OBESIDAD DEBIDA A EXCESO DE CALORÍAS
E669-OBESIDAD, NO ESPECIFICADA
E780-HIPERCOLESTEROLEMIA PURA
E782-HIPERLIPIDEMIA MIXTA
E784-OTRA HIPERLIPIDEMIA
E785-HIPERLIPIDEMIA NO ESPECIFICADA
F009-DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, NO ESPECIFICADA (G30.9+)
F064-TRASTORNO DE ANSIEDAD, ORGÁNICO
F067-TRASTORNO COGNOSCITIVO LEVE
F313-TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR, EPISODIO DEPRESIVO PRESENTE LEVE O MODERADO
F317-TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR, ACTUALMENTE EN REMISIÓN
F320-EPISODIO DEPRESIVO LEVE
F321-EPISODIO DEPRESIVO MODERADO
F328-OTROS EPISODIOS DEPRESIVOS
F329-EPISODIO DEPRESIVO, NO ESPECIFICADO
F330-TRASTORNO DEPRESIVO RECURRENTE, EPISODIO LEVE PRESENTE
F331-TRASTORNO DEPRESIVO RECURRENTE, EPISODIO MODERADO PRESENTE
F334-TRASTORNO DEPRESIVO RECURRENTE ACTUALMENTE EN REMISIÓN
F338-OTROS TRASTORNOS DEPRESIVOS RECURRENTE
F339-TRASTORNO DEPRESIVO RECURRENTE, NO ESPECIFICADO
F400-AGORAFOBIA
F408-OTROS TRASTORNOS FÓBICOS DE ANSIEDAD
F409-TRASTORNO FÓBICO DE ANSIEDAD, NO ESPECIFICADO
F410-TRASTORNO DE PÁNICO [ANSIEDAD PAROXÍSTICA EPISÓDICA]
F411-TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA
F412-TRASTORNO MIXTO DE ANSIEDAD Y DEPRESIÓN
F413-OTROS TRASTORNOS DE ANSIEDAD MIXTOS
F418-OTROS TRASTORNOS DE ANSIEDAD ESPECIFICADOS
F419-TRASTORNO DE ANSIEDAD, NO ESPECIFICADO
F454-TRASTORNO DE DOLOR PERSISTENTE SOMATOMORFO
F510-INSOMNIO NO ORGÁNICO
G253-MIOCLONÍA
G258-OTROS TRASTORNOS EXTRAPIRAMIDALES Y DEL MOVIMIENTO
G259-TRASTORNO EXTRAPIRAMIDAL Y DEL MOVIMIENTO, NO ESPECIFICADO
G470-TRASTORNOS DEL INICIO Y DEL MANTENIMIENTO DEL SUEÑO [INSOMNIOS]
H104-CONJUNTIVITIS CRÓNICA
H401-GLAUCOMA PRIMARIO DE ÁNGULO ABIERTO
H409-GLAUCOMA, NO ESPECIFICADO
H813-OTROS VÉRTIGOS PERIFÉRICOS
H814-VÉRTIGO DE ORIGEN CENTRAL

H82X-SÍNDROMES VERTIGINOSOS EN ENFERMEDADES CLASIFICADAS EN OTRA PARTE
I10X-HIPERTENSIÓN ESENCIAL (PRIMARIA)
I209-ANGINA DE PECHO, NO ESPECIFICADA
I255-CARDIOMIOPATÍA ISQUÉMICA
I269-EMBOLIA PULMONAR SIN MENCIÓN DE CORAZÓN PULMONAR AGUDO
I480-FIBRILACIÓN AURICULAR PAROXÍSTICA
I482-FIBRILACION AURICULAR CRONICA
I499-ARRITMIA CARDÍACA, NO ESPECIFICADA
I500-INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA
I730-SÍNDROME DE RAYNAUD
I731-TROMBOANGEÍTIS OBLITERANTE [BUERGER]
I738-OTRAS ENFERMEDADES VASCULARES PERIFÉRICAS ESPECIFICADAS
I743-EMBOLIA Y TROMBOSIS DE ARTERIAS DE LOS MIEMBROS INFERIORES
I771-ESTRECHEZ ARTERIAL
I828-EMBOLIA Y TROMBOSIS DE OTRAS VENAS ESPECIFICADAS
I868-VÁRICES EN OTROS SITIOS ESPECIFICADOS
I872-INSUFICIENCIA VENOSA (CRÓNICA) (PERIFÉRICA)
J310-RINITIS CRÓNICA
J393-REACCIÓN DE HIPERSENSIBILIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS SUPERIORES, SITIO NO ESPECIFICADO
J448-OTRAS ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS CRÓNICAS ESPECIFICADAS
J449-ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, NO ESPECIFICADA
J450-ASMA PREDOMINANTEMENTE ALÉRGICA
J458-ASMA MIXTA
J459-ASMA, NO ESPECIFICADA
J869-PIOTÓRAX SIN FÍSTULA
K210-ENFERMEDAD DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO CON ESOFAGITIS
K297-GASTRITIS, NO ESPECIFICADA
L501-URTICARIA IDIOPÁTICA
R251-TEMBLOR NO ESPECIFICADO
Z716-CONSULTA PARA ASESORÍA POR ABUSO DE TABACO
Z921-HISTORIA PERSONAL DE USO (PRESENTE) DE ANTICOAGULANTES POR LARGO TIEMPO

Anexo 2. Depuración de la base de datos de los registros de dispensación