

Facultad de Ciencias de la Salud



**Utilización de medicamentos opioides en
la población de Navarra. Descripción de
la población que los utiliza y análisis del
grado de variabilidad entre prescriptores.**

Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Salud Pública

Autor: **Gerard Solís Díez**

Tutor: **Antonio Brugos Larumbe**

Codirectora: **Inés Aguinaga**

A Pamplona, el 18 de febrero del 2019

Summary

The use of opioid medications to treat chronic non-cancer pain is a clinical practice that generates controversy due to the adverse effects associated with these treatments. In 2017, after a continuous increase in opioid drugs, health authorities declared the national emergency at the epidemic opioid overdose deaths suffered by the country.

Despite the differences between the health systems of United States and Europe, like our country, the continuous increase of the dose per 1000 inhabitants per day (DHD) has been detected year after year, and this has been the case highlight the different therapeutic information bulletins of the autonomous communities.

The present study aims to describe the population that uses opioids for a set of sociodemographic and clinical comparative variables with the total population. For each of these variables, the probability of receiving opioids has been analyzed. The degree of variability of the prescription (in DHDs) of the CIAS (medical quota) was also analyzed by means of a classification system by k-means clusters, fixing the number of groups after a visual analysis, classifying them according to their membership in a high-risk group. Presents and analyzes my relationship with the prevalences of tumoral and osteoarticular pathologies.

The results obtained show a population of opioid users with more advanced age, mostly women, where tramadol (9,15) is the most prescribed drug (alone or in combination) during a short period. On the strong opioids group, fentanyl is the most used drug (1,61 DHD).

We have founded significant differences between prescription groups for total, minor and major opioids. In high prescription groups, these differences were not associated with tumoral or osteoarticular diseases prevalences.

Key words

Drug use evaluation, opioids, pharmacoepidemiology, non-oncological chronic pain, variability in prescription

Resumen

La utilización de medicamentos opioides para tratar el dolor crónico no oncológico es una práctica clínica que genera controversia debido a los efectos adversos asociados de estos tratamientos. En 2017, después de un aumento continuado de los medicamentos opioides en la población estadounidense se declaró la emergencia nacional por la epidemia de muertes asociadas a sobredosis de opioides que sufría el país.

A pesar de las diferencias entre los sistemas sanitarios estadounidense y los occidentales, como en nuestro país, se ha detectado un incremento continuado de las dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHD) año tras año, y así lo han puesto de relieve los diferentes boletines de información terapéutica de las comunidades autónomas.

El presente estudio pretende describir la población que utiliza opioides para un conjunto de variables sociodemográficas y clínicas comparándolo con la población total. Para cada una de estas variables se ha analizado la probabilidad (Odds ratio) de recibir opioides. También se ha analizado el grado de variabilidad de la prescripción (en DHDs) de los CIAS (cupo médico) mediante un sistema de clasificación por clústers de k-medias, fijando el número de grupos después de un análisis visual, clasificándolos según si pertenecían a un grupo de alta, media o baja prescripción y analizando si tenía relación con las prevalencias de patologías tumorales y osteoarticulares.

Los resultados obtenidos muestran una población usuaria de opioides con edad más avanzada, mayormente mujeres, donde el tramadol (9,15 DHD) es el más prescrito (solo o en combinación) durante un período corto. El fentanilo fue el más usado del grupo de opioides mayores (1,61 DHD)

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos de prescripción para opioides totales, menores y mayores. En los grupos de alta prescripción estas diferencias no se relacionaban con las prevalencias mencionadas.

Palabras clave

Estudio de utilización de medicamentos, opioides, Farmacoepidemiología, Dolor crónico no oncológico, variabilidad en la prescripción

Índice

1) Introducción	6
1.1) Definición del dolor	6
1.2) Fisiopatología del dolor	6
1.3) Clasificaciones del dolor	7
1.4) Epidemiología del dolor	9
1.5) Dolor crónico no oncológico	11
1.6) Dolor oncológico	12
1.7) Diagnóstico del dolor	13
1.8) Farmacología de los analgésicos	14
Opioides débiles	17
Opioides mayores.....	18
1.9) Abordaje farmacoterapéutico del dolor crónico.....	21
1.10) Abordaje farmacoterapéutico del dolor crónico oncológico	22
1.11) Breve historia de la epidemia de opioides	25
1.12) ¿Una posible epidemia en Europa?.....	30
2) Objetivos	34
3) Material y métodos estadísticos utilizados.....	35
3.1 Variables de estudio	35
3.2 Análisis estadístico	36
3.3) Aspectos éticos	37
4) Resultados	38
4.1) Resultados de las variables sociodemográficas	38
4.2) Resultados de las variables clínicas.....	39
4.3) Análisis del grado de variabilidad en la prescripción de opioides según CIAS.....	51
4.3.1) DHDs opioides totales	52
4.3.2) DHDs opioides menores.....	54
4.3.3) DHDs opiouides mayores	56
5) Discusión	60
5.1) Limitaciones del estudio	74
6) Conclusiones.....	75
7) Bibliografía	77

1) Introducción

1.1) Definición del dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define *dolor* como “una experiencia sensorial y emocional desagradable que se relaciona con un daño tisular real o potencial, o que se describe en términos de ese daño”(1). En ella se manifiesta su carácter ambivalente de la experiencia marcada por su naturaleza física y emocional.

El dolor puede clasificarse de múltiples formas en función de su fisiopatología, etiología, duración, localización, intensidad, según su curso y hasta según su respuesta a los fármacos analgésicos. Se describirá brevemente cada clasificación en el apartado 1.3

1.2) Fisiopatología del dolor

Según el curso fisiológico se puede clasificar el dolor en:

- **Dolor nociceptivo:** tiene lugar al activarse los receptores específicos del dolor (nociceptores) cuando aparece una lesión tisular. Estos nociceptores son sensibles a los estímulos nocivos tales como calor, frío, inflamación, destrucción de tejidos, muerte celular por falta de oxígeno, liberación de sustancias químicas endógenas y/o exógenas. A su vez, según los nociceptores activados se podrá clasificar el dolor nociceptivo en:
 - Dolor somático: causado por la activación de los nociceptores presentes en los tejidos superficiales (piel y mucosas) o en los profundos (músculos, tejido conectivo, articulaciones y huesos).
 - Dolor visceral: en este caso los nociceptores se localizan en las vísceras (órganos internos). Se debe principalmente a infecciones y tumores sólidos que provocan distensión, estiramiento, compresión de las vísceras.
- **Dolor neuropático:** su causa se debe a una disfunción adquirida o congénita de las neuronas del sistema nervioso central o periférico responsables de la

nocicepción. Además, puede aparecer cuando hay compresión de éstas o procesamiento disfuncional de las señales. En la tabla 1 se muestra las principales características del dolor neuropático.

Tabla 1. Características sensoriales que sugieren dolor neuropático(2)

disfunción	Definición
Alodinia	Dolor debido a estímulos que normalmente no provocan dolor. Por ejemplo, un ligero toque puede provocar dolor intenso.
Hiperalgnesia	Aumento de la respuesta dolorosa a un estímulo normalmente doloroso (táctil o térmico; ambos son raros). La hiperalgnesia al frío es más frecuente que al calor.
Hipoalgnesia	Disminución de la respuesta dolorosa a un estímulo normalmente doloroso (táctil o térmico; ambos son frecuentes).
Parestesia	Sensación anormal, como hormigueo, picor o adormecimiento, a un estímulo que normalmente no es desagradable. Puede ser espontánea o provocada
Disestesia	Sensación desagradable. Puede ser espontánea o provocada.
Hiperestesia	Aumento de la sensibilidad a la estimulación (táctil o térmica).
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad a la estimulación (táctil o térmica)
Fuente: Haanpaa M. Diagnosis and classification of neuropathic pain. Pain Clinical Update; XVIII, Issue. 2010;7	

- **Dolor mixto:** ambos dolores pueden coexistir en las formas descritas anteriormente. Un ejemplo son las quemaduras que afectan piel y terminaciones nerviosas o el cáncer que puede causar compresión e infiltración en los conductos nerviosos dañándolos.

1.3) Clasificaciones del dolor

Según la duración, clasificamos en crónico o agudo. Aunque tiene algo de arbitrarias estas definiciones y no sirven para definir la estrategia terapéutica. En esta clasificación, los factores fisiopatológicos pueden ser independientes de la duración.

Dolor agudo: de inicio repentino, se siente después de la lesión y con intensidad. Suele ser de corta duración. Aparece como consecuencia de una lesión tisular que estimula los nociceptores y suele desaparecer con la curación de la lesión

Dolor crónico: de frecuencia continua y recurrente, persiste una vez superada la curación. Puede aparecer como un dolor agudo y persistir mucho tiempo o reaparecer debido a la persistencia de los estímulos nocivos o a la exacerbación repetida de una lesión. También puede aparecer y persistir en ausencia de una enfermedad o una fisiopatología identificables(3). Puede afectar negativamente todos los aspectos de la vida y para abordarlo es necesaria una perspectiva integral.

Hay otras clasificaciones según su duración, menos habituales, tales como:

Dolor recurrente: aparece intermitentemente durante un largo periodo. Cuando lo hace presenta intensidad, impredecibilidad y frecuencia variable.

Dolor incidente: aquel que tiene una causa plenamente identificable y puede ser debido a actos cotidianos y/o médicos.

Dolor de fin de dosis: definido como aquel que aparece cuando la concentración en el lugar de acción del fármaco decae a niveles subterapéuticos.

La clasificación etiológica actualmente tiene poca aplicabilidad y se clasificaría como dolor maligno o no maligno.

En la clasificación según respuesta a los fármacos, podríamos dividirlo en:

Responde bien a los opiáceos: dolores viscerales y somáticos.

Parcialmente sensible a los opiáceos: dolor óseo (además son útiles los AINE) y el dolor por compresión de nervios periféricos (es conveniente asociar un esteroide).

Escasamente sensible a opiáceos: dolor por espasmo de la musculatura estriada y el dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos (responde a antidepresivos o anticonvulsivantes)(4).

También se clasifica según la intensidad en los siguientes grados:

- **Leve:** Puede realizar actividades habituales.
- **Moderado:** Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.
- **Severo:** Interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores.

1.4) Epidemiología del dolor

Es difícil encontrar datos epidemiológicos agrupados del dolor, puesto que se tiende a clasificar y subclasificar en categorías y según las dolencias. Para ello se recurre al Clasificación Internacional de Enfermedades 11 (CIE-11), donde se clasifica y describe con detalle este campo que en colaboración con la IASP, a través de un grupo de trabajo han desarrollado una nueva definición pragmática del dolor crónico. Este grupo tiene por objetivo sentar las bases crear un sistema de clasificación que sea aplicable en atención primaria y en entornos clínicos para el manejo especializado del dolor(5).

En la Tabla 2 se muestra la clasificación de consenso de estos organismos y en el Anexo I, se unen las definiciones extraídas del artículo para cada bloque.

Tabla 2. Clasificación del dolor crónico

- 1. Dolor primario crónico
 - 1.1. Dolor primario crónico generalizado (incluido el síndrome de fibromialgia)
 - 1.2. Dolor primario crónico localizado (que incluye dolor de espalda inespecífico, dolor pélvico crónico)
 - 1.3. Otro dolor primario crónico
 - 1.4. Dolor primario crónico no especificado
- 2. Dolor por cáncer crónico
 - 2.1. Dolor crónico debido a cáncer y metástasis
 - 2.2. Dolor inducido por quimioterapia crónica (progenitor primario: dolor neuropático crónico)
 - 2.3. Dolor crónico debido a una cirugía de cáncer (padre primario: dolor posquirúrgico y postraumático crónico)
 - 2.4. Dolor crónico debido a la radioterapia
 - 2.5. Otro dolor crónico relacionado con el cáncer
 - 2.6. Dolor crónico por cáncer no especificado
- 3. Dolor posquirúrgico y postraumático crónico
 - 3.1. Dolor posquirúrgico crónico
 - 3.2. Dolor postraumático crónico
 - 3.3. Otro dolor crónico postquirúrgico y postraumático
 - 3.4. Dolor posquirúrgico y postraumático crónico no especificado
- 4. Dolor neuropático crónico
 - 4.1. Dolor neuropático periférico
 - 4.2. Dolor neuropático central
 - 4.3. Otro dolor neuropático
 - 4.4. Dolor neuropático no especificado
- 5. Dolor de cabeza crónico y dolor orofacial
 - 5.1. Dolores de cabeza primarios crónicos
 - 5.2. Dolores de cabeza secundarios crónicos
 - 5.3. Dolores crónicos orofaciales
 - 5.4. Dolor de cabeza y dolor orofacial no especificado de otra manera
- 6. Dolor visceral crónico
 - 6.1. Dolor visceral crónico por inflamación persistente
 - 6.2. Dolor visceral crónico por mecanismos vasculares
 - 6.3. Dolor visceral crónico por obstrucción / distensión
 - 6.4. Dolor visceral crónico por tracción / compresión
 - 6.5. Dolor visceral crónico por mecanismos combinados
 - 6.6. Dolor visceral crónico referido desde otros lugares
 - 6.7. Dolor visceral crónico por cáncer (progenitor primario: dolor crónico por cáncer)
 - 6.8. Dolor visceral crónico funcional o inexplicable (progenitor primario: dolor primario crónico)
 - 6.9. Otro dolor visceral crónico
 - 6.10. Dolor visceral crónico no especificado
- 7. Dolor musculoesquelético crónico
 - 7.1. Dolor musculoesquelético crónico por inflamación persistente
 - 7.2. Dolor musculoesquelético crónico por cambios osteoarticulares estructurales
 - 7.3. Dolor musculoesquelético crónico debido a enfermedad del sistema nervioso (Todo dolor neuropático se clasificará en 4. Dolor neuropático crónico. Aquí se enumerarán otros dolores musculoesqueléticos crónicos que se originan en enfermedades del sistema nervioso, por ejemplo, dolor espástico).
 - 7.4. Dolor musculoesquelético inespecífico crónico (progenitor primario: dolor primario crónico)
 - 7.5. Otros síndromes de dolor musculoesquelético crónico
 - 7.6. Dolor musculoesquelético crónico no especificado

La Encuesta Europea de Salud en España (EESSE) de 2014 preguntaba a los entrevistados por su percepción del dolor, donde se obtuvieron los siguientes resultados de una escala que iba de “ninguno” a “extremo” (6 categorías):

El 55,88% de la población mayor de 15 años declaraba no haber sufrido ningún dolor en las últimas 4 semanas. El 8,12% de la población mayor de 65 años sufría dolor severo o extremo, 5,15% de los hombres y 10,96% de las mujeres. Otro 14,39% sufre dolor moderado y el 21,60% leve o muy leve. En población de 85 y más años, la proporción de personas que sufre algún grado de dolor es del 73,06% (78,69% mujeres y 62,68% hombres). En todas las edades es más frecuente la presentación de dolor severo o extremo en mujeres, más del doble que en hombres en algunos grupos de edad(6).

Aunque la encuesta no preguntaba por el tipo de dolor, da una idea general del padecimiento de los síntomas por parte de la población general, pudiendo tener una visión panorámica.

Si se presta especial atención a las tasas de prevalencia del dolor crónico, tanto oncológico como no oncológico, se encuentran los siguientes datos epidemiológicos: La OMS considera que alrededor de un 20% de la población ha padecido dolor crónico con independencia de la intensidad (7). Un estudio realizado en 2006 halló unas tasas de prevalencia del dolor crónico del 19% (12-30%) con intensidad moderada, donde una mayoría de los entrevistados no había recibido tratamiento especializado en dolor y el 40% tenía un manejo inadecuado de su dolor(7). Los datos encontrados al subdividir la clasificación en oncológico y no oncológicos fueron los siguientes:

1.5) Dolor crónico no oncológico

El dolor crónico no oncológico (DCNO) se define “cómo aquel dolor que dura de 3 a 6 meses o que persiste más allá del tiempo esperado para la cicatrización de los tejidos o la resolución de la enfermedad subyacente”(8). La clasificación propuesta por la CIE-11 proponía incluir los siguientes diagnósticos en esta categoría **osteoartritis postraumática de lesiones articulares y dolor crónico de una lesión aguda de espalda y latigazo cervical, así como síndromes de dolor crónico de lesiones por quemaduras**. Además diferencia con claridad el dolor postraumático crónico del dolor posquirúrgico

siendo el primero aquel dolor que se desarrolla después de una lesión traumática en el tejido (incluidas las quemaduras) y persiste más allá de los tres meses posteriores al trauma inicial(9).

En la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE) en 2011/2012 los datos referidos al período, correspondientes a 26.502 entrevistas, mostraron que uno de cada seis adultos (mayores de 15 años) padecía alguno de los trastornos crónicos más frecuentes: un 18,6 % refería dolor de espalda lumbar, artrosis, otro 18,3 % artritis o reumatismo y un 15,9 % dolor cervical crónico(10). En España, la frecuencia de dolor crónico en población adulta es muy elevada: una revisión sugiere que un 15-25 % de los adultos sufren dolor crónico en un momento dado, una cifra que aumenta al 50 % en los mayores de 65 años(11).

1.6) Dolor oncológico

En una revisión que abarcaba literatura de los últimos 40 años se fijó en los índices de control del dolor o *Pain Management Index* (PMI) para evaluar el dolor referido por el sujeto y la potencia e intensidad de la terapia analgésica prescrita. El meta-análisis consideró 26 estudios donde el 43% de los pacientes con cáncer tenía una puntuación PMI negativa, alrededor de uno de cada dos pacientes no recibía el tratamiento adecuado. Aunque se detectó una tendencia temporal que sugería una mejoría en los últimos años en el tratamiento del dolor(12). Otra revisión más actual encontró resultados parecidos. Las tasas de prevalencia del dolor fueron del 39,3% después del tratamiento curativo; 55,0% durante el tratamiento contra el cáncer; 66,4% en enfermedad avanzada, metastásica o terminal y 50,7% en todas las etapas de cáncer. Los 52 estudios que informaron sobre la gravedad del dolor dieron como resultado una prevalencia del 38,0% de dolor moderado a intenso. Con respecto a los tipos de cáncer, se demostraron tasas de prevalencia del dolor más bajas en el cáncer de próstata en comparación con el cáncer de cabeza y cuello, pulmón y mama(13).

1.7) Diagnóstico del dolor

El abordaje terapéutico del dolor es complejo porque responde a características físicas y emocionales del paciente, por lo tanto, de la valoración realizada se iniciará un tratamiento empírico que constará de dos fases. La primera, con intención de modular la analgesia inicial y la segunda que constará en la estabilización de la pauta posológica adecuada.

Diagnóstico del dolor crónico

Para el diagnóstico, las Guías de Práctica Clínica (GPC) recomiendan tener un historial documentado, examen físico y una evaluación para los pacientes que presenten dolor crónico, y que estas evaluaciones respalden la estrategia de tratamiento elegida. A continuación, se sugieren los puntos más importantes de la guía para realizar un diagnóstico detallado y completo

- La historia del dolor debe incluir un historial médico general con énfasis en la cronología y la sintomatología de las quejas presentadas. Un historial de enfermedad actual debe incluir información sobre el inicio, la calidad, la intensidad, la distribución, la duración, el curso y los componentes sensoriales y afectivos del dolor, además de detalles sobre los factores exacerbadores y aliviantes. Se deben tener en cuenta los síntomas adicionales (cambios motores, sensoriales y autonómicos).
- La información sobre las pruebas de diagnóstico previas, los resultados de terapias anteriores y las terapias actuales deben ser revisadas por el médico(14).
- Además, del historial de enfermedad actual, la historia debería incluir una revisión de los registros disponibles, historial médico, historial quirúrgico, historial social, incluido el uso o abuso de sustancias, familia historial, historial de alergias, medicamentos actuales, incluido el uso o mal uso, y (8) una revisión de los sistemas.
- Las causas y los efectos del dolor (empeoramiento físico, cambio en el estado ocupacional y disfunción psicosocial) y los impactos de tratamientos previos deben evaluarse y documentarse(14).

- El examen físico debería incluir una evaluación neurológica y musculoesquelética dirigida apropiadamente, con atención a otros sistemas como se indica.
- La evaluación psicosocial debe incluir información sobre la presencia de síntomas psicológicos, trastornos psiquiátricos, rasgos o estados de personalidad y mecanismos de afrontamiento.
- Se debe hacer una evaluación del impacto del dolor crónico en la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria.
- Se debe realizar una evaluación de la influencia del dolor y el tratamiento sobre el estado de ánimo, la capacidad para dormir, el comportamiento adictivo o aberrante y las relaciones interpersonales.
- Se debe tener en cuenta la evidencia de problemas familiares, vocacionales o legales y la participación de las agencias de rehabilitación.
- Las expectativas del paciente, las personas significativas, el empleador, el abogado y otras agencias también se pueden considerar(14).

1.8) Farmacología de los analgésicos

La terapia analgésica ha sido ampliamente utilizada para el alivio y control del dolor. La OMS en 1987 propuso la escalera analgésica (Figura 1) por el cual establecía tres peldaños para trazar la estrategia terapéutica frente al dolor, que debía ser secuencial al establecer y modificar las pautas de tratamiento. En la base de esta escalera se proponían los fármacos coadyuvantes en la terapia analgésica (aumentan o modifican la acción del medicamento principal). Algunos autores han propuesto un cuarto y hasta un quinto peldaño basado en opciones intervencionistas de tratamiento reservadas para cuando no se responde bien a tratamiento establecido. Estas intervenciones serían prescritas y supervisadas por las unidades del dolor(15).

Los peldaños de interés para el trabajo serían los que hacen referencia al segundo y tercero. En esto encontramos los opioides débiles y fuertes, respectivamente.

Escala analgésica de la O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos	Opioides débiles ± Coanalgésicos	Opioides potentes ± Coanalgésicos ± Escalón I	Métodos Invasivos ± Coanalgésicos
-----	-----	-----	
Paracetamol AINE Metamizol	- Codeína Tramadol	-- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina	

Figura 1. Escalera Analgésica de la OMS

Los medicamentos opioides pueden clasificarse según su estructura química, su síntesis, la intensidad de su acción analgésica, su afinidad a receptores opioides entre otras.

Estructura general de los opioides y clasificación

«Opioide» es el término empleado para definir cualquier sustancia endógena (encefalinas, dinorfinas y endorfinas), semisintética (heroína, oxycodona, hidrocodona, buprenorfina) o sintética (metadona, fentanilo, tramadol) que produce efectos similares a la morfina y que se bloquea por un antagonista. El término «opiáceos», más antiguo, hace referencia a las sustancias morfínicas sintéticas que poseen una estructura no peptídica. El opio contiene numerosos alcaloides naturales como la morfina, la codeína, la tebaína, la noscapina y la papaverina.

La estructura de la morfina se determinó en 1902. Es un derivado fenantreno que posee dos anillos «planos» y dos anillos alifáticos que le otorgan una estructura en T. Algunas sustituciones sobre grupos hidroxilos o nitrogenados permiten constituir nuevas moléculas análogas a la morfina.

La definición de los receptores opioides fue farmacológica hasta 1992, gracias al uso de ligandos de alta afinidad. Los receptores opioides forman parte de la familia de los receptores acoplados a una proteína G. Todos ellos poseen una parte C-terminal intracelular y una N-terminal extracelular con siete dominios transmembrana. La familia de los receptores opioides incluye cuatro miembros: μ (también llamado mu, MOP, MOR u OP3), δ (también llamado delta, DOP, DOR u OP1), κ (también llamado kappa, KOP, KOR u OP2) y un cuarto receptor, el receptor de tipo opioide 1 (ORL1) (también llamado NOP, N/OFQ u OP1)(16). Los receptores se activan por ligandos péptidos endógenos. Los cuatro tipos de receptores están vastamente distribuidos en el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), pero también en células endocrinas e inmunitarias, por lo que les confiere diversas funciones en la fisiología.

Bioquímica de los opioides

Los opioides se definen por una afinidad y una eficacia. La afinidad de una sustancia para un receptor caracteriza la facilidad con la que esta sustancia se fija en su lugar de recepción específico(17). La afinidad de los opioides en relación con el receptor μ determina su semivida de disociación. La eficacia representa la propiedad que permite al ligando, una vez unido al receptor, producir una respuesta. Esta eficacia seguramente varíe en función de las condiciones de interacción y las consecuencias de esta interacción ligando-receptor. La actividad intrínseca que permite clasificar los ligandos en agonistas puros, parciales, antagonistas neutros o agonistas inversos hace referencia al efecto máximo (E_{max}) de un ligando dado en un sistema dado.

La acción analgésica producida sobre el sistema nervioso central por los opioides es intensa, constante y dependiente de la dosis. Existe para los dolores por exceso de nocicepción, pero también para los dolores neuropáticos. La acción es independiente de la existencia de una inflamación y se traduce por un aumento del umbral nociceptivo independientemente del estímulo empleado.

Los opioides representan una familia capital en el tratamiento del dolor agudo y crónico, la anestesia y la reanimación. Están disponibles gran diversidad de GPC que definen las modalidades de utilización en el dolor agudo postoperatorio, en traumatología y en

urgencias, cuidados paliativos, dolor crónico oncológico, dolor crónico no oncológico y anestesia-reanimación, tanto en población pediátrica hasta geriátrica.

Según su efecto analgésico se puede clasificar en fuertes o débiles, otra clasificación es según la afinidad con el receptor y su tipo de interacción; entonces se podrían clasificar según si son agonistas puros, agonistas parciales, antagonistas puros o mixtos.

En la presentación se clasificarán según su potencia, ya que en los resultados así se han clasificado. Hay que destacar que también pueden realizarse múltiples clasificaciones en función de sus características.

Opioides débiles

Se utilizan en el tratamiento sintomático del dolor leve-moderado que no se controla con analgésicos no opiáceos. Constituyen el segundo peldaño en la escalera analgésica de la OMS y en este grupo se encuentran el tramadol y la codeína.

No presentan techo analgésico, término definido como aquella dosis donde el incremento de esta sólo produce efectos secundarios sin que se produzca un aumento de la eficacia. Las dosis altas vendrán limitadas por la aparición de efectos adversos. No se recomienda el uso concomitante de opioides débiles ni la combinación con opioides mayores.

- **Codeína**

La actividad analgésica por su transformación en morfina a nivel hepático. Presenta una menor eficacia analgésica que la morfina y por lo tanto su efecto depresor del SNC es menor. Este efecto se debe a que se une con menor afinidad al receptor μ .

De utilidad en el dolor leve a moderado se usa en asociación a paracetamol, ibuprofeno o ácido acetilsalicílico.

Su perfil farmacocinético responde bien a la absorción vía oral, con una biodisponibilidad alta y alcanza en una hora la C_{max} . Se metaboliza principalmente por vía hepática, donde tiene lugar la transformación a morfina. Su excreción es renal. La dosis usual es de 15 a 60 mg cada 4-6 horas.

- Tramadol

Presenta cierta similitud con la codeína, comparte su débil afinidad a los receptores opioides. Se absorbe bien por vía oral y con una biodisponibilidad buena (68%). Se distribuye con rapidez y es capaz de traspasar la barrera placentaria. Se metaboliza por vía hepática y uno de sus metabolitos también tiene actividad. Se presenta en dosis de 37,5 a 100 mg y se encuentran presentaciones en asociación con paracetamol.

- Tapentadol

Tiene propiedades agonistas del receptor opioide μ y propiedades adicionales de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Existe una formulación de liberación prolongada autorizada en el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos. Se dosifica cada 12h 500mg. Cabe destacar que no hay ensayos que lo comparen con otros opioides y sus efectos adversos se asemejan a los de otros opioides.

Opioides mayores

La morfina y la mayoría de agonista, agonistas-antagonistas mixtos y agonistas parciales reciben esta consideración. Radica en su capacidad de suprimir dolores agudos de gran intensidad, postoperatorio, parto, traumatismos, cólicos renales, dolores crónicos intensos, infartos de miocardio, ...

La vía de administración, la forma, la dosis y el ritmo de dosificación variaran según si se debe tratar una situación crónica o aguda y en función del estado del paciente, la tolerancia desarrollada, ... estas variables condicionaran el esquema terapéutico siempre con el objetivo de evitar el dolor innecesario.

Cabe destacar que el analgésico opiáceo más versátil, utilizado es la morfina.

- **Morfina**

Es el fármaco prototipo del grupo terapéutico. Activa con gran afinidad y potencia los receptores μ . Si bien aquí se describe su uso principal, como analgésico, cabe mencionar su amplia utilización en otros fines terapéuticos. Su actividad analgésica es dosis-dependiente. Se usa para el alivio y supresión del dolor de gran intensidad, agudo y crónico, sin importar su localización. El efecto se produce por la acción sobre los receptores a opioides del SNC tanto en la vía aferente como en la eferente. Este efecto

suprime o reduce la sensibilidad al dolor. También actúa a nivel límbico y cortical atenuando la nocicepción. Este conjunto de acciones ejercidas a todos los niveles de las vías responsables de la percepción del dolor condiciona, sin duda, un efecto multiplicador y potenciador, y es la razón de que el efecto analgésico sea tan intenso y tan completo.

Tiene capacidad para provocar un efecto deprimente de la respiración dosis-dependiente actuando en el centro neuronal de la respiración. Entre otros efectos puede producir miosis, náuseas, vómitos, hipertonia muscular, principalmente por la activación de receptores a nivel de SNC y ganglios basales que controlan estas actividades. Además, produce efectos cardiovasculares ya que intervienen factores neurógenos, cardíacos y vasculares. A nivel digestivo eleva el tono de la pared intestinal y esfínteres, produciendo cambios en la motilidad gastrointestinal que se traducen en estreñimiento, retraso del vaciado gástrico, ...

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez; se manifiesta por el acortamiento en la duración de la acción o por una disminución en la intensidad de la respuesta, lo que obliga a aumentar la dosis. La velocidad con que se desarrolla no es homogénea, sino que varía según el efecto que se considere; en general, se desarrolla más fácilmente a analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión y, en mucho menor grado, a la miosis y a la acción gastrointestinal. La rapidez con que aparece la tolerancia es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide. La naturaleza de esta tolerancia es farmacodinámica y los mecanismos dependen del tipo de receptor opioide activado. No parece depender de la regulación a la baja de los receptores opioides, sino que más bien parece tratarse de un mecanismo de desensibilización o, más propiamente, de desacoplamiento entre el receptor y los elementos que participan en las ulteriores vías de señalización. Es decir, puede haber tolerancia sin que disminuya el número de receptores.

Cuando una persona recibe de forma crónica morfina u otro opioide por vía sistémica, la suspensión brusca del opioide o la administración de un antagonista desencadena un síndrome de abstinencia, con intensa sintomatología central y vegetativa mayoritariamente simpática, que demuestra la existencia de un estado de dependencia física. No se deben confundir los signos de dependencia física con el desarrollo de la

conducta adictiva, complejo fenómeno que implica la instauración de una conducta compulsiva que induce a mantener la búsqueda y la administración del opiáceo

- **Fentanilo**

Se relacionan con la petidina y son de 50 a 150 veces más potentes que la morfina, pero a diferencia de esta es muy liposoluble, condicionando su cinética y utilización. Por ejemplo, presenta un perfil cardiotóxico muy bajo.

Se presenta para diversas vías de administración, siendo de interés para el trabajo la vía transdérmica, de indicación para el dolor crónico y agudo. Su absorción es buena, aunque lenta. La biodisponibilidad es elevada (90%) i las concentraciones en plasma se estabilizan a las 14h, lo que permite cambiar el parche transdérmico cada 2-3 días. La dosis puede variar de 25-100 mcg/h.

- **Oxicodona**

Es un derivado semisintético de la tebaína que se emplea por vía oral y existen formas de liberación normal y prolongada. Su eficacia es similar a la de la morfina oral o el fentanilo transdérmico. Está sometida a un menor metabolismo de primer paso, alcanzando una biodisponibilidad del 87%.

La liberación de oxicodona de los comprimidos de liberación controlada es bifásica, con una liberación inicial rápida, seguida de una liberación retardada que determina las 12 h de duración de su acción. La concentración máxima en plasma se alcanza en 1,5 h (liberación normal) y a las 3 h (retardada). La $t_{1/2}$ de eliminación de oxicodona de liberación controlada es 4,5 h, lo que conduce a alcanzar un estado estacionario en aproximadamente 1 día. La oxicodona también se metaboliza a nivel hepático

Está indicada para el dolor crónico. En el dolor crónico no-maligno e intermitente debe usarse de forma breve para evitar fenómenos de dependencia.

- **Hidromorfona**

Es un derivado sintético de la morfina, de 6 a 8 veces más potente que esta misma. Se presenta en formas de liberación inmediata y prolongada (de 12 a 24h). Sus propiedades son similares a las de la morfina. Puede usarse en dolor crónico y agudo.

- **Buprenorfina**

Es un agonista parcial y es de 25 a 30 veces más potente que la morfina. Sus acciones son predominante de carácter μ , aunque también muestra afinidad por el receptor κ . La analgesia es muy duradera (5-8 h), por esto mismo:

a) si se produce dependencia, el cuadro de abstinencia tarda en aparecer y es de intensidad moderada, y

b) en caso de intoxicación aguda, la naloxona antagoniza con dificultad sus efectos, por lo que es preciso extremar las técnicas de reanimación.

Provoca menor grado de estreñimiento y no produce efectos cardiovasculares. Produce farmacodependencia, si bien de forma más lenta que otros opioides. Por vía oral, la biodisponibilidad es muy baja (16%), pero por vía sublingual aumenta al 56% (entre el 16 y el 94%), siendo una de las vías habituales de administración; sin embargo, el incremento de los niveles plasmáticos es algo lento, con un t máx de 3 h (entre 1,5 y 4 h).

Se administra habitualmente por vía sublingual (0,4 mg cada 8 h) La formulación transdérmica libera la buprenorfina a razón de 35, 52,5 y 70 m g/h. Las dosis diarias liberadas son de 0,8, 1,2 y 1,6 mg de buprenorfina respectivamente. Se alcanzan niveles terapéuticos en unas 24 h y niveles máximos en unas 50 h que se mantienen estables sustituyendo el parche cada 3 días.

- **Naloxona**

Es un derivado morfinónico que se comporta como antagonista puro de los receptores opioides. Antagoniza la acción de los fármacos opiáceos y péptido opioides endógenos. Se absorben bien pero padece un metabolismo alto por lo que disminuye su biodisponibilidad. Gozan de una alta semivida. Su metabolismo también es hepático y algunos metabolitos tienen cierta actividad.

1.9) Abordaje farmacoterapéutico del dolor crónico

Una vez realizada la evaluación exhaustiva se podrá realizar una prescripción. El tratamiento de dolor crónico es multimodal y no debería incluir exclusivamente medidas

farmacológicas, también debería considerar medidas tales como estilos de vida o terapias que sean coadyuvantes del tratamiento farmacológico.

En el paciente con dolor crónico no oncológico, son múltiples las GPC editadas que recomiendan sobre el manejo farmacológico del paciente con DCNO. Las principales conclusiones de estas guías tratan resaltar la falta de evidencia del uso de opioides mayores en estas patologías pasados los seis meses de tratamiento, y por el contrario, enfatizan en el riesgo que puede suponer.

También, son cada vez más GPC que recomiendan psicoterapias e intervenciones psicoeducativas para el control y alivio del dolor, así como medidas de intervención física y rehabilitadoras.

Se emiten recomendaciones como dejar en última línea los analgésicos opioides y sólo cuando el manejo del dolor no sea posible y este cause repercusiones en la capacidad funcional, la calidad de vida y se plantee como una resolución a corto plazo del dolor moderado-severo.

Las GPC insisten en empezar con los opioides del segundo escalón de la escalera analgésica propuesta por la OMS conocidos como opioides débiles para el control y alivio del dolor(18).

Además, se añaden recomendaciones sobre cómo debe realizarse la terapia con analgésicos opioides, introduciendo términos como titulación de opioides, rotación y otras estrategias.

Los principales motivos para emitir estas prudentes recomendaciones en el uso de opioides se deben principalmente a que el balance beneficio-riesgo no es controvertido. Aunque no se establecen límites sobre la duración del tratamiento, donde no se encuentran beneficios más allá de los 6 meses – 1 año, en función del opioide(18).

1.10) Abordaje farmacoterapéutico del dolor crónico oncológico

De los muchos métodos disponibles para controlar el dolor en el cáncer, la terapia con medicamentos es la piedra angular, ya que implica un riesgo relativamente bajo, generalmente es económico y, por lo general, funciona rápidamente. Un principio

esencial en el uso de medicamentos para controlar el dolor debido al cáncer es adaptar el régimen al paciente individual.

Tres clases principales de medicamentos se usan solos o, más comúnmente, en combinación para controlar el dolor: analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y paracetamol; agentes analgésicos opioides; y agentes analgésicos adyuvantes.

Al elegir medicamentos para controlar el dolor o los síntomas relacionados, primero se deben utilizar las vías de administración más simples de dosificación y menos invasivas. En el caso de los analgésicos opioides, la dosis debe aumentarse si el alivio del dolor es insuficiente hasta que se logre el alivio o se produzcan efectos secundarios inaceptables. En el caso de los AINE y los analgésicos adyuvantes, que tienen límites a su eficacia, si se alcanza el límite superior de la dosis recomendada y no se ha logrado aliviar el dolor, entonces ese medicamento en particular debe suspenderse y otras drogas en la misma clase deben ser probadas.

El primer paso es el uso de aspirina, acetaminofeno u otro AINE para el dolor leve a moderado. Los fármacos adyuvantes pueden usarse en cualquier etapa del tratamiento para mejorar la eficacia de la analgesia, para tratar los síntomas simultáneos que exacerban el dolor o para proporcionar actividad analgésica independiente para tipos específicos de dolor.

Cuando el dolor persiste o aumenta, se debe agregar un opioide como codeína o hidrocodona al AINE y los medicamentos adyuvantes (este es el segundo paso de la escalera analgésica de la OMS). En esta etapa, los opiáceos a menudo se administran en combinaciones de dosis fija con paracetamol o aspirina, porque esta combinación proporciona analgesia aditiva. Cuando se necesitan dosis más altas de opiáceos, las combinaciones de dosis fijas de analgésicos opioides y no opiáceos pueden ser menos adecuadas debido al riesgo de exceder las dosis máximas recomendadas del AINE. Los pacientes que tienen dolor moderado a intenso cuando los consulta por primera vez los médicos deben comenzar en el segundo o tercer escalón de la escalera.

El tratamiento del dolor persistente o moderado a severo debe basarse en el aumento de la potencia o la dosis de los agentes opioides. Este es el tercer paso de la escalera analgésica. En esta etapa, los medicamentos como la codeína o la hidrocodona se

reemplazan por opiáceos más potentes, generalmente morfina, hidromorfona, metadona o fentanilo. Los medicamentos para el dolor persistente relacionado con el cáncer deben administrarse las 24 horas, con dosis adicionales "si precisa". En un paciente con dolor continuo, un régimen basado únicamente en dosis "si precisa" hace probable que el dolor se repita varias veces al día.

La morfina es el agente opioide usado más comúnmente para el dolor moderado a severo debido a su disponibilidad en una amplia variedad de dosis y formas, su farmacocinética y farmacodinamia bien caracterizadas, y su costo relativamente bajo. Para uso en el cumplimiento de necesidades analgésicas relativamente constantes, las tabletas de liberación controlada de morfina están disponibles comercialmente, al igual que los parches transdérmicos de fentanilo. En general, se debe evitar opioides de corta duración para tratar pacientes con cáncer

La tolerancia y la dependencia física son consecuencias comunes y predecibles de la administración a largo plazo de los agentes opioides. Estos términos a menudo se confunden con dependencia psicológica ("adicción"), que se manifiesta como abuso de drogas. El desconocimiento del potencial de adicción cuando se usan los opiáceos conduce a prácticas ineficaces para solicitar, prescribir, administrar y administrar opiáceos para el dolor en pacientes con cáncer y contribuye al problema del tratamiento insuficiente.

La tolerancia a los opiáceos se define como la necesidad de aumentar las dosis con el tiempo para mantener el alivio del dolor. Para la mayoría de los pacientes con cáncer, la primera indicación de tolerancia es una disminución en la duración de la analgesia después de una dosis dada. El aumento de los requerimientos de dosis a menudo anuncia la progresión o la recurrencia de la enfermedad; por razones poco conocidas, los pacientes con enfermedad estable generalmente no requieren dosis crecientes rápidamente y, de hecho, pueden mantenerse con una dosis estable de un agente opioide durante semanas o meses.

Las dosis de opioides deben ajustarse para lograr el alivio del dolor con un nivel aceptable de efectos adversos para cada paciente. No existe un límite máximo o la dosis máxima recomendada para los agonistas opiáceos completos: en algunos pacientes con

dolor intenso pueden ser necesarias dosis muy grandes de morfina (de varios cientos de miligramos cada cuatro horas). Se puede lograr un alivio eficaz del dolor anticipando el dolor, como el que ocurre con el aumento de la actividad, y excluyéndolo a través de una dosis preventiva de "avance".

Por lo general, es aconsejable probar, secuencialmente, más de un opioide antes de cambiar el método de administración o intentar anestesia, neurocirugía o algún otro enfoque invasivo para aliviar el dolor persistente. Por ejemplo, el dolor en pacientes que tienen sedación limitante de la dosis, náuseas o enturbiamiento mental mientras toman morfina oral a menudo se puede tratar eficazmente con hidromorfona o fentanilo en una dosis que tenga un efecto analgésico equivalente (una dosis equianalgésica).

La administración oral es el método preferido porque es el más conveniente para los pacientes y el más rentable. Cuando los pacientes no pueden tomar medicamentos por vía oral, se deben probar otros métodos no invasivos, como la administración rectal o transdérmica. Las rutas parenterales deben usarse solo cuando los métodos más simples, menos exigentes y menos costosos son inapropiados o ineficaces. En tales casos de dolor refractario, permitir que los pacientes controlen la cantidad de analgesia que reciben puede ser útil. La analgesia controlada por el paciente con mayor frecuencia implica el uso de una bomba programable para administrar el medicamento por vía intravenosa, subcutánea o (con menos frecuencia) por vía epidural.

1.11) Breve historia de la epidemia de opioides

El término epidemia a opioides hace referencia al aumento de la mortalidad registrado en Estados Unidos relacionadas directa o indirectamente con los opiáceos. Su máximo impacto tuvo lugar en octubre del 2017 cuando la Administración de Trump declaró la epidemia a opioides como emergencia de salud pública. Este hecho no ha sido algo puntual que haya registrado un pico de mortalidad, el problema se desarrolla en la década de los 90 y tiene su máximo impacto al inicio del milenio y hasta ahora. A pesar de haberse desarrollado medidas de contención para evitar la epidemia y haberse reducido las prescripciones de opiáceos, las muertes por sobredosis de opioides

continúan aumentando a tasas alarmantes: 64.000 personas murieron por sobredosis de drogas en 2016; más de 42.000 de esas fueron muertes por opioides(19). En la figura 2 se puede observar el incremento de muertes por sobredosis durante el período 1999 hasta 2016.

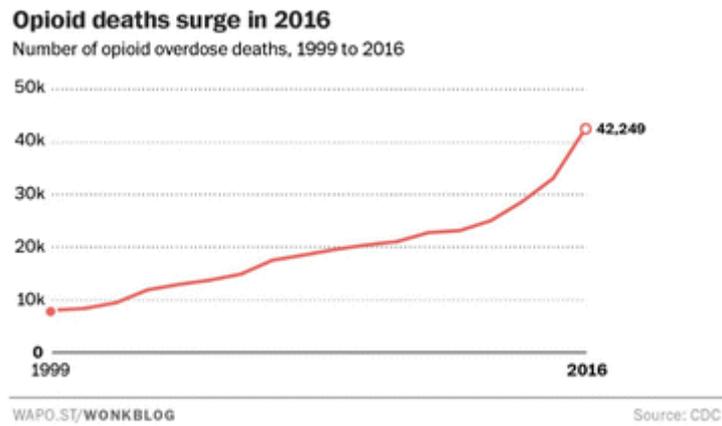


Figura 2. Número de muertes por sobredosis de opiáceos por categoría, 1999-2016(20)

En la figura 3 se muestran las tasas anuales de prescripción de opioides en EEUU, por cantidad de días de tratamiento, por promedio diario de equivalente de morfina y miligramo (EMM) por receta y la cantidad promedio de días de suministro por receta en el período 2006-2016.

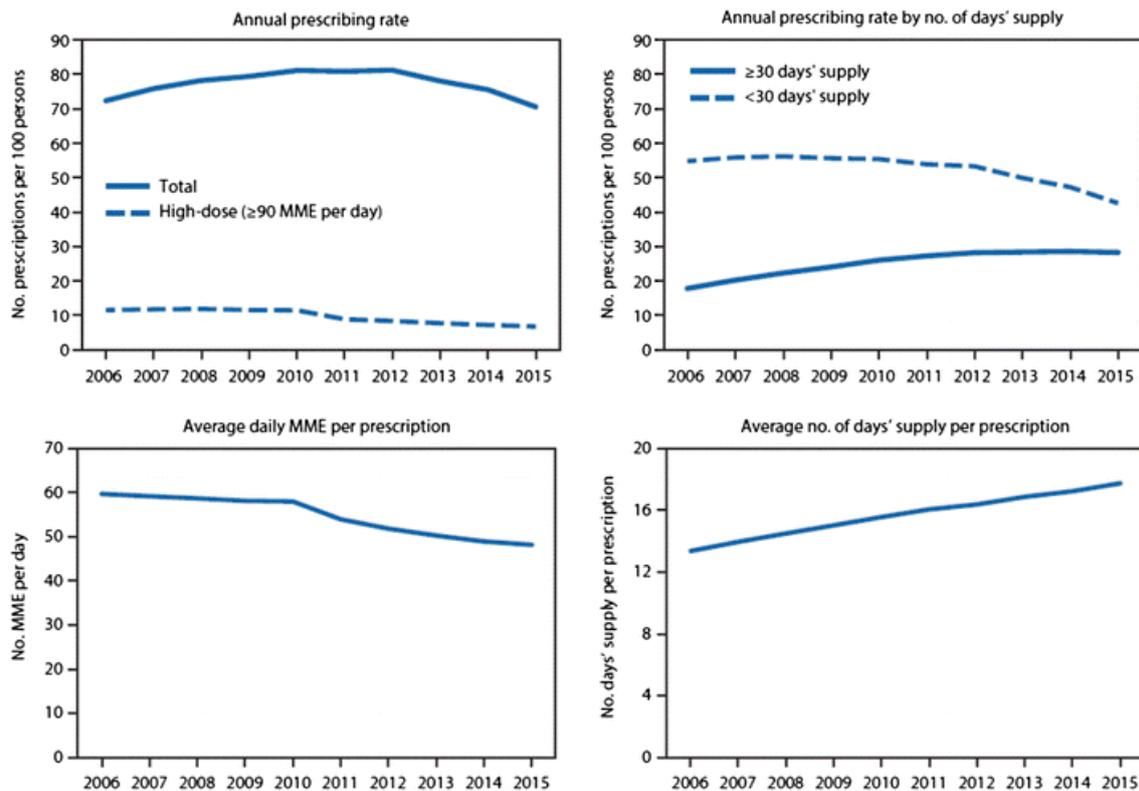


Figura 3. Tasas anuales de prescripción de opiáceos en los EE. UU., 2006-2015; tasas de prescripción por cantidad de días de suministro; promedio diario de equivalente de morfina y miligramo (MME) por receta; y cantidad promedio de días de suministro por receta(21)

Los gráficos muestran sin ambigüedad el período al alza que ha tenido este grupo terapéutico y por el que se puede establecer relaciones con las tasas de adicción y mortalidad por sobredosis. Cabe preguntarse quienes son los responsables de esta epidemia que se gestaba desde hace años y no se ha respondido con la firmeza que planteaba la situación. Sin buscar culpables, en los próximos párrafos se narrará la historia que ha llevado a los EEUU a vivir esta crisis.

Además, El *National Institute on Drug Abuse* (NIDA) estima en unos 78.500 millones de euros al año el impacto económico del abuso de opiáceos, principalmente en atención médica y tratamiento de adicciones, pérdida de productividad y gastos de la administración de justicia(22), es decir de aquellos gastos no derivados de la mortalidad sino de la morbilidad.

Los analgésicos opioides gozan de una larga historia en su uso médico y se han considerado medicamentos eficaces para paliar el dolor. Según el contexto sanitario se han pasado por épocas de “opiofobia” y “opiofilia” con estos medicamentos. Para realizar un inicio de la historia se partirá del documento elaborado por la OMS en 1986, una Monografía del Dolor por cáncer, que marcó las pautas para una mejora de esta afección en los pacientes con cáncer. Aun así, no todos los países tienen un acceso a la terapia con opioides y este acceso se ha utilizado también como indicador de desarrollo en los índices de atención a la salud.

En los 90 algunas publicaciones cuestionaban el reservar el tratamiento con opiáceos a los pacientes con cáncer y se evitará en los pacientes con dolor crónico no oncológico. Este planteamiento erróneo de equiparar el dolor maligno con el no maligno se exportó en gran cantidad de consultas hasta convertirse en la modalidad principal del tratamiento en pacientes con DCNO.

En esta expansión, se añadió que, en 1995 des de la American Pain Society se difundió que el dolor era el quinto signo vital con la intención de realizar una evaluación adecuada y estandarizada del dolor así como ensalzar la necesidad de tratar los síntomas del dolor.

Esta campaña cristalizó en la administración, publicando unas normas para el abordaje del dolor y señalando la necesidad que los facultativos realizaran evaluaciones cuantitativas del dolor según marcaba la máxima institución de Medicina en EEUU.

Todas estas sinergias acarrearón una disminución del control regulatorio de los prescriptores de opioides, lo que indujo a relajación en la comunidad médica al prescribir este grupo terapéutico estrictamente regulado.

Las compañías farmacéuticas promovieron fuertemente el uso de opioides como una opción de tratamiento, a menudo utilizando consultores médicos pagados para exponer sobre la seguridad y los beneficios del uso de opioides. No prescribir opioides para un paciente con dolor corre el riesgo de ser etiquetado como inhumano, a menudo incluso en la medida de un litigio por el bajo tratamiento del dolor(23).

Un caso relevante fue el de la oxycodona de liberación prolongada, pues se empezó a comercializar en el 1997 con la consigna que había menos probabilidad de abuso, pero estudios posteriores demostraron que era igual o más adictiva que otros opiáceos. Cabe

decir que el laboratorio que la desarrolló vio incrementadas sus ventas por 10 en menos de 6 años(24).

En una primera evaluación de los cambios dirigidos a rebajar la presión regulatoria en los opioides pareció favorable y exitosa. Se realizaron estudios que encontraron que el tiempo de estancia en hospital disminuía y que no se incrementaba el uso asociado de naloxona para contrarrestar las sobredosis. Este hecho no pareció durar demasiado y no se tardó en encontrar indicios de los efectos adversos que se producían por el uso de opioides con una presión mínima. Aumentó la incidencia de sedación excesiva a opiáceos en las hospitalizaciones, aumentaron sustancialmente las depresiones respiratorias mortales asociadas, en el ámbito hospitalario. En solo los últimos 15 años, ha habido una cuadruplicación proporcional de las ventas de opiáceos recetados y la mortalidad tanto en hombres como en mujeres, según las estadísticas de mortalidad del Sistema Nacional de Estadísticas Vitales de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Del 2014 al 2015, la mortalidad inducida por drogas aumentó en el 11%(25).

En respuesta a la epidemia, autoridades sanitarias, organizaciones de médicos y la industria farmacéutica adoptaron medidas con el objetivo de contener esta epidemia. De este modo se realizaron desarrollo una nueva normativa pública para el abordaje del dolor, se incentivó el desarrollo de nuevas formulaciones opioides que disuadieran el abuso, y se desplegaron políticas de reducción de daños, deshabituación opioide y de estricto control en todo el proceso des de la prescripción a la administración.

En conclusión, la combinación del dolor por cáncer con el dolor crónico no maligno ignoró las complejidades biopsicosociales subyacentes a este último, dejando un enfoque multidisciplinario al borde del camino a favor de una dependencia excesiva de los opioides. Los esfuerzos en el tratamiento del dolor avanzan hacia tratar el dolor como una especialidad, con participación multidisciplinaria, ensalzando la analgesia multimodal, las terapias de intervención analgésica y las opciones que enfatizan buenos resultados en la función física.

1.12) ¿Una posible epidemia en Europa?

Aunque la prescripción de analgésicos opioides y las complicaciones derivadas de su uso indebido y abuso en Europa no han alcanzado las cifras de EEUU, estos dos parámetros han aumentado lo suficiente para ser considerados algo preocupante y prioritario. En 2013 se estimaba que unas 455.000 personas en Europa presentaban criterios de adicción a analgésicos opioides de prescripción, siendo el Reino Unido el país que presentaba mayores índices, con una tasa de prevalencia del 0,30%, seguido de los Países Nórdicos (0,15%), Alemania (0,13%) y España (0,07%)(26). En 2016, un estudio sobre la prevalencia del uso indebido de analgésicos opioides en cinco países de la Unión Europea (Alemania, Dinamarca, España, Reino Unido y Suecia) situó a España en el primer lugar en términos de prevalencia tanto en el año anterior como a lo largo de la vida(27).

Tabla 4. Prevalencia del uso indebido de opioides de prescripción en algunos países(26).

	Año anterior % (DE)	A lo largo de la vida % (DE)
Dinamarca	4,4 (0,5)	11,6(0,8)
Alemania	2,9(0,2)	9,6(0,4)
Reino Unido	6,2(0,5)	14,6(0,7)
España	6,8(0,5)	18,3(0,7)
Suecia	3,8(0,5)	11,3(0,7)

El Informe Europeo sobre Drogas de 2015 señalaba, que en once estados comunitarios alrededor del 10% de los pacientes dependientes a opiáceos que iniciaban tratamiento utilizaban opioides distintos a la heroína. El fentanilo y el tramadol solían aparecer en los informes toxicológicos y se relacionaban con una porcentaje de las muertes por sobredosis en algunos de los estados(28). En el Informe Europeo sobre Drogas de 2016, el problema de los opioides en Europa seguía siendo una cuestión a abordar, ya que se registró un aumento de la mortalidad relacionada con estos fármacos. Hasta dieciocho países europeos notificaron que más del 10% de los pacientes que iniciaban tratamiento por consumo de opioides presentaban problemas relacionados con opioides distintos a la heroína, siendo los opioides más implicados la metadona, la buprenorfina, el fentanilo, la codeína, la morfina, el tramadol y la oxicodona.

En el ámbito estatal, la Agencia española del Medicamento (AEMPS) recoge datos de las dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHD) des de 1992 hasta 2015 (Figura 4). En 1992, de opioides totales, se registró una dispensación de 0,32 DHD que en 2008 se incrementó a 7,25 DHD y hasta el último año de recogida de datos, 2015, se ha situado en 13,31 DHD.

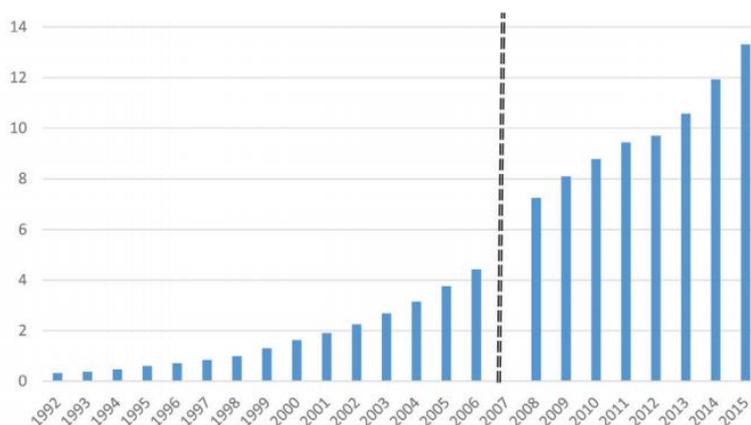


Figura 4. Evolución del empleo de analgésicos opioides en España (DDD/1000 habitantes y día). AEMPS(29).

Todos los principios activos han ido *in crescendo* a excepción de dihidrocodeína y dextropropifeno presentaciones que no les ha sido renovada la autorización. Los principios activos más utilizados fueron tramadol, solo o en asociación y fentanilo, que suponen un 62.21% y un 17.51% del total, respectivamente. Mientras que el uso de tramadol se ha mantenido más o menos estable en este periodo, ha aumentado de forma significativa (195.53%) el de tramadol en asociación. Desde su comercialización en 2010, el uso de tapentadol y oxicodona en asociación ha sido creciente.

En Navarra, el Boletín de Información Terapéutica publicado en 2014 analizaba la tendencia del uso de opioides y emitía una serie de recomendaciones a los prescriptores. El boletín arrojaba los siguientes datos de interés: se observa un incremento importante de los opioides totales desde 1,7 DHD en 2000 a 10,7 DHD en

2014(figura 5). En la evolución del consumo de los opioides débiles, se observaba un importante incremento del consumo del tramadol y de la combinación tramadol y paracetamol de 0,90 DHD en el 2000 a 7,06 DHD en el 2014(30).

Figura 1. Evolución del consumo de opioides fuertes y débiles en Navarra, en DHD. Años 2000-2014.

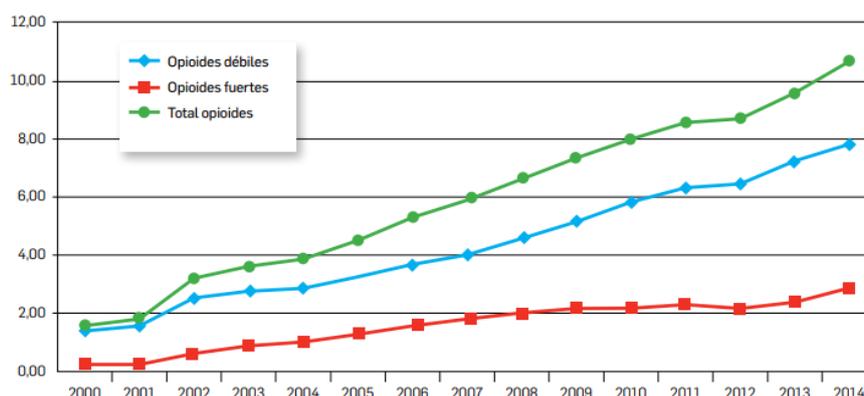


Figura 5. evolución del consumo de opioides en Navarra. 200-2014

El incremento paulatino del uso de opioides fuertes ha ido paralelo al aumento de fentanilo transdérmico (desde 0,15 DHD en 2000 hasta 1,53 DHD en 2014)(30). Esta forma farmacéutica ha contribuido a utilizar más opioides. Buprenorfina en parches, al no requerir receta de estupefacientes podría facilitar más su uso. Por último, se observa que el uso de morfina se ha estabilizado.

El boletín publica unos gráficos donde mostraba los diagnósticos y el número de pacientes con prescripciones de opioides fuertes, por un lado, y en el otro los diagnósticos y el número de pacientes con prescripciones de tramadol y tramadol en asociación. Las conclusiones para cada gráfico se reproducen a continuación:

“Se muestra como su utilización mayoritaria es en el dolor crónico no oncológico. Se observa como la mayoría de los pacientes tienen prescrito opioide fuerte (excluyendo morfina) para episodios de dolor crónico no oncológico.”

Por todo lo expuesto hasta ahora, el trabajo quiere describir que población usa y cuáles son sus principales características clínico-epidemiológicas. También se propone

radiografiar qué medidas se han tomado para la racionalización y uso seguro de los opioides o si por contra se siguen realizando prescripciones en patologías donde no tienen indicación terapéutica.

2) Objetivos

- Describir el uso de analgésicos opioides mayores y menores en atención primaria de Navarra según área de salud, Zona Básica de Salud y CIAS médico y según motivo de prescripción.
- Analizar el grado de variabilidad en la prescripción de analgésicos opioides mayores y menores en atención primaria de Navarra según área de salud, Zona Básica de Salud y CIAS médico.
- Realizar una propuesta de uso racional del medicamento para garantizar la seguridad de los pacientes que consumen estos medicamentos desde una perspectiva de la salud pública

3) Material y métodos estadísticos utilizados

Se ha realizado un estudio transversal de los registros de historia clínica de atención primaria que comprenden la totalidad de la población de Navarra ≥18 años.

Los datos poblacionales proceden de la base de datos de la Tarjeta Individual Sanitaria (TIS) del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Los pacientes se han identificado mediante un código anónimo que tiene asociadas variables de caracterización sociodemográficas y prestaciones sanitarias de cada ciudadano navarro. Este código se ha transformado en un ID anónimo por los servicios informáticos del Gobierno de Navarra para evitar su identificación en el desarrollo de la investigación. Se han eliminado las variables de identificación personal con el fin de cumplir con los criterios bioéticos de investigación vigentes.

3.1 Variables de estudio

Variables sociodemográficas de cada sujeto: edad, género, CIAS médico (al final de cada año), riesgo de exclusión social (se crea a partir del grupo de copago farmacéutico, TSI) y origen.

Episodios de patologías crónicas: mediante el Código Internacional de Atención Primaria (CIAP) se ha identificado a los pacientes con Hipertensión arterial, enfermedades respiratorias crónicas, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral, Diabetes tipo 2, ...

Patologías asociadas a la prescripción de opioides: mediante el CIAP se han identificado las patologías osteoarticulares y tumorales. Dentro de las osteoarticulares se han considerado: artritis, artritis traumática, artrosis/problemas raquídeos, condrocalcinosis y osteoporosis, En las patologías tumorales se han identificado las neoplasias de colon, mama, próstata, pulmón, vejiga y otras neoplasias (agrupa neoplasia biliar, cerebral, boca, laringe, faringe, digestiva y piel)

Variables de consumo opioides: Dosis diaria definidas (DDD) de los principios activos del grupo terapéutico N02A (analgésicos opioides), Dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHD) para cada principio activo.

$$DHD = \frac{DDD \text{ del principio activo} * 1000 \text{ habitantes}}{\text{población total de estudio} * 365 \text{ días}}$$

Se ha utilizado la DDD para conocer y construir las variables tomar o no opioides mayores o menores (DDD>0).

Tipo de consumo: en función de la duración del tratamiento se han establecido tres grupos: consumo agudo (<90 días), consumo prolongado (90-180 días), consumo crónico (>180 días)

3.2 Análisis estadístico

Se ha utilizado el paquete estadístico IBM-SPSS 24 para el análisis de los datos.

Se ha realizado un estudio transversal descriptivo análogo a los que se realizan para conocer la utilización de medicamentos en grupos poblacionales.

En las variables numéricas, se ha analizado si su distribución se ajusta a la normalidad mediante la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov cuando la muestra sea mayor de 50 sujetos, en caso contrario se ha utilizado Shapiro-Wilk. Se ha realizado un análisis descriptivo univariante (media, mediana, desviación estándar, percentil 25 y 75 e intervalo de confianza al 95%).

Dado el elevado número de sujetos en nuestra base de datos se han utilizado técnicas paramétricas para las comparaciones.

Comparación de proporciones

En las variables categóricas se han calculado porcentajes con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%. Se ha utilizado el test Chi-cuadrado de Pearson para contrastar diferencias en las proporciones, o el test exacto de Fischer en las tablas en las que existían más de un 20% de casillas con valores esperados ≤ 5 .

Se han comparado la proporción de población que recibe tratamiento con opioides mayores y menores a nivel de centro de salud y CIAS. Igualmente, se han analizado las DHDs.

Comparación de medias

Para la comparación de medias entre dos poblaciones independientes se ha utilizado la prueba T de student y si existían más de dos grupos, el test ANOVA con contrastes a posteriori por el método de Scheffe.

Análisis de la variabilidad de prescripción de opioides

Para cuantificar el grado de variabilidad a nivel de CIAS para cada grupo de opioides (menores y mayores) así como los totales, se ha realizado para cada grupo un primer análisis exploratorio mediante análisis de clústers jerárquico obteniendo un dendograma (Anexo II) que permitió una observación visual de los grupos en función de las DHD consumidas, se excluyeron los valores extremos (el número se detalla en cada grupo). En una segunda fase se realizó un análisis de clúster por k medias definiendo 3 clústers gracias a la clasificación según distancias euclídeas.

Para cada clúster, así como los outliers y el total de los clústers se calcularon las DHD y se describieron los valores de centralidad (media \pm SD, mediana, P25 y P75).

Para cada clúster se estudiaron las prevalencias del conjunto de patologías osteoarticulares y tumorales. para saber si había normalidad se realizaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Con el fin de conocer si existían diferencias significativas entre clústers se realizó una prueba de comparaciones múltiples.

Análisis probabilidad de consumir opioides

Se han utilizado modelos de regresión logística no condicional tomando como variable dependiente el consumir opioides y como variables independientes la edad, sexo, enfermedades osteoarticulares, enfermedades tumorales, riesgo de exclusión social, principales patologías crónicas, así como si existe consumo abusivo de alcohol, tabaquismo o drogas. Para cada una de ellas se calcula la Odds Ratio con su intervalo de confianza al 95%.

3.3) Aspectos éticos

Atendiendo a la Ley Orgánica de Protección de Datos (LOPD), los pacientes se han identificado con un código numérico aleatorio, así como los CIAS médicos, hechos que hacen imposible su identificación. Al no requerir entrevistar a pacientes y haber adoptado un procedimiento de anonimización de datos, se garantiza que la información contenga datos de carácter personal, por lo que no será necesario solicitar el consentimiento informado de los sujetos, de acuerdo con la normativa vigente.

4) Resultados

4.1) Resultados de las variables sociodemográficas

Se presentan los principales resultados obtenidos del estudio. En el Anexo I se encuentran las pruebas de normalidad y comparaciones aplicadas a los resultados.

Tabla 5. Edad media total y según género y su proporción en los grupos de estudio

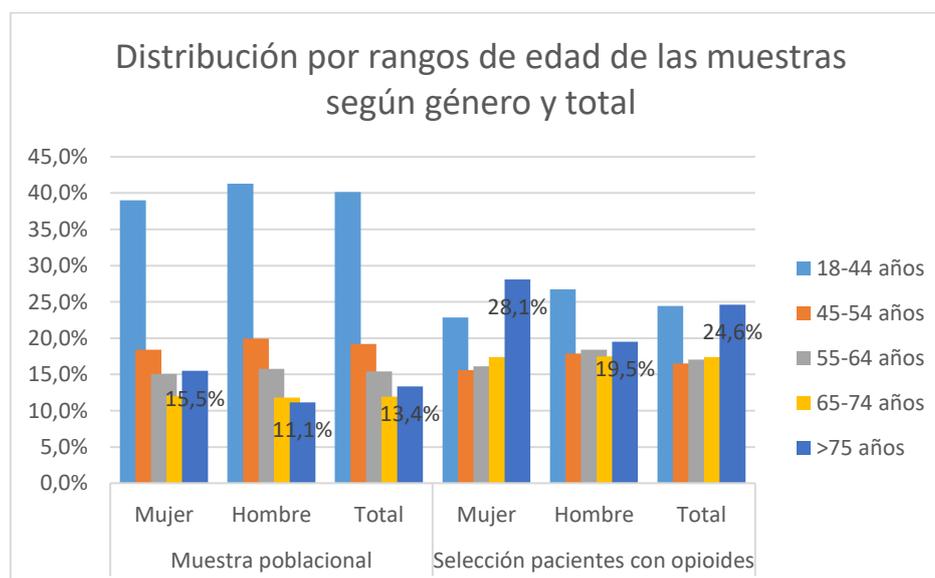
			% (IC95%)	Media	Desviación estándar	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Población total	Mujer	243599	50,92 (50,78-51,06)	52,55	19,61	50,84	37,69	66,97
	Hombre	234823	49,08 (48,94-49,22)	50,51	18,30	49,17	36,98	63,49
	Total	478422		51,55	19,01	49,95	37,35	65,22
Selección pacientes con opioides	Mujer	31589	59,27 (58,86-59,69)	61,10	19,31	62,04	46,50	76,76
	Hombre	21705	40,73 (40,31-41,14)	57,56	18,25	57,98	43,95	71,84
	Total	53294		59,65	18,97	60,32	45,37	74,80

La proporción según géneros se situaba alrededor de 1:1 en la población total (género masculino, 49,08%; IC95%: 48,94-49,22) mientras que en la selección de pacientes que reciben opioides se agrandaba la brecha y las mujeres representaban un 59,27% (IC95%: 48,94-49,22).

La edad media para la población total encontrada ha sido de 51,55 (SD: $\pm 19,01$) con una edad más avanzada en mujeres (+2,04 años) y para la selección de pacientes que reciben opioides la edad media rodeaba los 60 años (59,65 $\pm 18,07$). En las mujeres de este grupo la edad media vuelve a ser mayor que los hombres (+3,54 años). Las pruebas de normalidad aplicadas han resultado distintas de la normalidad ($p < 0,05$). Al comparar ambas muestras mediante una prueba T de student también se han encontrado diferencias significativas ($p < 0,05$).

En la Figura 5 se muestra la distribución por rangos de ambas muestras estratificado por género y el resultado total.

Figura 5. Distribución por rangos de edad (en %) de las muestras



La distribución por rangos de edad de la Figura 5 arroja unos resultados donde la población total se dispone en alrededor del 75% de los sujetos en los rangos de 18-44 y 55-64 años. En la selección de pacientes con opioides se reduce alrededor del 60%. Para ambos géneros de la selección de pacientes con opioides los mayores porcentajes se han situado en los rangos 18-44 años (24,4) y >75 años (24,6). Los porcentajes mayores en mujeres se han situado en los rangos 18-44 años (22,8) y >75 años (28,1). En varones, el mayor porcentaje se ha encontrado en los 18-44 años (26,7) seguido del de >75 años (19,5). Las muestras han sido significativamente distintas de la normalidad ($p < 0,05$).

Se han analizado las variables riesgo de exclusión y origen. En la Tabla 6 se muestran los porcentajes con su IC 95% totales y estratificados por género.

Tabla 6. Proporciones de sujetos en riesgo de exclusión social y origen de los sujetos (extranjero).

		Riesgo exclusión social		Extranjeros	
		N	% (IC 95%)	N	% (IC95%)
Población total	Mujer	11734	4,8 (4,7-4,9)	39637	16,3 (16,1-16,4)
	Hombre	8744	3,7 (3,6-3,8)	36717	15,6 (15,5-15,8)
	Total	20478	4,3 (4,2-4,30)	76354	16,0 (15,9-16,1)
Selección pacientes con opioides	Mujer	2175	6,9 (6,6-7,2)	4643	14,7 (14,3-15,1)
	Hombre	1080	5,0 (4,7-5,3)	3127	14,4 (13,9-14,9)
	Total	3255	6,1 (5,9-6,3)	7770	14,6 (14,3-14,9)

Para la variable riesgo de exclusión social, los sujetos femeninos disponían de un porcentaje mayor en las dos muestras. En la selección de pacientes con opioides, alrededor del 7% (6,9%; IC95%: 6,6-7,2) de las mujeres se consideraban de riesgo.

En la selección de pacientes con opioides, el porcentaje de extranjeros ha sido 1,5 puntos porcentuales menor que la población total. Para ambas muestras ha habido un porcentaje ligeramente mayor de mujeres extranjeras. Las distribuciones calculadas han sido distintas a la normalidad ($p < 0,05$) y al comparar ambas muestras mediante una prueba T de student se hallaron diferencias significativas.

4.2) Resultados de las variables clínicas

Para conocer el estado de salud de la población se han analizado las variables clínicas. En las tablas 7-9 se describen para la población total y la selección de pacientes con opioides los resultados de las proporciones (IC95%) del número de patologías crónicas, tipología de patología crónica, hábitos de vida, respectivamente.

Tabla 7. Proporción del número de patologías crónicas de ambas muestras

		Número de patologías crónicas									
		sin patología crónica		1 patología		2 patologías		3 patologías		> 4 patologías	
		N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Población total	Mujer	192457	79,01 (78,84-79,17)	43106	17,7 (17,54-17,85)	7308	3 (2,93-3,07)	692	0,28 (0,26-0,31)	35	0,01 (0,01-0,02)
	Hombre	176367	75,11 (74,93-75,28)	46481	19,79 (19,63-19,96)	10511	4,48 (4,39-4,56)	1396	0,59 (0,56-0,63)	68	0,03 (0,02-0,04)
	Total	368824	77,09 (76,97-77,21)	89587	18,73 (18,62-18,84)	17819	3,72 (3,67-3,78)	2088	0,44 (0,42-0,46)	103	0,02 (0,02-0,03)
Selección pacientes con opioides	Mujer	21297	67,42 (66,9-67,93)	8077	25,57 (25,09-26,05)	1969	6,23 (5,97-6,5)	231	0,73 (0,64-0,83)	15	0,05 (0,03-0,08)
	Hombre	13582	62,58 (61,93-63,22)	5975	27,53 (26,94-28,13)	1831	8,44 (8,07-8,81)	298	1,37 (1,22-1,53)	19	0,09 (0,05-0,13)
	Total	34879	65,45 (65,04-65,85)	14052	26,37 (25,99-26,74)	3800	7,13 (6,91-7,35)	529	0,99 (0,91-1,08)	34	0,06 (0,04-0,09)

La población total disponía de un porcentaje mayor sin patologías crónicas: un 77,09% (IC95%: 76,97-77,21). Para la selección de pacientes que reciben opioides, el porcentaje representaba un 65,45% (IC95%: 65,04-65,85). En ambos grupos las mujeres gozaron de un porcentaje mayor sin patología crónica que los hombres. Y en todas las patologías crónicas estudiadas, hubo más proporción de varones con una o más patologías crónicas que mujeres. El análisis estadístico aplicado resultó significativo respecto la normalidad ($p < 0,05$). Las pruebas de normalidad para todas las patologías resultaron distintas de la normalidad para ambos grupos entre los géneros ($p < 0,05$).

En la tabla 8 se muestran los porcentajes de patologías principales existentes entre los grupos de estudio, dando el resultado total y estratificados por género. Se ha observado una mayor proporción de patologías en la selección de pacientes con prescripción de opioides. Para las enfermedades vasculares la prevalencia se situaba en el 20,21% (IC95%: 19,87-20,55), el historial de HTA en el 33,74% (IC95%: 33,33-34,14), el trastorno mental grave en el 0,71% (IC95%: 0,64-0,79), los trastornos respiratorios graves en el 13,77% (IC95%: 13,48-14,06) y los relacionados con el peso en el 14,82% (IC95%: 14,52-15,12). En todas las patologías ha predominado un porcentaje mayor de hombres con patología respecto al de mujeres, excepto en la HTA (34,93% IC95%: 34,41-35,46) y los trastornos relacionados con el peso (16,7%; IC95%: 16,29-17,11).

Las pruebas T de student arrojaron que había diferencias significativas entre ambas muestras para todas las patologías ($p < 0,05$), excepto para el trastorno mental grave ($p > 0,05$).

Al realizar la comparación entre géneros para las dos muestras, en la población total, la HTA resultó no ser significativa ($p > 0,05$). En la selección de pacientes con prescripción de opioides el trastorno mental grave no fue significativo al compararlo entre géneros ($p > 0,05$).

En la tabla 9 se muestran las proporciones en relación con el consumo de sustancias alcohol, tabaco y drogas. Las proporciones son ligeramente elevadas en el grupo selección de opioides, excepto para el consumo de drogas, donde el porcentaje encontrado es ligeramente mayor en la población total situándose en un 0,8 % (IC95%: 0,77-0,82). El consumo de estas sustancias está más elevado en los hombres y sólo en el tabaquismo se redujeron las diferencias.

Las pruebas de normalidad realizados resultaron significativamente diferentes a la normalidad ($p < 0,05$). Al comprar las muestras, solo el consumo de drogas no fue significativo ($p > 0,05$). Al

comprar por géneros sí se encontraron diferencias significativas para ambos grupos en todas las variables de hábitos de vida ($p < 0,05$).

En la tabla 10 se muestran los resultados para ambos grupos de estudio relativos a las proporciones de sujetos con patologías asociadas a la prescripción de opioides.

Para las patologías osteoarticulares el grupo de selección de opioides obtuvo unas proporciones más elevadas respecto la población total. Tal es así, que el 51,86 % (IC95%: 51,44-52,29) estaba diagnosticado de alguna patología osteoarticular. Por géneros, el 57,04 % (IC95%: 56,5-57,59) fueron mujeres y el 44,32% (IC95%: 43,66-44,98) restante, varones. Por patologías, la artrosis y los problemas raquídeos copaban la primera posición, seguidos de la osteoporosis – con un mayor porcentaje para las mujeres (17 %; IC95%: 16,588-17,417) -, las artritis y por último la condrocalcinosis.

Las pruebas de normalidad resultaron distintas a esta de forma significativa ($p < 0,05$) para las patologías osteoarticulares. Al comparar entre grupos de estudio, solo para la artritis no se encontraron diferencias significativas entre grupos de estudio ($p < 0,05$). En la comparación por géneros los resultados mostraron lo siguiente: para la población total había diferencias significativas excepto para la condrocalcinosis ($p > 0,05$). En cambio, para la selección de pacientes con prescripción de opioides, no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres para las artritis y la condrocalcinosis ($p > 0,05$).

Las patologías tumorales representaron un porcentaje muy inferior en comparación a las osteoarticulares ya que su cifra afectó a un 3,37 % (IC95%: 3,32-3,42) de la población total y un 5,537 % (IC95%: 5,345-5,73) de la selección de pacientes con prescripción de opioides. Tanto la población total como para el grupo selección con prescripción de opioides, las neoplasias más frecuentes fueron mama, colon y de pulmón, en este orden

Para ambas muestras las pruebas de normalidad resultaron significativas respecto a ésta ($p < 0,05$). Al comparar entre grupos, mediante prueba T de student, la neoplasia de colón fue la única que no resultó significativa ($p > 0,05$). Entre géneros, para ambos grupos, las comparaciones de todas neoplasias resultaron significativas ($p < 0,05$).

Tabla 8. Proporciones de episodios de patologías según grupo de estudio y género

	Población total						Selección de pacientes con opioides					
	Mujer		Hombre		Total		Mujer		Hombre		Total	
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Enfermedades vasculares	27599	11,33 (11,2-11,46)	33063	14,08 (13,94-14,22)	60662	12,68 (12,59-12,77)	5805	18,38 (17,95-18,81)	4967	22,88 (22,33-23,45)	10772	20,21 (19,87-20,55)
Historial HTA declarado	46832	19,23 (19,07-19,38)	45513	19,38 (19,22-19,54)	92345	19,3 (19,19-19,41)	11035	34,93 (34,41-35,46)	6944	31,99 (31,37-32,62)	17979	33,74 (33,33-34,14)
Con trastorno mental grave	1638	0,67 (0,64-0,71)	1903	0,81 (0,77-0,85)	3541	0,74 (0,72-0,76)	223	0,71 (0,62-0,8)	157	0,72 (0,62-0,84)	380	0,71 (0,64-0,79)
Trastorno respiratorio	19536	8,02 (7,91-8,13)	26347	11,22 (11,09-11,35)	45883	9,59 (9,51-9,67)	3713	11,75 (11,4-12,11)	3624	16,7 (16,2-17,2)	7337	13,77 (13,48-14,06)
Trastorno de peso	26240	10,77 (10,65-10,9)	19546	8,32 (8,21-8,44)	45786	9,57 (9,49-9,65)	5274	16,7 (16,29-17,11)	2624	12,09 (11,66-12,53)	7898	14,82 (14,52-15,12)

Tabla 9. Proporciones de consumo de sustancias relacionadas con hábitos de vida según grupo de estudio y género

	Población total						Selección de pacientes con opioides					
	Mujer		Hombre		Total		Mujer		Hombre		Total	
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Consumo abusivo declarado	1298	0,53 (0,5-0,56)	5809	2,47 (2,41-2,54)	7107	1,49 (1,45-1,52)	224	0,71 (0,62-0,81)	766	3,53 (3,29-3,78)	990	1,86 (1,75-1,97)
Hábito tabáquico declarado	25856	10,61 (10,49-10,74)	33625	14,32 (14,18-14,46)	59481	12,43 (12,34-12,53)	3783	11,98 (11,62-12,34)	3768	17,36 (16,86-17,87)	7551	14,17 (13,87-14,47)
Consumo de drogas declarado	732	0,3 (0,28-0,32)	3081	1,31 (1,27-1,36)	3813	0,8 (0,77-0,82)	109	0,35 (0,28-0,41)	272	1,25 (1,11-1,41)	381	0,71 (0,65-0,79)

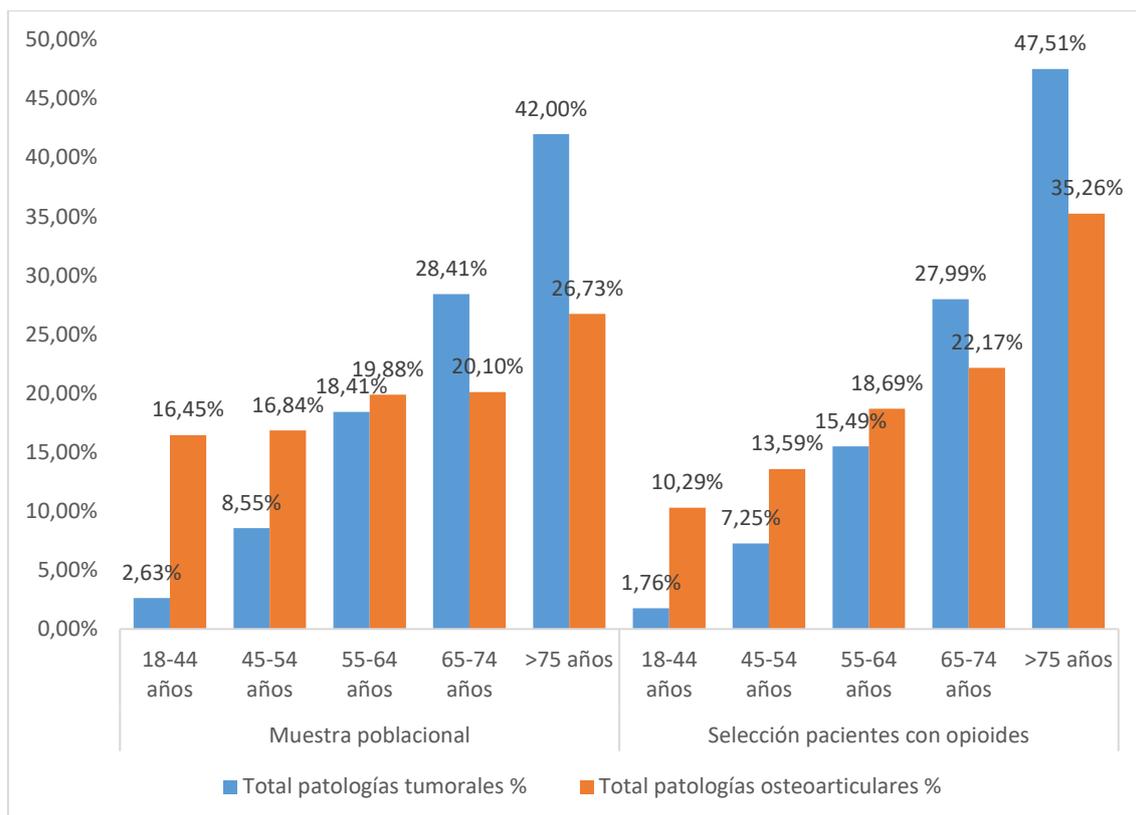
Tabla 10. Proporciones de diagnósticos asociados a la prescripción de opioides para los grupos de estudio, estratificado por género.

	Población total						Selección pacientes con opioides					
	Mujer		Hombre		Total		Mujer		Hombre		Total	
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Total patologías osteoarticulares	81776	33,57 (33,383-33,76)	57837	24,63 (24,46-24,81)	139613	29,18 (29,05-29,31)	18019	57,04 (56,5-57,59)	9620	44,32 (43,66-44,98)	27639	51,86 (51,44-52,29)
Artritis	4694	1,927 (1,873-1,982)	3910	1,665 (1,614-1,717)	8604	1,798 (1,761-1,836)	901	2,852 (2,673-3,04)	592	2,727 (2,517-2,951)	1493	2,801 (2,664-2,944)
Artritis traumática	1803	0,74 (0,707-0,775)	2327	0,991 (0,951-1,032)	4130	0,863 (0,837-0,89)	248	0,785 (0,692-0,887)	223	1,027 (0,9-1,168)	471	0,884 (0,807-0,966)
Artrosis y pronlemas raquídeos	70699	29,023 (28,843-29,203)	54477	23,199 (23,029-23,37)	125176	26,164 (26,04-26,29)	16061	50,84 (50,29-51,4)	9155	42,18 (41,52-42,84)	25216	47,32 (46,89-47,74)
Condrocálcinosis	169	0,069 (0,06-0,08)	176	0,075 (0,064-0,087)	345	0,072 (0,065-0,08)	49	0,155 (0,116-0,203)	52	0,24 (0,181-0,311)	101	0,19 (0,155-0,229)
Osteoporosis	20539	8,432 (8,322-8,542)	1902	0,81 (0,774-0,847)	22441	4,691 (4,631-4,751)	5370	17 (16,588-17,417)	446	2,055 (1,872-2,25)	5816	10,913 (10,65-11,18)
Total patologías tumorales	7449	3,058 (2,99-3,127)	8697	3,704 (3,628-3,781)	16146	3,375 (3,324-3,426)	1447	4,581 (4,354-4,815)	1504	6,929 (6,597-7,273)	2951	5,537 (5,345-5,73)
Neoplasia de colon	1669	0,69 (0,65-0,72)	2392	1,02 (0,98-1,06)	4061	0,85 (0,82-0,88)	346	1,10 (0,98-1,12)	337	1,55 (1,39-1,72)	683	1,28 (1,19-1,38)
Neoplasia de mama	4943	2,029 (1,974-2,086)	16	0,007 (0,004-0,011)	4959	1,037 (1,008-1,066)	890	2,817 (2,639-3,004)	3	0,014 (0,004-0,037)	893	1,676 (1,569-1,79)
Neoplasia de próstata	7	0,003 (0,001-0,006)	3575	1,522 (1,473-1,573)	3582	0,749 (0,725-0,773)	1	0,003 (0-0,015)	612	2,82 (2,606-3,046)	613	1,15 (1,062-1,24)
Neoplasia de pulmón	257	0,106 (0,093-0,119)	670	0,285 (0,264-0,308)	927	0,194 (0,182-0,207)	79	0,25 (0,199-0,31)	189	0,871 (0,754-1,001)	268	0,5 (0,45-0,57)
Neoplasia de Vejiga	383	0,157 (0,142-0,174)	1631	0,695 (0,662-0,729)	2014	0,421 (0,403-0,44)	82	0,26 (0,208-0,32)	285	1,313 (1,168-1,471)	367	0,69 (0,62-0,76)
Otras neoplasias*	356	0,146 (0,132-0,162)	890	0,379 (0,355-0,404)	1246	0,26 (0,246-0,275)	78	0,247 (0,197-0,306)	182	0,84 (0,724-0,966)	260	0,49 (0,43-0,55)

• Se incluyen en esta categoría: neoplasia biliar, boca, nariz, laringe, faringe, piel y cerebral

En la Figura 6 se observan las proporciones de sujetos con episodio de patología osteoarticular y tumoral que copa cada rango de edad. Según se avanza en los rangos de edad aumentó la prevalencia de patologías tumorales y osteoarticulares. Este patrón se observó en las dos muestras. Se realizó una prueba ANOVA con un test post hoc (bondad de Scheffé) donde resultó que había diferencias significativas entre todos los grupos de edad para los dos conjuntos de patologías.

Figura 6. Proporción de patologías osteoarticulares y tumorales según rango de edad para los grupos de estudio.



En las figuras 7 y 8 se representan las proporciones de sujetos que reciben opioides (mayores y menores, respectivamente) para cada patología asociada, en la muestra de pacientes con prescripción de opioides. En el caso de las patologías tumorales destacó la neoplasia de pulmón, donde un 11,5% (IC95%: 9,7-13,8) recibió este tratamiento. Sorprende el 5,3% (IC95%: 5,0-5,6) de sujetos con osteoporosis que recibió también opioides mayores.

Para los opioides menores, las proporciones aumentaron en todas las patologías tumorales, se observa que en la neoplasia de pulmón fue de un 23,2% (20,6-26,0) y para las demás neoplasias los porcentajes rondaban el 15%.

Para las patologías osteoarticulares, la proporción de pacientes que recibían opioides menores era mayor que en opioides mayores donde en el caso de los sujetos con condrocalcinosis representaba un 27,2% (IC95%: 22,8-32,1), para la osteoporosis un 23,0% (IC95%: 22,4-23,5) y para la artrosis/problemas raquídeos un 18,7% (IC95%: 18,5-18,9).

Figura 7. Proporción de sujetos con patologías asociadas con prescripción de opioides mayores

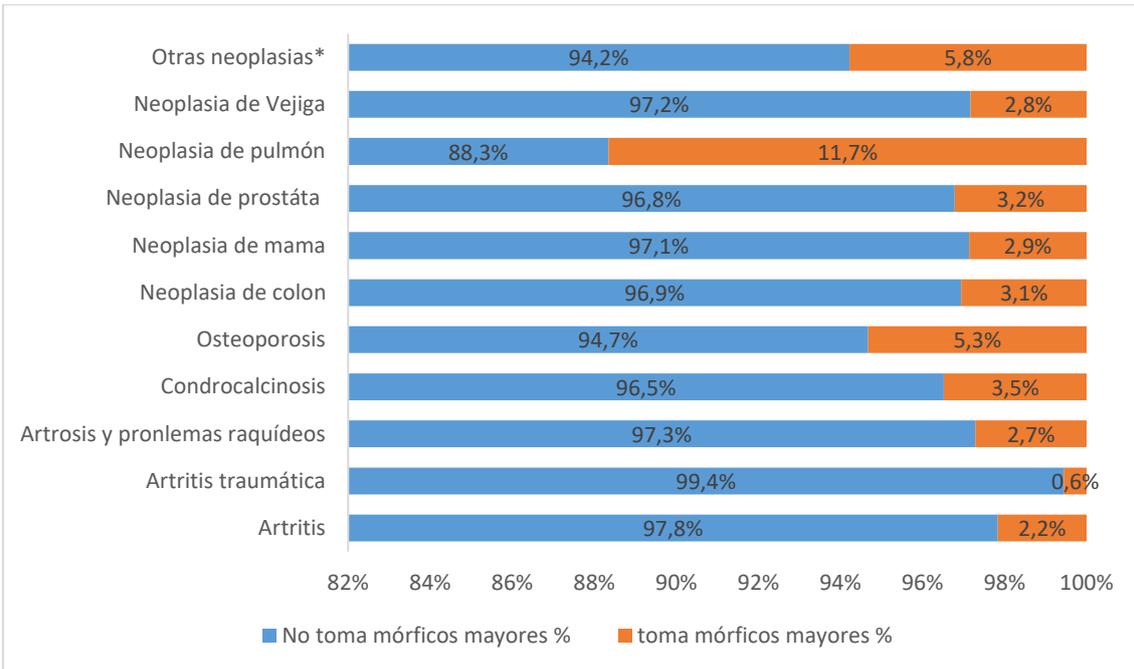
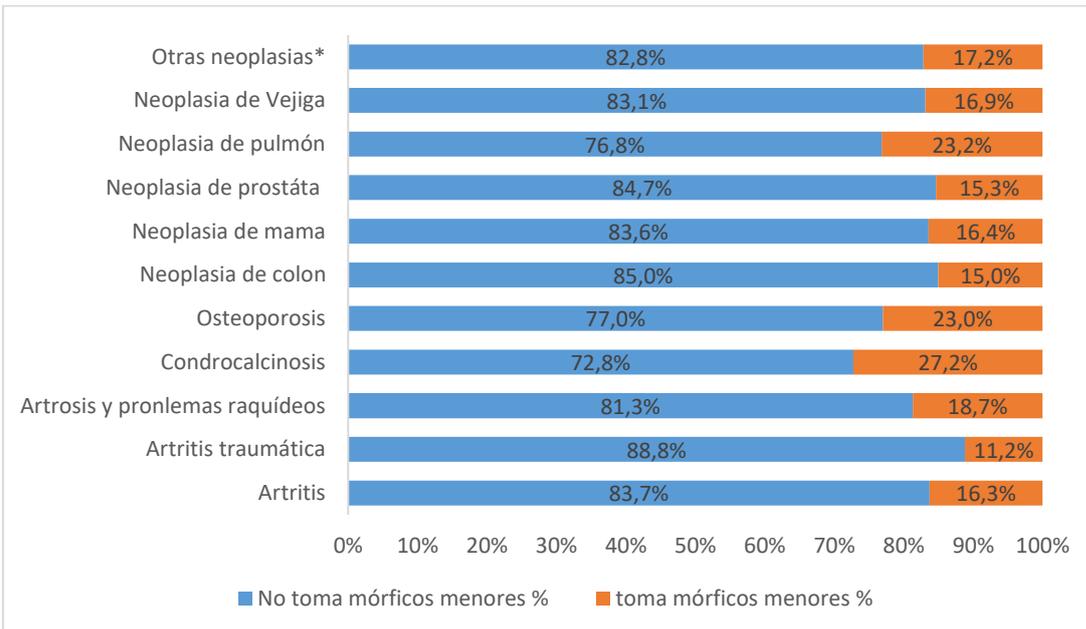


Figura 8. Proporción de sujetos con patologías asociadas con prescripción de opioides menores



En la Tabla 11 se muestra la distribución por rango de edad y género de los sujetos que reciben opioides mayores y menores. En opioides mayores los rangos de más edad tenían los mayores porcentajes. En cambio, para los opioides menores las mayores proporciones se concentraban en los extremos. De ella se desprende que la prevalencia del consumo de opioides es de 11,14% (IC95%: 11,05-11,23)

En el caso de los varones, destacó el rango de 18-44 años con un porcentaje del 27,5 % (IC95%:26,89-28,11) del total de población con prescripción de opioides.

Tabla 11. Prescripción de opioides según género y edad.

		Prescripción de opioides mayores		Prescripción de opioides menores	
		N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Rango Edad Mujeres	18-44 años	161	5,01 (4,29-5,8)	7143	23,93 (23,45-24,42)
	45-54 años	340	10,57 (9,54-11,67)	4769	15,98 (15,56-16,39)
	55-64 años	423	13,15 (12,02-14,35)	4886	16,37 (15,95-16,79)
	65-74 años	525	16,32 (15,08-17,63)	5222	17,49 (17,07-17,93)
	>75 años	1767	54,94 (53,22-56,66)	7831	26,23 (25,74-26,73)
	Total mujeres	3216		29851	
Rango Edad Varones	18-44 años	132	8,33 (7,05-9,77)	5728	27,5 (26,89-28,11)
	45-54 años	231	14,58 (12,91-16,39)	3764	18,07 (17,55-18,6)
	55-64 años	331	20,9 (18,95-22,95)	3804	18,26 (17,74-18,79)
	65-74 años	332	20,96 (19,01-23,02)	3612	17,34 (16,83-17,86)
	>75 años	558	35,23 (32,9-37,6)	3924	18,84 (18,31-19,37)
	Total hombres	1584		20832	

Para finalizar con el estudio, se muestra cómo ha sido de prolongado el consumo de opioides en el tiempo y cómo se ha repartido el consumo por principios activos.

En la Tabla 12 se muestra cuánto tiempo que se han consumido opioides. Para ello se ha clasificado a la población en 3 grupos: consumo agudo (menos de 90 días), consumo prolongado (entre 90 y 180 días) y consumo crónico (más de 180 días). Las mayores proporciones se concentraron en el consumo agudo 55,94% (54,53-57,34) para los opioides mayores y 86,29% (85,98-86,58) para los opioides menores.

Tabla 12. Consumo en el tiempo para selección de pacientes con prescripción de opioides.

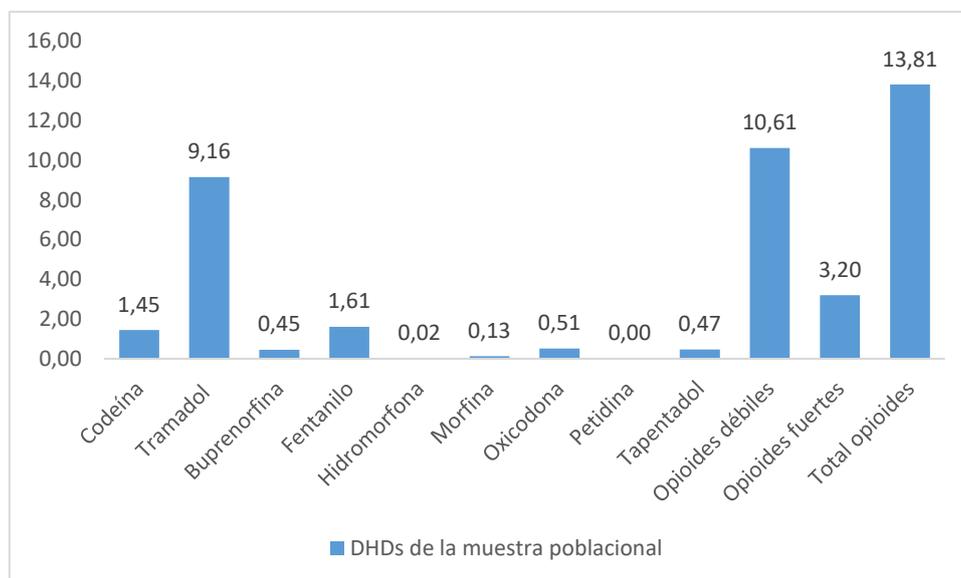
	Prescripción de opioides mayores		Prescripción de opioides menores	
	N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
consumo agudo (<90 días)	2685	55,94 (54,53-57,34)	43732	86,29 (85,98-86,58)
consumo prolongado (90-180 días)	915	19,06 (17,97-20,19)	3231	6,37 (6,16-6,59)
consumo crónico (>180 días)	1200	25 (23,79-26,24)	3720	7,34 (7,12-7,57)

En la Figura 9 se observan las Dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes y día (DHDs) de la población de Navarra para el año 2016. Para construir la figura se han juntado los principios activos ya fueran solos o en asociación.

Los opioides débiles han supuesto la mayor proporción respecto a los totales. El grupo de opioides débiles lo conformaron los principios activos codeína (sola o en asociación) y tramadol (solo o en asociación), del que este último ha representado la mayor proporción con un 9,15

DHDs. En los opioides fuertes, aunque su representación fue menor, el fentanilo encabezó la mayor proporción con unas 1,61 DHD, seguido de la oxycodona (0,51 DHD) y detrás le seguían tapentadol y buprenorfina, respectivamente. La morfina, el opioide de referencia, se situó en la antepenúltima posición con 0,13 DHD.

Figura 9. DHDs para los opioides según principio activo en la población total.



Se han comparado las DHDs para opioides totales, menores y mayores obtenidas frente a otros resultados publicados. Los resultados se han contrastado mediante una prueba T y en todos se han obtenido diferencias significativas ($p < 0,05$).

Tabla 13. Comparación de las DHD obtenidas para opioides menores, mayores y totales frente a otros estudios publicados.

	DHD TFM	DHDs BIT Navarra 2014	DHDs AEMPS 2015	Prueba T	Prueba T
	1	2	3	1 VS 2	1 VS 3
Opioides menores	10,61	8,94	8,85	0,0001	0,0001
Opioides mayores	3,20	1,53	4,00	0,0001	0,0001
Total opioides	13,81	10,7	13,31	0,0001	0,0001
Fuente AEMPS 2015: DE MEDICAMENTOS IDU. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. 2017.					
Fuente BIT 2014: de BdIF, Navarra. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico num. 5, 2014 https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/56A8FB8B-FEDF-4C55-B004-C4EE91169C0C/327202/Bit_v22n6.pdf .					

Tabla 14. Probabilidad (OR; IC95%) de recibir opioides según las variables de estudio seleccionadas.

	OR ajustadas por variables según la probabilidad de recibir opioides totales			OR ajustadas por variables según la probabilidad de recibir opioides mayores			OR ajustadas por variables según la probabilidad de recibir opioides menores		
	OR [IC95%]	[IC95%]	valor de p	OR [IC95%]	[IC95%]	valor de p	OR [IC95%]	[IC95%]	valor de p
Género (mujer)	1,347	[1,322-1,373]	0,000	1,618	[1,518-1,725]	0,000	1,324	[1,298-1,35]	0,000
Edad	1,010	[1,009-1,011]	0,000	1,045	[1,041-1,049]	0,000	1,008	[1,007-1,009]	0,000
Pertenencia al grupo >65 años	1,072	[1,037-1,109]	0,000	0,690	[0,618-0,77]	0,000	1,084	[1,047-1,122]	0,000
Padecer riesgo de exclusión social	1,718	[1,65-1,789]	0,000	1,675	[1,467-1,913]	0,000	1,719	[1,651-1,791]	0,000
Diagnóstico de enfermedad vascular	1,170	[1,14-1,2]	0,000	1,329	[1,244-1,42]	0,000	1,137	[1,107-1,167]	0,000
Existencia de Trastorno mental grave	0,880	[0,788-0,981]	0,031	0,808	[0,561-1,164]	0,031	0,885	[0,791-0,989]	0,031
Historial de HTA declarado	1,363	[1,33-1,397]	0,000	1,481	[1,383-1,586]	0,000	1,333	[1,3-1,367]	0,000
Diagnóstico de trastorno respiratorio	1,287	[1,251-1,324]	0,000	1,559	[1,446-1,68]	0,000	1,263	[1,227-1,3]	0,000
Diagnóstico de trastornos del peso	1,302	[1,267-1,339]	0,000	1,380	[1,279-1,489]	0,000	1,303	[1,267-1,341]	0,000
Consumo de alcohol	1,229	[1,172-1,289]	0,000	1,344	[1,182-1,529]	0,000	1,233	[1,174-1,295]	0,000
Hábito tabáquico declarado	1,169	[1,137-1,201]	0,000	1,430	[1,312-1,558]	0,000	1,170	[1,138-1,202]	0,000
Consumo de drogas	1,134	[1,017-1,265]	0,111	1,811	[1,235-2,654]	0,111	1,095	[0,979-1,224]	0,111
diagnóstico de patología tumoral	1,165	[1,116-1,216]	0,000	1,917	[1,75-2,1]	0,000	1,101	[1,053-1,151]	0,000
diagnóstico de patología osteoarticular	2,104	[2,146-2,234]	0,000	4,194	[3,9-4,51]	0,000	2,104	[2,061-2,148]	0,000

El análisis de probabilidad de recibir opioides totales (Tabla 14) mostró que el mayor riesgo se relacionaba con el hecho de estar diagnosticado de alguna patología osteoarticular (2,104 [2,146-2,234]), padecer riesgo de exclusión social (1,718 [1,65-1,789]) y pertenecer al género mujer (1,347 [1,322-1,373]). Con menor fuerza de asociación otras variables de estudio se asociaban a la probabilidad de recibir opioides. Se encontró que la variable trastorno mental grave parecía ejercer un efecto protector ante la prescripción de este medicamento.

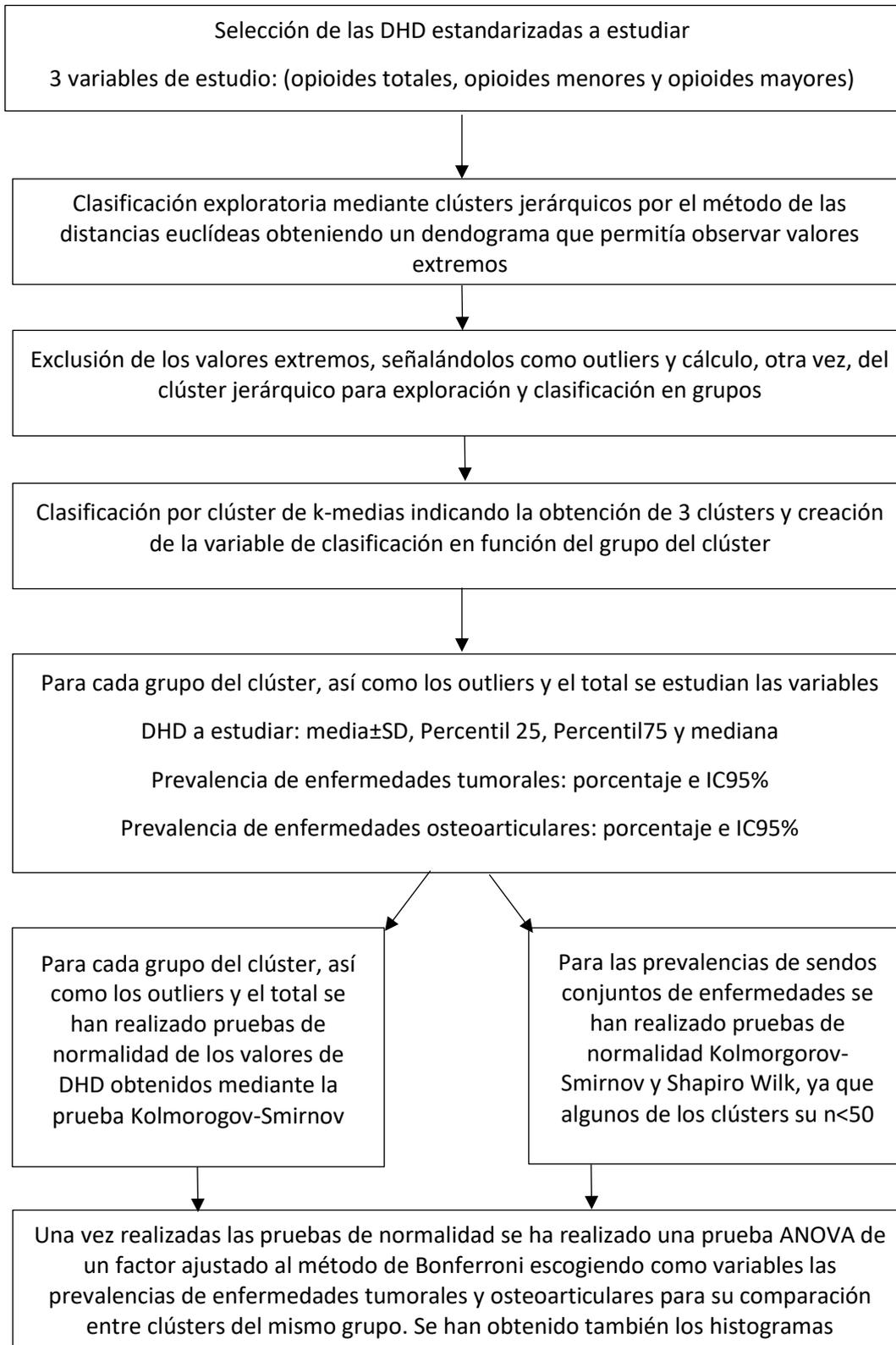
En el análisis de probabilidad de recibir opioides mayores, aumentaron las OR respecto las probabilidades obtenidas en opioides totales. Se encontró que estar diagnosticado de patología osteoarticular la odds ratio aumentaba hasta el 4,194 [3,9-4,51]. En las patologías tumorales la OR se redujo a 1,917 [1,75-2,1]- El género también lo hacía con una OR 1,618 [1,518-1,725]. En cambio, el riesgo de exclusión social disminuía ligeramente a 1,675 [1,467-1,913].

El consumo de drogas parecería ser un factor de riesgo para recibir opioides mayores (1,811 [1,235-2,654]), algo que se ha repetido en el resto de los grupos, pero con una fuerza de asociación más débil.

La probabilidad de recibir opioides menores tiene un comportamiento similar respecto al de recibir opioides mayores: el diagnóstico de patología osteoarticular obtuvo un OR de 2,104 [2,061-2,148], el género se posicionó en una OR de 1,324 [1,298-1,35] y el riesgo de exclusión social aumentó ligeramente hasta 1,719 [1,651-1,791]. En este caso, el padecer un trastorno mental grave indicaría ser un factor protector de recibir opioides ya que su OR fue de 0,885 [0,791-0,989].

4.3) Análisis del grado de variabilidad en la prescripción de opioides según CIAS

Como se ha explicado en las variables de estudio, este análisis se ha realizado según el esquema que se muestra a continuación para cada grupo de DHD:



Se analizaron 429 CIAS. Se descartaron 48 CIAS que atienden a población pediátrica y que tenían menos de 5 personas de población >18 años. 2 CIAS más se excluyeron por tener errores en los registros. Para cada CIAS se estudiaron la media de las DHDs estandarizadas de opioides totales, mayores y menores. También se calcularon para cada CIAS las prevalencias estandarizadas por edad del conjunto de enfermedades tumorales y osteoarticulares

Los resultados obtenidos para el análisis del grado de variabilidad se analizaron para las 3 variables siguientes: DHDs de opioides totales, DHDs de opioides mayores y DHDs de opioides menores.

4.3.1) DHDs opioides totales

En una primera clasificación por clúster jerárquico se obtuvo un dendograma (Anexo III, Figura A) donde se descartaron por ser valores extremos 5 CIAS. Se volvió a realizar la clasificación obteniéndose 3 grupos diferenciados (Anexo III. Figura B). A continuación, se realizó la clasificación por k medias señalando 3 grupos resultando 3 clústers según su grado de prescripción de opioides, la distribución de estos se muestra en la Tabla 15.

Tabla 15. Número de casos en cada clúster para DHD de opioides totales

Clúster	Grupo alta p	23
	Grupo baja P	354
	Grupo media P	48
Válidos		425
Outliers superiores		5

Los valores para la media \pm SD de DHDs de opioides totales y las prevalencias de los conjuntos de enfermedades se muestran en la tabla 16.

Tabla 16. Valores obtenidos de DHDs opioides totales, prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares por clúster, outliers y totales

		DHDs opioides totales			Prevalencias tumores		Prevalencias osteoarticulares	
		Media	Percentil 25	Percentil 75	%	IC95%	%	IC95%
Número de caso de clúster	Grupo alta prescripción	75,77 \pm 12,92	65,66	83,00	4,13	(3,4-4,86)	33,57	(19,86-84,64)
	Grupo media prescripción	44,83 \pm 7,38	37,84	49,91	3,63	(3,18-4,07)	32,69	(29,54-37,59)
	Grupo baja prescripción	20,7 \pm 4,17	18,55	22,38	3,41	(3,27-3,54)	29,48	(28,66-30,29)
	outliers	205,7 \pm 52,77	170,25	241,15	7,5	(0,44-14,56)	52,25	(29,9-35,48)
	Total	28,08 \pm 23,28	18,96	26,86	3,51	(3,37-3,65)	30,27	(29,45-31,08)

Se aprecia un primer grupo donde la DHD de opioides totales fue notablemente mayor (75,77 \pm 12,92). Si bien las prevalencias de patologías tumorales (figuras 10) fueron significativas para todos los grupos de prescripción ($p < 0,05$), en el caso de las osteoarticulares las diferencias solo fueron significativas para el grupo de baja prescripción ($p < 0,05$). Resaltar que el grupo baja prescripción fue el que más proporción de CIAS obtuvo (354), resultando la media más baja de

DHDs de opioides totales ($20,7 \pm 4,17$) así como las prevalencias de enfermedades tumorales 3,41 (3,27-3,54) y osteoarticulares 29,48 (28,66-30,29).

En las Figuras 10 y 11 se muestra la distribución de las prevalencias para los clústers en función de las DHDs de opioides totales

Figura 10. Distribución de la prevalencia de enfermedades tumorales para cada clúster en función de las DHDs de opioides totales

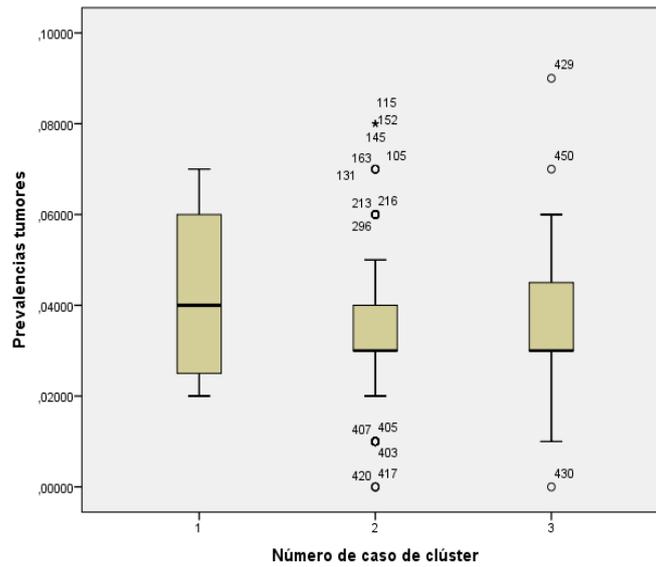
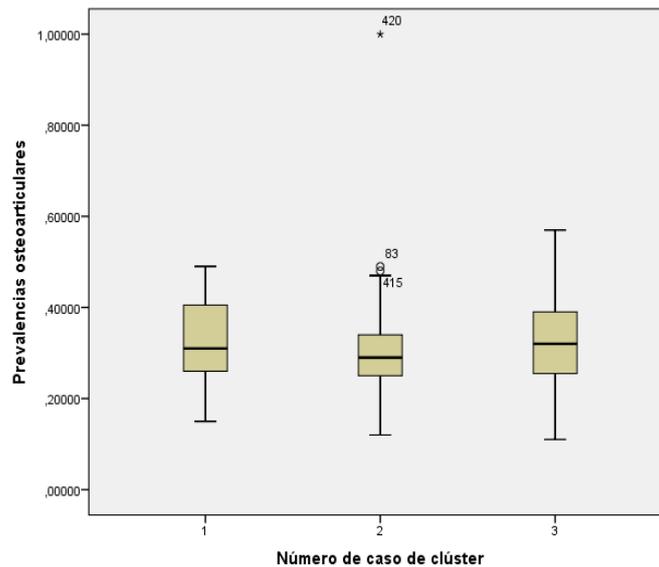


Figura 11. Distribucion de la prevalencia de enfermedades osteoarticulares para cada clúster en función de las DHDs de opioides totales.



4.3.2) DHDs opioides menores

Siguiendo el mismo proceso que en la variable anterior se obtuvo la siguiente clasificación por clusters (Tabla 17). En este caso también se descartaron 5 CIAS por tener valores extremos.

Tabla 17. Número de casos en cada clúster para DHD de opioides menores

Número de casos en cada clúster		
Clúster	Grupo alta Prescripción	22
	Grupo baja Prescripción	355
	Grupo media prescripción	48
Válidos		425
Outliers superiores		5

Tabla 18. Valores obtenidos de DHDs opioides menores, prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares por clúster, outliers y total.

		DHD de opioides menores				Prevalencias tumores		Prevalencias osteoarticulares	
		Media SD	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Media	IC(95%)	Media	IC(95%)
Número de caso de clúster	Grupo alta prescripción	73,06 ± 13,77	68,80	62,44	81,82	0,041	(0,034-0,049)	0,336	(0,295-0,376)
	Grupo media prescripción	43,05 ± 7,24	42,33	36,63	48,35	0,036	(0,032-0,041)	0,327	(0,299-0,355)
	Grupo baja prescripción	19,74 ± 4,04	19,11	17,66	21,18	0,034	(0,033-0,035)	0,295	(0,287-0,303)
	outliers	197,65 ± 43,46	192,46	169,24	226,06	0,075	(0,004-0,146)	0,523	(0,199-0,846)
	Total	26,87 ± 22,38	20,08	17,94	25,44	0,035	(0,034-0,036)	0,303	(0,295-0,311)

Para los opioides menores el grupo de baja prescripción obtuvo el mayor volumen de CIAS (355). En la tabla se observa que en los grupos según aumenta la DHD lo hacen también las prevalencias de patologías tumorales y osteoarticulares, resultando significativo para la prevalencia de patologías tumorales en todos los grupos ($p < 0,05$) pero no para la prevalencia de patologías osteoarticulares, donde no se apreciaban diferencias significativas para los grupos de alta y media prescripción.

Para las DHD de opioides menores, las pruebas de normalidad resultaron significativamente distintas a la normalidad ($p < 0,05$) excepto para el grupo de media prescripción. Para el outlier superior no se pudo calcular, ya que el número de casos fue menor de 5.

Figura 12. Distribución de la prevalencia de enfermedades tumorales para cada clúster en función de las DHDs de opioides menores.

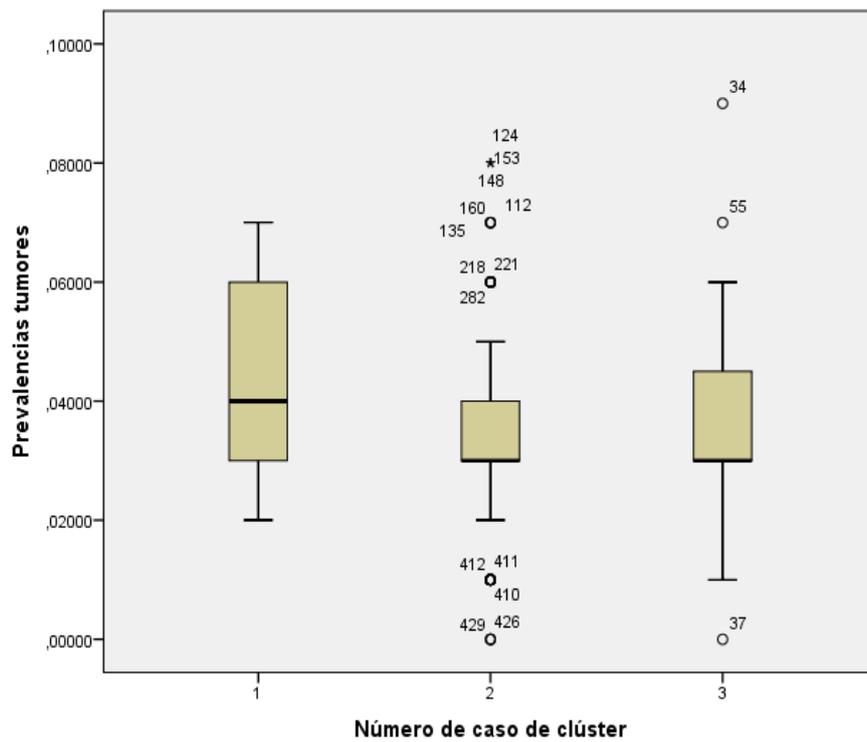
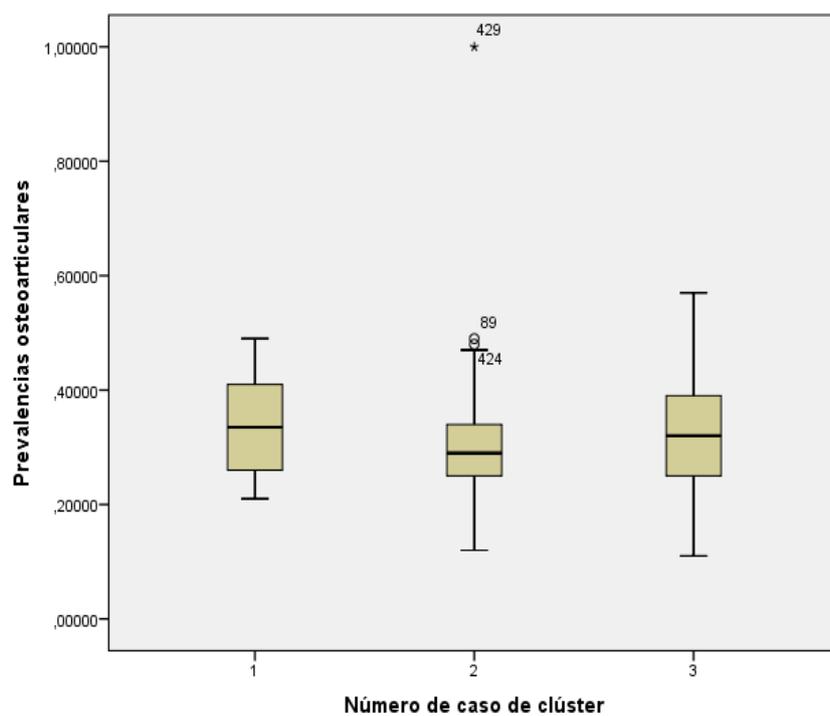


Figura 13. Distribución de la prevalencia de enfermedades osteoarticulares para cada clúster en función de las DHDs de opioides menores.



4.3.3) DHDs opioides mayores

En una primera clasificación por clúster jerárquico se obtuvo un dendograma (Anexo III, Figura A) donde se descartaron por ser valores extremos 11 CIAS. Se volvió a realizar la clasificación obteniéndose 3 grupos diferenciados (Anexo III. Figura B). A continuación, se realizó la clasificación por k medias señalando 3 grupos, la distribución se muestra en la Tabla 19.

Tabla 19. Número de casos en cada clúster para DHD de opioides mayores

Número de casos en cada clúster		
Clúster	Grupo alta prescripción	44
	Grupo baja prescripción	140
	Grupo media prescripción	234
Válidos		418
Outliers superiores		11

Tabla 20. Valores obtenidos de DHDs opioides mayores, prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares por clúster, outliers y total.

		DHD opioides mayores				Prevalencias tumores	Prevalencias osteoarticulares
		Media±SD	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	%(IC95%)	%(IC95%)
Número de caso de clúster	Grupo alta prescripción	2,25±0,3	2,19	2,01	2,45	3,75 (3,33-4,17)	32,98 (30,6-35,36)
	Grupo media prescripción	1,31±0,22	1,27	1,12	1,48	3,39 (3,21-3,56)	30,9 (29,4-32,4)
	Grupo baja prescripción	0,68±0,2	0,71	0,54	0,84	3,52 (3,31-3,73)	29,17 (28,13-30,2)
	outliers	7,24±5,62	4,86	3,89	8,15	3,82 (2,45-5,19)	34,82 (25,67-43,97)
	Total	1,21±1,41	0,94	0,69	1,38	3,51 (3,37-3,65)	30,27 (29,45-31,08)

Para los grupos formados, se observó un patrón similar al de los opioides menores: según aumenta la prevalencia de patologías tumorales y osteoarticulares lo hace también la DHD de opioides mayores. No es así para el caso del grupo media prescripción, pues su prevalencia para las patologías tumorales fue ligeramente inferior al grupo de baja prescripción.

Al realizar las pruebas de normalidad, los grupos de media y baja prescripción resultaron distintos a esta ($p < 0,05$), no fue así para el grupo de alta prescripción. Por lo que hace a las prevalencias, en las patologías tumorales todos los grupos seguían una conformación distinta a la normalidad ($p < 0,05$). Para las patologías osteoarticulares, los grupos baja prescripción y media prescripción seguían una distribución distinta a la normalidad ($p < 0,05$) pero no fue el caso del grupo de alta prescripción.

Figura 14. Distribución de la prevalencia de enfermedades tumorales para cada clúster en función de las DHDs de opioides mayores

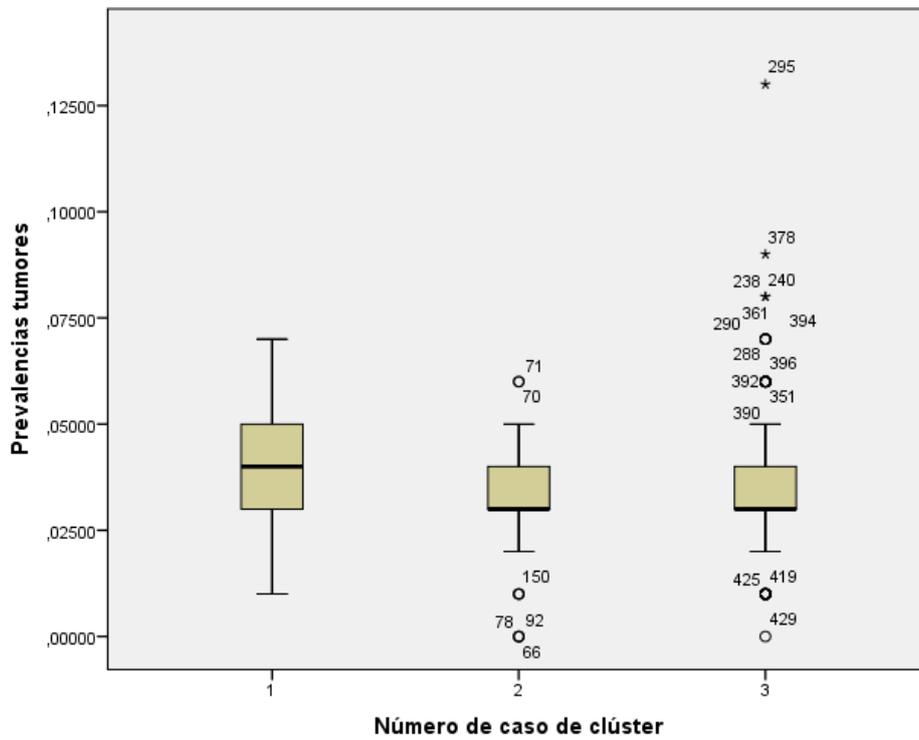


Figura 15. Distribución de la prevalencia de enfermedades osteoarticulares para cada clúster en función de las DHDs de opioides mayores

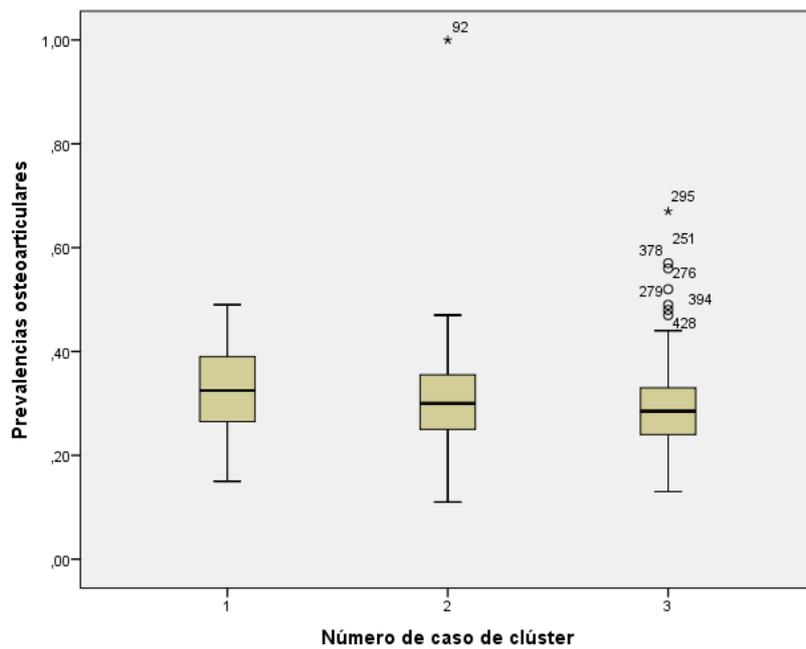


Tabla 21. Comparaciones en función de las DHDs de los opioides totales, menores y mayores según los grupos de prescripción creados.

Comparación entre clústers en función de la DHDs de opioides totales prescritas						
Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: DHDs Opioides totales						
Bonferroni						
		Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Grupo alta P	Grupo baja P	2,72797	5,23747	0,001	-9,8610	15,3169
	Grupo media P	-5,53547	5,13651	0,845*	-17,8817	6,8108
Grupo baja P	Grupo alta P	-2,72797	5,23747	0,001	-15,3169	9,8610
	Grupo media P	-8,26344 [*]	2,34782	0,001	-13,9067	-2,6201
Grupo media P	Grupo alta P	5,53547	5,13651	0,845*	-6,8108	17,8817
	Grupo baja P	8,26344 [*]	2,34782	0,001	2,6201	13,9067
*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.						
Comparación entre clústers en función de la DHDs de opioides menores prescritas						
Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: DHDs Opioides menores						
Bonferroni						
		Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Grupo alta P	Grupo baja P	54,21000 [*]	1,17406	0,000	51,3881	57,0319
	Grupo media P	30,49292 [*]	1,37582	0,000	27,1861	33,7998
Grupo baja P	Grupo alta P	-54,21000 [*]	1,17406	0,000	-57,0319	-51,3881
	Grupo media P	-23,71707 [*]	0,82179	0,000	-25,6923	-21,7418
Grupo media P	Grupo alta P	-30,49292 [*]	1,37582	0,000	-33,7998	-27,1861
	Grupo baja P	23,71707 [*]	0,82179	0,000	21,7418	25,6923
*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.						
Comparación entre clústers en función de la DHDs de opioides mayores prescritas						
Comparaciones múltiples						
Variable dependiente: DHDs Opioides mayores						
Bonferroni						
		Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Grupo alta P	Grupo baja P	,93550 [*]	0,03800	0,000	0,8441	1,0268
	Grupo media P	1,56897 [*]	0,03613	0,000	1,4821	1,6558
Grupo baja P	Grupo alta P	-,93550 [*]	0,03800	0,000	-1,0268	-0,8441
	Grupo media P	,63347 [*]	0,02349	0,000	0,5770	0,6899
Grupo media P	Grupo alta P	-1,56897 [*]	0,03613	0,000	-1,6558	-1,4821
	Grupo baja P	-,63347 [*]	0,02349	0,000	-0,6899	-0,5770
*. La diferencia de medias es significativa en el nivel 0.05.						

En esta última tabla 21 se muestran las comparaciones mediante test de ANOVA y contraste post-Hoc (con ajuste de Scheffé) para los grupos fruto de la clasificación de k-medias en función de si su nivel de prescripción de DHDs de opioides totales, menores y mayores fue bajo, medio o alto.

Para los opioides totales, los grupos de clasificación mostraron diferencias significativas entre el grupo de alta prescripción y el de baja prescripción. También hubo esas diferencias entre los grupos de media prescripción y baja prescripción ($p < 0,05$). No fue así para la comparación entre el grupo de alta prescripción y el de media prescripción ($p > 0,05$). Estos dos últimos grupos para la prueba de normalidad no mostraron diferencias significativas a esta.

En el caso de los opioides menores, entre todos los grupos de clasificación hubo diferencias que no se debían al azar ($p < 0,05$). En este caso también se dio que las pruebas de normalidad no mostraron diferencias significativas para los grupos de alta y media prescripción.

En los opioides mayores, entre todos los grupos de clasificación también hubo diferencias que no se debían al azar ($p < 0,05$). Para este caso también se dio que las pruebas de normalidad no mostraron diferencias significativas para el grupo de alta prescripción.

5) Discusión

Sobre la descripción de los grupos de estudio

De los resultados obtenidos se observan diferencias significativas para las variables de estudio de la población total y la selección de pacientes con opioides. Dichos resultados muestran la selección de pacientes con prescripción de opioides más envejecida ($59,65 \pm 18,97$ años). Los rangos donde se concentran los sujetos que utilizan opioides se sitúan en el de 18 a 44 años y el de >75 años. La proporción de mujeres está aumentada (59,27%; IC95%: 58,86-59,69) respecto a la población total y están son mayores que los sujetos masculinos de esta selección.

Las enfermedades crónicas que cursan con dolor suelen tener complicaciones en edades avanzadas(31), donde es necesario subir un escalón en la escalera analgésica si se quiere controlar el dolor de forma efectiva(32). Así, tiene sentido encontrar la mayor proporción de sujetos que utilizan opioide en estos rangos.

El hecho del género, hay estudios que muestran en las mujeres una sensibilidad al dolor aumentada respecto los hombres, si bien estos estudios no están exentos de controversia(33). Una hipótesis podría ser que en ciertas enfermedades crónicas el género es un factor de riesgo, por lo que hay una mayor incidencia y prevalencia de estas enfermedades en mujeres. Además, al tener la esperanza de vida más aumentada, aumentan las complicaciones y por lo tanto la posibilidad de recibir opioides para controlar el dolor. Sería necesario realizar estudios que aportaran evidencia a estas afirmaciones

Para explicar la proporción en el grupo de 18-44 años, si bien este rango goza de un mayor estado de salud, no está exento de dolencias que cursan con dolor. Sería el caso de accidentes o enfermedades profesionales que cursan con dolor muscular o neuropático y con el fin de disponer de un buen control se pautan opioides(34).

Para la variable riesgo de exclusión social los sujetos que reciben opioides, la proporción vuelve a estar aumentada (6,1 %; IC95%:5,9-6,3) y sobre todo en el género femenino (6,9 (6,6-7,2)). Para esta variable las mujeres de “per se” sufren un mayor riesgo de exclusión social(35). Es sabido que pertenecer a clases sociales más bajas tiene relación directa con el estado de salud, por lo que estos sujetos disponen de más riesgo de presentar enfermedades y por lo tanto de recibir estos tratamientos.

La selección de pacientes con prescripción de opioides dispone de un peor estado de salud con una proporción de patologías crónicas mayor que la muestra. Este resultado es de esperar ya

que ciertas enfermedades reumáticas son factores de riesgo de otras patologías y viceversa. Se ha descrito que la selección de pacientes con opioides está más envejecida, por lo que también provoca que hay más sujetos con patologías crónicas.

Al analizar estas patologías crónicas, la selección de pacientes con opioides tiene las proporciones aumentadas para las patologías estudiadas excepto para el trastorno mental grave, aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambas muestras.

Para los hábitos de vida relacionados con el consumo se da la misma situación y el consumo de alcohol y tabaco están ligeramente aumentados, pero no así para las drogas, donde las diferencias no han sido significativas.

Un estudio de Canadá a 70.000 personas usó la regresión logística ordinal para examinar el grado en que una serie de variables de la población están asociadas con el DCNO. El análisis reveló correlaciones transversales de diferentes fuerzas entre CNCP y 27 factores. El aumento de la edad, los bajos ingresos, el bajo rendimiento educativo, el consumo diario de cigarrillos, la inactividad física y la abstención del alcohol se encuentran entre los factores que aumentan el riesgo de padecer de DCNO(35).

En las patologías asociadas, como es de esperar, la selección de pacientes con opioides dispone de prevalencias mayores que en la población total. El mayor porcentaje de prescripción está en las patologías osteoarticulares, siendo menor para las tumorales pero con mayor duración del tratamiento. Esto nos indica que el grueso de prescripciones se concentra en las patologías donde su prescripción sería opioides menores, de forma puntual y evitando el uso crónico (18).

Las prevalencias obtenidas para patologías osteoarticulares se asemejan al estudio EPISER 2000, donde resultaron las siguientes prevalencias para las enfermedades estudiadas en la población adulta española: lumbalgia (puntual): 14,8% [12,2-17,4] y (a 6 meses) 44,8% [39,9-49,8]; AR: 0,5% [0,3-0,9]; artrosis de rodilla: 10,2% [8,5-11,9]; artrosis de manos: 6,2% [5,9-6,5] y osteoporosis: 3,4% [2,6-4,2](36).

Las patologías osteoarticulares asociadas donde más sujetos reciben opioides es para la artrosis/problemas raquídeos (N=23401 opioides menores y N=3395 para opioides mayores). En porcentajes, las mayores proporciones de sujetos que reciben opioides menores en función de su diagnóstico son la condrocalcinosis [27,25% (22,75-32,12)], osteoporosis [22,98 (22,43-23,53)], problemas raquídeos [18,69% (18,48-18,91)] y artritis [16,28 (15,51-17,07)]. En el caso de los opioides mayores este porcentaje disminuye y ningún diagnóstico sobrepasa el 5,5%. Estos resultados nos muestran un posible sobreuso en ciertos diagnósticos para el que los

opioides no tienen indicación o es limitada. Algunos estudios advierten de un sobreuso de opioides menores y mayores para patologías osteoarticulares(37). Del mismo modo, las GPC son categóricas y solo recomiendan esta práctica cuando todas las demás opciones han fallado, respecto al tiempo de tratamiento recomiendan que sea el mínimo posible y que los sujetos se sometan a reevaluaciones periódicas(18).

Este hallazgo pone de relevancia que se prescriben opioides para dolores osteoarticulares. Si bien las GPC recomiendan el uso limitado en el tiempo de los opioides menores para estas dolencias, el uso crónico se debe reservar para el dolor oncológico, paliativo o cuando comporta una discapacidad funcional importante (38).

En la Tabla 8 se mostraba el uso de opioides en función del tiempo. En esta observa que un 6,37 (IC95%: 6,16-6,59) la prescripción de opioides cubría entre 90-180 días y un 7,34% (IC95%7,12-7,57) lo hacía por más de 180 días. Se puede decir que más de un 13,5% se le han prescrito opioides menores de forma crónica, hecho que no recomiendan las guías de práctica clínica rompiendo el balance riesgo-beneficio del tratamiento. Estos grupos representan el 1,5% (6951 sujetos) de la población de Navarra y el 13,05% de la población con prescripción de opioides.

Para estos casos, se recomienda una evaluación del tratamiento y su adecuación en caso de síntomas de desviación, aparición de efectos adversos o sospecha de adicción.

Para las patologías tumorales, los resultados de la muestra poblacional son similares a los de la población española y se siguen las diferencias de género según el tipo de neoplasia. El cáncer de mama es el más prevalente con un 1,03% (1,01-1,06) seguido de la neoplasia de colon y recto con un 0,85 % (0,82-0,87) y en tercera posición la neoplasia de pulmón con un 0,75 % (0,72-0,77). Por géneros, en mujeres, la primera neoplasia es la de mama (2,03; IC95%: 1,97-2,08) seguida de la de colon y vejiga (0,15; IC95%: 0,14-0,17). En varones, la primera es la de próstata, con un 1,5% (1,47-1,57) seguido de la de colon con un 1,02% (0,97-1,05) y la de vejiga 0,69 % (0,66-0,73).

Además, las neoplasias que cursan con más dolor oncológico son las que tienen las proporciones mayores, como es el caso de la neoplasia de pulmón, la biliar, digestiva y boca, nariz, laringe faringe. En la siguiente tabla se muestran los resultados:

Tabla 22. Proporción de sujetos que reciben opioides según patología tumoral

	En tratamiento con opioides mayores				En tratamiento con opioides menores				Total
	N	%	95,0% inferior	95,0% superior	N	%	95,0% inferior	95,0% superior	Recuento
Neoplasia biliar	2	2,4%	0,5%	7,3%	27	31,8%	22,6%	42,1%	85
Neoplasia de boca, nariz, faringe o laringe	52	6,5%	5,0%	8,4%	138	17,4%	14,9%	20,1%	794
Neoplasia digestivo	17	6,0%	3,7%	9,3%	42	14,9%	11,1%	19,5%	281
Neoplasia de piel	1	1,2%	0,1%	5,3%	8	9,3%	4,5%	16,8%	86

El uso de opioides mayores en el dolor oncológico está recomendado cuando este es intenso y debe abordarse de forma individual, a la dosis y vía que más convenga al paciente. De igual modo se deberá someter a supervisión(39).

Sobre la probabilidad de recibir opioides según las variables de estudio

Se ha utilizado el odds ratio (IC95%) ya que para grandes muestras mide con más precisión la fuerza de la asociación y permite identificar fácilmente su trascendencia clínica.

Los resultados arrojan diferencias importantes entre la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides. La primera diferencia sustancial es la edad: las diferencias entre las medias muestran que el grupo con prescripción de opioides tiene una edad más avanzada que la muestra poblacional. La probabilidad de recibir opioides totales en función de la edad también nos señala que por cada año la probabilidad aumenta un 1% (IC95%: 0,9-1,1). Pertenecer a los rangos mayores de 65 años también aumenta esta posibilidad en un 7,2% (IC95%: 3,7-10,9) pero no es así con los opioides mayores, donde pertenecer a este grupo parece ser un factor protector [OR: 0,690 (IC95%: 0,618-0,77)].

Otra diferencia importante entre los grupos es el género. El ser mujer parece ser un factor de riesgo para recibir estos tratamientos. La probabilidad de recibir opioides totales aumenta un 34,7% (IC95%: 32,2-37,3) y de recibir opioides mayores lo hace en un 61,8% (IC95%: 51,8-72,5). Este último hallazgo se podría relacionar con la edad (la esperanza de vida para las mujeres es más elevada) y las enfermedades osteoarticulares y tumorales donde el género es un factor de riesgo - que añaden probabilidad a las mujeres- tales como la artrosis, problemas raquídeos, la osteoporosis o la neoplasia de mama.

Otro factor importante es el haber sufrido un episodio de patología osteoarticular, pues este aumenta en 2,104 (IC95%: 2,15-2,23) veces la probabilidad de recibir opioides. Paradójicamente, la probabilidad de recibir opioides mayores para las personas que están diagnosticadas de patología osteoarticular es de 4,19 (IC95%: 3,9-4,51) veces. Por el contrario, la de recibir opioides menores es de 2,1 (IC95%: 2,06-2,15) veces. Para explicar este hecho, se podría atribuir a lo siguiente: como ya están diagnosticados, puede haber un tratamiento en curso, si este ha fallado, se pasará al siguiente escalón y por lo tanto la probabilidad puede verse aumentada.

El estar diagnosticado de patología tumoral también aumenta la probabilidad de recibir opioides. El valor más destacado es la probabilidad de recibir opioides mayores, donde ésta es de 1,91 (IC95%: 1,81-2,1) más veces. Este resultado tiene lógica, ya que algunas patologías tumorales cursan con dolor oncológico y por lo tanto este grupo terapéutico tiene la indicación terapéutica.

La odds ratio de recibir opioides si se padece riesgo de exclusión social es de 1,72 (IC95%:1,65-1,79) más veces que no padecer este riesgo. Este hecho se consume también para opioides mayores y menores, con 1,65 (IC95%: 1,47-1,93) y 1,72 (1,65-1,79) más veces, respectivamente.

También el hecho de tener un historial de HTA, trastorno respiratorio, trastorno del peso y enfermedades vasculares aumentan la probabilidad de recibir opioides totales, mayores y menores, pero con menos fuerza que los resultados anteriores. Hay que destacar que el hecho de padecer trastorno respiratorio aumenta un 1,6 (IC95%: 1,45-1,68) veces el recibir opioides mayores. Esto podría ser porque algunas patologías respiratorias cursan con dolor y se administra este fármaco que paradójicamente puede causar depresión respiratoria.

Para los hábitos de vida, el consumo de alcohol y tabaco aumenta ligeramente la probabilidad de recibir opioides de todas las categorías. Para el consumo de drogas, los resultados más elevados se encuentran en la probabilidad de recibir opioides mayores que aumenta un 1,81 (1,24-2,65) veces, aunque no es un resultado significativo.

Sobre el consumo expresado en DHDs

Esta variable representa las dosis que se han prescrito por cada 1000 habitantes y día. Se usa, principalmente, para la comparación entre poblaciones, según el Norwegian Institute of Public Health, centro colaborador para la metodología estadística en fármacos de la OMS.

En primer lugar, los opioides menores son los más utilizados con 10,61 de DHDs consumidas, representando el 76,82% de los opioides totales. Para los opioides menores, el tramadol (solo o en combinación) es mucho más utilizado que la codeína. El tramadol y la combinación tramadol/paracetamol, aunque se considera seguro por su larga experiencia en el uso, se prescribe para el dolor moderado a intenso una vez los AINEs no han resultado efectivos y en un periodo inferior a tres meses. En la literatura se ha encontrado riesgo de adicción (nivel de evidencia B) por un efecto dosis y tiempo dependiente(40) .

Otra problemática es el aumento de este principio activo. Para el año 2000 tramadol tenía un uso de 0,9 DHD, para el 2014 aumentó a 7,06 DHD y el estudio realizado arroja un uso de 9,15 DHD, según el BIT de Navarra publicado en 2014 (30).

En el caso de la codeína (sola o en asociación), su evolución se ha mantenido en el tiempo y en ningún año ha sobrepasado las 1,5 DHD si nos fijamos en los datos publicados para la población de Navarra(30). Los resultados obtenidos de nuestro este estudio dan la cifra más alta: 1,45 DHD.

En el ámbito de los opioides mayores, su uso se sitúa en 3,2 DHD y si bien la tasa es mucho menor que los opioides menores, su uso se ha incrementado desde los últimos años, si se compara con estudios publicados. Este aumento se ha producido en paralelo al crecimiento de las DHDs de fentanilo (1,61 DHDs para nuestro estudio versus 0,15 DHD en el año 2000 en Navarra) y oxicodona (0,51 DHDs para nuestro estudio versus 0,16 DHDs en el año 2003), que han desplazado el uso de morfina a un nivel casi residual.

Fentanilo y oxicodona son fármacos que han puesto en alerta a los servicios de farmacovigilancia por su rápida capacidad de crear dependencia y tolerancia, así como los riesgos de abuso que pueden provocar. El fentanilo transdérmico y la oxicodona han sido identificado como los principales responsables de la epidemia a opioides que sucede en Estados Unidos.

No se recomiendan el uso de formas de liberación inmediata -como el fentanilo transdérmico o la oxicodona sublingual- ya que son susceptibles de crear adicción y tolerancia (41, 42) si no se usa de forma adecuada y estrictamente para las indicaciones autorizadas(43).

El tapentadol (opioide mayor) aunque la DHD es menor -0,47 DHD- es un principio activo que ha experimentado un aumento exponencial, ya que se comercializó en 2011 y para ese año solo se registraron 0,01 DHD frente a las 0,47 DHD actuales.

Sobre el análisis del grado de variabilidad de prescripción de opioides entre CIAS

Antes de analizar los resultados obtenidos hay que señalar que las DHDs obtenidas para los clústers estudiados son mayores que la obtenidas para la muestra poblacional. Este hecho se debe a que se ha utilizado la media de DHDs de cada CIAS para crear el clúster y no la suma de DDDs dividido por la población que agrupan dichos CIAS. Se ha realizado de este modo para facilitar los procedimientos comparativos.

Las comparaciones en función de la DHD para opioides totales, mayores y menores muestran diferencias significativas entre todos los grupos.

Los grupos de prescripción creados para opioides totales, entre el grupo de baja prescripción y los demás hay diferencias significativas. En cambio, la comparación entre el grupo de media prescripción y el de alta prescripción no se encuentran esas diferencias. Esto puede atribuirse a que en las pruebas de normalidad no se encontraron diferencias con la normalidad para estos dos grupos. Al tratar de conocer si se debía a la prevalencia de patologías tumorales, no se encontraron diferencias para el grupo de alta prescripción.

Para la prevalencia de patologías osteoarticulares no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de alta y media prescripción. Esto nos indica que la prescripción está ligeramente elevada a pesar de que en las prevalencias no hay diferencias significativas. Como se ha comentado, puede haber otros factores como el género o los rangos de edad de estos grupos que puedan discernir esta información. Aun así, es orientativo de que la prescripción puede estar elevada a pesar de las prevalencias de las patologías asociadas.

Al analizar las DHDs de opioides menores entre grupos de prescripción, los resultados difieren. Hay diferencias significativas entre todos los grupos, aunque los grupos de alta y media prescripción no tienen valores distintos a la normalidad. Además, las prevalencias de patologías osteoarticulares no son significativas para estos grupos, lo que nos puede llevar a pensar que prescriben opioides por encima de la media total sin que la prevalencia de patologías osteoarticulares sea un factor que predisponga a ello.

Por último, en la comparación de DHD para opioides totales las diferencias entre los grupos de prescripción fueron significativas. Para el grupo de alta prescripción se encontró que su prevalencia de patologías seguía una distribución normal. Los hallazgos sugieren que la prescripción de estos opioides está aumentada para el grupo de alta prescripción sin que la prevalencia de osteoarticulares lo justifique.

Con todo lo expuesto, se puede sugerir que en el caso de los opioides totales la DHD está aumentada para los grupos de alta y media prescripción sin que la prevalencia de patologías asociadas sea un factor que predisponga a ello.

En el caso de los opioides menores se puede sugerir la misma idea: este grupo terapéutico está aumentada para los grupos de alta y media prescripción sin que la prevalencia de patologías osteoarticulares lo justifique.

Y para los opioides mayores, en el grupo de alta prescripción las DHDs están aumentadas respecto al grupo de media y baja prescripción sin que la prevalencia de patologías osteoarticulares y tumorales lo justifique.

Comparación entre poblaciones del consumo expresado en DHD

Una vez analizado el uso de este grupo terapéutico en la población Navarra se comparará con otros países y regiones.

Para comparar principios con otras poblaciones existen diferentes unidades de medida, una de ellas, la empleada para el estudio, son las DHD, pero en el caso de los opioides también existe la dosis equivalente de morfina (DEM), miligramos de opioides (en equivalentes de morfina), ... Y depende de qué país usan una u otra medida. Se ha comparado este estudio con otros que usarán la misma unidad de medida.

En la introducción se hablaba de los Estados Unidos y la epidemia por sobredosis de opioides que sufren, en parte por una sobre-prescripción de medicamentos opioides que ha conllevado a la adicción a una parte importante de estos usuarios.

El sistema sanitario de Estados Unidos tiene importantes diferencias con los sistemas sanitarios europeos, una de esas diferencias es la inter-relación de los profesionales de los diferentes ámbitos asistenciales a través de la historia clínica donde se puede realizar un buen seguimiento farmacoterapéutico de esta clase de fármacos. Además, la hiper-regulación para la prescripción

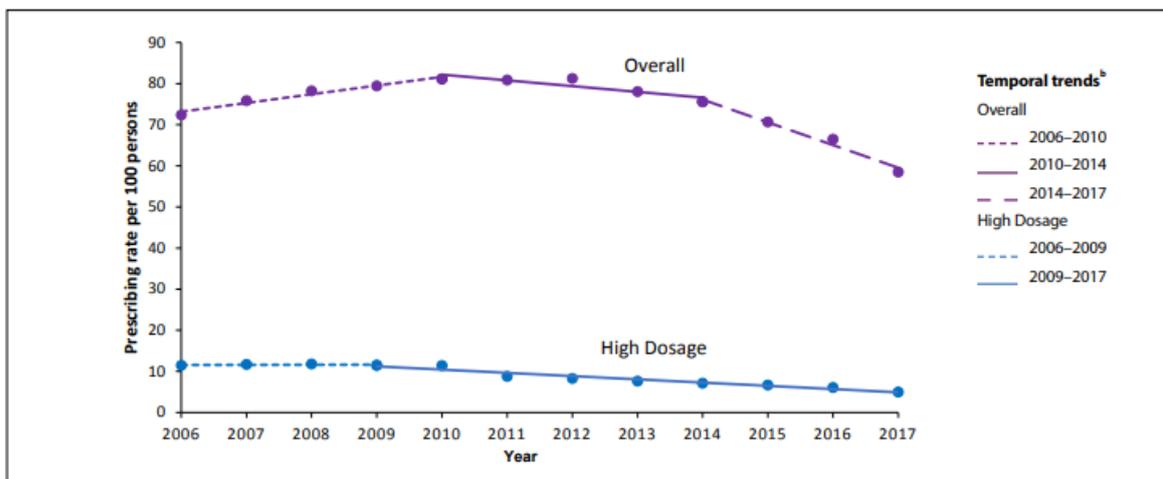
y dispensación de opioides blinda el circuito para evitar las mínimas fugas posibles de este cambio.

En cuanto a factores que no dependen del ámbito clínico, en Estados Unidos hay un vasto mercado de medicamentos ilegales (que circulan fuera de los cauces marcados por la ley) y un consumo elevado de drogas derivadas del opio.

Estos hechos, sumados a las campañas de marketing de la industria farmacéutica han posibilitado un aumento continuado del uso de estos medicamentos aumentando la prevalencia e incidencia de personas adictas que han avanzado hasta las consecuencias más fatales de la sobredosis: la muerte.

Según el Centre for Disease Prevention CDC, el 17.4% de la población, recibió al menos una receta para un opioide. El 14.8% de los hombres y el 19.9% de las mujeres recibieron al menos una receta para un opioide en 2017. La prescripción a nivel de la persona fue más alta entre los grupos de mayor edad, con un 26,8% de personas mayores de 65 años. La tasa de prescripción fue de 58.5 recetas por cada 100 personas. La tasa de prescripción para <30 días de tratamiento fue de 33.9; para ≥ 30 días de suministro, la tasa fue de 24,6 en 2017(44). En la Figura 16 se aprecia la ratio de prescripción por cada 100 personas. El total y en azul aquellos que superan los 90 MME:

Figura 16. Tasas anuales de prescripción de opioides en general y para recetas de dosis altas (≥ 90 MME / día). Estados Unidos, 2006–2017



De esta monografía, se extraen datos de interés para la comparación. La tasa de pacientes que recibe opioides está aumentada en Estados Unidos frente a Navarra (11,14 VS 17,4) pero sigue

unos patrones parecidos de la población que los utiliza: mayor uso en mujeres, en los rangos de más edad y generalmente para un consumo de menos de 30 días.

Un análisis comparativo entre Europa y los EE. UU. Y Canadá destaca y discute las diferencias en un intento por evaluar el riesgo de una epidemia de sobredosis y abuso de opioides en Europa. Se concluye que el riesgo en Europa parece ser bastante limitado, pero se necesita vigilancia(45).

En Europa, si bien se ha detectado un uso desviado de estos medicamentos - los porcentajes se muestran en la tabla 3 - y por ahora no están en unos niveles que se pueda considerar epidemia. Aun así se deberá monitorizar porque si hay diferencias importantes entre distintos países de la Unión Europea(46) tal y como se observa en la Tabla 23.

En la tabla 23 se muestran las DDD por cada millón de habitantes y día (por lo que habrá que dividir por 1000 para poder comparar con los resultados obtenidos). El resultado obtenido (13,81 DHD) se asemeja a los de los países desarrollados de la Europa occidental con una demografía envejecida respecto los países en vías de desarrollo como los de Europa Oriental. Hay que destacar que el resultado se encuentra por encima de la media europea (8,97 DHD). De hecho, algunos estudios citan a España como uno de los países que más opioides prescribe

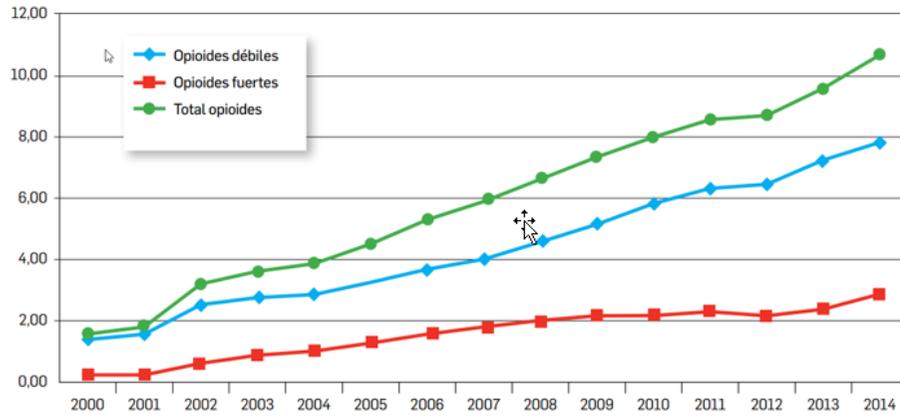
Tabla 23. Dosis diaria definidas por millón de habitantes y día en diferentes países para los años 2004-06 y 2014-2016.

	<u>s-DDD per</u>		<u>% change 2004-06/2014-16*</u>
	<u>1,000,000</u>	<u>inhabitants die</u>	
	<u>2004-06</u>	<u>2014-16</u>	
Luxembourg	4819	4584	-4.9
Malta	317	492	55.5
Montenegro	0	1706	-
Netherlands	4635	12198	163.2
Norway	5469	9658	76.6
Poland	1357	1840	35.6
Portugal	1701	3596	111.4
Romania	39	692	1662.3
Russian Federation	53	135	154.9
Serbia	776	1312	69.1
Slovakia	1439	5306	268.7
Slovenia	2842	5701	100.6
Spain	5022	10789	114.8
Sweden	5408	9084	68.0
Switzerland	5899	11850	100.9
Ukraine	93	66	-29.7
United Kingdom	3021	8214	171.9
European Union	6477	8967	38.4
United States of America	14598	16491	13.0

Fuente (47)

Figura 17. Comparativa entre CCAA y Estado del consumo de opioides totales expresado en DHDs.

Figura 1. Evolución del consumo de opioides fuertes y débiles en Navarra, en DHD. Años 2000-2014.



Evolución del consumo de opioides menores y mayores expresados en DHD. AEMPS

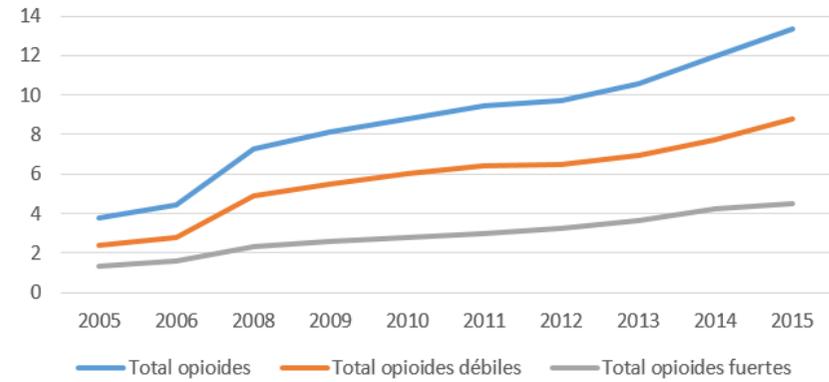
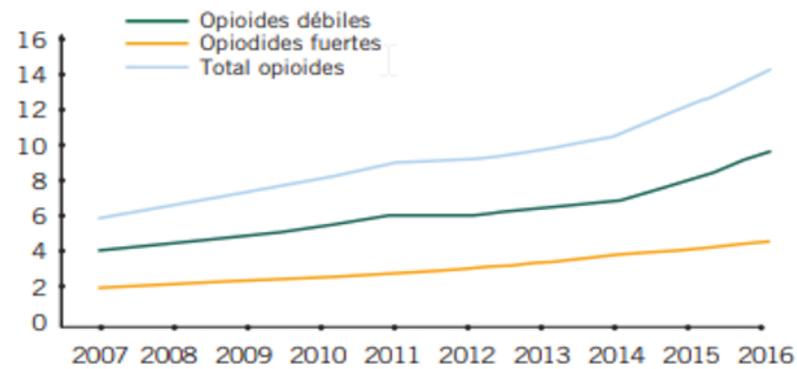


Gráfico 2. Evolución del consumo de opioides en CyL (DHD)



Evolución del consumo de opioides menores y mayores expresados en DHD. Catalunya

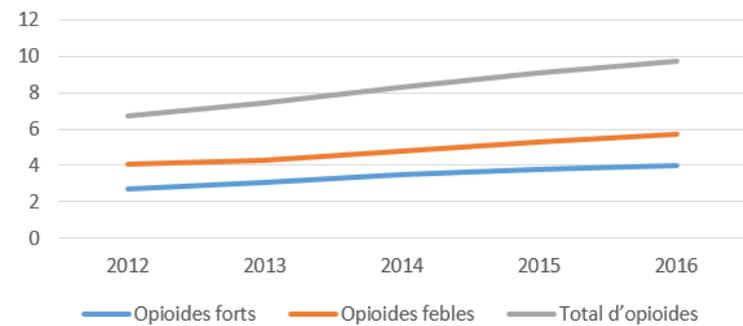
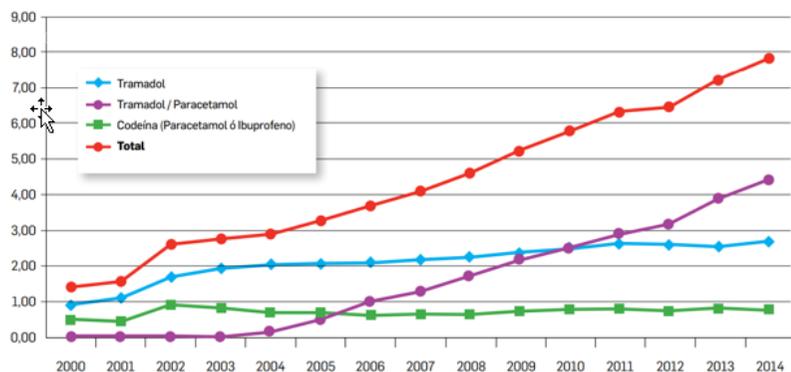


Figura 18. Comparativa entre CCAA y Estado del consumo de opioides menores expresado en DHDs.

Figura 3. Evolución del consumo de opioides débiles en Navarra en DHD. Años 2000-2014.



Evolución del consumo de opioides menores expresados en DHD. AEMPS

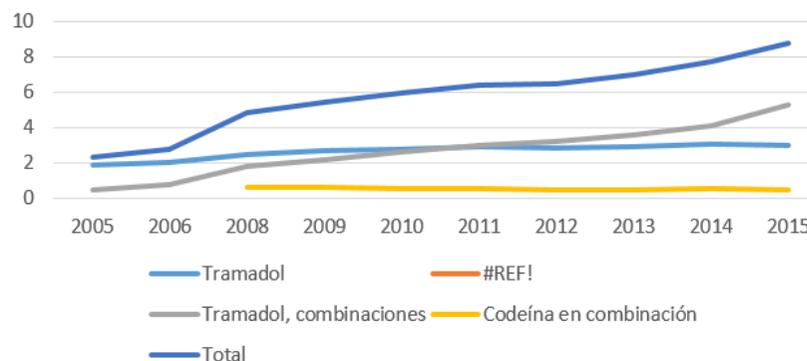
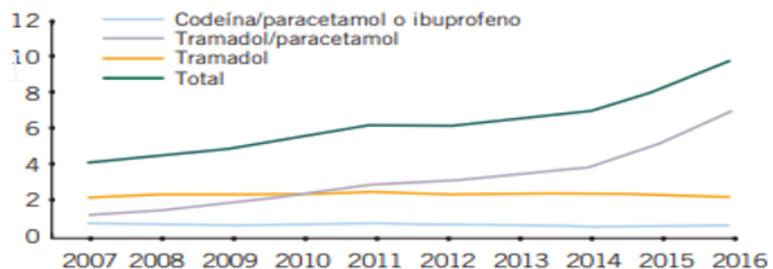


Gráfico 3. Evolución del consumo de opioides débiles en CyL (DHD)



Evolución del consumo de opioides menores expresados en DHD. Catalunya

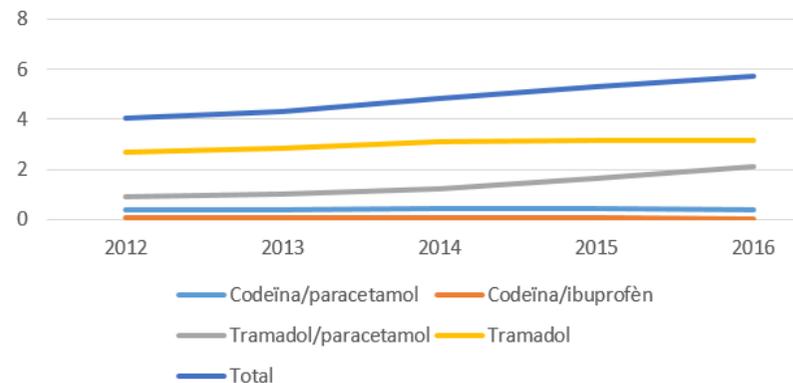


Figura 19. Comparativa entre CCAA y Estado del consumo de opioides mayores expresado en DHDs.

Figura 2. Evolución del consumo de opioides fuertes en Navarra, en DHD. Años 2000-2014.

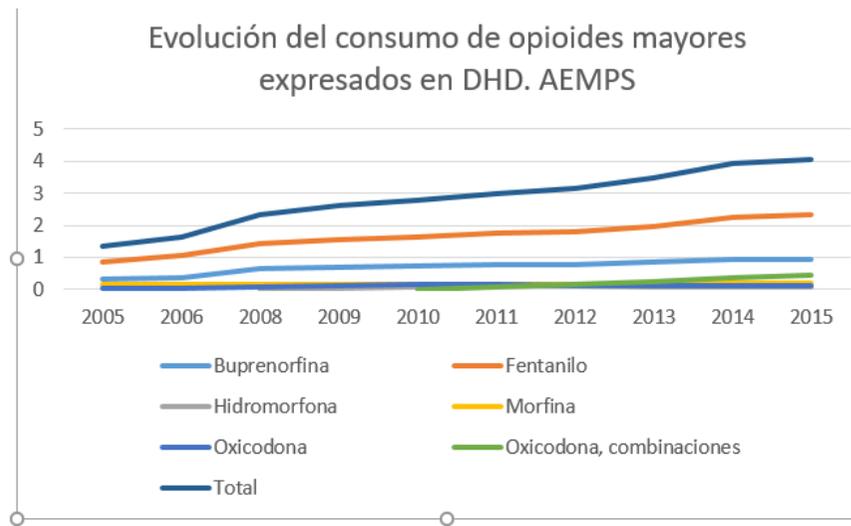
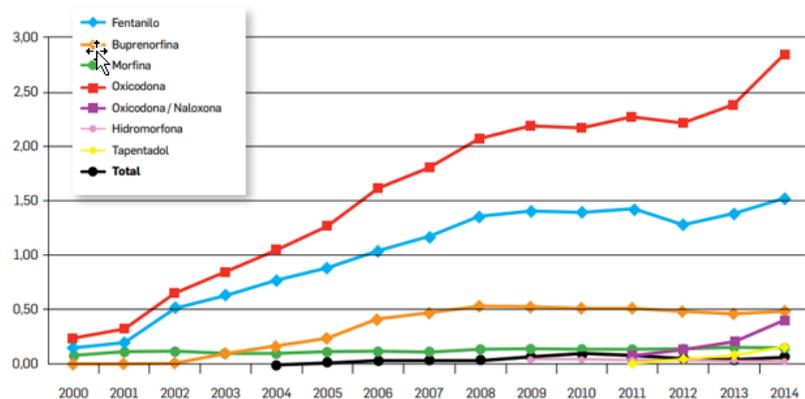
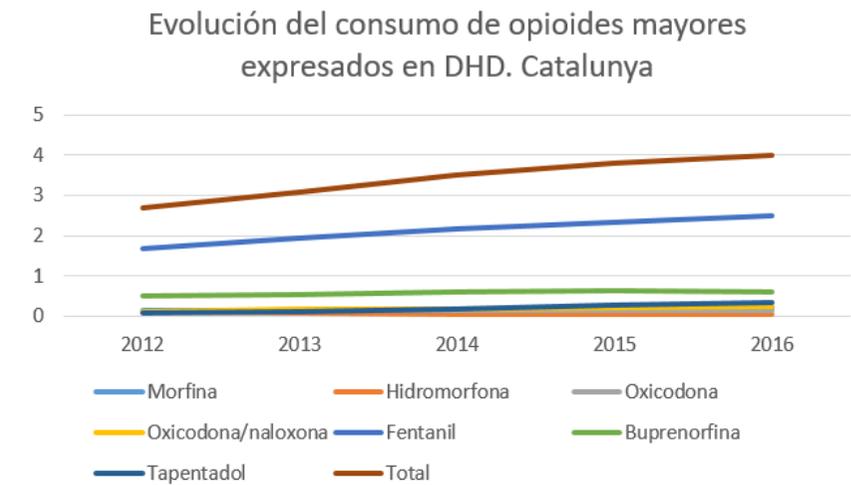
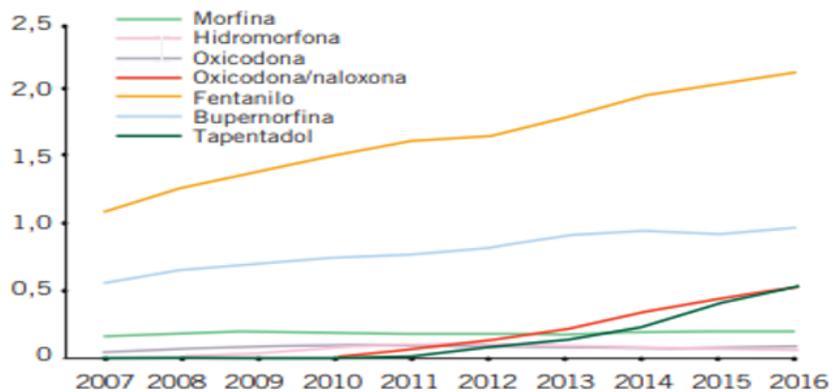


Gráfico 4. Evolución del consumo de opioides fuertes en CyL (DHD)



En las figuras 18-19 Se ha comparado visualmente las DHDs para opioides totales, menores y mayores de distintas regiones del estado español, así como el consumo global del mismo estado. Se han consultado para ello los Boletines de Información Terapéutica (BIT) de distintos servicios autonómicos de salud (30)(48,49) y el informe de la AEMPS del Observatorio de Uso de medicamentos(29).

El consumo total ha sufrido un incremento importante siendo los opioides menores los que ocupan la mayor cuota de opioides totales. A pesar de que hay diferencias en el uso de estos medicamentos, a priori, no se observan desviaciones extremas entre regiones para ninguno de los tres grupos de opioides. Señalar que la Comunidad foral, para el año 2014 se encuentra por debajo la media (10,7 DHD). No es así para el 2016, donde el consumo ha aumentado hasta (13,81 DHDs) sobrepasando la media española (13,64).

En las DHD de opioides menores se observa una evolución al alza del consumo de este grupo terapéutico a lo largo de los años en todas las regiones estudiadas. El tramadol (solo o en asociación) como principio activo más prescrito y con un uso a la baja de la codeína.

En las DHD de opioides mayores, al existir un mayor arsenal terapéutico hay algunos datos a comentar. El fentanilo encabeza en todas las regiones la primera posición seguido, de lejos, de la oxicodona. En el caso de Castilla y León, la segunda posición la ocupa la buprenorfina. Habría que realizar estudios más detallados para conocer estas diferencias.

Se observa también como el tapentadol, des del 2011, se empieza prescribir y aumenta en las poblaciones estudiadas, aunque no de forma significativa.

Estas observaciones nos llevan a pensar que a pesar de la descentralización de los servicios de salud hay unos criterios similares para la prescripción de opioides, a diferencia de Estados Unidos, donde se encontraron diferencias abismales según estados. También se induce que el aumento del uso de este grupo terapéutico se debe a una situación sistemática, es decir, que afecta a todas las regiones del estado. Se sugiere que el envejecimiento de la demografía pueda ser el principal responsable de este aumento. En menor medida, para los datos estudiados en Navarra, se podría pensar que hay una sobre prescripción para patologías donde los opioides no están indicados.

5.1) Limitaciones del estudio

En la elaboración del estudio se destacan las siguientes limitaciones:

- Los estudios observacionales de tipo poblacional, por lo general, no nos permiten realizar asociaciones de exposición- enfermedad ni controlar la potencia de potenciales de confusión, así como la presentación de potenciales sesgos.
- La prescripción de opioides no se puede asociar con el diagnóstico, por lo tanto, se realiza la presunción que la prescripción de opioides va relacionada con el diagnóstico.
- Aunque exista prescripción no se tiene la certeza que el paciente se lo administre, pues al conocer la DDD no conocemos si los envases han sido retirados en la farmacia y consumidos por el paciente.

El gran tamaño de la base hace que con frecuencia las diferencias encontradas sean significativas, es decir, no se deben al azar. Pero estas diferencias encontradas son tan pequeñas que no tiene significación clínica operativa. En este caso indicadores como el Odds Ratio (OR) que nos muestran la fuerza de la asociación, son más demostrativos para visualizar las diferencias entre grupos.

6) Conclusiones

Del presente estudio, podemos concluir que:

- La población que utiliza opioides se concentra en los rangos de edad más elevados, si bien hay una baza importante en el rango 18-44 años. Hay una mayor proporción de mujeres que los utilizan, principalmente para patologías osteoarticulares y por lo general se suele hacer un consumo agudo de estos medicamentos.
- Los casos que salen de esta tendencia son de interés para el estudio, pues se ha puesto de relieve que se usan opioides mayores que no están indicados para las patologías osteoarticulares. Además, un porcentaje menor (6,35%), pero no menos importante, lo hace de forma crónica (>180 días).
- Con relación a la probabilidad de recibir opioides, hay unos factores que se asocian a más riesgo, tales como el padecer una patología osteoarticular, el ser mujer, la edad, el riesgo de exclusión social, el consumo de alcohol y tabaco. Hay otros factores estudiados, pero con menor fuerza de asociación.
- En comparación con otros estudios, las DHDs se han incrementado sustancialmente. En el caso de los opioides menores se ha observado que el tramadol (solo o en combinación) es el responsable principal de este aumento, y en el caso de los opioides mayores lo son el fentanilo y la oxicodona.
- Al realizar las comparaciones entre grupos de prescripción para las DHDs de opioides totales, mayores y menores se puede sugerir que:
 - En DHDs de opioides totales los grupos de alta y media prescripción no guardan relación con la prevalencia de patologías osteoarticulares.
 - En DHDs de opioides menores los grupos de alta y media prescripción no guardan relación con la prevalencia de patologías osteoarticulares.
 - En DHDs de opioides mayores los grupos de alta y media prescripción no guardan relación con la prevalencia de patologías osteoarticulares.

- Con el fin de subsanar estos hallazgos se propone:
 - Realizar estudios de utilización de medicamentos con aquellos principios activos susceptibles de riesgo de adicción continuados en el tiempo.
 - Evaluar a los pacientes con prescripción de opioides con las herramientas disponibles para adecuar el tratamiento, sobre todo los que utilizan los principios activos tramadol, fentanilo, oxicodona y tapentadol.
 - Formar a los prescriptores que han resultado del grupo de alta y media prescripción de opioides para un uso racional de este grupo terapéutico.

7) Bibliografía

1. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology☆. *Pain*. 2008;137(3):473-7.
2. Haanpaa M. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain Clinical Update*; XVIII, Issue. 2010;7.
3. Bernadá M. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. *Archivos de Pediatría del Uruguay*. 2013;84(2):143-5.
4. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*. 2005;28:33-7.
5. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo SSeI. Encuesta Europea de Salud en España 2014. 2015
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*. 2012;10(4):287-.
8. Deyo RA, Dworkin SF, Amtmann D, Andersson G, Borenstein D, Carragee E, et al. Report of the NIH Task Force on research standards for chronic low back pain. *J Pain*. 2014;15(6):569-85.
9. Organization WH. *ICD-11 beta draft*. 2017.
10. Ministerio de Sanidad SSeI. Encuesta Nacional de Salud, 2011-12. 2012.
11. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa "Pain Proposal". *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2014;21(1):16-22.
12. Deandrea S, Montanari M, Moja L, Apolone G. Prevalence of undertreatment in cancer pain. A review of published literature. *Annals of Oncology*. 2008;19(12):1985-91.
13. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2016;51(6):1070-90.e9.
14. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010;112(4):810-33.
15. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clinical and Translational Oncology*. 2012;14(7):499-504.
16. Pasternak G, Pan Y-X. MU OPIOID RECEPTORS IN PAIN MANAGEMENT. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*. 2011;49(1):21-5.
17. Pasternak GW, Pan Y-X. Mu Opioids and Their Receptors: Evolution of a Concept. *Pharmacological Reviews*. 2013;65(4):1257-317.
18. Centers for Disease Control and Prevention PHSUSDoHaHS. Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2016;30(2):138-40.
19. Dowell D, Noonan RK, Houry D. Underlying Factors in Drug Overdose Deaths. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2017;318(23):2295-6.
20. Ingraham C. CDC releases grim new opioid overdose figures: 'We're talking about more than an exponential increase.'. *The Washington Post*. 2017.
21. Guy JG, Zhang K, Bohm MK, Losby J, Lewis B, Young R, et al. Vital Signs: Changes in Opioid Prescribing in the United States, 2006-2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2017;66(26):697-704.

22. Florence CS, Zhou C, Luo F, Xu L. The Economic Burden of Prescription Opioid Overdose, Abuse, and Dependence in the United States, 2013. *Med Care*. 2016;54(10):901-6.
23. Tucker KL. The debate on elder abuse for undertreated pain. *Pain Med*. 2004;5(2):214-7; discussion 8-28.
24. Hwang CS, Chang HY, Alexander GC. Impact of abuse-deterrent OxyContin on prescription opioid utilization. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(2):197-204.
25. Prevention CfDca. National Vital Statistics System mortality data 2015 [Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr66/nvsr66_06.pdf].
26. Kraus M, Lintzeris N, Maier C, Savage S. Recommendations for the Prevention, Detection, Treatment and Management of Prescription Opioid Analgesic Dependence: Outcomes From the Opioid Analgesic Dependence Education Nexus (OPEN) Meeting. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 2016;14:313-21.
27. Novak SP, Hakansson A, Martinez-Raga J, Reimer J, Krotki K, Varughese S. Nonmedical use of prescription drugs in the European Union. *BMC Psychiatry*. 2016;16:274.
28. de Drogas OE. las Toxicomanías (OEDT)(2015). Informe Europeo sobre Drogas: tendencia y novedades Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo.
29. DE MEDICAMENTOS IDU. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. 2017.
30. de BdIF, Navarra. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico num. 52014 [Available from: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/56A8FB8B-FEDF-4C55-B004-C4EE91169C0C/327202/Bit_v22n6.pdf].
31. Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico: Estudio ITACA. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2004;11(5):260-9.
32. Mencías A, Rodríguez J. Consideraciones sobre el empleo de opioides en el dolor crónico del paciente geriátrico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2008;15(7):463-74.
33. LeResche L, Saunders K, Dublin S, Thielke S, Merrill JO, Shortreed SM, et al. Sex and Age Differences in Global Pain Status Among Patients Using Opioids Long Term for Chronic Noncancer Pain. *Journal of Women's Health*. 2015;24(8):629-35.
34. Stover BD, Turner JA, Franklin G, Gluck JV, Fulton-Kehoe D, Sheppard L, et al. Factors Associated With Early Opioid Prescription Among Workers With Low Back Injuries. *The Journal of Pain*. 2006;7(10):718-25.
35. Rashiq S, Dick BD. Factors Associated with Chronic Noncancer Pain in the Canadian Population. *Pain Research and Management*. 2009;14(6).
36. de Reumatología SE. Estudio ePiSer. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española Madrid Sociedad Española de Reumatología. 2001.
37. Calvo-Falcón R, Torres-Morera L-M. Tratamiento con opioides en dolor crónico no oncológico: recomendaciones para una prescripción segura. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2017;24(6):313-23.
38. Català E, Ferrándiz M, Lorente L, Landaluce Z, Genové M. Uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Recomendaciones basadas en las guías de práctica clínica. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2011;58(5):283-9.
39. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2004;27(5):409-16.
40. Roussin A, Doazan-d'Ouince O, Géniaux H, Halberer C. Pharmacodependence tFNoCfEalo. Evaluation of Abuse and Dependence in Addiction Monitoring Systems: Tramadol as an example. *Thérapie*. 2015;70(2):213-21.
41. Fischer B, Russell C, Murphy Y, Kurdyak P. Prescription opioids, abuse and public health in Canada: is fentanyl the new centre of the opioid crisis? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(12):1334-6.

42. Kibbe AH, Franko TS, Shah VM. Oxycodone hydrochloride immediate-release analgesic for managing severe pain: abuse-deterrent formulations. *Ther Clin Risk Manag.* 14. New Zealand 2018. p. 779-82.
43. Laing MK, Tupper KW, Fairbairn N. Drug checking as a potential strategic overdose response in the fentanyl era. *Int J Drug Policy.* 2018;62:59-66.
44. Hoots BE, Xu L, Kariisa M, Wilson NO, Rudd RA, Scholl L, et al. 2018 Annual surveillance report of drug-related risks and outcomes--United States. 2018.
45. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Current Drug Abuse Reviews.* 2015;8(1):3-14.
46. Faria J, Barbosa J, Moreira R, Queiros O, Carvalho F, Dinis-Oliveira RJ. Comparative pharmacology and toxicology of tramadol and tapentadol. *Eur J Pain.* 2018.
47. Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, Erthal J, Berterame S, Corli O. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990–2016. *European Journal of Pain.* 2018;0(0).
48. Àrea del Medicament. Informe d'utilització de medicaments opioides a Catalunya (2012-2016). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
49. Opioides. [Internet]. Sacyl Prescribe. 2017;1:1-4. Disponible en: <http://www.saludcastillayleon.es/sanidad/cm/portalmedicamento/facm/1306951/841454-SacylPrescribe%20N1.Opioides%202017.pdf>

ANEXO I.

Pruebas de normalidad y contrastes estadísticos aplicados para las tablas y gráficos que se muestran en los resultados del estudio.

Trabajo Final de Máster

Utilización de medicamentos opioides en la población de Navarra. Descripción de la población que los utiliza y análisis del grado de variabilidad entre prescriptores.

Curso 2018-19

Máster Universitario de Salud Pública

Universidad Pública de Navarra

Autor: Gerard Solís Díez

Tutor: Antonio Brugos Larumbe

Índice de tablas

Tabla A. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la edad media de la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.....	5 -
Tabla B. Prueba t de student para para comparar las edades medias de la muestra poblacional con el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.	5 -
Tabla C. Proporción (IC95%) de la población según rango de edad para la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.	5 -
Tabla D. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para los rangos de edad de la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.....	6 -
Tabla E. Prueba de Chi-cuadrado para el riesgo de exclusión social y origen para la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides. ...	6 -
Tabla F. Prueba T de Student para comparar el riesgo de exclusión social y el origen de la muestra poblacional con el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides. -	7 -
Tabla G. Prueba de Chi-cuadrado para las patologías crónicas estudiadas para la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.....	7 -
Tabla H. Prueba T de student para comprar las variables relativas a las patologías crónicas entre la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides . -	9 -
Tabla I. Prueba de chi cuadrado para los hábitos de vida en relación con el consumo de sustancias	11 -
Tabla J. Prueba T de student para comprar las variables relativas a los hábitos de vida entre la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides. -	12 -
-	
Tabla K. Prueba t Student para riesgo de exclusión social, patología crónicas y hábitos de vida para comparar entre géneros de la muestra poblacional.	13 -
Tabla L. Prueba t Student para riesgo de exclusión social, patología crónicas y hábitos de vida para comparar entre géneros de la selección de pacientes con prescripción de opioides.....	14 -
Tabla M. Prueba de chi cuadrado para las patologías asociadas (osteoarticulares) de la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.....	15 -
Tabla N. Prueba T de student para comprar las variables patologías asociadas (osteoarticulares) entre la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.	16 -
Tabla O. Prueba de chi cuadrado para las patologías asociadas (tumoraes) de la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.	18 -
Tabla P. prueba de t de Student para las patologías asociadas (tumoraes) de la muestra poblacional con la selección de pacientes con prescripción de opioides.	19 -
Tabla Q. Prueba t Student para patologías asociadas con el fin de comparar entre géneros de la muestra poblacional.....	21

Tabla R. Prueba t Student para riesgo de exclusión social, patología crónicas y hábitos de vida para comparar entre géneros de la selección de pacientes con prescripción de opioides.....	22
Tabla S. Proporción (IC95%) de sujetos de la selección con prescripción según rango de edad.....	23

Tabla A. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para la edad media de la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
		Muestra poblacional	Selección pacientes con opioides
N		478422	53294
Parámetros normales ^{a,b}	Media	51,0487	59,1488
	Desviación estándar	19,00518	18,96108
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,046	0,052
	Positivo	0,046	0,033
	Negativo	-0,041	-0,052
Estadístico de prueba		0,046	0,052
Sig. asintótica (bilateral)		,000 ^c	,000 ^c

a. La distribución de prueba es normal.; b. Se calcula a partir de datos.; c. Corrección de significación de Lilliefors.

Tabla B. Prueba t de student para para comparar las edades medias de la muestra poblacional con el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.

Prueba de muestras independientes					
	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
Se asumen varianzas iguales	-8,102	0,087	-93,364	531714,000	0,000
No se asumen varianzas iguales	-8,102	0,087	-93,525	65792,891	0,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.004, Sig. = 0.2525					

Tabla C. Proporción (IC95%) de la población según rango de edad para la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.

		Rango Edad										
		18-44 años		45-54 años		55-64 años		65-74 años		>75 años		Total
		N	% del N de fila	N	% del N de fila	N	% del N de fila	N	% del N de fila	N	% del N de fila	N
Muestra poblacional	Mujer	95017	39,0%	44875	18,4%	36719	15,1%	29260	12,0%	37728	15,5%	243599
	Hombre	97011	41,3%	46867	20,0%	37042	15,8%	27752	11,8%	26151	11,1%	234823
	Total	192028	40,1%	91742	19,2%	73761	15,4%	57012	11,9%	63879	13,4%	478422
Selección pacientes con opioides	Mujer	7218	22,8%	4923	15,6%	5087	16,1%	5488	17,4%	8873	28,1%	31589
	Hombre	5805	26,7%	3878	17,9%	3992	18,4%	3792	17,5%	4238	19,5%	21705
	Total	13023	24,4%	8801	16,5%	9079	17,0%	9280	17,4%	13111	24,6%	53294

Tabla D. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para los rangos de edad de la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra			
		Muestra poblacional	Selección pacientes con opioides
N		478422	53294
Parámetros normales ^{a,b}	Media	2,3917	3,0123
	Desviación estándar	1,44239	1,51679
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,234	0,163
	Positivo	0,234	0,157
	Negativo	-0,167	-0,163
Estadístico de prueba		0,234	0,163
Sig. asintótica (bilateral)		,000 ^c	,000 ^c
a. La distribución de prueba es normal.; b. Se calcula a partir de datos.; c. Corrección de significación de Lilliefors.			

Tabla E. Prueba de Chi-cuadrado para el riesgo de exclusión social y origen para la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.

Riesgo exclusión social muestra poblacional				Riesgo exclusión social			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
No riesgo exclusión social	457944	239211,0	218733,0	No riesgo exclusión social	50039	26647,0	23392,0
Riesgo exclusión social	20478	239211,0	-218733,0	Riesgo exclusión social	3255	26647,0	-23392,0
Total	478422			Total	53294		
Origen				Origen			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Autóctonos	402068	239211,0	162857,0	Autóctonos	45524	26647,0	18877,0
Extranjeros	76354	239211,0	-162857,0	Extranjeros	7770	26647,0	-18877,0
Total	478422			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	Riesgo exclusión social	Origen			Riesgo exclusión social	Origen	
Chi-cuadrado	400016,097 ^a	221749,020 ^a		Chi-cuadrado	41069,213 ^a	26745,309 ^a	
gl	1	1		gl	1	1	
Sig. asintótica	0,000	0,000		Sig. asintótica	0,000	0,000	
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239211,0.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			

Tabla F. Prueba T de Student para comparar el riesgo de exclusión social y el origen de la muestra poblacional con el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.

Prueba de muestras independientes para el riesgo de exclusión social					
	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
Se asumen varianzas iguales	-,018	,001	-19,413	531714,000	,000
No se asumen varianzas iguales	-,018	,001	-16,979	62069,351	,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.400, Sig. = 0.0000					

Prueba de muestras independientes para el origen					
	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
Se asumen varianzas iguales	,014	,002	8,281	531714,000	,000
No se asumen varianzas iguales	,014	,002	8,530	66740,124	,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.077, Sig. = 0.0000					

Tabla G. Prueba de Chi-cuadrado para las patologías crónicas estudiadas para la muestra poblacional y el grupo selección de pacientes con prescripción de opioides.

Muestra poblacional				Selección de pacientes con prescripción de opioides			
Enfermedades vasculares				Enfermedades vasculares			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
No	417759	239210,5	178548,5	No	42522	26647,0	15875,0
Sí	60662	239210,5	-178548,5	Sí	10772	26647,0	-15875,0
Total	478421			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
Enfermedades vasculares				Enfermedades vasculares			
Chi-cuadrado	266539,862 ^a			Chi-cuadrado	18915,122 ^a		
gl	1			gl	1		
Sig. asintótica	0,000			Sig. asintótica	0,000		
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239210,5.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			
Existencia de Trastorno mental grave				Existencia de Trastorno mental grave			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Sin trastorno mental grave	474880	239210,5	235669,5	Sin trastorno mental grave	52914	26647,0	26267,0
Con trastorno mental grave	3541	239210,5	-235669,5	Con trastorno mental grave	380	26647,0	-26267,0
Total	478421			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
Existencia de Trastorno mental grave				Existencia de Trastorno mental grave			
Chi-cuadrado	464361,834 ^a			Chi-cuadrado	51784,838 ^a		
gl	1			gl	1		
Sig. asintótica	0,000			Sig. asintótica	0,000		
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La			

frecuencia mínima de casilla esperada es 239210,5.				frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			
Historial de HTA				Historial de HTA			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Sin historial HTA declarado	386076	239210,5	146865,5	Sin historial HTA declarado	35315	26647,0	8668,0
Historial HTA declarado	92345	239210,5	-146865,5	Historial HTA declarado	17979	26647,0	-8668,0
Total	478421			Total	53294		
Trastorno respiratorio				Trastorno respiratorio			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Sin trastorno respiratorio	432538	239210,5	193327,5	Sin trastorno respiratorio	45957	26647,0	19310,0
Trastorno respiratorio	45883	239210,5	-193327,5	Trastorno respiratorio	7337	26647,0	-19310,0
Total	478421			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	Historial de HTA	Trastorno respiratorio			Historial de HTA	Trastorno respiratorio	
Chi-cuadrado	180338,866 ^a	312490,650 ^a		Chi-cuadrado	5639,226 ^a	27986,347 ^a	
gl	1	1		gl	1	1	
Sig. asintótica	0,000	0,000		Sig. asintótica	0,000	0,000	
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239210,5.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			
Trastornos del peso				Trastornos del peso			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Sin trastorno de peso	432635	239210,5	193424,5	Sin trastorno de peso	45396	26647,0	18749,0
Trastorno de peso	45786	239210,5	-193424,5	Trastorno de peso	7898	26647,0	-18749,0
Total	478421			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	Trastornos del peso				Trastornos del peso		
Chi-cuadrado	312804,306 ^a			Chi-cuadrado	26383,833 ^a		
gl	1			gl	1		
Sig. asintótica	0,000			Sig. asintótica	0,000		
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239210,5.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			

Tabla H. Prueba T de student para comprar las variables relativas a las patologías crónicas entre la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides

Muestra Poblacional											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar		Valor de prueba = 0					
						t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
Enfermedades vasculares	478421	0,1268	0,33274	0,00048	Enfermedades vasculares	263,573	478420	0,000	0,12680	0,1259	0,1277
Existencia de Trastorno mental grave	478421	0,0074	0,08571	0,00012	Existencia de Trastorno mental grave	59,728	478420	0,000	0,00740	0,0072	0,0076
Historial de HTA	478421	0,1930	0,39467	0,00057	Historial de HTA	338,279	478420	0,000	0,19302	0,1919	0,1941
Trastorno respiratorio	478421	0,0959	0,29446	0,00043	Trastorno respiratorio	225,278	478420	0,000	0,09591	0,0951	0,0967
Trastornos del peso	478421	0,0957	0,29418	0,00043	Trastornos del peso	225,014	478420	0,000	0,09570	0,0949	0,0965
Selección de pacientes con prescripción de opioides											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar		Valor de prueba = 0					
						t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
Enfermedades vasculares	53294	0,2021	0,40159	0,00174	Enfermedades vasculares	116,192	53293	0,000	0,20212	0,1987	0,2055
Existencia de Trastorno mental grave	53294	0,0071	0,08414	0,00036	Existencia de Trastorno mental grave	19,563	53293	0,000	0,00713	0,0064	0,0078
Historial de HTA	53294	0,3374	0,47281	0,00205	Historial de HTA	164,717	53293	0,000	0,33736	0,3333	0,3414
Trastorno respiratorio	53294	0,1377	0,34456	0,00149	Trastorno respiratorio	92,240	53293	0,000	0,13767	0,1347	0,1406
Trastornos del peso	53294	0,1482	0,35530	0,00154	Trastornos del peso	96,291	53293	0,000	0,14820	0,1452	0,1512

	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Enfermedades vasculares	Se asumen varianzas iguales	-0,075	0,002	-48,459	531713,000
	No se asumen varianzas iguales	-0,075	0,002	-41,721	61715,495	0,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.457, Sig. = 0.0000						
	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Existencia de Trastorno mental grave	Se asumen varianzas iguales	0,000	0,000	0,768	531713,000
	No se asumen varianzas iguales	0,000	0,000	0,779	66226,939	0,436
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.038, Sig. = 0.0000						
	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Historial de HTA	Se asumen varianzas iguales	-0,144	0,002	-78,427	531713,000
	No se asumen varianzas iguales	-0,144	0,002	-67,918	61845,566	0,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.435, Sig. = 0.0000						
	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Trastorno respiratorio	Se asumen varianzas iguales	-0,042	0,001	-30,526	531713,000
	No se asumen varianzas iguales	-0,042	0,002	-26,932	62271,264	0,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.369, Sig. = 0.0000						
	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Trastornos del peso	Se asumen varianzas iguales	-0,053	0,001	-38,211	531713,000
	No se asumen varianzas iguales	-0,053	0,002	-32,879	61703,333	0,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.459, Sig. = 0.0000						

Tabla I. Prueba de chi cuadrado para los hábitos de vida en relación con el consumo de sustancias

Consumo abusivo de alcohol				Consumo abusivo de alcohol			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Sin consumo abusivo declarado	471315	239211,0	232104,0	Sin consumo abusivo declarado	52304	26647,0	25657,0
Consumo abusivo declarado	7107	239211,0	-232104,0	Consumo abusivo declarado	990	26647,0	-25657,0
Total	478422			Total	53294		
Hábito tabáquico				Hábito tabáquico			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Sin hábito tabáquico declarado	418940	239210,5	179729,5	Sin hábito tabáquico declarado	45743	26647,0	19096,0
Hábito tabáquico declarado	59481	239210,5	-179729,5	Hábito tabáquico declarado	7551	26647,0	-19096,0
Total	478421			Total	53294		
Consumo de drogas				Consumo de drogas			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
Sin consumo de drogas declarado	474608	239210,5	235397,5	Sin consumo de drogas declarado	52913	26647,0	26266,0
Consumo de drogas declarado	3813	239210,5	-235397,5	Consumo de drogas declarado	381	26647,0	-26266,0
Total	478421			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	Consumo abusivo de alcohol	Hábito tabáquico	Consumo de drogas		Consumo abusivo de alcohol	Hábito tabáquico	Consumo de drogas
Chi-cuadrado	450416,300 ^a	270077,552 ^b	463290,558 ^b	Chi-cuadrado	49407,562 ^a	27369,476 ^a	51780,895 ^a
gl	1	1	1	gl	1	1	1
Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000	Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239211,0.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			

Tabla J. Prueba T de student para comprar las variables relativas a los hábitos de vida entre la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.

Muestra poblacional											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar		Valor de prueba = 0					
						t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior	
Consumo abusivo de alcohol	478422	0,0149	0,12097	0,00017	Consumo abusivo de alcohol	84,936	478421	0,000	0,01486	0,0145	0,0152
Hábito tabáquico	478421	0,12	0,330	0,000	Hábito tabáquico	260,626	478420	0,000	0,124	0,12	0,13
Consumo de drogas	478421	0,0080	0,08892	0,00013	Consumo de drogas	61,997	478420	0,000	0,00797	0,0077	0,0082

Selección de pacientes con prescripción de opioides											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar		Valor de prueba = 0					
						t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior	
Consumo abusivo de alcohol	53294	0,0186	0,13502	0,00058	Consumo abusivo de alcohol	31,760	53293	0,000	0,01858	0,0174	0,0197
Hábito tabáquico	53294	0,14	0,349	0,002	Hábito tabáquico	93,794	53293	0,000	0,142	0,14	0,14
Consumo de drogas	53294	0,0071	0,08425	0,00036	Consumo de drogas	19,589	53293	0,000	0,00715	0,0064	0,0079

Consumo abusivo de alcohol	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,004	0,001	-6,617	531714	0
	No se asumen varianzas iguales	-0,004	0,001	-6,061	63193,564	0
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.246, Sig. = 0.0000						
Hábito tabáquico	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,020	0,002	13,193	531714,000	0,000
	No se asumen varianzas iguales	-0,020	0,002	12,616	64366,112	0,000
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.118, Sig. = 0.0000						
Consumo de drogas	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	0,001	0,000	2,228	531714,000	0,026
	No se asumen varianzas iguales	0,001	0,000	2,326	67224,217	0,020
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.114, Sig. = 0.0000						

Tabla K. Prueba t Student para riesgo de exclusión social, patología crónicas y hábitos de vida para comparar entre géneros de la muestra poblacional.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Riesgo exclusión social	Se asumen varianzas iguales	1400,751	,000	18,683	478420	,000	,01093	,00059	,00979	,01208
	No se asumen varianzas iguales			18,725	474911,641	,000	,01093	,00058	,00979	,01208
Enfermedades vasculares	Se asumen varianzas iguales	3286,387	,000	-28,604	478419	,000	-,02750	,00096	-,02939	-,02562
	No se asumen varianzas iguales			28,556	470569,081	,000	-,02750	,00096	-,02939	-,02561
Existencia de Trastorno mental grave	Se asumen varianzas iguales	123,969	,000	-5,566	478419	,000	-,00138	,00025	-,00187	-,00089
	No se asumen varianzas iguales			-5,557	470602,248	,000	-,00138	,00025	-,00187	-,00089
Historial de HTA	Se asumen varianzas iguales	7,540	,006	-1,373	478419	,170	-,00157	,00114	-,00380	,00067
	No se asumen varianzas iguales			-1,373	477663,235	,170	-,00157	,00114	-,00380	,00067
Trastorno respiratorio	Se asumen varianzas iguales	5715,883	,000	-37,635	478419	,000	-,03200	,00085	-,03367	-,03034
	No se asumen varianzas iguales			37,532	462533,210	,000	-,03200	,00085	-,03367	-,03033
Trastornos del peso	Se asumen varianzas iguales	3341,617	,000	28,800	478419	,000	,02448	,00085	,02282	,02615
	No se asumen varianzas iguales			28,861	475496,011	,000	,02448	,00085	,02282	,02614
Consumo abusivo de alcohol	Se asumen varianzas iguales	12705,857	,000	-55,658	478420	,000	-,01941	,00035	-,02009	-,01873
	No se asumen varianzas iguales			55,008	330520,232	,000	-,01941	,00035	-,02010	-,01872
Hábito tabáquico	Se asumen varianzas iguales	6100,745	,000	-38,889	478419	,000	-,037	,001	-,039	-,035
	No se asumen varianzas iguales			38,798	465857,809	,000	-,037	,001	-,039	-,035
Consumo de drogas	Se asumen varianzas iguales	6288,253	,000	-39,401	478419	,000	-,01012	,00026	-,01062	-,00961
	No se asumen varianzas iguales			38,952	335179,417	,000	-,01012	,00026	-,01062	-,00961

Tabla L. Prueba t Student para riesgo de exclusión social, patología crónicas y hábitos de vida para comparar entre géneros de la selección de pacientes con prescripción de opioides.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
								Inferior	Superior	
Riesgo exclusión social	Se asumen varianzas iguales	332,247	,000	9,051	53292	,000	,01909	,00211	,01496	,02323
	No se asumen varianzas iguales			9,308	50729,681	,000	,01909	,00205	,01507	,02312
Enfermedades vasculares	Se asumen varianzas iguales	636,184	,000	-12,750	53292	,000	-,04507	,00354	-,05200	-,03815
	No se asumen varianzas iguales			-12,560	44118,280	,000	-,04507	,00359	-,05211	-,03804
Existencia de Trastorno mental grave	Se asumen varianzas iguales	,220	,639	-,234	53292	,815	-,00017	,00074	-,00163	,00128
	No se asumen varianzas iguales			-,234	46277,293	,815	-,00017	,00074	-,00163	,00128
Historial de HTA	Se asumen varianzas iguales	205,122	,000	7,057	53292	,000	,02940	,00417	,02124	,03757
	No se asumen varianzas iguales			7,086	47300,135	,000	,02940	,00415	,02127	,03754
Trastorno respiratorio	Se asumen varianzas iguales	1053,180	,000	-16,311	53292	,000	-,04943	,00303	-,05536	-,04349
	No se asumen varianzas iguales			-15,876	42057,595	,000	-,04943	,00311	-,05553	-,04332
Trastornos del peso	Se asumen varianzas iguales	900,999	,000	14,735	53292	,000	,04606	,00313	,03994	,05219
	No se asumen varianzas iguales			15,105	50325,931	,000	,04606	,00305	,04009	,05204
Consumo abusivo de alcohol	Se asumen varianzas iguales	2340,617	,000	-23,815	53292	,000	-,02820	,00118	-,03052	-,02588
	No se asumen varianzas iguales			-21,069	27922,839	,000	-,02820	,00134	-,03082	-,02558
Hábito tabáquico	Se asumen varianzas iguales	1220,532	,000	-17,563	53292	,000	-,054	,003	-,060	-,048
	No se asumen varianzas iguales			-17,072	41826,299	,000	-,054	,003	-,060	-,048
Consumo de drogas	Se asumen varianzas iguales	604,231	,000	-12,243	53292	,000	-,00908	,00074	-,01053	-,00763
	No se asumen varianzas iguales			-11,020	30030,904	,000	-,00908	,00082	-,01070	-,00747

Tabla M. Prueba de chi cuadrado para las patologías asociadas (osteoarticulares) de la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.

MUESTRA POBLACIONAL				S. de pac. con prescripción de opioides			
ARTRITIS				ARTRITIS			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	469818	239211,0	230607,0	0	51801	26647,0	25154,0
1	8604	239211,0	-230607,0	1	1493	26647,0	-25154,0
Total	478422			Total	53294		
ARTRITIS TRAUMATICA				ARTRITIS TRAUMATICA			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	474292	239211,0	235081,0	0	52823	26647,0	26176,0
1	4130	239211,0	-235081,0	1	471	26647,0	-26176,0
Total	478422			Total	53294		
ARTROSISPROBLEMAS RAQUIDEOS				ARTROSISPROBLEMAS RAQUIDEOS			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	353246	239211,0	114035,0	0	28078	26647,0	1431,0
1	125176	239211,0	-114035,0	1	25216	26647,0	-1431,0
Total	478422			Total	53294		
CONDROCALCINOSIS				CONDROCALCINOSIS			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	478076	239210,5	238865,5	0	53193	26647,0	26546,0
1	345	239210,5	-238865,5	1	101	26647,0	-26546,0
Total	478421			Total	53294		
OSTEOPOROSIS				OSTEOPOROSIS			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	455980	239210,5	216769,5	0	47478	26647,0	20831,0
1	22441	239210,5	-216769,5	1	5816	26647,0	-20831,0
Total	478421			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	ARTRITIS	ARTRITIS_TRAUMATICA	ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS		ARTRITIS	ARTRITIS_TRAUMATICA	ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS
Chi-cuadrado	444624,942 ^a	462044,610 ^a	108723,940 ^a	Chi-cuadrado	47489,302 ^a	51426,650 ^a	153,695 ^a
gl	1	1	1	gl	1	1	1
Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000	Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239211,0.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	CONDROCALCINOSIS	OSTEOPOROSIS			CONDROCALCINOSIS	OSTEOPOROSIS	
Chi-cuadrado	477041,995 ^a	392867,505 ^a		Chi-cuadrado	52890,766 ^a	32568,812 ^a	
gl	1	1		gl	1	1	
Sig. asintótica	0,000	0,000		Sig. asintótica	0,000	0,000	
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239210,5.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			

Tabla N. Prueba T de student para comparar las variables patologías asociadas (osteoarticulares) entre la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.

Muestra poblacional											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
					Valor de prueba = 0						
	N	Media	Desviación estándar	Mediana de error estándar		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
ARTRITIS	478422	0,02	0,133	0,000	ARTRITIS	93,603	478421	0,000	0,018	0,02	0,02
ARTRITIS_TRAUMATICA	478422	0,01	0,093	0,000	ARTRITIS_TRAUMATICA	64,544	478421	0,000	0,009	0,01	0,01
ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	478422	0,26	0,440	0,001	ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	411,744	478421	0,000	0,262	0,26	0,26
CONDROCALCINOSIS	478421	0,00	0,027	0,000	CONDROCALCINOSIS	18,581	478420	0,000	0,001	0,00	0,00
OSTEOPOROSIS	478421	0,05	0,211	0,000	OSTEOPOROSIS	153,445	478420	0,000	0,047	0,05	0,05
Selección de pacientes con prescripción de opioides											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
					Valor de prueba = 0						
	N	Media	Desviación estándar	Mediana de error estándar		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
ARTRITIS	53294	0,03	0,165	0,001	ARTRITIS	39,192	53293	0,000	0,028	0,03	0,03
ARTRITIS_TRAUMATICA	53294	0,01	0,094	0,000	ARTRITIS_TRAUMATICA	21,799	53293	0,000	0,009	0,01	0,01
ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	53294	0,47	0,499	0,002	ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	218,771	53293	0,000	0,473	0,47	0,48
CONDROCALCINOSIS	53294	0,00	0,043	0,000	CONDROCALCINOSIS	10,059	53293	0,000	0,002	0,00	0,00
OSTEOPOROSIS	53294	0,11	0,312	0,001	OSTEOPOROSIS	80,798	53293	0,000	0,109	0,11	0,11

ARTRITIS	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,010	0,001	-16,037	531714,000	0,000
	No se asumen varianzas iguales	-0,010	0,001	-13,511	61250,843	0,000
	Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.539, Sig. = 0.0000					
ARTRITIS_TRAUMATICA	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	0,000	0,000	0,000	531714,000	1,000
	No se asumen varianzas iguales	0,000	0,000	0,000	65461,828	1,000
	Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.022, Sig. = 0.0004					
ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-46,740	0,002	-22935,087	531714,000	0,000
	No se asumen varianzas iguales	-46,740	0,002	-20743,897	62871,722	0,000
	Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.286, Sig. = 0.0000					
CONDROCALCINOSIS	Media<0,01					
OSTEOPOROSIS	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,060	0,001	-58,867	531714,000	0,000
	No se asumen varianzas iguales	-0,060	0,001	-43,306	58844,606	0,000
	Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 2.186, Sig. = 0.0000					

Tabla O. Prueba de chi cuadrado para las patologías asociadas (tumORAles) de la muestra poblacional y la selección de pacientes con prescripción de opioides.

muestra poblacional				pacientes con prescripción de opioides			
NEOCOLON				NEOCOLON			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	474360	239210,5	235149,5	0	52611	26647,0	25964,0
1	4061	239210,5	-235149,5	1	683	26647,0	-25964,0
Total	478421			Total	53294		
NEOMAMA				NEOMAMA			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	473462	239210,5	234251,5	0	52401	26647,0	25754,0
1	4959	239210,5	-234251,5	1	893	26647,0	-25754,0
Total	478421			Total	53294		
NEOPROSTATA				NEOPROSTATA			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	474839	239210,5	235628,5	0	52681	26647,0	26034,0
1	3582	239210,5	-235628,5	1	613	26647,0	-26034,0
Total	478421			Total	53294		
NEOPULMON				NEOPULMON			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	477494	239210,5	238283,5	0	53026	26647,0	26379,0
1	927	239210,5	-238283,5	1	268	26647,0	-26379,0
Total	478421			Total	53294		
NEOVEJIGA				NEOVEJIGA			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
0	476407	239210,5	237196,5	0	52927	26647,0	26280,0
1	2014	239210,5	-237196,5	1	367	26647,0	-26280,0
Total	478421			Total	53294		
Otras NEOPLASIAS				Otras NEOPLASIAS			
	N observado	N esperada	Residuo		N observado	N esperada	Residuo
,00	477175	239210,5	237964,5	,00	53034	26647,0	26387,0
1,00	1246	239210,5	-237964,5	1,00	260	26647,0	-26387,0
Total	478421			Total	53294		
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	NEOPULMON	NEOVEJIGA	Otras NEOPLASIAS		NEOPULMON	NEOVEJIGA	Otras NEOPLASIAS
Chi-cuadrado	474720,185 ^a	470398,913 ^a	473449,980 ^a	Chi-cuadrado	52227,391 ^a	51836,109 ^a	52259,074 ^a
gl	1	1	1	gl	1	1	1
Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000	Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239210,5.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			
Estadísticos de prueba				Estadísticos de prueba			
	NEOCOLON	NEOMAMA	NEOPROSTATA		NEOCOLON	NEOMAMA	NEOPROSTATA
Chi-cuadrado	462314,885 ^a	458790,607 ^a	464200,276 ^a	Chi-cuadrado	50597,013 ^a	49781,853 ^a	50870,203 ^a
gl	1	1	1	gl	1	1	1
Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000	Sig. asintótica	0,000	0,000	0,000
a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 239210,5.				a. 0 casillas (0,0%) han esperado frecuencias menores que 5. La frecuencia mínima de casilla esperada es 26647,0.			

Tabla P. prueba de t de Student para las patologías asociadas (tumoraes) de la muestra poblacional con la selección de pacientes con prescripción de opiodes.

la muestra poblacional											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
					Valor de prueba = 0						
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
NEOCOLON	478421	0,01	0,092	0,000	NEOCOLON	63,998	478420	0,000	0,008	0,01	0,01
NEOMAMA	478421	0,01	0,101	0,000	NEOMAMA	70,788	478420	0,000	0,010	0,01	0,01
NEOPROSTATA	478421	0,01	0,086	0,000	NEOPROSTATA	60,075	478420	0,000	0,007	0,01	0,01
NEOPULMON	478421	0,0019	0,044	0,000	NEOPULMON	30,476	478420	0,000	0,002	0,00	0,00
NEOVEJIGA	478421	0,00	0,065	0,000	NEOVEJIGA	44,972	478420	0,000	0,004	0,00	0,00
Otras_NEOPLASIAS	478421	0,0026	0,05097	0,00007	Otras_NEOPLASIAS	35,345	478420	0,000	0,00260	0,0025	0,0027
selección de pacientes con prescripción de opiodes											
Estadísticas de muestra única					Prueba de muestra única						
					Valor de prueba = 0						
	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar		t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
										Inferior	Superior
NEOCOLON	53294	0,01	0,112	0,000	NEOCOLON	26,303	53293	0,000	0,013	0,01	0,01
NEOMAMA	53294	0,02	0,128	0,001	NEOMAMA	30,136	53293	0,000	0,017	0,02	0,02
NEOPROSTATA	53294	0,01	0,107	0,000	NEOPROSTATA	24,902	53293	0,000	0,012	0,01	0,01
NEOPULMON	53294	0,01	0,071	0,000	NEOPULMON	16,412	53293	0,000	0,005	0,00	0,01
NEOVEJIGA	53294	0,01	0,083	0,000	NEOVEJIGA	19,223	53293	0,000	0,007	0,01	0,01
Otras_NEOPLASIAS	53294	0,0049	0,06968	0,00030	Otras_NEOPLASIAS	16,164	53293	0,000	0,00488	0,0043	0,0050

NEOCOLON	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	0	0	0	531714	1
No se asumen varianzas iguales	0	0,001	0	61566,709	1	
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.482, Sig. = 0.0000						
NEOMAMA	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,010	0,000	-21,051	531714,000	0,000
No se asumen varianzas iguales	-0,010	0,001	-17,441	60909,202	0,000	
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.606, Sig. = 0.0000						
NEOPROSTATA	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,010	0,000	-24,791	531714,000	0,000
No se asumen varianzas iguales	-0,010	0,000	-20,838	61203,690	0,000	
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.548, Sig. = 0.0000						
NEOPULMON	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,003	0,000	-8,023	531714,000	0,000
No se asumen varianzas iguales	-0,003	0,000	-9,345	71922,497	0,000	
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.467, Sig. = 0.0000						
NEOVEJIGA	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,003	0,000	-9,286	531714,000	0,000
No se asumen varianzas iguales	-0,003	0,000	-7,628	60739,927	0,000	
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.642, Sig. = 0.0000						
Otras_NEOPLASIAS	Prueba de muestras independientes					
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	t	gl	Significación (2 colas)
	Se asumen varianzas iguales	-0,002	0,000	-9,490	531714,000	0,000
No se asumen varianzas iguales	-0,002	0,000	-7,411	59808,673	0,000	
Prueba de Hartley de varianzas iguales: F = 1.870, Sig. = 0.0000						

Tabla Q. Prueba t Student para patologías asociadas con el fin de comparar entre géneros de la muestra poblacional.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
ARTRITIS	Se asumen varianzas iguales	185,790	,000	6,814	478420	,000	,003	,000	,002	,003
	No se asumen varianzas iguales			6,823	477835,962	,000	,003	,000	,002	,003
ARTRITIS_TRAUMATICA	Se asumen varianzas iguales	351,827	,000	-9,376	478420	,000	-,003	,000	-,003	-,002
	No se asumen varianzas iguales			-9,351	463415,951	,000	-,003	,000	-,003	-,002
ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	Se asumen varianzas iguales	8494,238	,000	45,915	478420	,000	,058	,001	,056	,061
	No se asumen varianzas iguales			45,976	477807,055	,000	,058	,001	,056	,061
CONDROCALCINOSIS	Se asumen varianzas iguales	2,062	,151	-,718	478419	,473	,000	,000	,000	,000
	No se asumen varianzas iguales			-,717	475725,537	,473	,000	,000	,000	,000
OSTEOPOROSIS	Se asumen varianzas iguales	73847,535	,000	126,715	478419	,000	,076	,001	,075	,077
	No se asumen varianzas iguales			128,615	295456,228	,000	,076	,001	,075	,077
NEOCOLON	Se asumen varianzas iguales	632,962	,000	-12,572	478419	,000	-,003	,000	-,004	-,003
	No se asumen varianzas iguales			-12,527	454364,762	,000	-,003	,000	-,004	-,003
NEOMAMA	Se asumen varianzas iguales	20075,228	,000	69,391	478419	,000	,020	,000	,020	,021
	No se asumen varianzas iguales			70,667	245328,955	,000	,020	,000	,020	,021
NEOPROSTATA	Se asumen varianzas iguales	15448,240	,000	-61,190	478419	,000	-,015	,000	-,016	-,015
	No se asumen varianzas iguales			-60,082	235689,736	,000	-,015	,000	-,016	-,015
NEOPULMON	Se asumen varianzas iguales	801,285	,000	-14,142	478419	,000	-,002	,000	-,002	-,002
	No se asumen varianzas iguales			-14,023	385129,105	,000	-,002	,000	-,002	-,002
NEOVEJIGA	Se asumen varianzas iguales	3321,979	,000	-28,722	478419	,000	-,005	,000	-,006	-,005
	No se asumen varianzas iguales			-28,392	333678,743	,000	-,005	,000	-,006	-,005
Otras_NEOPLASIAS	Se asumen varianzas iguales	1000,911	,000	-15,803	478419	,000	-,00233	,00015	-,00262	-,00204
	No se asumen varianzas iguales			-15,675	390182,839	,000	-,00233	,00015	-,00262	-,00204

Tabla R. Prueba t Student para riesgo de exclusión social, patología crónicas y hábitos de vida para comparar entre géneros de la selección de pacientes con prescripción de opioides.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
ARTRITIS	Se asumen varianzas iguales	2,944	,086	,858	53292	,391	,001	,001	-,002	,004
	No se asumen varianzas iguales			,861	47295,996	,389	,001	,001	-,002	,004
ARTRITIS_TRAUMATICA	Se asumen varianzas iguales	34,494	,000	-2,937	53292	,003	-,002	,001	-,004	-,001
	No se asumen varianzas iguales			-2,866	42477,816	,004	-,002	,001	-,004	-,001
ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	Se asumen varianzas iguales	760,673	,000	19,755	53292	,000	,087	,004	,078	,095
	No se asumen varianzas iguales			19,800	47013,825	,000	,087	,004	,078	,095
CONDROCALCINOSIS	Se asumen varianzas iguales	19,409	,000	-2,203	53292	,028	-,001	,000	-,002	,000
	No se asumen varianzas iguales			-2,117	39899,216	,034	-,001	,000	-,002	,000
OSTEOPOROSIS	Se asumen varianzas iguales	17127,229	,000	55,937	53292	,000	,149	,003	,144	,155
	No se asumen varianzas iguales			64,347	43345,738	,000	,149	,002	,145	,154
NEOCOLON	Se asumen varianzas iguales	85,087	,000	-4,613	53292	,000	-,005	,001	-,007	-,003
	No se asumen varianzas iguales			-4,469	41265,494	,000	-,005	,001	-,007	-,003
NEOMAMA	Se asumen varianzas iguales	2632,332	,000	24,918	53292	,000	,028	,001	,026	,030
	No se asumen varianzas iguales			30,003	32051,268	,000	,028	,001	,026	,030
NEOPROSTATA	Se asumen varianzas iguales	3872,075	,000	-	30,214	53292	,000	-,028	,001	-,030
	No se asumen varianzas iguales			-	25,056	21738,460	,000	-,028	,001	-,030
NEOPULMON	Se asumen varianzas iguales	398,979	,000	-9,962	53292	,000	-,006	,001	-,007	-,005
	No se asumen varianzas iguales			-8,990	30356,958	,000	-,006	,001	-,008	-,005
NEOVEJIGA	Se asumen varianzas iguales	848,237	,000	-	14,477	53292	,000	-,011	,001	-,012
	No se asumen varianzas iguales			-	12,785	27713,428	,000	-,011	,001	-,012
Otras_NEOPLASIAS	Se asumen varianzas iguales	373,379	,000	-9,639	53292	,000	-,00592	,00061	-,00712	-,00471
	No se asumen varianzas iguales			-8,712	30568,257	,000	-,00592	,00068	-,00725	-,00459

Tabla S. Proporción (IC95%) de sujetos de la selección con prescripción según rango de edad.

				Prescripción de opioides mayores		Prescripción de opioides menores	
				N	% (IC95%)	N	% (IC95%)
Género	Mujer	Rango Edad Mujeres	18-44 años	161	5,01 (4,29-5,8)	7143	23,93 (23,45-24,42)
			45-54 años	340	10,57 (9,54-11,67)	4769	15,98 (15,56-16,39)
			55-64 años	423	13,15 (12,02-14,35)	4886	16,37 (15,95-16,79)
			65-74 años	525	16,32 (15,08-17,63)	5222	17,49 (17,07-17,93)
			>75 años	1767	54,94 (53,22-56,66)	7831	26,23 (25,74-26,73)
			Total mujeres	3216		29851	
	Hombre		Rango Edad Varones	18-44 años	132	8,33 (7,05-9,77)	5728
		45-54 años		231	14,58 (12,91-16,39)	3764	18,07 (17,55-18,6)
		55-64 años		331	20,9 (18,95-22,95)	3804	18,26 (17,74-18,79)
		65-74 años		332	20,96 (19,01-23,02)	3612	17,34 (16,83-17,86)
		>75 años		558	35,23 (32,9-37,6)	3924	18,84 (18,31-19,37)
		Total hombres		1584		20832	

Tabla T. Proporción de sujetos que toma opioides (mayores y menores) según patología

	toma morfícos mayores				toma morfícos menores			
	Recuento	% del N de fila	95,0% CL inferior para % de N filas	95,0% CL superior para % de N filas	Recuento	% del N de fila	95,0% CL inferior para % de N filas	95,0% CL superior para % de N filas
ARTRITIS	186	2,16%	1,87%	2,49%	1401	16,28%	15,51%	17,07%
ARTRITIS_TRAUMATICA	23	0,56%	0,36%	0,82%	461	11,16%	10,23%	12,15%
ARTROSISPROBLEMAS_RAQUIDEOS	3395	2,71%	2,62%	2,80%	23401	18,69%	18,48%	18,91%
CONDROCALCINOSIS	12	3,48%	1,92%	5,82%	94	27,25%	22,75%	32,12%
OSTEOPOROSIS	1194	5,32%	5,03%	5,62%	5156	22,98%	22,43%	23,53%
NEOCOLON	124	3,05%	2,56%	3,62%	610	15,02%	13,95%	16,14%
NEOMAMA	142	2,86%	2,43%	3,36%	814	16,41%	15,40%	17,46%
NEOPROSTATA	115	3,21%	2,67%	3,83%	549	15,33%	14,18%	16,53%
NEOPULMON	108	11,65%	9,71%	13,83%	215	23,19%	20,56%	25,99%
NEOVEJIGA	57	2,83%	2,17%	3,62%	340	16,88%	15,29%	18,56%
Otras_NEOPLASIAS	72	5,78%	4,58%	7,18%	214	17,17%	15,16%	19,34%

ANEXO II.

Gráficos del análisis de clúster jerárquico, pruebas de normalidad y contrastes estadísticos de los clústers para el análisis del grado de variabilidad de prescripción

Trabajo Final de Máster

**Utilización de medicamentos opioides en la población Navarra.
Descripción de la población que los utiliza y análisis del grado de
variabilidad entre prescriptores.**

Curso 2018-19

Máster Universitario de Salud Pública

Universidad Pública de Navarra

Autor: Gerard Solís Díez

Tutor: Antonio Brugos Larumbe

Índice

Figura A. Dendograma de la primera clasificación jerárquica exploratorio para las DHDs de opioides totales	4
Figura B. Dendograma de la clasificación jerárquica definitiva para las DHDs de opioides totales.....	5
Tabla A. Pruebas de normalidad para cada clúster, los outliers i los totales de las DHDs para opioides totales obtenidas.....	6
Tabla B. Pruebas de normalidad para cada clúster de la variable DHDs de opioides totales, de las prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares obtenidas.....	6
Figura C. Dendograma de la primera clasificación jerárquica exploratorio para las DHDs de opioides menores.....	7
Figura D. Dendograma de la clasificación jerárquica definitiva para las DHDs de opioides menores	8
Tabla C. Pruebas de normalidad para cada clúster, los outliers i los totales de las DHDs para opioides menores obtenidas.....	9
Tabla D. Pruebas de normalidad para cada clúster de la variable DHDs de opioides menores, de las prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares obtenidas.....	9
Figura E. Dendograma de la primera clasificación jerárquica exploratorio para las DHDs de opioides mayores.	10
Figura F. Dendograma de la clasificación jerárquica definitiva para las DHDs de opioides mayores.....	11
Tabla E. Pruebas de normalidad para cada clúster, los outliers i los totales de las DHDs para opioides mayores obtenidos.	12
Tabla D. Pruebas de normalidad para cada clúster de la variable DHDs de opioides mayores, de las prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares obtenidas.....	12

Figura A. Dendograma de la primera clasificación jerárquica exploratorio para las DHDs de opioides totales

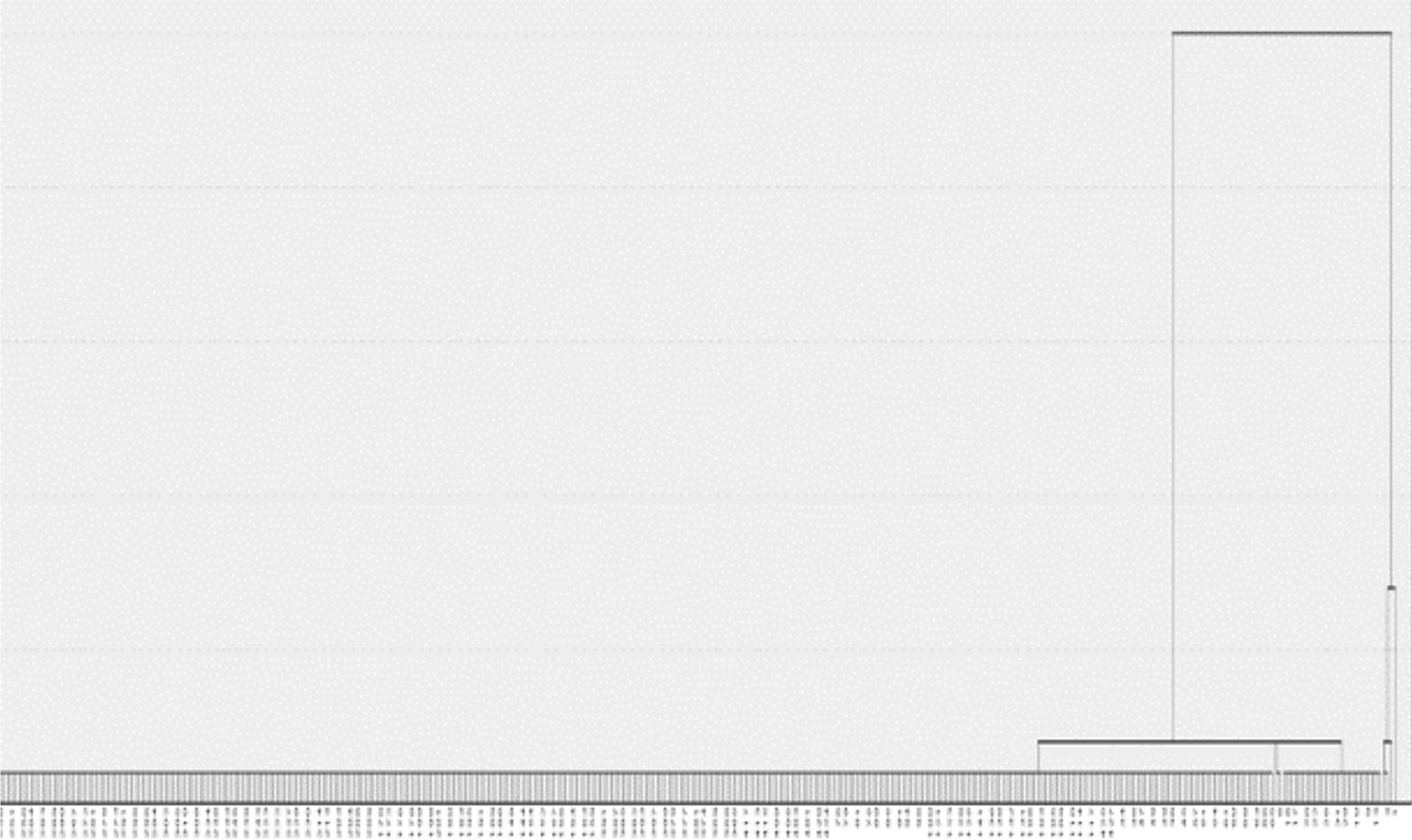


Figura B. Dendrograma de la clasificación jerárquica definitiva para las DHDs de opioides totales

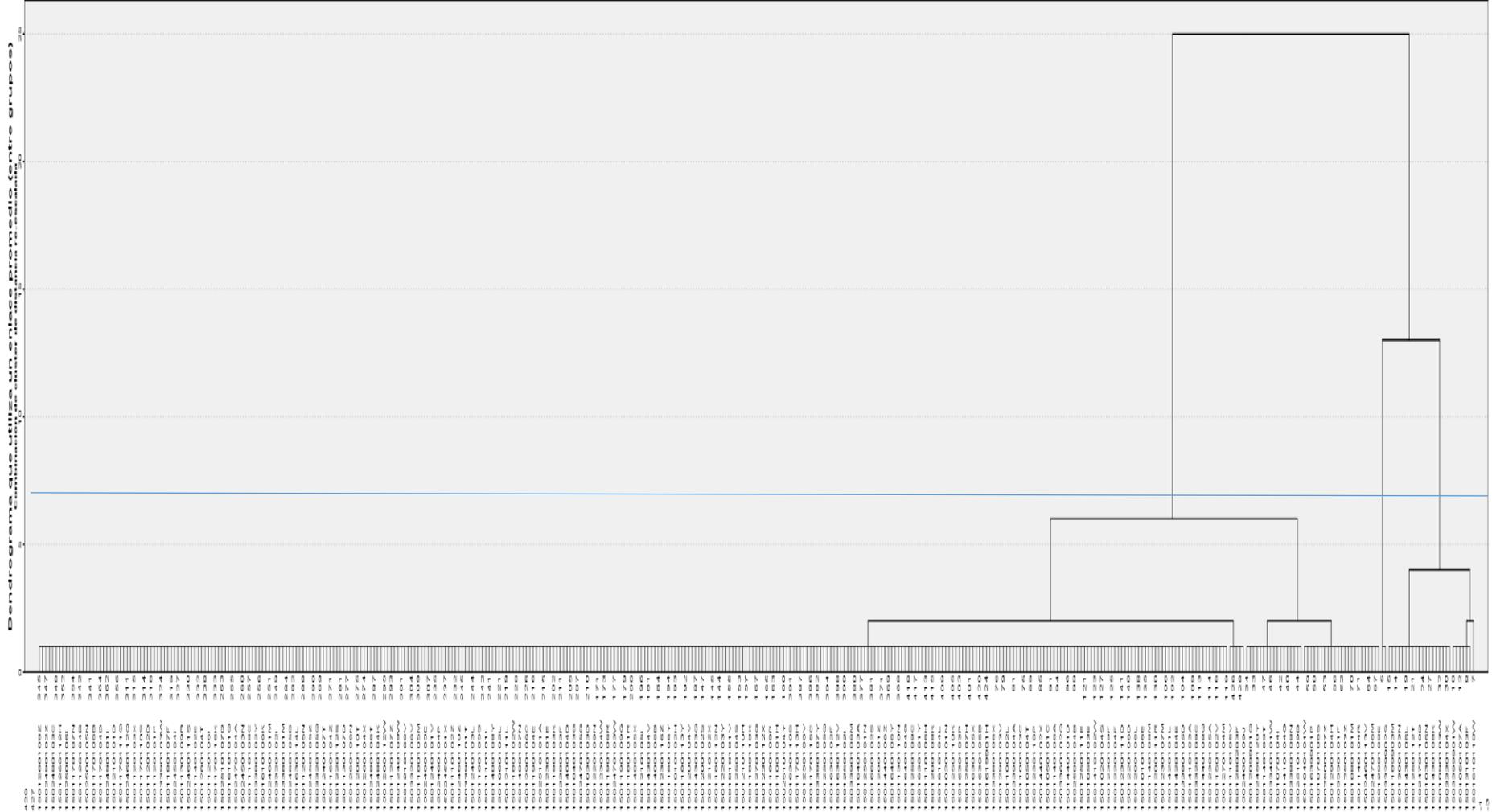


Tabla A. Pruebas de normalidad para cada clúster, los outliers i los totales de las DHDs para opioides totales obtenidas

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra						
opiodes_totales_OK		Total	Grupo alta P	Grupo baja P	Grupo media P	outliers superiores
N		429	23	354	48	4
Parámetros normales ^{a,b}	Media	28,0800	75,7747	20,7028	44,8316	205,7002
	Desviación estándar	23,28037	12,91797	4,16535	7,38490	52,77442
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,279	0,171	0,115	0,098	0,256
	Positivo	0,279	0,171	0,115	0,098	0,256
	Negativo	-0,263	-0,151	-0,075	-0,062	-0,163
Estadístico de prueba		0,279	0,171	0,115	0,098	0,256
Sig. asintótica (bilateral)		,000 ^c	,081 ^c	,000 ^c	,200 ^{c,d}	, ^{c,d}

a. La distribución de prueba es normal.; b. Se calcula a partir de datos.; c. Corrección de significación de Lilliefors.; d. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

Tabla B. Pruebas de normalidad para cada clúster de la variable DHDs de opioides totales, de las prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares obtenidas

Pruebas de normalidad							
Número de caso de clúster		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Prevalencias tumores	Grupo alta P	0,170	23	0,082	0,884	23	0,012
	Grupo baja P	0,173	354	0,000	0,935	354	0,000
	Grupo media P	0,180	48	0,000	0,916	48	0,002
Prevalencias osteoarticulares	Grupo alta P	0,130	23	,200 [*]	0,965	23	0,566
	Grupo baja P	0,072	354	0,000	0,888	354	0,000
	Grupo media P	0,091	48	,200 [*]	0,973	48	0,326

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.; a. Corrección de significación de Lilliefors

Figura C. Dendrograma de la primera clasificación jerárquica exploratorio para las DHDs de opioides menores

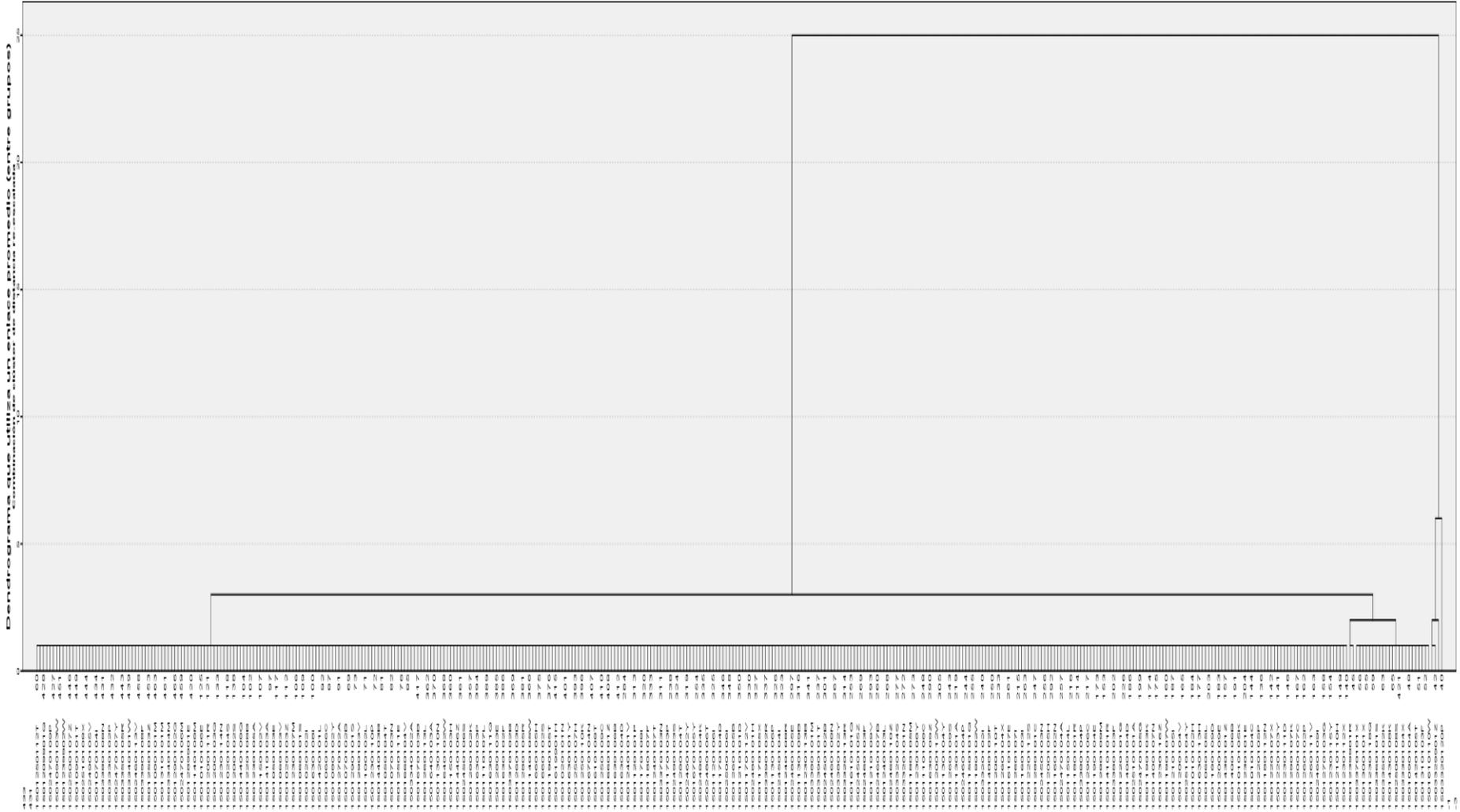


Figura D. Dendograma de la clasificación jerárquica definitiva para las DHDs de opioides menores

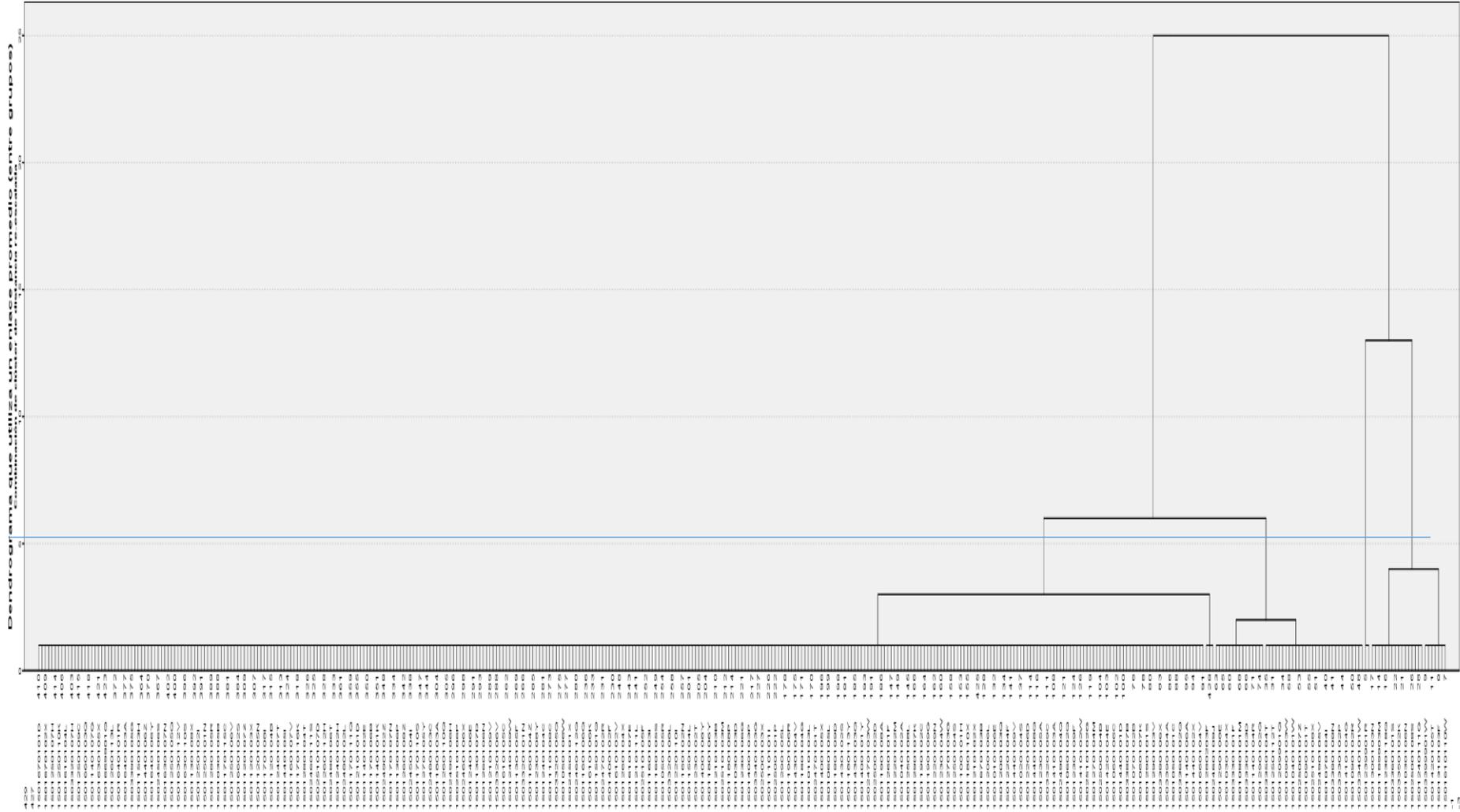


Tabla C. Pruebas de normalidad para cada clúster, los outliers i los totales de las DHDs para opioides menores obtenidas

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra						
DHD_op_menores_estandar		Total	Grupo alta P	Grupo baja P	Grupo media P	outliers superiores
N		429	22	355	48	4
Parámetros normales ^{a,b}	Media	26,8659	73,9837	19,7737	43,4908	197,6526
	Desviación estándar	22,37913	13,34831	4,08096	7,16530	43,45774
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,276	0,201	0,125	0,089	0,258
	Positivo	0,276	0,201	0,125	0,089	0,258
	Negativo	-0,263	-0,147	-0,072	-0,068	-0,164
Estadístico de prueba		0,276	0,201	0,125	0,089	0,258
Sig. asintótica (bilateral)		,000 ^c	,021 ^c	,000 ^c	,200 ^{c,d}	. ^{c,d}

a. La distribución de prueba es normal.; b. Se calcula a partir de datos.; c. Corrección de significación de Lilliefors.; d. La significación no se puede calcular porque la suma de las ponderaciones de casos es menor que 5.

Tabla D. Pruebas de normalidad para cada clúster de la variable DHDs de opioides menores, de las prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares obtenidas

Pruebas de normalidad							
Número de caso de clúster		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Prevalencias tumores	Grupo alta P	0,175	22	0,077	0,893	22	0,022
	Grupo baja P	0,174	355	0,000	0,935	355	0,000
	Grupo media P	0,173	48	0,001	0,920	48	0,003
Prevalencias osteoarticulares	Grupo alta P	0,154	22	0,188	0,941	22	0,209
	Grupo baja P	0,073	355	0,000	0,888	355	0,000
	Grupo media P	0,095	48	,200 [*]	0,978	48	0,485

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.; a. Corrección de significación de Lilliefors

Figura E. Dendograma de la primera clasificación jerárquica exploratorio para las DHDs de opioides mayores.

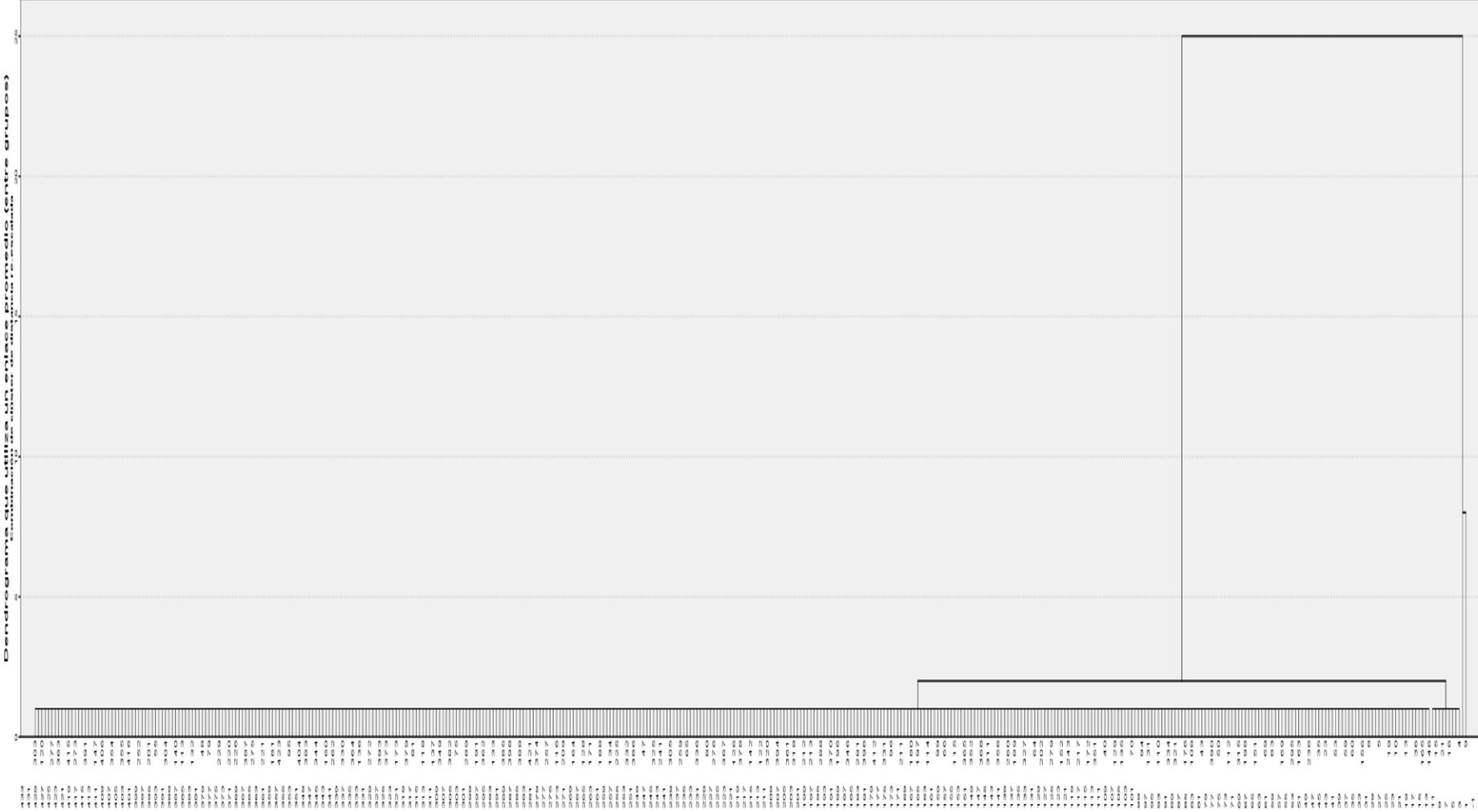


Figura F. Dendrograma de la clasificación jerárquica definitiva para las DHDs de opioides mayores

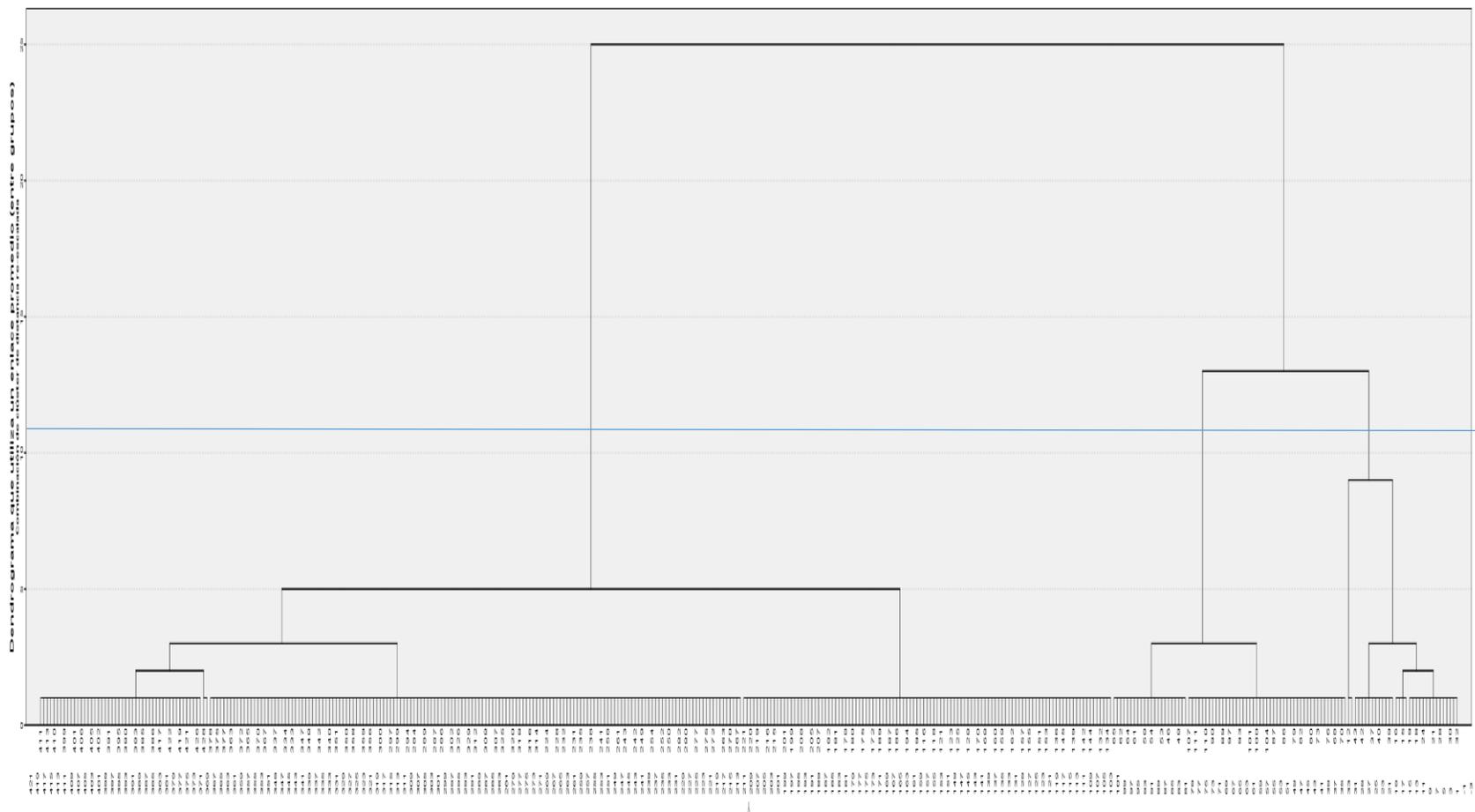


Tabla E. Pruebas de normalidad para cada clúster, los outliers i los totales de las DHDs para opioides mayores obtenidos.

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra						
		Total	Grupo alta P	Grupo baja P	Grupo media P	Outliers
N		429	44	140	234	11
Parámetros normales ^{a,b}	Media	1,2141	2,2472	1,3117	0,6783	7,2388
	Desviación estándar	1,40984	0,30051	0,22485	0,19822	5,62045
Máximas diferencias extremas	Absoluta	0,243	0,089	0,130	0,089	0,294
	Positivo	0,222	0,089	0,130	0,053	0,294
	Negativo	-0,243	-0,068	-0,087	-0,089	-0,270
Estadístico de prueba		0,243	0,089	0,130	0,089	0,294
Sig. asintótica (bilateral)		,000^c	,200^{c,d}	,000^c	,000^c	,009^c
a. La distribución de prueba es normal.; b. Se calcula a partir de datos.; c. Corrección de significación de Lilliefors.						

Tabla D. Pruebas de normalidad para cada clúster de la variable DHDs de opioides mayores, de las prevalencias de enfermedades tumorales y osteoarticulares obtenidas.

Pruebas de normalidad							
Número de caso de clúster		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Prevalencias tumores	Grupo alta P	0,164	44	0,005	0,947	44	0,041
	Grupo baja P	0,208	140	0,000	0,894	140	0,000
	Grupo media P	0,179	234	0,000	0,903	234	0,000
Prevalencias osteoarticulares	Grupo alta P	0,067	44	,200	0,987	44	0,901
	Grupo baja P	0,098	140	0,002	0,788	140	0,000
	Grupo media P	0,078	234	0,002	0,958	234	0,000
*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.; a. Corrección de significación de Lilliefors							