



Original

Mapa de utilización de mezclas analgésicas por vía parenteral en España. Proyecto MEDPAIN



Catalina Lara-Cátedra^{a,i,*}, Carmen López-Cabezas^{b,j}, Isabel García-López^{c,i}, María Elviro-Lloréns^{d,i},
Javier Letéllez-Fernández^{e,i}, Ana María Martín de Rosales-Cabrera^{f,j},
José María Alonso-Herreros^{g,j} y Núria Sala Vilajosana^{h,i}

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Clínic Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^d Servicio de Farmacia, Clínica Nuestra Señora del Pilar, Zaragoza, España

^e Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid, España

^f Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^g Servicio de Farmacia, Hospital Los Arcos Mar Menor, Pozo Aledo, Murcia, España

^h Servicio de Farmacia, Fundació Althaia, Manresa, Barcelona, España

ⁱ Grupo de Trabajo Dolor, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, España

^j Grupo de Trabajo Farmacotecnia, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de enero de 2023

Aceptado el 31 de marzo de 2023

On-line el 25 May 2023

Palabras clave:

Dolor
Analgésia parenteral
Mezclas parenterales
Analgésicos opioides
Encuesta

R E S U M E N

Objetivo: este estudio corresponde a la primera etapa del proyecto MEDPAIN «Actualización de mezclas analgésicas por vía parenteral: estudios de utilización, compatibilidad y estabilidad», y tiene por objetivo la elaboración de un mapa a nivel nacional del empleo de mezclas analgésicas en los hospitales y los centros sociosanitarios.

Material y método: estudio transversal, basado en una encuesta dirigida a farmacéuticos hospitalarios, durante el período diciembre 2020 - abril 2021. Se diseñó un cuestionario multirrespuesta en la plataforma RedCap® para su difusión a través de la lista de distribución de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Se definió mezcla analgésica como la combinación de 2 o más principios activos, de los cuales al menos uno es analgésico. Una misma combinación de fármacos a distintas concentraciones, o administrada por diferentes vías, se consideró una misma mezcla a efectos de este estudio. Se registraron variables relacionadas con el centro participante y otras relacionadas con las mezclas analgésicas: composición farmacológica de la mezcla, vía de administración, frecuencia de uso, indicación, tipo de paciente (adulto/pediátrico), ámbito en el que se utiliza (hospitalario/domicilio) y lugar de preparación.

Resultados: se recibieron un total de 67 encuestas válidas (55,4%) procedentes de 13 comunidades autónomas. Los 67 centros sanitarios comunicaron un total de 462 mezclas analgésicas. La mediana de mezclas informadas por centro participante fue de 6 (RIC p25-p75 = 4,0-9,0). La mayoría de las mezclas notificadas se utilizan en adultos (93,9%) y en el ámbito hospitalario (91,8%); mayoritariamente se trata de mezclas protocolizadas y de uso frecuente. El 21,4% se preparan en el servicio de farmacia. En las mezclas descritas aparecen 26 fármacos distintos; predominan los analgésicos opioides, presentes en el 87,4% de las mezclas. El fármaco coadyuvante más frecuente es el midazolam. Teniendo en cuenta únicamente las combinaciones distintas, se encontraron finalmente 137 mezclas diferentes. Aunque la mayoría de las mezclas estaban compuestas por 2 fármacos (40,6%), también se han registrado mezclas de 3 (37,7%), 4 (15,2%) y 5 componentes (6,5%).

Conclusión: este estudio permite confirmar la variabilidad en la práctica clínica actual y mostrar cuáles son las combinaciones de fármacos más utilizadas en nuestro país.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: catalina.lara@salud.madrid.org (C. Lara-Cátedra).

Map of use of parenteral analgesic admixtures in Spain. MEDPAIN project

A B S T R A C T

Keywords:

Pain
Parenteral analgesia
Parenteral admixtures
Opioid analgesics
Survey

Objective: This study is the first part of the MEDPAIN project “Update of analgesic parenteral admixtures: studies of use, compatibility and stability”, and its goal is to develop a national map about the use of analgesic parenteral admixtures in healthcare settings.

Methods: Observational study, based on a survey aimed at Spanish hospital pharmacists, during the period December 2020–April 2021. The questionnaire was designed in the RedCap® platform and disseminated through the Spanish Society of Hospital Pharmacy distribution list. An analgesic parenteral admixture (AM) was defined as the combination of two or more drugs, with at least one of them being an analgesic. The same combination of active ingredients, at different concentration and/or administered by different routes, was considered as a unique AM in this study. Some registered endpoints were related to the characteristics of the healthcare settings participating in the study, and others were related to the AM, such as drugs, doses and concentration range, route of administration, frequency of use, indication and type of patient (adult/pediatric) and where they are prepared.

Results: A total of 67 valid surveys from healthcare settings of 13 Spanish Autonomous Communities were received. They reported 462 AM. Every healthcare center informed an average of 6 AM (ICR p25–p75 = 4.0–9.0). Most of the reported mixtures were used in adults (93.9%) at hospital settings (91.8%), and they were mostly protocolized and frequently used. The 21.4% of them were compounded at the Pharmacy service. The AM included 26 different drugs, with opioid analgesics being present at the 87.4% of them. Midazolam was the most usual adjuvant drug. According to the definition of AM in this study, there were finally 137 different combinations mainly with two drugs (40.6%), but also with three (37.7%), four (15.2%) and five ingredients (6.5%).

Conclusion: This study reveals the wide variability in current clinical practice and shows which are the most used analgesic parenteral admixtures in our country.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El dolor, en sus diferentes formas, continúa siendo una entidad prevalente entre los pacientes hospitalizados y su correcto manejo sigue constituyendo un reto para los profesionales sanitarios.

La compleja etiopatogenia del dolor, con la participación de un gran número de neurotransmisores, ha llevado al uso de la analgesia multimodal como estándar de la práctica clínica. Esta consiste en el uso concomitante de fármacos con diferentes mecanismos de acción y/o diferentes vías de administración, incluso combinadas con bloqueos nerviosos con anestésicos locales u otras técnicas intervencionistas¹. Una de las principales ventajas del uso de múltiples fármacos en combinación es reducir la necesidad de altas dosis de opioides.

Por otra parte, el dolor en la población pediátrica ha sido frecuentemente infravalorado y/o tratado inadecuadamente. En general, se pueden usar los mismos fármacos que en el paciente adulto con el consiguiente ajuste de dosis, preferiblemente administrados en pauta fija. La analgesia multimodal también está indicada en los niños; incluso se puede recurrir a la analgesia controlada por el paciente (PCA) en los niños mayores de 6 años².

Entre los fármacos empleados siguen jugando un papel fundamental en el control del dolor moderado a severo los analgésicos opioides clásicos (morfina, fentanilo, metadona, etc.) por diferentes vías de administración y los opioides menores, como el tramadol³. Los AINE y el paracetamol son útiles como analgésicos únicos en procedimientos de cirugía menor y en combinación para disminuir la dosis de opioides requerida tras una cirugía mayor, al igual que para tratar el dolor leve-moderado de otro origen⁴. Las opciones disponibles por vía parenteral en nuestro país incluyen dexketoprofeno, diclofenaco (solo intramuscular), ibuprofeno, ketorolaco y metamizol, además de paracetamol.

Los anestésicos locales como bupivacaína, levobupivacaína o ropivacaína se utilizan frecuentemente como fármacos coadyuvantes en las perfusiones para PCA epidural, en las mezclas de bloqueos perineurales para el tratamiento del dolor posquirúrgico y en los dispositivos implantables por vía intratecal. También otros fármacos como la ketamina o la clonidina juegan un papel importante en la analgesia multimodal^{5,6}.

Por otra parte, las náuseas y vómitos son frecuentes en los pacientes con dolor postoperatorio y en algunos pacientes oncológicos, por lo que es relativamente común la adición de fármacos antieméticos a las pautas analgésicas. Igualmente, se utilizan fármacos antiespasmódicos cuando el paciente lo requiere, o benzodiazepinas cuando sea necesario añadir un efecto sedante a la analgesia.

En definitiva, son muchas las posibles combinaciones de fármacos que podemos encontrar en las pautas analgésicas para el tratamiento del dolor por vía parenteral.

Si bien es cierto que existen guías de práctica clínica sobre el manejo de los diferentes tipos de dolor, las recomendaciones que podemos encontrar suelen ser de carácter general. Por ejemplo, la Guía Americana de Manejo del Dolor Postoperatorio recomienda el uso de analgesia multimodal, pero indica que los fármacos utilizados dependerán del paciente, el centro sanitario y el tipo de cirugía⁷.

Aparte del uso de múltiples combinaciones de fármacos, en la práctica clínica se añade el reto de que muchas veces estos fármacos se adicionan a un diluyente en un mismo contenedor, para su administración conjunta. No existen en el mercado combinaciones analgésicas comercializadas listas para administrar, por lo que la elaboración de estas mezclas recae en los profesionales sanitarios, pudiendo realizarse en las unidades de enfermería justo antes de la administración o centralizarse en los servicios de farmacia como mezclas estandarizadas con un periodo de validez adecuado.

En cualquier caso, es necesario tener presente que antes de mezclar 2 o más fármacos en solución, además del efecto deseado, es necesario conocer que son compatibles entre sí y estables en el diluyente elegido, al menos durante el tiempo necesario para su preparación y administración. La administración conjunta de fármacos incompatibles fisicoquímicamente puede tener consecuencias negativas para la salud del paciente, tanto por falta de efecto terapéutico como por toxicidad⁸.

En definitiva, la subjetividad en la valoración del dolor, los diversos mecanismos fisiopatológicos que intervienen y la variada situación clínica de los pacientes, entre otros, hacen del manejo del dolor una tarea tremendamente compleja con gran variabilidad en la práctica clínica, que conlleva el desconocimiento de las mezclas analgésicas que realmente se están usando en los centros sanitarios de nuestro

país. Sin embargo, disponer de información sobre las diversas combinaciones de fármacos que se están utilizando, su concentración, dosis, diluyente, vía de administración y contenedor, permitiría ampliar la información sobre compatibilidad, estabilidad y eficacia clínica de las mismas y contribuiría sin duda a mejorar el manejo del dolor y la seguridad del paciente.

Este es el reto que se plantearon los Grupos de Dolor y Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el proyecto MEDPAIN (Actualización de mezclas analgésicas por vía parenteral: estudios de utilización, compatibilidad y estabilidad). Su objetivo último es elaborar un documento guía con información sobre estabilidad, compatibilidad, indicaciones de uso y datos de seguridad de las mezclas analgésicas por vía parenteral más prevalentes en España, que sirva de apoyo a los farmacéuticos de hospital en la validación y elaboración de dichas mezclas, así como a otros profesionales sanitarios que atienden al paciente con dolor.

Esta publicación corresponde a la primera etapa del proyecto MEDPAIN y tiene por objetivo la elaboración de un mapa a nivel nacional del empleo de mezclas analgésicas en hospitales y centros sociosanitarios.

Métodos

Estudio transversal y multicéntrico, basado en una encuesta dirigida a farmacéuticos hospitalarios miembros de la SEFH, que trabajaban en centros sanitarios en España durante el período 21 de diciembre de 2020 hasta el 4 de abril de 2021. La participación fue voluntaria, aceptándose una sola respuesta por centro.

Se diseñó un cuestionario multirespuesta en la plataforma RedCap® para su difusión a través de la lista de distribución de la SEFH. También se hizo difusión del proyecto en redes sociales (Twitter), con el objetivo de aumentar la participación y conseguir la mayor representatividad posible del territorio y de las mezclas utilizadas.

Los investigadores colaboradores de los centros participantes enviaron consentimiento previo para participar en el estudio. Se consideraron encuestas válidas aquellas procedentes de centros españoles que aportaran datos completos de al menos una mezcla analgésica, aunque se aconsejaba aportar información de entre 3 y 10 mezclas. El software permitía rellenar hasta un máximo de 20 cuestionarios con la ventaja de que no era necesario completarlos todos de una sola vez, sino que la información se podía guardar y completar más tarde.

Se definió mezcla analgésica como la combinación de 2 o más principios activos (hasta un máximo de 5), de los cuales al menos uno de ellos es analgésico. Una misma combinación de fármacos a distintas concentraciones, o bien administrada por diferentes vías, se consideró una misma mezcla a efectos de este estudio.

La encuesta tenía 2 partes diferenciadas. Una primera parte con las instrucciones para rellenarla e informar sobre las variables demográficas del estudio: nombre del hospital o centro sociosanitario y comunidad autónoma a la que pertenece, nivel de complejidad y número de camas, tipo de pacientes atendidos.

Únicamente completando esta primera parte se podía acceder a la segunda parte de la encuesta, debiéndose completar un cuestionario por cada mezcla analgésica. Las variables relacionadas con las mezclas analgésicas fueron: indicación, tipo de paciente (adulto/pediátrico), ámbito en el que se utiliza (hospitalario/domicilio), composición farmacológica de la mezcla, diluyente, vía de administración, forma de administración, frecuencia de uso (a diario, semanal, mensual o puntualmente), contenedor final, si la mezcla está protocolizada y si su preparación se realiza en el servicio de farmacia o en las unidades de enfermería.

El cuestionario permitía escoger de 2 a 5 componentes, en un desplegable en el que se incluían los principales fármacos analgésicos (dexketoprofeno, diclofenaco, fentanilo, ketorolaco, metadona, metamizol, morfina, oxicodona, paracetamol, sufentanilo y tramadol)

y coadyuvantes, tales como anestésicos locales (bupivacaína, levobupivacaína, lidocaína, ropivacaína), benzodiazepinas (midazolam), antieméticos (metoclopramida, ondansetrón), antiespasmódicos (baclofeno, butilescopolamina), corticosteroides (dexametasona), clonidina, dexmedetomidina y ketamina, más una opción abierta para indicar otros fármacos. La dosis de cada fármaco en la mezcla podía cumplimentarse como dosis total o concentración. También permitía indicar si se trataba de una mezcla con dosis o concentraciones fijas de fármacos o bien existía un rango de dosis/concentraciones para una misma mezcla analgésica, en cuyo caso se registraba la dosis/concentración máxima y mínima de los 2 fármacos considerados principales por la persona encuestada.

Se incluye una copia del cuestionario original como información complementaria (Anexo I).

Resultados

Se recibieron un total de 121 encuestas, de las cuales 67 (55,4%) se consideraron válidas, según los criterios establecidos en la metodología del estudio. La [figura 1](#) muestra el diagrama de las encuestas recibidas y los motivos de rechazo de las consideradas como no válidas.

Las encuestas válidas procedían de 13 de las 17 comunidades autónomas, siendo Cataluña y la Comunidad de Madrid las que aportaron mayor número de encuestas. No tuvieron representación Canarias, Cantabria, Extremadura y Navarra. En la [figura 1](#) también se refleja la distribución geográfica y las características de los centros participantes. Se recibió una única encuesta procedente de un centro sociosanitario y el 74,6 % de los centros representados son hospitales de Nivel II y III.

Los 67 centros sanitarios comunicaron un total de 462 mezclas analgésicas. La mediana de mezclas informadas por centro participante fue de 6, dentro de un rango de 1 a 20 (rango intercuartílico p25–p75 = 4,0–9,0). Únicamente 3 centros (4,5%) aportaron menos de 3 mezclas, mientras que 7 centros (10,4%) incluyeron 15 o más mezclas analgésicas.

La mayoría de las mezclas se utilizan en adultos (93,9%) y en el ámbito hospitalario (91,8%). En la [tabla 1](#) se describen los resultados de las variables relativas a las 462 mezclas recogidas en este estudio. Cabe destacar que el 73,6% de las mezclas (340/462) están protocolizadas en el centro sanitario y el 57,8% son de uso frecuente (177/462 se utiliza a diario y 90/462 semanalmente). Por otro lado, el 21,4% (99/462) se preparan en el servicio de farmacia.

Todos los fármacos (analgésicos y coadyuvantes) que se daban a elegir en el cuestionario para describir la composición aparecen en alguna mezcla, a excepción de diclofenaco. Son un total de 26 fármacos distintos en los que predominan los analgésicos opioides, presentes en el 87,4% de las mezclas; concretamente la morfina aparece en el 44,6% de ellas. El fármaco coadyuvante más frecuente es el midazolam (30,1%). Por otra parte, se han detectado 19 combinaciones (30/462 mezclas) que no incluyen analgésico opioide, AINE, metamizol ni paracetamol. En la [tabla 1](#) se muestra la frecuencia de aparición en las mezclas por grupo farmacológico y fármaco.

Por lo que respecta a la indicación, prácticamente la mitad de las mezclas se utilizan en el tratamiento del dolor agudo (226/462; 49,6%), principalmente para dolor postoperatorio (165/226; 73%). La segunda indicación más frecuente es sedación paliativa (132/462; 28,9%). El uso en dolor crónico y sedoanalgesia es minoritario en las mezclas notificadas, como muestra la [tabla 1](#). La principal indicación en dolor crónico es el dolor oncológico (50%).

Aunque entre los 67 centros participantes se han reportado 462 mezclas, algunas combinaciones de principios activos se repiten. Así, según la definición de mezcla de este estudio, una vez analizada su composición se encontraron finalmente 137 mezclas diferentes; es decir, 137 combinaciones distintas de 2 o más fármacos. Aunque la mayoría de las mezclas estaban compuestas por 2 fármacos (40,6%),

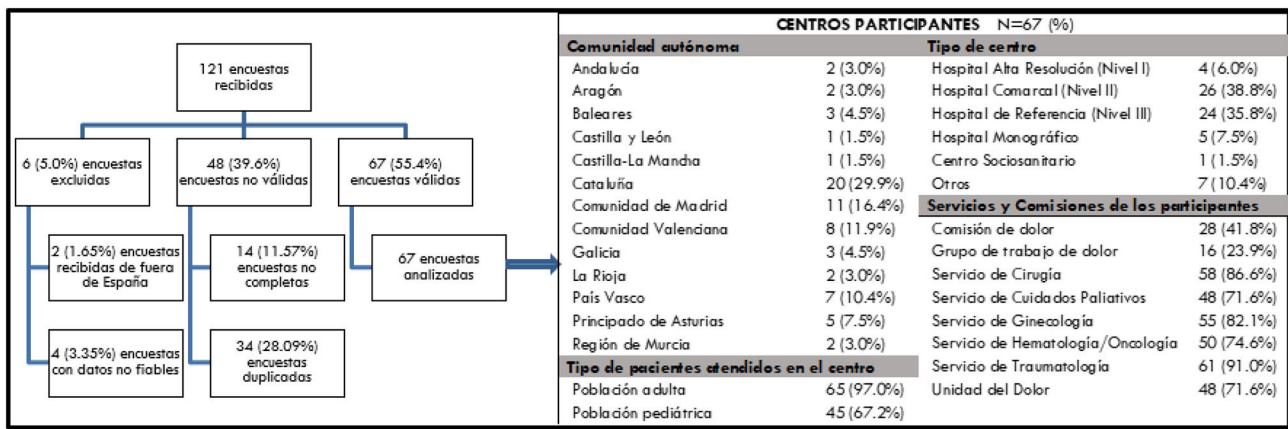


Figura 1. Diagrama de las encuestas recibidas y características de los centros participantes.

también se han registrado mezclas de 3 (37,7%), 4 (15,2%) y 5 componentes (6,5%).

En la tabla 2 se muestran las mezclas (35/137) que aparecen descritas al menos 4 veces, ordenadas de mayor a menor representatividad, con las indicaciones de uso informadas por los participantes, si se utilizan para pacientes adultos y/o pediátricos, así como si está protocolizada en algún centro. Esta misma tabla con las 137 mezclas diferentes se aporta como anexo para su consulta online como Tabla 4. Son mayoritariamente mezclas para el tratamiento de pacientes adultos y se han registrado también 18 combinaciones para uso pediátrico. Las 20 mezclas más utilizadas (51,7% del total) se

describen en la tabla 3 con sus principales características, incluyendo diluyente utilizado y rango de dosis de los componentes, así como la vía de administración.

Discusión

Este estudio muestra por primera vez las mezclas analgésicas de 2 o más componentes por vía parenteral que se están utilizando en los centros sanitarios españoles; si bien otros autores han realizado estudios similares en otros países. Por ejemplo, Zachrisson U, et al. evaluaron el uso en vida real de combinaciones analgésicas en cuidados

Tabla 1

Características de las mezclas analgésicas comunicadas en el estudio. Frecuencia de aparición de los fármacos en las mezclas agrupados por grupo farmacológico

MEZCLAS ANALGÉSICAS	Total = 462 (%)	COMPOSICIÓN	Total = 462 (%)
Ámbito de uso		Fármaco (Grupo ATC)	
Hospitalario	424 (91,8%)	Opioides	404 (87,4%)
Hospitalario y domiciliario	81 (17,5%)	Morfina (N02A)	206 (44,6%)
Indicación		Tramadol (N02A)	106 (22,9%)
Dolor agudo	226 (49,6%)	Fentanilo (N02A)	69 (14,9%)
Sedación paliativa	132 (28,9%)	Metadona (N02A)	12 (2,6%)
Dolor crónico	54 (11,8%)	Oxicodona (N02A)	6 (1,3%)
Sedo-Analgésia	44 (9,6%)	Sufentanilo (N01A)	5 (1,1%)
No Contesta	6 (1%)	Benzodiazepinas	139 (30,1%)
Vía de administración		Midazolam (N05C)	139 (30,1%)
Intravenosa	304 (65,8%)	Antieméticos	135 (29,2%)
Subcutánea	116 (25,1%)	Metoclopramida (A03F)	77 (16,7%)
Epidural	69 (14,9%)	Ondansetrón (A04A)	58 (12,6%)
Intratecal	14 (3,0%)	Anestésicos locales	99 (21,4%)
Otras	11 (2,4%)	Levobupivacaína (N01B)	35 (7,6%)
Tipo de paciente		Ropivacaína (N01B)	32 (6,9%)
Adulto	434 (93,9%)	Bupivacaína (N01B)	17 (3,7%)
Pediátrico	28 (6,1%)	Lidocaína (N01B)	15 (3,2%)
Forma de administración		Antipsicóticos	96 (20,8%)
Perfusión continua	365 (79,0%)	Haloperidol (N05A)	72 (15,6%)
PCA	66 (14,3%)	Levomopromazina (N05A)	19 (4,1%)
Perfusión intermitente	52 (11,3%)	Clorpromazina (N05A)	5 (1,1%)
Bolus	22 (4,8%)	AINES	88 (19,0%)
Diluyente		Dexketoprofeno (M01A)	73 (15,8%)
Suero salino 0,9%	402 (87,0%)	Ketorolaco (M01A)	15 (3,2%)
Otros	53 (11,5%)	Antiespasmódicos	88 (19,0%)
Suero glucosado 5%	32 (6,9%)	Butilescopolamina (A03B)	85 (18,4%)
Ninguno	25 (5,4%)	Baclofeno (M03B)	3 (0,6%)
Ringer lactato	2 (0,4%)	Otros analgésicos	86 (18,6%)
Contenedor final		Metamizol (N02B)	83 (18,0%)
Bolsa	285 (61,7%)	Paracetamol (N02B)	3 (0,6%)
Elastómero	162 (35,1%)	Otros, no especificados	57 (12,3%)
Cassette	35 (7,6%)	Ketamina (N01A)	15 (3,2%)
Jeringa	21 (4,5%)	Dexametasona (H02A)	9 (1,9%)
Otros	12 (2,6%)	Clonidina (C02A)	3 (0,6%)
Dispositivo implantable	5 (1,1%)	Dexmedetomidina (N05C)	2 (0,4%)

Tabla 2

Mezclas analgésicas que aparecen descritas al menos cuatro veces por los participantes del estudio MEDPAIN analizadas por: indicación, tipo de paciente en el que se utiliza y si está protocolizada al menos en un centro participante

Mezcla analgésica	Sedo-analgésia	Dolor Agudo	Dolor Crónico (>3-6 meses)	Sedación paliativa	Paciente*	Mezcla Protocolizada	N (%)
Morfina + Midazolam + Butilscopolamina	X		X	X	A	X	33 (7,14%)
Fentanilo + Levobupivacaina	X	X	X		A	X	28 (6,06%)
Morfina + Midazolam	X		X	X	A/P	X	24 (5,19%)
Fentanilo + Ropivacaina	X	X			A/P	X	22 (4,76%)
Morfina + Midazolam + Butilscopolamina + Haloperidol	X			X	A/P	X	12 (2,59%)
Tramadol + Metamizol + Ondansetrón	X	X			A	X	12 (2,59%)
Morfina + Midazolam + Haloperidol	X			X	A/P	X	11 (2,38%)
Tramadol + Dexketoprofeno + Ondansetrón	X	X			A	X	11 (2,38%)
Tramadol + Dexketoprofeno + Metoclopramida		X			A	X	9 (1,94%)
Tramadol + Metamizol	X	X			A/P	X	9 (1,94%)
Tramadol + Metamizol + Metoclopramida		X			A	X	9 (1,94%)
Tramadol + Metoclopramida	X	X			A	X	9 (1,94%)
Fentanilo + Bupivacaina	X	X			A/P	X	8 (1,73%)
Morfina + Metoclopramida	X		X	X	A/P	X	8 (1,73%)
Dexketoprofeno + Metamizol		X			A	X	7 (1,51%)
Morfina + Haloperidol		X	X	X	A/P	X	7 (1,51%)
Morfina + Midazolam + Levomepromazina				X	A	X	7 (1,51%)
Tramadol + Dexketoprofeno		X			A	X	7 (1,51%)
Morfina + Bupivacaina	X		X		A	X	6 (1,29%)
Morfina + Midazolam + Butilscopolamina + Metoclopramida			X	X	A	X	6 (1,29%)
Morfina + Metamizol		X			A	X	6 (1,29%)
Tramadol + Dexketoprofeno + Haloperidol		X			A	X	6 (1,29%)
Metamizol + Otro		X	X		A	X	5 (1,08%)
Morfina + Midazolam + Butilscopolamina + Levomepromazina			X	X	A	X	5 (1,08%)
Morfina + Levobupivacaina		X	X		A	X	5 (1,08%)
Tramadol + Haloperidol		X			A	X	5 (1,08%)
Tramadol + Ondansetrón		X			A	X	5 (1,08%)
Lidocaína + Ketamina		X	X		A		4 (0,86%)
Lidocaína + Otro	X	X	X		A	X	4 (0,86%)
Morfina + Butilscopolamina			X	X	A	X	4 (0,86%)
Morfina + Butilscopolamina + Haloperidol	X			X	A/P	X	4 (0,86%)
Morfina + Midazolam + Metoclopramida			X	X	A	X	4 (0,86%)
Morfina + Ondansetrón	X	X	X		A/P	X	4 (0,86%)
Morfina + Otro		X		X	A	X	4 (0,86%)
Oxicodona + Midazolam + Haloperidol			X	X	A	X	4 (0,86%)

* A (adulto); P (pediátrico)

paliativos en Suecia⁹. En el Reino Unido también se han realizado estudios observacionales de este tipo, tanto en el ámbito del dolor paliativo^{10,11} como en el del dolor agudo¹². Sus resultados coinciden en poner de manifiesto la falta de consenso en la terapia analgésica, la gran variabilidad de combinaciones de fármacos utilizadas y la falta de evidencia sobre compatibilidad físico-química de muchas de ellas.

Para la recogida de datos se eligió al farmacéutico hospitalario como profesional sanitario comprometido en el tratamiento del dolor. Este hecho podría verse como una limitación, puesto que en el tratamiento del dolor intervienen otros profesionales cuya participación en este estudio sería muy valiosa; sin embargo, el acceso a esos otros profesionales a nivel nacional planteaba más dificultad. Por otra parte, otros autores han escogido también al farmacéutico como diana para aportar información sobre el uso de analgésicos¹¹, probablemente gracias a su posición estratégica en el proceso farmacoterapéutico.

El porcentaje de encuestas rechazadas fue bastante elevado (44,6%), seguramente justificado por la complejidad de cumplimentar la encuesta en varias sesiones de trabajo. Con todo, participaron 67 centros sanitarios de 13 comunidades autónomas con un total de 462 mezclas, siendo la mediana de 6 mezclas por centro participante superior al objetivo inicial del estudio (3 mezclas por centro).

La principal limitación de este estudio radica en su naturaleza cualitativa, de carácter voluntario, lo que contribuye a su falta de exhaustividad y al hecho de que se puedan haber cometido algunos errores en el registro de los datos.

Hay una amplia representación de centros con atención a la población pediátrica y 2 hospitales monográficos de pediatría, lo que aporta valor a las mezclas recogidas para uso pediátrico. Sin embargo, entre las 462 mezclas informadas solo 28 (6,1%) son de uso pediátrico, mostrando quizás una infrarrepresentación de esta población en los resultados globales; o bien puede simplemente confirmar el menor uso de mezclas para tratamiento del dolor en los niños². Williams DG, et al. en su encuesta sobre la práctica de la analgesia epidural en niños en el Reino Unido, también apunta como problemas en esta población la falta de evidencia para guiar las decisiones clínicas en algunos casos y la falta de profesionales especializados en el tratamiento del dolor agudo en los pacientes pediátricos¹².

Es interesante destacar que la mayoría de los centros participantes disponen de unidad de dolor (71,6%) y de grupo de trabajo o comisión clínica centrado en la atención al dolor (65,7%). El enfoque multidisciplinar, desde un modelo centrado en el paciente, es clave para un manejo efectivo del dolor¹³.

Al analizar la frecuencia de uso por fármaco, se confirma la relevancia que tienen los opioides en las mezclas analgésicas. Entre los analgésicos no opioides destaca el amplio uso de metamizol y el escaso uso de paracetamol. Entre los fármacos coadyuvantes destaca el uso de midazolam y antieméticos y variedad entre los anestésicos locales empleados. Se desconoce a qué medicamentos corresponde la opción «otros» al describir la composición, lo cual es una limitación que se asumió al diseñar la encuesta por la complejidad de esta.

Tabla 3
Características de las 20 mezclas analgésicas más frecuentes

Mezcla analgésica / Rango de dosis (mg)			N = 462	Indicación principal	Vía de administración	Uso en paciente Adulto/ Pediátrico	Rango Volumen/ Diluyente
Morfina 10-100	Butilescopolamina 15-150	Midazolam 6-160	33	Sedación paliativa	Subcutánea/ Intravenosa	A	24-1000 ml SF/SG 5%
Fentanilo 0,1-1,5	Levobupivacaína 300-625		28	Dolor agudo/Sedoanalgesia	Epidural	A	50- 425 ml Sin diluir/SF
Morfina 10-250	Midazolam 10-250		24	Sedación paliativa/Dolor crónico	Subcutánea/ Intravenosa	A/P	50-500 ml SF
Fentanilo ^a	Ropivacaína 100-400		22	Dolor agudo/Sedoanalgesia	Epidural	A/P	50-500 ml Sin diluir/SF
Tramadol 200-600	Metamizol 6.000-12.000	Ondansetrón 8-16	12	Dolor agudo	Intravenosa	A	50-275 ml SF
Morfina 10-200	Butilescopolamina 5-60	Midazolam 5-100	12	Sedación paliativa	Subcutánea/ Intravenosa	A/P	50-500 ml SF/SG5%
Tramadol 100-400	Dexketoprofeno 50-250	Ondansetrón 4-16	11	Dolor agudo	Intravenosa	A	50-250 ml SF
Morfina 20-40	Midazolam 5-45	Haloperidol 5-20	11	Sedación paliativa	Subcutánea/Intravenosa	A/P	24-500 ml SF/SG 5%
Tramadol 100-300	Metoclopramida 10-30		9	Dolor agudo	Intravenosa	A	50-500 ml SF
Tramadol 5-300	Metamizol 200-6000		9	Dolor agudo	Intravenosa	A/P	50-500 ml SF/SG 5%
Tramadol 100-600	Dexketoprofeno 50-300	Metoclopramida 10-40	9	Dolor agudo	Intravenosa	A	50-500 ml SF
Tramadol 200-400	Metamizol 2.000-12.000	Metoclopramida 10-40	9	Dolor agudo	Intravenosa	A	50-1000 ml SF
Fentanilo ^a	Bupivacaína 50-250		8	Dolor agudo / Sedoanalgesia	Epidural	A/P	5-300 ml Sin diluir/SF
Morfina 15-350	Metoclopramida 10-210		8	Dolor crónico/ Sedoanalgesia	Intravenosa/ Subcutánea	A/P	50-500 ml SF/SG 5%
Morfina 20-140	Haloperidol 5-56		7	Dolor agudo/ Dolor crónico/ Sedación paliativa	Intravenosa/ Subcutánea	A/P	50-250 ml SF/SG 5%
Dexketo profeno 25-150	Metamizol 2.000-8.000		7	Dolor agudo	Intravenosa	A	50-500 ml SF/SG5%
Tramadol 200-600	Dexketoprofeno 150-300		7	Dolor agudo	Intravenosa	A	96-500 ml SF/SG 5%
Morfina 10-50	Midazolam 15-50	Levomopromazina 25-600	7	Sedación paliativa	Subcutánea/ Intravenosa	A	50-500 ml SF
Morfina 10	Bupivacaína 5-18		6	Dolor crónico/ Sedoanalgesia	Intratecal/ Epidural	A	15-40 ml Sin diluir/SF
Morfina 5-30	Metamizol 2000-6000		6	Dolor agudo	Intravenosa	A	100-500 ml SF/SG 5%

A: adulto; P: pediátrico.

^a Fentanilo: 1-2 mcg/ml.

De las 137 combinaciones analgésicas recogidas, 18 suponen el 50% del total de mezclas y 58 combinaciones el 80%. La información recogida en la tabla 3 sobre las 20 mezclas más prevalentes permite observar la gran variabilidad de concentraciones utilizadas para los distintos fármacos, así como el amplio rango de volumen en el que se usan y sus diluyentes. Esta variabilidad está sesgada por la propia definición de mezcla analgésica para este estudio, que recoge como una misma mezcla «la combinación de 2 o más fármacos, aunque sea a concentraciones diferentes o en diferentes diluyentes o contenedores»; tendríamos una variabilidad aún mayor si por cada combinación se hubieran considerado diferentes mezclas según concentración, población diana o vías de administración. De todas formas y coincidiendo con encuestas similares realizadas en otros países europeos⁹⁻¹², la variabilidad de combinaciones utilizadas es muy grande.

Esta falta de estandarización supone un riesgo para la seguridad del paciente ya que incrementa el riesgo de error en todas las fases del proceso. En este sentido, cabe destacar la iniciativa *Standardize 4 Safety*

en EE. UU., enfocada a estandarizar las concentraciones de medicamentos para reducir los errores de medicación, y en concreto aplicada también a las concentraciones estándar a usar en analgesia controlada por el paciente (PCA) y analgesia epidural, tanto en el paciente adulto como pediátrico¹⁴.

Cabe recordar que la composición de las mezclas analgésicas recogidas con esta encuesta se corresponde con lo notificado por los centros participantes y no implica que el equipo investigador, a la fecha de publicación de este artículo, haya revisado si todas disponen de estudios de estabilidad y compatibilidad que las avalen. Algunos medicamentos de reciente comercialización, como la levobupivacaína en bolsa para perfusión, incluyen en sus fichas técnicas información sobre la compatibilidad fisicoquímica con determinados opioides o AINE¹⁵; sin embargo, aún es muy poco frecuente que las compañías farmacéuticas compartan estos datos en la ficha técnica. De una u otra manera, es necesario promover estudios de estabilidad validados para poder ofrecer un nivel de calidad y seguridad adecuado.

Por otra parte, el número de fármacos (21,7% de las mezclas tienen 4 o 5 componentes), la presencia de medicamentos de alto riesgo (87,4% contienen opioides), la forma de administración (79% perfusión continua) y la manipulación que requiere la preparación de muchas mezclas, indica que una elevada proporción de estas serán de riesgo medio según la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en centros hospitalarios (GBPP) y, por tanto, estaría recomendada la elaboración centralizada en la sala blanca de los servicios de farmacia hospitalaria¹⁶. Sin embargo, tan solo un 21% de las mezclas notificadas se preparan en el servicio de farmacia.

Si bien este estudio simplemente pretende reflejar la realidad de la práctica clínica diaria en nuestros hospitales, su continuación con la creación de una guía práctica de uso que también incorpore información sobre estabilidad, compatibilidad y nivel de riesgo de la elaboración, podría identificar combinaciones más y menos óptimas por diferentes motivos y contribuir a una terapia analgésica más eficaz y segura. Este es el principal reto que pretende abordar la segunda etapa del proyecto MEDPAIN.

Del mismo modo, el análisis posterior deberá investigar la utilidad de las mezclas que no contienen ningún analgésico en su composición, algunas duplicidades detectadas en la misma mezcla, como la combinación de 2 antipsicóticos, 2 anestésicos locales o 2 fármacos del mismo escalón analgésico¹⁷. La contribución del farmacéutico como experto del medicamento puede aportar un gran valor añadido, como han demostrado diferentes autores^{18–20}.

En conclusión, este es el primer estudio hoy en día que con la participación de 13 comunidades autónomas y un considerable número de mezclas analgésicas permite confirmar la variabilidad en la práctica clínica actual y mostrar cuáles son las combinaciones de fármacos más utilizadas en nuestro país. La revisión bibliográfica posterior permitirá completar la información clínica y de estabilidad de estas mezclas y hacer recomendaciones de uso basadas en la evidencia.

Aportación a la literatura científica

Este estudio muestra por primera vez las mezclas analgésicas de 2 o más componentes por vía parenteral que se están utilizando mayoritariamente en los centros sanitarios españoles.

Los resultados permitirán realizar la revisión pormenorizada de las mezclas y conocer datos de indicación, compatibilidad y estabilidad físico-química, que repercutan en un uso más adecuado y seguro de estos fármacos.

Financiación

Este Proyecto resultó beneficiario de una ayuda en la «Convocatoria de Ayudas de Proyectos para grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en su edición 2019».

Autoría

Los autores Catalina Lara-Cátedra y Carmen López-Cabezas han contribuido por igual en este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

A cada uno de los farmacéuticos que han participado en la encuesta del estudio EDPAIN, que con su contribución han hecho posible que conozcamos mejor cuál es la práctica habitual en el uso de mezclas analgésicas en los hospitales españoles.

Apoyo técnico a la investigación y tratamiento estadístico

Emilio García Cabrera. Organización de Investigación Clínica (C.R.O) Delos Clinical.

Apéndice A. Anexos

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.03.010>.

Bibliografía

- Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2017;21(1):3. doi: [10.1007/s11916-017-0607-y](https://doi.org/10.1007/s11916-017-0607-y).
- Gai N, Baser B, Hanley J, Hayes J, Peliowski A, Aoyama K. A practical guide to acute pain management in children. *J Anesth.* 2020;34(3):421–33. doi: [10.1007/s00540-020-02767-x](https://doi.org/10.1007/s00540-020-02767-x).
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett M, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58–68. doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2).
- Eliá N, Lysakowski C, Tramer M. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs or selective cyclooxygenase inhibitors and patient-controlled analgesia morphine, offer advantages over morphine alone? Meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology.* 2005;103(6):1296–304. doi: [10.1097/0000542-200512000-00025](https://doi.org/10.1097/0000542-200512000-00025).
- Lui F, Jacobus K. Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(3):363–85. doi: [10.1517/14656566.2011.521743](https://doi.org/10.1517/14656566.2011.521743).
- Jeffs SA, Hall JE, Morris S. Comparison of morphine alone with morphine plus clonidine for postoperative patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth.* 2002;89(3):424–7.
- Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain.* 2016;17(2):131–57. doi: [10.1016/j.jpain.2015.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008).
- Taxis K, Barber N. Incidence and severity of intravenous drug errors in a German hospital. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59(11):815–7. doi: [10.1007/s00228-003-0689-9](https://doi.org/10.1007/s00228-003-0689-9).
- Zachrisson U, Fürst CJ. Drug infusers in palliative medicine: a Swedish inquiry. *J Pain Symptom Manag.* 1998;15(5):299–304. doi: [10.1016/s0885-3924\(98\)00005-0](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(98)00005-0).
- Wilcock A, Jacob JK, Charlesworth S, Harris E, Gibbs M, Allsop H. Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat Med.* 2006;20(7):661–4. doi: [10.1177/0269216306070755](https://doi.org/10.1177/0269216306070755).
- Dickman A, Bickerstaff M, Jackson R, Schneider J, Mason S, Ellershaw J. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. *BMC Palliat Care.* 2017;16(1):22. doi: [10.1186/s12904-017-0195-y](https://doi.org/10.1186/s12904-017-0195-y).
- Williams DG, Howard RF. Epidural analgesia in children. A survey of current opinions and practices amongst UK paediatric anaesthetists. *Paediatr Anaesth.* 2003;13(9):769–76. doi: [10.1046/j.1460-9592.2003.01211.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2003.01211.x).
- Bicket MC, Brat GA, Hutfless S, Wu CL, Nesbit SA, Alexander GC. Optimizing opioid prescribing and pain treatment for surgery: Review and conceptual framework. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(18):1403–12. doi: [10.1093/ajhp/zxz146](https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz146).
- Patient Controlled Analgesia (PCA) and Epidural standards. ASHP-Standardize4Safety 2020. [consultado 25 Feb 23]. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/pharmacy-practice/s4s/docs/ASHP-PCA-and-Epidural-Standards.pdf>.
- Ficha técnica Levobupivacaína (Chirocane)[®]. [Consultado 26 Sep 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63171/FT_63171.html.
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de Farmacia Hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. Junio. [Consultado 20 Jun 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/documentacion.htm>.
- Torcal M, Ventoso SA. Manejo y tratamiento del dolor en cuidados paliativos. *Rev Clin Med Fam.* 2020;13(3):203–11.
- Mínguez Martí A, Cerdá Olmedo G, Monsalve Dolz V, Valía Vera JC, Vivó A, de Andrés Ibáñez J. Unidad de Dolor: integración del farmacéutico de hospital en un equipo multidisciplinar. *Farm Hosp.* 1999;23(5):313–9.
- Thapa P, Lee SWH, Kc B, Dujaili JA, Ibrahim MIM, Gyawali S. Pharmacist-led intervention on chronic pain management: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(8):3028–42. doi: [10.1111/bcp.14745](https://doi.org/10.1111/bcp.14745).
- Boren LL, Locke AM, Friedman AS, Blackmore CC, Woolf R. Team-based medicine: incorporating a clinical pharmacist into pain and opioid practice management. *PMR.* 2019;11(11):1170–7. doi: [10.1002/pmrj.12127](https://doi.org/10.1002/pmrj.12127).