



La FDA advierte de varios problemas de seguridad con los analgésicos opiáceos y exige cambios a la etiqueta

Aviso de seguridad

[03/22/2016] La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) está advirtiendo acerca de varios problemas de seguridad con toda la clase de los analgésicos opiáceos. Estos riesgos de seguridad incluyen interacciones potencialmente nocivas con muchos otros medicamentos, problemas con las glándulas suprarrenales y disminución de los niveles de hormonas sexuales. Estamos exigiendo cambios a la etiqueta de todos los medicamentos opiáceos para advertir sobre estos riesgos.

Más específicamente, las etiquetas advertirán de lo siguiente:

- Los opiáceos pueden interactuar con medicamentos antidepresivos y para la migraña, causando una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico, en la cual altos niveles de una sustancia química llamada serotonina se acumulan en el cerebro y causan toxicidad (ver la Lista de medicamentos serotoninérgicos).
- Tomar opiáceos puede acarrear una enfermedad poco común, pero grave, en la que las glándulas suprarrenales no producen la hormona cortisol en cantidades adecuadas. El cortisol ayuda al cuerpo a responder al estrés.
- El consumo prolongado de opiáceos puede estar relacionado con una disminución de los niveles de hormonas sexuales, y con síntomas tales como disminución del interés sexual, impotencia o infertilidad.

Los [opioáceos](#) son una clase de potentes analgésicos narcóticos que se utilizan para tratar el dolor moderado a intenso que posiblemente no responda bien a otros medicamentos para el dolor (ver la Lista de opiáceos). Éstos pueden ayudar a controlar el dolor cuando otros tratamientos y medicinas no consiguen ofrecer un alivio suficiente para el dolor, pero también conllevan riesgos graves, tales como el abuso y un uso indebido, la adicción, las sobredosis, y la muerte.

Recomendaciones e información para los pacientes y los profesionales de la salud

Síndrome serotoninérgico:

Los pacientes que toman un opiáceo junto con un medicamento serotoninérgico (ver la

Lista de medicamentos serotoninérgicos) deben procurar atención médica de inmediato si presentan síntomas tales como agitación; alucinaciones; frecuencia cardíaca acelerada; fiebre; sudoración excesiva; escalofríos o temblores; rigidez o fasciculaciones musculares; problemas de coordinación; o náuseas, vómito o diarrea. Los síntomas por lo general empiezan varias horas o unos días después de tomar un opiáceo junto con otro medicamento que intensifica los efectos de la serotonina en el cerebro, pero también pueden presentarse más tarde, especialmente después de un aumento de la dosis.

Los profesionales de la salud deben suspender el tratamiento con opiáceos o el uso de otras medicinas (o ambos) si se sospecha la presencia del síndrome serotoninérgico.

Los casos de síndrome serotoninérgico denunciados en la [base de datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos \(FAERS, por sus siglas en inglés\) de la FDA](#) fueron más frecuentes con los opiáceos fentanilo y metadona, usados en las dosis recomendadas. Por lo tanto, estamos exigiendo que se incluya una nueva declaración en la sección de *Advertencias y precauciones* de la etiqueta de estos fármacos. Algunos opiáceos, como el tramadol, el tapentadol y la meperidina, ya incluyen advertencias sobre el síndrome serotoninérgico. También se informó de casos con otros opiáceos, por lo que las etiquetas de todos estos medicamentos se actualizarán para incluir información sobre el síndrome en las secciones de *Interacciones medicamentosas* y *Reacciones adversas*.

Insuficiencia suprarrenal:

Los pacientes deben procurar atención médica si experimentan síntomas de insuficiencia suprarrenal, tales como náuseas, vómito, pérdida de apetito, fatiga, debilidad, mareo o presión arterial baja. **Los profesionales de la salud** deben realizar pruebas de diagnóstico si sospechan la presencia de insuficiencia suprarrenal. De diagnosticarse, trátela con corticoides y, de así convenir, deshábítue al paciente de los opiáceos. Si no puede suspenderse el uso del opiáceo, deberá llevarse a cabo una evaluación de seguimiento de la función suprarrenal para determinar si es posible suspender el tratamiento con corticoides.

Estamos exigiendo que se incluya una nueva declaración sobre la insuficiencia suprarrenal en la sección de *Advertencias y precauciones* de la etiqueta de todos los opiáceos.

Disminución de los niveles de hormonas sexuales:

Los pacientes deben informar a sus profesionales de la salud si experimentan síntomas de disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o ausencia de menstruación, o infertilidad.

Los profesionales de la salud deben llevar a cabo una evaluación de laboratorio de los pacientes que presentan estos indicios o síntomas.

Analizamos varios estudios publicados que evaluaban los niveles de hormonas sexuales en pacientes con un consumo crónico de opiáceos;¹⁻²¹ sin embargo, todos presentaban limitaciones que hacen difícil determinar si los síntomas fueron causados por los opiáceos o por otros factores. La etiqueta de algunos opiáceos describe ya este posible riesgo, y ahora estamos añadiendo la información correspondiente a la sección de *Reacciones*

adversas de la etiqueta de toda esta clase de fármacos.

Instamos a los profesionales de la salud y a los pacientes a informar al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios que involucren a los opiáceos o a otros medicamentos, usando la información del recuadro que aparece al final de la página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en druginfo@fda.hhs.gov.

Contáctenos

Para informar de un problema serio

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

Correo normal: Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

Enviar por correo a: MedWatch 5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857

Lista de opiáceos

Nombre genérico	Encontrado en la(s) marca(s)
alfentanilo	Alfenta
buprenorfina	Belbuca, Bunavail, Buprenex, Butrans, Suboxone y Zubsolv
butorfanol	No comercializado bajo ninguna marca reconocida actualmente
codeína	Fioricet con codeína, Fiorinal con codeína y Tylenol con codeína
dihidrocodeína	Synalgos-DC
Fentanilo	Abstral, Actiq, Duragesic, Fentora, Ionsys, Lazanda, Sublimaze y Subsys
hidrocodona	Anexsia, Hysingla ER (de liberación prolongada), Lortab, Norco, Reprexain, Vicodin, Vicoprofen y Zohydro ER (de liberación prolongada)
hidromorfona	Dilaudid, Dilaudid-HP (de alta potencia) y Exalgo
meperidina	Demerol
metadona	Dolophine y Methadose
morfina	Astramorph PF, Duramorph PF, Embeda, Infumorph, Kadian, Morphabond y MS Contin
oxicodona	Oxaydo, Oxycet, Oxycontin, Percocet, Percodan, Roxicet, Roxicodone y Xartemis XR (de liberación prolongada)
oximorfona	Opana y Opana ER (de liberación prolongada)
pentazocina	Talwin
remifentanilo	Ultiva
sufentanilo	Sufenta
tapentadol	Nucynta y Nucynta ER (de liberación prolongada)
tramadol	Conzip, Ultracet, Ultram y Ultram ER (de liberación prolongada)

Lista de medicamentos serotoninérgicos

Nombre genérico	Encontrado en la(s) marca(s)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	
paroxetina	Paxil, Paxil CR (de liberación controlada), Pexeva y Brisdelle
fluvoxamina	Luvox y Luvox CR (de liberación controlada)
fluoxetina	Prozac, Prozac Weekly (semanal), Sarafem, Selfemra y Symbyax
sertralina	Zoloft
citalopram	Celexa
escitalopram	Lexapro
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)	
venlafaxina	Effexor XR (de liberación prolongada)
desvenlafaxina	Pristiq y Khedezla
duloxetina	Cymbalta
milnaciprán	Savella
Antidepresivos tricíclicos (ATC)	
amitriptilina	No comercializada bajo ninguna marca reconocida actualmente
desipramina	Norpramin
clomipramina	Anafranil
imipramina	Tofranil y Tofranil PM
nortriptilina	Pamelor y Aventyl
protriptilina	Vivactil
doxepina	Zonalon y Silenor
trimipramina	Surmontil
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	
isocarboxazida	Marplan
fenzina	Nardil
selegilina	Emsam, Eldepryl y Zelapar
tranilcipromina	Parnate
Otros medicamentos psiquiátricos	
amoxapina	No comercializada bajo ninguna marca reconocida actualmente
maprotilina	No comercializada bajo ninguna marca reconocida actualmente
nefazodona	No comercializada bajo ninguna marca reconocida actualmente
trazodona	Oleptro
buspirona	No comercializada bajo ninguna marca reconocida actualmente
vilazodona	Viibryd

mirtazapina	Remeron y Remeron Soltab (en tabletas bucodispersables)
litio	Lithobid
Medicamentos para la migraña	
almotriptán	Axert
frovatriptán	Frova
naratriptán	Amerge
rizatriptán	Maxalt y Maxalt-MLT (en tabletas bucodispersables)
sumatriptán	Imitrex, Imitrex Statdose (inyección subcutánea), Alsuma, Sumavel Dosepro (inyección sin aguja), Zecuity y Treximet
zolmitriptán	Zomig y Zomig-ZMT (en tabletas bucodispersables)
Antieméticos	
ondansetrón	Zofran, Zofran ODT (en tabletas bucodispersables) y Zuplenz
granisetron	Kytril y Sancuso
dolasetron	Anzemet
palonosetrón	Aloxi
Otros medicamentos serotoninérgicos	
dextrometorfano	Bromfed-DM, Delsym, Mucinex DM, Nuedexta
linezolid	Zyvox
ciclobenzaprina	Amrix
azul de metileno	
hierba de San Juan	
triptófano	

Datos sobre los opiáceos

- Los opiáceos son potentes medicamentos de prescripción médica que pueden ayudar a controlar el dolor cuando otros tratamientos y medicinas no consiguen ofrecer un alivio suficiente para el dolor (ver la Lista de opiáceos). Sin embargo, los opiáceos también conllevan graves riesgos, tales como [el abuso y el uso indebido](#), la adicción, las sobredosis, y la muerte.
- Los opiáceos recetados se dividen en dos categorías principales: los productos de liberación inmediata (LI), que por lo general están indicados para tomarse cada cuatro a seis horas, y los de liberación o acción prolongada (LP/AP), indicados para tomarse una o dos veces al día, dependiendo del producto y del paciente individuales.
- Ciertos opiáceos, tales como la metadona y la buprenorfina, también pueden recetarse como una forma de tratamiento para la adicción a los opiáceos.
- Los opiáceos están disponibles en muchas formulaciones diferentes, como

tabletas, cápsulas, pastillas, tabletas sublinguales, parches transdérmicos, aerosoles nasales e inyecciones.

- Algunos de los efectos secundarios comunes de los opiáceos son: somnolencia, mareo, náuseas, vómito, estreñimiento, dependencia física y respiración lenta o dificultad para respirar.
- El riesgo de adicción, abuso o uso indebido de los opiáceos aumenta en los pacientes con antecedentes personales o familiares de consumo de drogas o enfermedades mentales.
- Es importante guardar los opiáceos bajo llave y [deshacerse](#) de ellos debidamente para evitar que caigan en las manos equivocadas

Información adicional para los pacientes

- La FDA está advirtiendo acerca de varios problemas de seguridad con la clase de los potentes analgésicos opiáceos.
 - Los opiáceos pueden interactuar con ciertos medicamentos que intensifican los efectos de la serotonina, la cual es una sustancia química del cerebro. Entre los fármacos que interactúan están los antidepresivos y los medicamentos para la migraña, y su interacción provoca una grave reacción del sistema nervioso central conocida como síndrome serotoninérgico (ver la Lista de medicamentos serotoninérgicos).
 - Tomar opiáceos puede conducir a una enfermedad poco común, pero grave, llamada insuficiencia suprarrenal, en la que las glándulas suprarrenales no producen la hormona cortisol en cantidades adecuadas, en especial bajo condiciones de estrés.
 - El consumo prolongado de opiáceos puede estar relacionado con una disminución de los niveles de hormonas sexuales.
- Informe a su profesional de la salud acerca de todos los medicamentos que esté tomando, incluyendo los de venta con o sin receta. Es útil mantener una lista de todos sus medicamentos actuales en su billetera o en otro lugar de fácil acceso. Usted puede llenar e imprimir una copia de [My Medicine Record \(El registro de mis medicinas\)](#).
- Si está tomando un analgésico opiáceo y no sabe si también está recibiendo medicamentos serotoninérgicos u otros fármacos que interactúan con los opiáceos, hable con su profesional de la salud.
- Los opiáceos son potentes analgésicos narcóticos que pueden ayudar a controlar el dolor cuando otros tratamientos y medicinas no consiguen ofrecer un alivio suficiente para el dolor. Sin embargo, aun cuando se usan correctamente, los opiáceos también conllevan graves riesgos y pueden ser objeto de [abuso y uso indebido](#), causando adicción, sobredosis y muerte.
- Procure atención médica de inmediato si presenta algún síntoma de síndrome serotoninérgico, tal como:
 - Agitación

- Alucinaciones
- Frecuencia cardíaca acelerada
- Fiebre
- Sudoración excesiva
- Escalofríos o temblores
- Rigidez o fasciculaciones musculares
- Problemas de coordinación
- Náuseas, vómito o diarrea
- También procure atención médica si experimenta síntomas de insuficiencia suprarrenal, tales como:
 - Náuseas o vómito
 - Pérdida de apetito
 - Fatiga
 - Debilidad
 - Mareo
 - Presión arterial baja
- Informe a su profesional de la salud si presenta indicios o síntomas de disminución de los niveles de hormonas sexuales, tales como disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o ausencia de menstruación, o infertilidad.
- Hable con su profesional de la salud si tiene alguna pregunta o inquietud sobre los opiáceos u otros medicamentos que esté tomando.
- Lea con atención el folleto o la [Guía para el paciente](#) que acompaña a su(s) prescripción(es).
- Informe al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos secundarios de los opiáceos y otros medicamentos usando la información del recuadro que aparece al final de esta página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

Información adicional para los profesionales de la salud

- La FDA está advirtiendo acerca de varios problemas de seguridad con la clase de los analgésicos opiáceos. Entre ellos están el síndrome serotoninérgico, la insuficiencia suprarrenal y la deficiencia androgénica.

El síndrome serotoninérgico

- El síndrome serotoninérgico puede presentarse durante el uso concomitante de opiáceos con medicamentos serotoninérgicos. Esto puede ocurrir dentro del espacio de la dosis recomendada.
- Si el uso concomitante de un opiáceo con un medicamento serotoninérgico se justifica, observe con atención al paciente, sobre todo durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.
- Los síntomas de síndrome serotoninérgico pueden incluir: cambios de estado mental tales como agitación, alucinaciones o coma; inestabilidad autonómica tal como taquicardia, presión arterial lábil o hipertermia; y anomalías neurológicas tales como hiperreflexia, falta de coordinación o rigidez.
- Los síntomas por lo general aparecen a las varias horas a unos cuantos días después

de un uso concomitante, pero pueden presentarse más tarde, especialmente después de los aumentos de dosis.

- Suspenda el tratamiento con opiáceos o el uso concomitante del medicamento serotoninérgico si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico.
- Oriente a los pacientes en cuanto a los síntomas del síndrome serotoninérgico y aconséjeles que acudan a recibir atención médica de inmediato si se presentan.
- Ordene a los pacientes informar a su profesional de la salud si están tomando medicamentos serotoninérgicos o si piensan hacerlo.

Insuficiencia suprarrenal

- Se ha informado de casos de insuficiencia suprarrenal con el uso de opiáceos.
- La manifestación de la insuficiencia suprarrenal puede incluir indicios y síntomas inespecíficos, incluyendo náuseas, vómito, anorexia, fatiga, debilidad, mareo y presión arterial baja.
- Si se sospecha que hay una insuficiencia suprarrenal, confírmelo con pruebas de diagnóstico lo antes posible. El paciente debe ser tratado con dosis de reposición fisiológica de corticoides y deshabitado de los opiáceos para permitir la recuperación de la función suprarrenal.
- Si no puede suspenderse el uso del opiáceo, deberá llevarse a cabo una evaluación de seguimiento de la función suprarrenal para determinar si es posible suspender el tratamiento con corticoides.
- Puede hacerse la prueba con otros opiáceos, pues en algunos casos se informó del uso de un opiáceo diferente sin que hubiese una recurrencia de la insuficiencia suprarrenal.
- La información disponible no identifica ningún opiáceo en particular como con más probabilidades de estar relacionado con la insuficiencia suprarrenal.

Deficiencia androgénica

- El uso crónico de opiáceos puede influir en el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, llevando a una deficiencia androgénica que puede manifestarse como una disminución de la libido, impotencia, disfunción eréctil, amenorrea o infertilidad.
- La función causal de los opiáceos en el síndrome clínico del hipogonadismo se desconoce porque los diferentes factores médicos, físicos, psicológicos y del estilo de vida desencadenantes del estrés que pueden influir en los niveles de la hormona gonadal no han sido debidamente controlados en los estudios realizados hasta la fecha.
- Los pacientes que presentan síntomas o indicios de una deficiencia androgénica deben someterse a una evaluación de laboratorio.

Información general

- Aconseje a los pacientes leer los folletos informativos o la [Guía para el paciente](#) que viene con la(s) receta(s) que les surten.
- Informe al programa MedWatch de la FDA sobre los efectos adversos que involucren a los opiáceos y otros medicamentos usando la información del recuadro que aparece al final de esta página, donde dice “Comuníquese con la FDA”.

Síntesis de los datos

La FDA investigó varios problemas de seguridad relacionados con la clase de los analgésicos opiáceos.

- Síndrome serotoninérgico
- Insuficiencia suprarrenal
- Deficiencia androgénica

Síndrome serotoninérgico

Una búsqueda en la [base de datos del Sistema de Denuncia de Efectos Adversos \(FAERS, por sus siglas en inglés\) de la FDA](#) para el período que va del 1 de enero de 1969 al 12 de junio de 2013, identificó 43 casos de síndrome serotoninérgico en los que los opiáceos se utilizaron de manera concomitante con otros fármacos serotoninérgicos. El análisis excluyó la meperidina, el tramadol y el tapentadol, cuyas etiquetas ya incluían el riesgo de sufrir el síndrome serotoninérgico cuando se llevó a cabo. Los opiáceos de los que más comúnmente se informó como relacionados con el síndrome serotoninérgico fueron el fentanilo (n = 28), la oxicodona (n = 7) y la metadona (n = 5). Otros opiáceos de los que se informó incluyeron la hidromorfona, la morfina, el alfentanilo/remifentanilo/sufentanilo, la hidrocodona, la naltrexona y la pentazocina. Aunque no se informó de casos de síndrome serotoninérgico con el uso de un opiáceo por sí solo, en cinco se informó que el síndrome se presentó con el uso concurrente de dos o más. Todos los cinco casos informaron del uso de fentanilo junto con por lo menos otro opiáceo [oxicodona (n = 4), morfina (n = 1), hidromorfona (n = 1) e hidrocodona (n = 1)].

Insuficiencia suprarrenal

Una búsqueda en el [FAERS](#) para el período que va del 1 de enero de 1969 al 5 de febrero de 2014, identificó 37 casos de insuficiencia suprarrenal denunciados con el uso de opiáceos. Veintisiete casos informaron de una monoterapia con opiáceos, y 10 del uso de más de un opiáceo al mismo tiempo. Los opiáceos de los que más comúnmente se informó como relacionados con la insuficiencia suprarrenal fueron el fentanilo (n = 10) y la oxicodona (n = 10), seguidos de la buprenorfina o buprenorfina/naloxona (n = 7), la hidromorfona (n = 6) y el tramadol (n = 4). Cuando se informó de ello, el tiempo transcurrido hasta la manifestación de la insuficiencia suprarrenal tras iniciar la terapia con opiáceos osciló entre 1 día y más de 1 año; sin embargo, en muchos de los casos la insuficiencia suprarrenal se presentó después de por lo menos 1 mes de uso. Muchos de los pacientes fueron hospitalizados. De los 37 casos, en 21 se describió que los pacientes recibieron tratamiento con corticoides. En 16 casos se informó de la interrupción o reducción de la dosis del opiáceo. En estos 16 casos, nueve de los pacientes presentaron una mejoría, tres tuvieron síntomas recurrentes y cuatro no informaron ningún resultado. Algunos pacientes experimentaron un alivio de los síntomas cuando se les sustituyó un opiáceo por otro.

Deficiencia androgénica

Estudiamos las publicaciones médicas para evaluar la relación entre los opiáceos y la deficiencia androgénica.¹⁻²¹ Toda una gama de estudios en diversos entornos demostraron una disminución en los niveles de hormonas gonadales en varones y mujeres que toman

opiáceos a largo plazo. Sin embargo, la mayoría fueron estudios descriptivos de prevalencia que no incluían valores de referencia para los niveles hormonales, y había una falta de comparabilidad entre los grupos tratados con opiáceos y los grupos de control en cuanto a los factores médicos, físicos, psicológicos y del estilo de vida que pueden influir en los niveles de hormonas gonadales. Debido a las limitaciones de los estudios, no está claro si los bajos niveles de hormonas gonadales y los síntomas e indicios relacionados en hombres y mujeres podrían atribuirse, ya sea al uso de opiáceos a largo plazo, o a otros factores tales como el padecimiento médico subyacente del paciente que ameritó el tratamiento con opiáceos; los factores físicos, mentales o de la vida que causan estrés; cambios de peso; o una medicación o consumo de suplementos concomitante.

Referencias

1. Nelson, L.M. Práctica clínica. Primary ovarian insufficiency (Insuficiencia ovárica primaria). *The New England Journal of Medicine*, 2009; 360:606-14.
2. Bhasin, S.; Cunningham, G.R.; Hayes, F.J.; Matsumoto, A.M.; Snyder, P.J.; Swerdloff, R.S.; y otros. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline (Terapia de testosterona en hombres con síndrome de deficiencia androgénica: Una guía de la Sociedad Endocrina para la práctica clínica). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010; 95:2536-59.
3. Katz, N.; Mazer N.A. The impact of opioids on the endocrine system (El efecto de los opiáceos sobre el sistema endocrino). *The Clinical Journal of Pain*, 2009; 25:170-5.
4. Finch, P.M.; Roberts, L.J.; Price, L.; Hadlow, N.C.; Pullan, P.T. Hypogonadism in patients treated with intrathecal morphine (Hipogonadismo en pacientes tratados con morfina por vía intratecal). *The Clinical Journal of Pain*, 2000; 16:251-4.
5. Aloisi, A.M.; Ceccarelli, I.; Carlucci, M.; Suman, A.; Sindaco, G.; Mameli, S.; y otros. Hormone replacement therapy in morphine-induced hypogonadic male chronic pain patients (Terapia de reposición hormonal en pacientes varones con dolor crónico en estado hipogonádico inducido por la morfina). *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2011; 9:26.
6. Dev, R.; Hui, D.; Dalal, S.; Nooruddin, Z.I.; Yennurajalingam, S.; Del Fabbro, E.; y otros. Association between serum cortisol and testosterone levels, opioid therapy, and symptom distress in patients with advanced cancer (Relación entre los niveles séricos de cortisol y testosterona, la terapia con opiáceos, y el malestar sintomático en pacientes con cáncer avanzado). *Journal of Pain and Symptom Management*, 2011; 41:788-95.

7. Hallinan, R.; Byrne, A.; Agho, K.; McMahon, C.G.; Tynan, P.; Attia, J. Hypogonadism in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment (Hipogonadismo en hombres que reciben tratamiento de mantenimiento con metadona y buprenorfina). *International Journal of Andrology*, 2009; 32:131-9.
8. Rajagopal, A.; Vassilopoulou-Sellin, R.; Palmer, J.L.; Kaur, G.; Bruera, E. Symptomatic hypogonadism in male survivors of cancer with chronic exposure to opioids (Hipogonadismo sintomático en varones sobrevivientes de cáncer con exposición crónica a opiáceos). *Cancer*, 2004; 100:851-8.
9. Abs, R.; Verhelst, J.; Maeyaert, J.; Van Buyten, J.P.; Opsomer, F.; Adriaensen, H.; y otros. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids (Consecuencias endocrinas de largo plazo derivadas de la administración intratecal de opiáceos). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000; 85:2215-22.
10. Fraser, L.A.; Morrison, D.; Morley-Forster, P.; Paul, T.L.; Tokmakejian, S.; Larry Nicholson, R.; y otros. Oral opioids for chronic non-cancer pain: higher prevalence of hypogonadism in men than in women (Opiáceos orales para el dolor crónico no canceroso: Prevalencia de hipogonadismo mayor entre los varones que entre las mujeres). *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2009; 117:38-43.
11. Roberts, L.J.; Finch, P.M.; Pullan, P.T.; Bhagat, C.I.; Price, L.M. Sex hormone suppression by intrathecal opioids: a prospective study (Supresión de hormonas sexuales a causa de opiáceos intratecales: estudio prospectivo). *The Clinical Journal of Pain*, 2002; 18:144-8.
12. Brown, R.; Balousek, S.; Mundt, M.; Fleming, M. Methadone maintenance and male sexual dysfunction (El mantenimiento con metadona y la disfunción sexual masculina). *The Journal of Addictive Diseases*, 2005; 24:91-106.
13. Daniell, H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain (Endocrinopatía opioide en mujeres que consumen opiáceos de acción sostenida por prescripción médica para controlar dolores no malignos). *The Journal of Pain*, 2008; 9:28-36.
14. González, S.; Murray, R.D. Resolución de la amenorrea secundaria tras la suspensión del uso de dihidrocodeína. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 2008; 68:669-70.
15. Müssig, K.; Knaus-Dittmann, D.; Schmidt, H.; Mörike, K.; Häring, H.U. Secondary

adrenal failure and secondary amenorrhoea following hydromorphone treatment (Insuficiencia suprarrenal secundaria y amenorrea secundaria tras recibir tratamiento con hidromorfona). *Clinical Endocrinology* (Oxford), 2007; 66:604-5.

16. Pende, A.; Musso, N.R.; Montaldi, M.L.; Pastorino, G.; Arzese, M.; Devilla, L. Evaluation of the effects induced by four opiate drugs, with different affinities to opioid receptor subtypes, on anterior pituitary LH, TSH, PRL and GH secretion and on cortisol secretion in normal men (Evaluación de los efectos inducidos por cuatro fármacos opiáceos, con diferentes afinidades a los subtipos de receptores opiáceos, en la secreción adenohipofisaria de hormonas luteinizantes, tirotropina, prolactina y hormonas del crecimiento, así como en la secreción de cortisol, en hombres normales). *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 1986; 40:178-82.
17. Delitala, G.; Grossman, A.; Besser, M. Efectos diferenciales de los péptidos opiáceos y los alcaloides en la secreción de hormonas adenohipofisarias. *Neuroendocrinology*, 1983; 37:275-9.
18. Rajagopal, A.; Vassilopoulou-Sellin, R.; Palmer, J.L.; Kaur, G.; Bruera, E. Hypogonadism and sexual dysfunction in male cancer survivors receiving chronic opioid therapy (Hipogonadismo y disfunción sexual en varones sobrevivientes de cáncer que reciben una terapia con opiáceos crónica). *Journal of Pain and Symptom Management*, 2003; 26:1055-61.
19. Bliesener, N.; Albrecht, S.; Schwager, A.; Weckbecker, K.; Lichtermann, D.; Klingmüller, D. Plasma testosterone and sexual function in men receiving buprenorphine maintenance for opioid dependence (La testosterona plasmática y la función sexual en varones que reciben terapia de mantenimiento con buprenorfina para tratar la dependencia a los opiáceos). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90:203-6.
20. Kalra, P.S.; Sahu, A.; Kalra, S.P. Hipersensibilidad a la testosterona inducida por opiáceos: el papel de la glándula pituitaria. *Endocrinology*, 1988; 122:997-1003.
21. Facchinetti, F; y otros. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis of heroin addicts (El Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal de los adictos a la heroína). *Drug and Alcohol Dependence*, 1985; 15:361-6.