



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

**Prescripció d'opioides forts
en el tractament del dolor crònic no oncològic
per part dels metges de família de Catalunya.
Anàlisi quantitativa i qualitativa de la prescripció.**

Aina Perelló Bratescu



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

TESI DOCTORAL

PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES FORTS EN EL
TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO
ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA
DE CATALUNYA. ANÀLISI QUANTITATIVA I
QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ



Aina Perelló i Bratescu

2022

PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES FORTS EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA DE CATALUNYA. ANÀLISI QUANTITATIVA I QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ.

Memòria de tesi doctoral presentada per Aina Perelló i Bratescu per optar al grau de doctor/a per la Universitat de Barcelona.

Programa de Doctorat Medicina i Recerca Translacional.

Dirigida per Antoni Sisó-Almirall (Grup d'Investigació Transversal en Atenció Primària, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona. Centre d'Atenció Primària Les Corts, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAPSBE), Barcelona. Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona) i Christian Dürsteler Tatxé (Secció de Dolor, Servei d'Anestesiologia, Hospital Clínic de Barcelona. Departament de Cirurgia i Especialitats Medicoquirúrgiques, Universitat de Barcelona).

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona

Juny 2022



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Els doctors Antoni Sisó Almirall i Christian Dürsteler,

CERTIFIQUEM:

Que la present tesi doctoral titulada “**PRESCRIPCIÓ D’OPIOIDES FORTS EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA DE CATALUNYA. ANÀLISI QUANTITATIVA I QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ.**” ha estat realitzada per la **Dra. Aina Perelló Bratescu** sota la nostra direcció en el Departament de Medicina de la Universitat de Barcelona.

El treball assoleix las condicions necessàries para aspirar al grau de DOCTOR en MEDICINA en el marc del Programa de Doctorat “Medicina i Recerca Translacional” i està en condicions de ser llegida i defensada davant el tribunal corresponent.

I així es fa constar a efectes oportuns, a Barcelona, a 5 de Juny de 2022.

Signat

ANTONIO SISO
ALMIRALL
- DNI
46342283C

Firmado digitalmente por ANTONIO SISO ALMIRALL - DNI 46342283C
Fecha: 2022.06.04 12:09:02 +02'00'

Dr. Antoni Sisó Almirall

CHRISTIAN DURSTELER
TATXE /
num:08324381
381

Digitally signed by CHRISTIAN DURSTELER TATXE / num:08324381 Date: 2022.06.22 17:20:47 +02'00'

Dr. Christian Dürsteler

Agraïments

A l'equip de l'AQuAS, per aportar-nos les dades necessàries pel nostre estudi, sense les quals aquesta tesi no hagués estat possible, i respondre de manera eficient a les nostres demandes.

Als meus directors de tesi, Antoni Sisó i Christian Dürsteler, per mantenir la confiança en la importància del nostre treball, i per trasmentre'm entusiasme, persistència i paciència de manera generosa en moments difícils, així com per compartir amb mi la seva expertesa. Gràcies per obrir-me el camí de la recerca en la millor companyia possible.

A la resta de l'equip de recerca, Asun Álvarez, Belchin Kostov i Laura Granés, per aportar el vostre coneixement i fer que el camí sigui molt més fàcil.

A la CAMFiC, per ajudar en la difusió de l'enquesta als socis i al suport tècnic pel seu anàlisi.

A la Natàlia Riera, per col·laborar en la redacció i anàlisi de l'enquesta.

A la Mercè Solà, per cedir-me l'adaptació de la figura de les recomanacions Nice.

Al Matthew, l'Alfredo i el Lele pel suport a la traducció.

A la Violeta Ferrer, la meva resident, pel fantàstic dibuix de la portada.

Al bunicu, perquè sé l'orgullós que hauries estat de veure'm doctorada.

A la Maria i l'Adrià, per assumir amb alegria les meves hores davant l'ordinador i els mals humors a vegades.

A l'Edu, per acompanyar-me, ser el meu pilar i ajudar-me tècnica i emocionalment sempre que ho he necessitat.

- ❖ These people, my people, trusted me.

Dr. Samuel Finnick, Dopesick (2021).

- ❖ The angelic face of opium is dazzlingly seductive, but if you look on the other side of it, it will appear altogether a devil. There is so much poison in this all-healing medicine that we ought not to be by any means secure or confident in the frequent and familiar use of it.

Thomas Willis MD (1674).

- ❖ La millor medicina de totes és ensenyar a la gent com no necessitar-la.

Hipòcrates (s. V-IV aC).

Finançament

Beca de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) per ajuda a tesis doctorals Isabel Fernández 2019 (Annex 1).

Índex

Llistat d'abreviatures i acrònims	1
Enumeració d'articles que componen la tesi	3
Resum de la tesi	5
Introducció	8
Hipòtesis	13
Objectius	14
Resultats	
1. Opioides Fuertes y Dolor Crónico No Oncológico en Cataluña. Análisis del patrón de prescripción por parte de los Médicos de Familia	15
2. Trends in the Prescription of Strong Opioids for Chronic Non-Cancer Pain in Primary Care in Catalonia: Opicat-Padris-Project	25
3. Risk Prescriptions of Strong Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain by Primary Care Physicians in Catalonia: Opicat Padris Project.....	38
Discussió	50
Conclusions	68
Bibliografia	70
Annexos	
<i>Annex 1.</i> Beca Isabel Fernández Semfyc 2019	83
<i>Annex 2.</i> Autorizació del Comitè d'Ètica per la Recerca amb Medicaments Parc de Salut Mar núm. 2018/7800/I	84

Índex de taules i figures

Taules

<i>Taula 1.</i> Evolució del consum d'opioides forts expressat en dosi/1.000 habitants/dia	8
<i>Taula 2.</i> Consum d'opioides forts (dosi diària recomanada per 1000 habitants/dia) segons índex compost socio-econòmic, edat, sexe i diagnòstic segons tipus de fàrmac a Catalunya 2019.....	55

Figures

<i>Figura 1.</i> Evolució dels percentatges de prescripció d'opioides forts i fentanil d'alliberació transmucosa immediata en el període 2011-2015	9
<i>Figura 2.</i> Impacte de la qualitat dels estudis a l'eficàcia dels tractaments a la lumbàlgia crònica.....	9
<i>Figura 3.</i> Percentatge de pacients amb diagnòstic de dolor irruptiu oncològic o càncer relacionat amb prescripció inicial de fentanil d'alliberació transmucosa immediata	11
<i>Figura 4.</i> Mitjana de morts diàries atribuïbles al consum d'opioides forts a EEUU (prescrits o il·legals).....	12
<i>Figura 5.</i> Resum gràfic: Procés de selecció de la cohort poblacional	27
<i>Figura 6.</i> Resum gràfic dels resultats de l'estudi de població amb prescripció concomitant de risc	40

<i>Figura 7.</i> Eina d'ajuda a la decisió PEER simplificada per dolor neuropàtic. A quants pacients els millorarà significativament el dolor neuropàtic (>30%) amb els diferents tractaments?.....	52
<i>Figura 8.</i> Consum d'opioides forts (dosi diària recomanada per 1000 habitants/dia) per sexe i tipus de fàrmac a Catalunya, 2019	54
<i>Figura 9.</i> Índex compost socio-econòmic en quartils per àrees de salut a Catalunya, 2019	56
<i>Figura 10.</i> Proporció de nou diagnòstics relacionats amb dolor a pacients consumidors d'opioides, estratificats per tipus d'opioides	57
<i>Figura 11.</i> Augment a les vendes d'opioides de prescripció (mg per persona any) a EEUU, Regne Unit i Països Baixos	58-59
<i>Figura 12.</i> Augment percentual d'opioides per subgrups a Catalunya entre 2007 i 2019	60
<i>Figura 13.</i> Associació entre factors socio-demogràfics i prescripció concomitant d'opioides i/o benzodiazepines amb gabapentinoides a Escòcia	61
<i>Figura 14.</i> Prevalença de prescripció concomitant de benzodiazepines i opioides forts segons edat a Alberta, Canadà, 2017	62
<i>Figura 15.</i> Associació entre l'exposició concomitant a Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina i oxicodona i la mortalitat relacionada amb opioides forts entre subgrups	63
<i>Figura 16.</i> Associació entre la prescripció concomitant d'opioides forts i pregabalina i risc de mortalitat relacionada amb opioides	64

Figura 17. Recomanacions de les directrius NICE per a l'abordatge del dolor crònic

..... **66**

Llistat d'abreviatures i acrònims

AP: Atenció Primària

AQuAS: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

CAMFiC: Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

DCNO: Dolor Crònic No Oncològic

DDD: Dosi diària recomanada

DEM: Dosi Equivalent Morfina

DHD: dosi/1.000 habitants/dia

EVA: Escala Visual Analògica

FATI: Fentanil d'alliberació transmucosa immediata

ISRS: Inhibidors Selectius de la Recaptació de Serotonina.

MACA: Model d'Atenció a la Cronicitat Avançada

MF: Metges de Família

MRO: Morts relacionades amb OF

OF: Opioides Forts

PADRIS: Programa d'analítica de dades per a la recerca i la innovació en salut

PC: Prescripcions concomitants

PCC: Pacient Crònic Complex

SNC: Sistema Nerviós Central

UD: Unitats de Dolor

Enumeració d'articles que componen la tesi

“Tesi en format de compendi d'articles”. La tesi consta de 9 objectius i 3 articles.

Objectiu principal: Quantificar i caracteritzar la prescripció global d'opioides forts pel dolor crònic no oncològic per part dels Metges de Família de Catalunya durant el període 2013-2017.

Objectius secundaris:

- a. Investigar la prescripció no segura d'opioides forts per part dels Metges de Família.
- b. Descriure les pautes de prescripció d'opioides forts (titulació, dosis de rescat).
- c. Explorar la relació dels Metges de Família amb les Unitats de Dolor de referència.



A Perelló Bratescu, B Adriyanov, C Dürsteler, A Sisó-Almirall, M A Álvarez Carrera, N Riera Nadal. Opioides fuertes y dolor crónico no oncológico en Cataluña. Análisis del patrón de prescripción por parte de los médicos de familia. Rev Esp Anestesiología y Reanimación. 2020 Feb;67(2):68-75. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2019.08.003>

Factor d'Impacte 0.84, Quartil 3, SJR 0.34. Àrea de coneixement: Medicina (Anestesiologia i Medicina del Dolor)

- d. Descriure les dosis i tipus d'opioides forts prescrits pels Metges de Família i les indicacions per les que s'han prescrit.
- e. Quantificar l'impacte econòmic de la prescripció d'opioides forts a Catalunya.
- f. Detectar el nombre de pacients amb dosis d'opioides forts per sobre de la dosi diària recomanada.



pharmaceutics

A Perelló Bratescu, C Dürsteler, M A Álvarez Carrera, L Granés, B Adriyanov, A Sisó-Almirall .
Trends in the Prescription of Strong Opioids for Chronic Non-Cancer Pain in Primary Care in
Catalonia: Opicat-Padris-Project. *Pharmaceutics* 2022, *14*(2), 237.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020237>

Factor d'Impacte 6.321, Quartil 1, SJR: 1.054. Àrea de coneixement: Farmacologia, Toxicologia
i Farmacèutica (Ciència Farmacèutica).

- g. Quantificar i descriure les prescripcions concomitants de risc d'opioides forts.
- h. Descriure les pautes de prescripció i dosis de entanil d'alliberament transmucós immediat i les indicacions per les que s'ha prescrit.



International Journal of
*Environmental Research
and Public Health*

A Perelló Bratescu, C Dürsteler, M A Álvarez Carrera, L Granés, B Adriyanov, A Sisó-Almirall .
Risk Prescriptions of Strong Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain by Primary
Care Physicians in Catalonia: Opicat Padris Project. *Int. J. Environ. Res. Public
Health* 2022, *19*(3), 1652. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031652>

Factor d'Impacte 3.39, Quartil 1, SJR: 0.75. Àrea de coneixement: Ciència Mediambiental
(Salut, toxicologia) i Medicina (Salut Pública, Mediambiental i ocupacional).

Resum de la tesi

Títol

Prescripció d'Opioides Forts (OF) en el tractament del Dolor Crònic No Oncològic (DCNO) per part dels Metges De Família (MF) de Catalunya. Anàlisi quantitativa i qualitativa de la prescripció.

Introducció

La prescripció d'OF és cada cop més habitual a les consultes d'Atenció Primària (AP) de Catalunya, amb un augment sostingut de la DHD (dosi/1.000 habitants/dia). Aquest augment és especialment significatiu en el DCNO, en el que el temps d'exposició al fàrmac augmenta de manera exponencial els riscos associats a la seva prescripció.

Hipòtesi

La prescripció global d'opioides forts pel tractament del dolor crònic no oncològic per part dels Metges de Família catalans presenta un patró de creixement sostingut, amb àrees susceptibles de millora en base a les directrius de les guies de pràctica clínica.

Objectius

Objectiu principal: Quantificar i caracteritzar la prescripció global d'opioides forts pel dolor crònic no oncològic per part dels Metges de Família de Catalunya durant el període 2013-2017.

Objectius secundaris:

- a. Investigar la prescripció no segura d'opioides forts per part dels Metges de Família.
- b. Descriure les pautes de prescripció d'opioides forts (titulació, dosis de rescat).
- c. Explorar la relació dels Metges de Família amb les Unitats de Dolor de referència.
- d. Descriure les dosis i tipus d'opioides forts prescrits pels Metges de Família i les indicacions per les que s'han prescrit.
- e. Quantificar l'impacte econòmic de la prescripció d'opioides forts a Catalunya.
- f. Detectar el nombre de pacients amb dosis d'opioides forts per sobre de la dosi diària recomanada (DDD).

- g. Quantificar i descriure les prescripcions concomitants de risc d'opioides forts.
- h. Descriure les pautes de prescripció i dosis de fentanil d'alliberament transmucós immediat i les indicacions per les que s'ha prescrit.

Mètodes

En una primera fase es realitzà un estudi descriptiu mitjançant enquesta autoadministrada per correu electrònic, enviada a tots els MF socis de la CAMFiC (Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària).

Basant-nos en les respostes de l'enquesta, es dissenyà un estudi de base poblacional descriptiu, retrospectiu, longitudinal amb obtenció de dades anonimitzades de prescripció d'OF per DCNO (més de 3 mesos) dels usuaris de Catalunya majors de 15 anys durant 5 anys (2013-2017) per part dels MF, amb la col·laboració de l'AQuAS (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya) mitjançant el Programa PADRIS (Programa d'anàlítica de dades per a la recerca i la innovació en salut). En una segona fase, es seleccionaren els pacients de la base de dades que havien rebut prescripcions concomitants (PC) de risc de fàrmacs depressors del sistema nerviós central amb OF (gabapentinoides, benzodiazepines i antidepressius) i els que havien rebut Fentanil d'Alliberament Transmucós Immediat (FATI).

Principals resultats

De 3602 enquestes enviades, es van rebre 551 respostes. La gran majoria (87%) de MF refereixen prescriure OF per dolor musculoesquelètic. Quasi la meitat (48.6%) prescriuen FATI. La gran majoria (78.7%) intenten disminuir les dosis de benzodiazepines al prescriure OF. Els efectes adversos més habituals que descriuen al prescriure OF són el restrenyiment i les nàusees. Les principals dificultats que refereixen al prescriure OF són el seu maneig (control d'efectes adversos, tolerància, control del dolor, seguiment) (71%) i la resistència al consum i prescripció per part de pacients i professionals (18%).

La valoració de la interrelació amb les Unitats de Dolor va ser de 2 ± 1 (escala 1 al 5), éssent els problemes de comunicació (52.2%) i d'accessibilitat (27.1%) els principals punts de millora.

Dels 22.691 pacients inclosos a l'estudi de base poblacional, 17.509 (77.2%) eren dones, 10.585 (46.6%) tenien més de 80 anys, i la majoria tenien ingressos de menys de 18.000 euros l'any. La majoria de pacients tenien patologia musculoesquelètica i trastorns psiquiàtrics. S'observa una predominància del fentanil transdèrmic a la DDD per mil habitants/dia, amb un màxim increment de la DDD en el tapentadol (increment del 312%) en el període estudiat. S'observa un augment del 66.89% de la DDD total per mil habitants/dia entre el 2013 (0.737) i el 2017 (1.23). La DEM/dia (Dosi Equivalent de Morfina) mitja de tots els fàrmacs va ser de 83.09 mg. Els OF que van suposar un major cost van ser el fentanil transdèrmic i el FATI, éssent el tapentadol l'OF amb el major augment en el cost durant el període estudiat.

20.534 pacients (89.7%) havien rebut PC de risc. Els homes i les persones amb més ingressos van rebre menys PC de risc. Les benzodiazepines i els fàrmacs Z van ser prescrits de manera concomitant amb OF a 15.883 (70%) pacients, els antidepressius a 14.932 (65%) i els gabapentinoides a 11.267 (49%) pacients. 483 pacients (21.32%) van rebre FATI (2.266 prescripcions totals) sense un OF de base.

Conclusions

En base als MF enquestats, els seus patrons de prescripció d'OF en DCNO s'adequen majoritàriament a les guies clíniques, tot i que existeixen àrees de millora, com l'ús de FATI. Els MF demanen formació en dolor, perceben resistències en la prescripció d'OF i creuen necessari millorar la relació amb les Unitats del Dolor.

La prescripció d'OF per DCNO per part dels MF catalans ha augmentat de forma sostinguda durant el període estudiat, especialment en pacients vulnerables (dones grans amb pocs ingressos) a dosis altes o molt altes. Els nous OF estan desplaçant altres fàrmacs.

Un alt percentatge de pacients van rebre PC de risc amb OF amb riscos coneguts, així com FATI per indicacions no autoritzades.

Introducció

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) reconeix el dolor com un problema de salut pública major. Els trastorns de l'aparell locomotor, causa principal de DCNO, se situen entre les primeres causes de malaltia crònica de la població (primera en dones, segona en homes). Enquestes realitzades al nostre medi al 2017 i 2020 (1,2) van descriure que un 25% de la població pateix dolor crònic, i la prevalença augmenta com més baixa és la classe social.

L'AP és la porta d'entrada al sistema de la immensa majoria dels pacients, éssent el dolor la segona causa de consulta en aquest àmbit i amb més del 50% de les consultes relacionades amb dolor crònic (3). Si parlem de dolor crònic generalitzat, la prevalença estimada a AP és del 5.5% (4), amb un important impacte en la qualitat de vida, salut mental i risc cardiovascular, així com en el consum de serveis sanitaris per part dels pacients afectats. El DCNO és un problema multidimensional, que requereix un abordatge multifactorial.

Els fàrmacs analgèsics són els més consumits (5), incloent els OF (morfina, fentanil, hidromorfona, oxycodona, tapentadol i buprenorfina), d'eficàcia demostrada i amb indicacions en dolor agut i oncològic (6). Les dades sobre la prescripció d'OF a Catalunya mostren un increment sostingut d'usuaris (2.69 DHD el 2012 a 4.01 el 2016, un augment del 67% en 4 anys (7)). (taula 1).

	DHD				
	2012	2013	2014	2015	2016
Morfina	0,14	0,15	0,17	0,18	0,19
Hidromorfona	0,10	0,07	0,06	0,05	0,04
Oxycodona	0,12	0,13	0,13	0,13	0,13
Oxycodona/naloxona	0,10	0,16	0,19	0,21	0,23
Fentanil	1,66	1,93	2,18	2,33	2,48
Buprenorfina	0,51	0,54	0,61	0,62	0,60
Tapentadol	0,06	0,11	0,18	0,27	0,34
Total	2,69	3,09	3,52	3,80	4,01

Taula 1. Evolució del consum d'OF expressat en DHD (7)

Aquest augment ha estat del 65% en el cas del fentanil d'alliberament transmucós immediat (FATI) en el període 2011-2015 (8), fet especialment preocupant pel seu alt risc d'addicció i efectes adversos (figura 1).

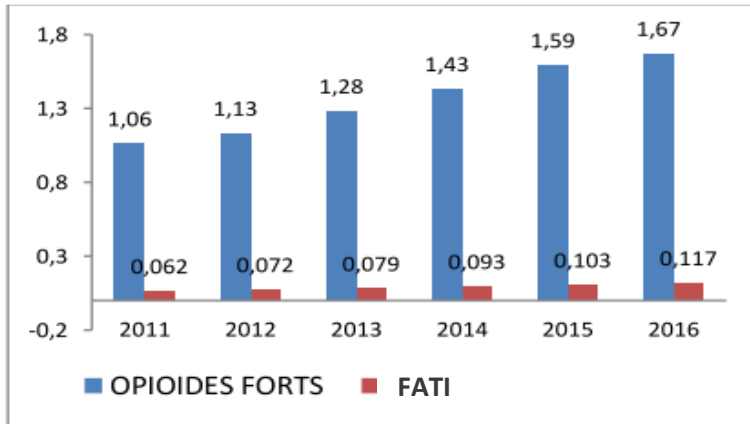


Figura 1. Evolució dels percentatges de prescripció d'OF i FATI en el període 2011-2015 (8).

En DCNO, l'evidència de l'eficàcia dels OF és molt limitada (9,10), de manera que les actuals guies de pràctica clínica desaconsellen el seu ús generalitzat per DCNO i recomanen valorar alternatives no farmacològiques abans de l'ús d'OF (11–16) (figura 2).

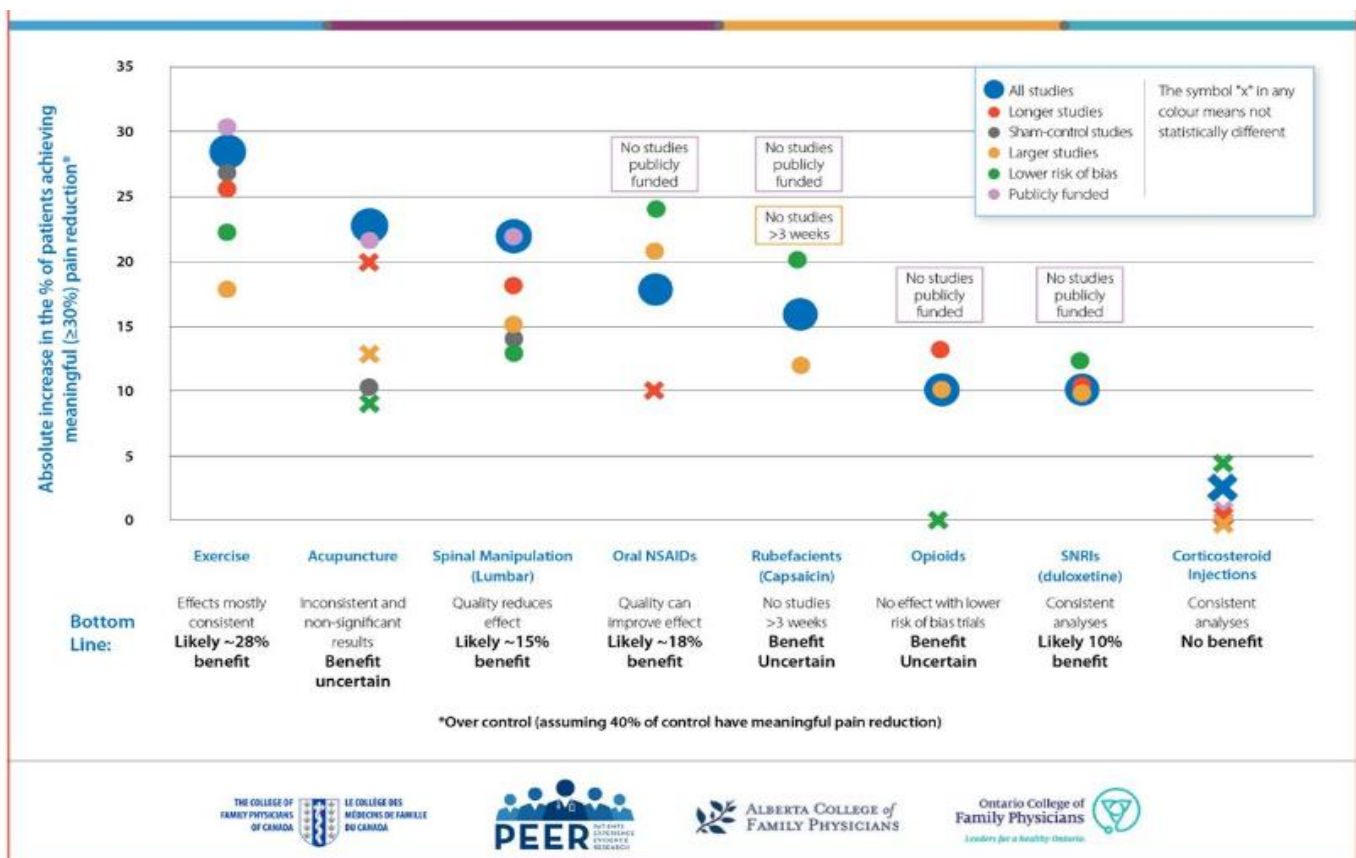


Figura 2. Impacte de la qualitat dels estudis a l'eficàcia dels tractaments a la lumbàlgia crònica (16)

Disposem de bibliografia d'altres països sobre els hàbits de prescripció d'OF per part de MF i l'adherència a les guies clíniques d'aquests (17–21). A Catalunya, tot i que disposem de les

dades abans resumides, no hi ha estudis publicats que incloguin la percepció del MF. Basant-nos en les recomanacions de les guies clíniques citades anteriorment i en estudis poblacionals sobre prescripció d'OF (21–25), es poden descriure les variables que caldria explotar de bases de dades per esbrinar si els MF catalans realitzen una prescripció segura d'OF. Per altra banda, és imprescindible enfortir la relació primària-hospitalària per millorar la prescripció d'OF i reduir el seus riscos, en concret amb les unitats de dolor hospitalàries.

El consum d'OF augmenta amb l'edat (26) i la gent gran és especialment propensa als efectes adversos, donada la seva comorbiditat i l'ús de medicació concomitant (12).

El risc de presentar efectes adversos augmenta amb la PC d'OF i fàrmacs depressors del SNC (27–29). D'aquests fàrmacs, els més habituals són les benzodiazepines. La seva PC amb OF augmenta el risc de depressió respiratòria (8,12), mortalitat i hospitalitzacions (30,31), així com de sobredosi d'OF (29), especialment en gent gran amb dosis altes d'OF.

Per altra banda, s'han descrit casos de síndrome serotoninèrgica en la PC d'OF amb antidepressius i antipsicòtics, especialment tapentadol (32,33), així com un augment de la MRO (Mortalitat Relacionada amb Opioides) amb la PC d'oxicodona i ISRS (34).

La PC de gabapentinoides amb OF s'ha associat a un augment de mortalitat (35), especialment amb dosis moderades i altes de gabapentina (36) i dosis altes de pregabalina (37), duplicant el risc de MRO.

Les formulacions de FATI (indicades únicament en el tractament del dolor oncològic de pacients en tractament amb OF de base) presenten un alt risc d'efectes adversos com abús o addicció (8,38). Tot i això, el FATI se segueix prescrivint fora d'indicació en un alt percentatge de casos (8,39) (figura 3).

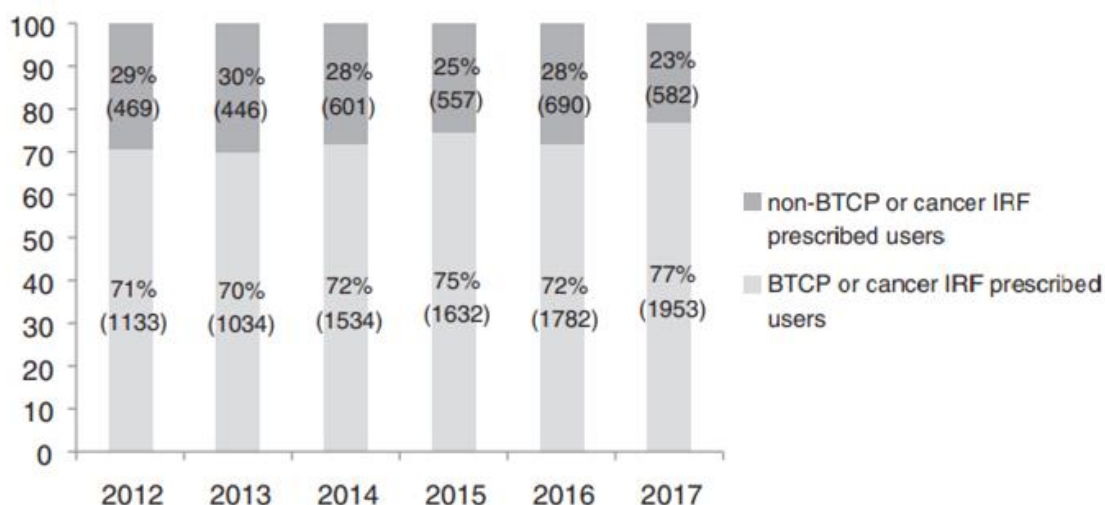


Figura 3. Percentatge de pacients amb diagnòstic de dolor irruptiu oncològic (breakthrough cancer pain (BTCP)) o càncer relacionat amb prescripció inicial de FATI (immediate release fentanyl (IRF)) (39).

La prescripció responsable d'OF per DCNO requereix una avaluació del balanç entre els beneficis potencials i els riscos, així com un seguiment estret dels possibles efectes adversos i la resposta clínica (40). Alguns d'aquests riscos inclouen l'addicció i l'abús, tolerància i sobredosi (40–43), depressió (44), depressió respiratòria i mort (45). Tot i això, les MRO no es diagnostiquen com a tal en molts casos, infraestimant la dimensió real del risc. A molts països desenvolupats, les MRO són una veritable epidèmia; als EEUU es van registrar 183.000 morts entre 1999 i el 2015, éssent les morts per medicaments la primera causa de mort accidental des del 2009 (46). Es calcula que el 2011 més de 420.000 visites a ugències d'EEUU van ser degudes a mal ús o abús d'analgèsics, i que el 2013, segons els criteris del DSM-IV, 1.9 milions de persones van presentar abús o dependència d'opioides prescrits (47). Per una altra banda, un estudi de 2015 d'EEUU (48) revela que un de cada 550 pacients que van rebre OF per DCNO van morir per MRO en una mitjana de 2.6 anys de la primera prescripció, així com s'estableix la mitjana de morts diàries per OF a EEUU en 136 (49).



Figura 4. Mitjana de morts diàries atribuïbles al consum d'OF a EEUU (prescrits o il·legals) (49).

En aquest sentit, el Consell de Col·legis de Metges de Catalunya ha publicat recentment un document de posicionament titulat “El dolor i els fàrmacs opioides majors: Prevenint problemes potencials” (50), on es compara la situació actual al nostre país amb l’existent a EEUU i es recomanen pautes per una prescripció segura d’OF (annex 2). Per altra banda, organitzacions com el CDC (Centre per al Control i Prevenció de Malalties) han advertit sobre els seus riscos i recomanat reduir la seva prescripció (47). Als països europeus, tot i que la situació no és tan alarmant, tenim evidència suficient sobre els riscos i la falta d’evidència de la prescripció d’OF en DCNO (7,8,51).

Malgrat les recomanacions anteriors, la prescripció d’OF segueix augmentant en el nostre entorn. Les raons d’aquesta elevada prescripció al sistema sanitari Espanyol són multifactorials, incloent una expectativa desproporcionada de la població general en l’eficàcia farmacològica i la falta d’accés a teràpies no farmacològiques d’eficàcia provada (52,53).

Hipòtesis

Hipòtesi principal

La prescripció global d'opioides forts pel tractament del dolor crònic no oncològic per part dels Metges de Família catalans presenta un patró de creixement sostingut, amb àrees susceptibles de millora en base a les directrius de les guies de pràctica clínica.

Hipòtesis secundàries:

- Els MF catalans demanden més formació en el maneig del DCNO i els OF.
- La interacció entre els Metges d'Atenció Primària i els d'Assistència Hospitalària en relació al tractament del dolor de la població, és percebuda com a insuficient per part de la comunitat de MF de Catalunya.
- La prescripció d'OF per DCNO per part dels MF catalans augmenta de manera sostinguda, amb una desviació progressiva cap al nous OF de síntesi.
- Els MF catalans prescriuen OF en dosis altes, i per indicacions no recomanades.
- Els OF per DCNO representen un impacte econòmic important en la sanitat catalana.
- La prescripció de les formulacions d'absorció ràpida transmucosa de fentanil (FATI) ha augmentat en els darrers anys, així com el percentatge de pacients als quals es prescriu de manera inadequada (pacients sense tractament amb opioide fort de base o per DCNO).
- La prescripció d'OF en pacients que reben tractament amb d'altres fàrmacs que actuen a nivell del sistema nerviós central (combinacions de risc) és quantitativament rellevant.

Objectius

Objectiu principal: Quantificar i caracteritzar la prescripció global d'opioides forts pel dolor crònic no oncològic per part dels Metges de Família de Catalunya durant el període 2013-2017.

Objectius secundaris:

- a. Investigar la prescripció no segura d'opioides forts per part dels Metges de Família.
- b. Descriure les pautes de prescripció d'opioides forts (titulació, dosis de rescat).
- c. Explorar la relació dels Metges de Família amb les Unitats de Dolor de referència.
- d. Descriure les dosis i tipus d'opioides forts prescrits pels Metges de Família i les indicacions per les que s'han prescrit.
- e. Quantificar l'impacte econòmic de la prescripció d'opioides forts a Catalunya.
- f. Detectar el nombre de pacients amb dosis d'opioides forts per sobre de la dosi diària recomanada.
- g. Quantificar i descriure les prescripcions concomitants de risc d'opioides forts.
- h. Descriure les pautes de prescripció i dosis de fentanil d'alliberament transmucós immediat i les indicacions per les que s'ha prescrit.

Resultats

1. Opioides Fuertes y Dolor Crónico No Oncológico en Cataluña. Análisis del patrón de prescripción por parte de los Médicos de Familia

Objectius:

- a. Investigar la prescripció no segura d'opioides forts per part dels Metges de Família.
- b. Descriure les pautes de prescripció d'opioides forts (titulació, dosis de rescat).
- c. Explorar la relació dels Metges de Família amb les Unitats de Dolor de referència.

Resum:

Objectiu: Conèixer els patrons de prescripció d'Opioides Forts (OF) en Dolor Crònic No Oncològic (DCNO) per part de Metges de Família.

Material i mètodes: Disseny: estudi descriptiu mitjançant qüestionari autoadministrat per correu electrònic.

Emplaçament: tots els centres de salut de Catalunya.

Participants: 3.602 MF socis de la CAMFiC (Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària).

Intervencions: administració de l'enquesta per correu electrònic als MF catalans.

Mesures principals: dades demogràfiques, nombre de pacients que consulten per DCNO tractats amb OF, opioides utilitzats i indicació, patrons de prescripció, relació amb la UD.

Resultats: Es van obtenir 551 respostes de 3.602 qüestionaris enviats (taxa de resposta del 15,3%): 480 facultatius (87%) prescriuen OF per a dolor musculoesquelètic; 268 (48,6%) prescriuen fentanil d'alliberament transmucós immediat; 434 (78,7%) disminueixen les dosis de benzodiazepines en prescriure OF. Els efectes adversos més habituals són restrenyiment i nàusees. Les principals dificultats observades a la prescripció són el seu maneig (341, 71%) i la

resistència de pacients i professionals (87, 18,1%). La valoració de la interrelació amb les UD va ser de 2 ± 1 (escala 1 al 5), i els problemes a la comunicació (271, 52,2%) i en l'accessibilitat (141, 27,1%) són els principals punts de millora.

Annex 3:

Fragments exemple de l'enquesta administrada als socis CAMFiC



ORIGINAL

Opioides fuertes y dolor crónico no oncológico en Cataluña. Análisis del patrón de prescripción por parte de los médicos de familia



A. Perelló Bratescu^{a,b,c,*}, B. Adriyanov^{c,d}, C. Dürsteler^e, A. Sisó-Almirall^{c,d}, M.A. Álvarez Carrera^b y N. Riera Nadal^f

^a Centre d'Atenció Primària Larrard, Barcelona, España

^b Atenció Primària Parc Sanitari Pere Virgili, Barcelona, España

^c Grupo de Investigación Transversal en Atención Primaria, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^d Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAPSBE), Barcelona, España

^e Unidad del Dolor, Hospital Clínic, Barcelona, España

^f Centre d'Atenció Primària Sagrada Família, Consorci Sanitari Integral. Barcelona, España

Recibido el 25 de abril de 2019; aceptado el 22 de agosto de 2019

PALABRAS CLAVE

Analgésicos opioides;
Trastornos relacionados con opioides;
Dolor crónico;
Encuestas y cuestionarios;
Médicos de Atención Primaria;
Pautas de la práctica en medicina

Resumen

Objetivo: Conocer los patrones de prescripción de opioides fuertes en dolor crónico no oncológico por parte de médicos de familia.

Material y métodos: Diseño: estudio descriptivo mediante cuestionario autoadministrado por correo electrónico.

Emplazamiento: todos los centros de salud de Cataluña.

Participantes: 3.602 médicos de familia socios de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria.

Intervenciones: administración de la encuesta por correo electrónico a los médicos de familia catalanes.

Mediciones principales: datos demográficos, número de pacientes que consultan por dolor crónico no oncológico tratados con opioides fuertes, opioides utilizados e indicación, patrones de prescripción, relación con la Unidad del Dolor.

Resultados: Se obtuvieron 551 respuestas de 3.602 cuestionarios enviados (tasa de respuesta del 15,3%): 480 facultativos (87%) prescriben opioides fuertes para dolor músculo-esquelético; 268 (48,6%) prescriben fentanilo ultrarrápido; 434 (78,7%) disminuyen las dosis de benzodiazepinas al prescribir opioides fuertes. Los efectos adversos más habituales son estreñimiento y náuseas. Las principales dificultades observadas en la prescripción son su manejo (341, 71%) y la resistencia de pacientes y profesionales (87, 18,1%). La valoración de la interrelación con las Unidades de Dolor fue 2 ± 1 (escala 1 al 5), siendo los problemas en la comunicación (271, 52,2%) y en la accesibilidad (141, 27,1%) los principales puntos de mejora.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aperebrat@hotmail.com (A. Perelló Bratescu).

Conclusiones: Los patrones de prescripción se adecuan mayoritariamente a las guías clínicas en algunos aspectos (disminución de benzodiazepinas o titulación de dosis). Sin embargo, existen áreas de mejora como son el poco uso de laxantes o el uso de opioides ultrarrápidos para indicaciones no autorizadas y sin tratamiento opioide de base. Los médicos de familia demandan formación, perciben resistencias en su prescripción y creen necesario mejorar la relación con las Unidades del Dolor.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

KEYWORDS

Opioid analgesics;
Opioid-related disorders;
Chronic pain;
Surveys and questionnaires;
Primary Care physicians;
Physicians practice patterns

Strong opioids and non-cancer chronic pain in Catalonia. An analysis of the family physicians prescription patterns

Abstract

Objective: To identify family doctor prescription patterns for strong opioids for chronic, non-cancer-related pain.

Materials and methods: Design A descriptive study based on a self-administered email questionnaire.

Location: All primary health care centres in Catalonia.

Participants: 3,602 family doctors, all members of the Catalan Society of Family and Community Medicine.

Interventions: Email survey of Catalan family doctors.

Main measurements: Demographic data, number of patients treated with potent opioids for chronic non-cancer pain, type of opioid used and indications, prescribing patterns and relationship with the Pain Management Unit.

Results: A total of 551 answers were obtained from 3,602 questionnaires sent (response rate of 15.3%), in which 480 physicians (87%) prescribed strong opioids for musculoskeletal pain, 268 (48.6%) prescribed ultra-rapid fentanyl and 434 (78.7%) reduced benzodiazepines dosage when prescribing potent opioids. The most common adverse effects were constipation and nausea. The main problems related with opioid prescription were improper use (341, 71%) and patient and/or practitioner reluctance (87, 18.1%). The assessment of the relationship with Pain Management Units was 2 ± 1 (on a 1 to 5 scale), with communication (271, 52.2%) and accessibility (141, 27.1%) being the areas most in need of improvement.

Conclusions: Opioid prescribing patterns generally follow clinical guidelines (e.g. reduction of benzodiazepine use or dose titration). However, there are some areas of improvement, such as sparse use of laxatives or use of ultra-rapid opioids for unapproved indications and in patients with no background opioid therapy. Family doctors perceive patient reluctance to adhere to the prescribed treatment, and call for specific training and better relationships with Pain Management Units.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Introducción

Los trastornos del aparato locomotor, causa principal de dolor crónico no oncológico (DCNO), se sitúan entre las primeras causas de enfermedad crónica de la población (primera en mujeres, segunda en hombres). Según la Encuesta Nacional de Salud de España 2017¹ y la Encuesta de Salud de Cataluña de 2017², un 15% de los mayores de 65 años refiere sufrir dolor severo o extremo (9% de los hombres y 21% de las mujeres). La Atención Primaria (AP) es la puerta de entrada al sistema sanitario de la inmensa mayoría de los pacientes, siendo el dolor la primera causa de consulta en este ámbito, con más del 30% de las consultas relacionadas con dolor crónico³. El dolor crónico generalizado empeora

la calidad de vida de las personas afectas, su salud mental y riesgo cardiovascular, así como el gasto sanitario⁴.

Los fármacos para el dolor son los más consumidos, en proporciones más elevadas que cualquier otro fármaco (25%)⁵. Los opioides fuertes (OF) son analgésicos utilizados para el DCNO (morfina, fentanilo, hidromorfona, oxicodona, tapentadol y buprenorfina). La indicación principal de estos fármacos es el dolor oncológico⁶; su eficacia en DCNO no ha sido firmemente demostrada y conlleva un alto riesgo de aparición de eventos adversos⁷⁻⁹. Además, su utilización es cada vez más habitual en las consultas de AP^{10,11}: datos sobre la dispensación de OF en Cataluña muestran un incremento sostenido de usuarios (2,69 DHD [dosis diaria definida por 1.000 habitantes y día] en 2012 a 4,01 DHD en 2016, un

aumento del 67% en 4 años¹¹). A nivel de toda España, en un periodo más amplio, se ha pasado de 2,85 DHD en 2010 a 8,09 DHD en 2018¹². Este aumento también se ha producido en el caso de los opioides de acción ultrarrápida, como el citrato de fentanilo (65% en el periodo 2011-2015⁸), hecho especialmente preocupante por su alto riesgo de adicción y efectos adversos.

En EE. UU. y Canadá hemos asistido los últimos años a una verdadera epidemia en el consumo de opioides^{13,14}. Aun teniendo en cuenta los elementos que nos distinguen⁶, esta situación debe ponernos en alerta para desarrollar medidas preventivas y cambiar la manera de abordar el DCNO, incorporando medidas no farmacológicas en el abordaje del dolor y huyendo de la medicalización del malestar¹⁵.

Disponemos de información procedente de otros países sobre los patrones de prescripción de OF de los médicos de familia (MF) y su adherencia a las guías clínicas¹⁶⁻²⁰. También existe información en la bibliografía extranjera sobre las dificultades que perciben los MF en la prescripción de OF, obtenida mediante encuestas²¹⁻²⁴. Sin embargo, aunque disponemos de los datos de nuestro entorno antes resumidos, no hemos encontrado estudios en nuestro país que incluyan la percepción del MF.

Por otro lado, la interacción entre la AP y las Unidades del Dolor (UD) debería resultar en una mejor prescripción de OF y en la reducción de sus riesgos²⁵. No obstante, la interrelación entre ambos niveles asistenciales no ha sido evaluada previamente en nuestro entorno.

Sobre la base de las premisas anteriores, se ha diseñado una encuesta con el objetivo de explorar los patrones de prescripción de OF por parte de los MF, así como las dificultades percibidas por estos y la relación con la UD de referencia. Detectar cuáles son las áreas deficitarias en la prescripción de OF percibidas por los MF nos permitirá saber dónde incidir para mejorarla.

Material y métodos

Diseño

Estudio descriptivo mediante cuestionario autoadministrado y difundido por correo electrónico a todos los MF socios de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria (CAMFiC).

La formulación del cuestionario se realizó en función de los objetivos del estudio expuestos previamente y de las encuestas publicadas en otros países²¹⁻²⁴, así como de las recomendaciones de guías clínicas para la prescripción segura de OF^{5,7,26-28}. El estudio obtuvo la autorización ética del CEIM Parc de Salut Mar n.º 2018/7800/I.

El diseño de la encuesta se realizó mediante formulario de Google docs® (Google, California, EE. UU.) con variables dicotómicas y de opción múltiple, respuestas tipo escala de Likert con 5 opciones, respuestas de opción múltiple y de campo libre. La encuesta se categorizó en 4 secciones: datos demográficos, uso de OF en la consulta, práctica clínica en el uso de OF y relación con la UD de referencia.

Población de estudio

MF pertenecientes a la CAMFiC (3.602 socios) registrados en la base de datos de la sociedad y con dirección de correo

electrónico operativa. Se excluyeron 29 socios sin acceso a correo electrónico. En el formulario se requirió un correo electrónico de contacto como medida de seguridad para evitar duplicidad de respuestas.

Variables recogidas

Datos demográficos (edad, sexo, región sanitaria donde trabaja), años trabajados en AP, número de pacientes asignados por el sistema sanitario, número de pacientes que consultan por DCNO y que son tratados con OF en el momento de responder la encuesta.

Tipos de OF utilizados e indicaciones (respuesta con opción múltiple). En la pregunta de campo libre «¿Qué dificultades encuentras en el inicio del uso de OF o en el mantenimiento del tratamiento?», las respuestas se agruparon en 7 temáticas: manejo de OF, resistencia, formación, prescripción inducida, adherencia, ninguna dificultad y otros. Las temáticas se decidieron a posteriori de la realización de la encuesta, en función de las respuestas recibidas.

También se registraron los patrones de prescripción de OF: forma farmacéutica y frecuencia de efectos adversos (preguntas de opción múltiple), medicación de rescate, titulación de dosis, uso concomitante de benzodiacepinas y uso de opioides ultrarrápidos (respuestas dicotómicas tipo sí/no), pacientes con opioides ultrarrápidos e indicaciones (opción múltiple).

Se realizaron 4 preguntas con respuesta tipo escala de Likert con 5 opciones: «¿Estableces el objetivo en cuanto a reducción del dolor y mejora de la funcionalidad al iniciar el OF y evalúas periódicamente la efectividad y efectos secundarios con el paciente?» (1 «nunca» - 5 «siempre»); «¿Te sientes cómodo utilizando OF?» (1 «nada cómodo» - 5 «muy cómodo»); «¿Crees que tienes suficiente formación para su utilización?» (1 «formación muy insuficiente» - 5 «formación suficiente»), y «Relación con la UD de referencia» (1 «muy poco satisfactoria» - 5 «muy satisfactoria»).

En la pregunta de campo libre «¿Qué haría falta para mejorar la relación con tu UD?» se agruparon las respuestas en 8 bloques temáticos: comunicación, accesibilidad, consenso en la prescripción, *continuum* asistencial, formación, conocer la cartera de servicios, nada y otros. Los bloques temáticos se decidieron a posteriori de la realización de la encuesta, en función de las respuestas recibidas.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se representan mediante frecuencia absoluta y porcentaje (%). Se proporcionó la media (desviación estándar) para las variables continuas. El análisis estadístico se realiza mediante el programa estadístico R versión 3.2.3 para Windows.

Resultados

El correo se envió por primera vez a los 3.602 MF socios de CAMFiC el 15 de marzo de 2018. Se recibieron 400 respuestas en 3 semanas, y se mandó un correo recordatorio, recibiendo 551 respuestas al mes del primer envío.

Tabla 1 Datos sociodemográficos

Variable	n (%)
Edad	46,0 ± 9
Sexo, mujer	422 (76,6%)
<i>Años trabajando en primaria</i>	
0-10	137 (24,9%)
10-20	193 (35%)
20-30	153 (27,8%)
Más de 30	68 (12,3%)
<i>Pacientes asignados</i>	
Menos de 500	23 (4,2%)
500-1.000	37 (6,7%)
1.000-1.500	149 (27%)
1.500-2.000	302 (54,8%)
Más de 2.000	40 (7,3%)
<i>Región sanitaria</i>	
No contesta	4 (0,7%)
Alt Pirineu i Aran	2 (0,4%)
Barcelona	314 (57%)
Camp Tarragona	46 (8,3%)
Catalunya Central	86 (15,6%)
Girona	59 (10,7%)
Lleida	30 (5,4%)
Terres de l'Ebre	10 (1,8%)

Datos sociodemográficos (tabla 1)

Se obtuvieron respuestas de 551 MF (tasa de respuesta del 15,3%) con una edad media de 46,0 años (DE 9), de los cuales 443 (76,6%) eran mujeres. El perfil del respondedor correspondió a una mujer MF con 10-20 años de experiencia en AP y 1.500-2.000 pacientes asignados de la región sanitaria metropolitana de Barcelona.

Uso de opioides fuertes en la consulta (tabla 2)

El OF más frecuentemente prescrito fue el fentanilo (499 respuestas, 90,6%). Otros OF como morfina, buprenorfina, oxicodona y tapentadol eran usados de manera habitual por el 24,1% (133) al 32,7% (180) de los MF. El 39% (215) de los MF no consultaba a las UD tras alcanzar dosis elevadas de fentanilo transdérmico (incluso utilizando 100 o más µg/h).

Casi la mitad (48,6%, 268 respuestas) refirió tener entre uno y 4 pacientes con fentanilo ultrarrápido (transmucoso). De estos, un 6,3% (17 MF) lo prescribía solamente para DCNO. Un 41,8% (112) de los MF no asociaba siempre fentanilo transmucoso a un tratamiento opioide de base.

Ante las preguntas «¿Te sientes cómodo utilizando OF?» y «¿Crees que tienes suficiente formación para su utilización?», la media de las respuestas fue de 3,2 ± 0,9 en ambos casos.

Práctica clínica en el uso de opioides fuertes (tabla 3)

Un 87,1% (480) prescribía los OF para dolor músculo-esquelético y un 18,1% (100) para fibromialgia. Un 64,1%

Tabla 2 Uso de opioides fuertes (OF) en la consulta

	n (%)
<i>De manera aproximada, ¿qué porcentaje de pacientes consultas cada día en tu consulta por dolor crónico no oncológico (DCNO)?</i>	
< 5%	36 (6,5%)
5-10%	136 (24,7%)
10-15%	120 (21,8%)
15-20%	109 (19,8%)
20-25%	96 (17,4%)
> 25%	54 (9,8%)
<i>¿Cuántos de tus pacientes usan OF para DCNO?</i>	
Menos de 5	84 (15,2%)
5-10	185 (33,6%)
10-20	164 (29,8%)
Más de 20	118 (21,4%)
<i>¿Qué OF usas de manera habitual en tu consulta para DCNO? (varias respuestas posibles)</i>	
Morfina	133 (24,1%)
Fentanilo	499 (90,6%)
Buprenorfina	145 (26,3%)
Oxicodona	140 (25,4%)
Tapentadol	180 (32,7%)
Hidromorfona	6 (1,1%)
Ninguno	25 (4,5%)
<i>¿A partir de qué dosis de fentanilo en parches consultas al especialista en dolor?</i>	
12 µg/h	14 (2,5%)
25 µg/h	36 (6,5%)
50 µg/h	114 (20,7%)
75 µg/h	92 (16,7%)
100 o más µg/h	80 (14,5%)
No consulto la clínica del dolor en estos casos	215 (39%)
<i>¿Tienes pacientes que usen fentanilo ultrarrápido de forma crónica?</i>	
<i>En caso afirmativo, ¿cuántos pacientes lo usan?</i>	
1 o 2	100 (68,9%)
3 o 4	36 (24,8%)
Entre 5 y 10	7 (4,8%)
Más de 10	2 (1,37%)
<i>En caso afirmativo, ¿lo usan para DCNO?</i>	
Sí, todos	17 (6,3%)
La mayoría	27 (10,1%)
Menos de la mitad	74 (27,7%)
No	149 (55,8%)
<i>Los pacientes que tienes que usen fentanilo rápido, ¿toman un opioide de base de larga duración?</i>	
Sí, todos	156 (58,2%)
La mayoría	74 (27,6%)
La mayoría no	18 (6,7%)
Ninguno toma	20 (7,4%)

(353) titulaba siempre la dosis, un 35,6% (196) con fórmulas de liberación rápida. Un 58,1% (320) prescribía, a veces, dosis de rescate. Un 75,3% (415) intentaba disminuir la dosis de benzodiacepinas al prescribir OF. Un 52,3% (288) pautaba

Tabla 3 Práctica clínica en el uso de opioides fuertes (OF)

	n (%)
<i>¿Ante qué tipo de dolor utilizas los OF? (varias respuestas posibles)</i>	
Dolor músculo-esquelético (lumbalgia, gonalgia, artrosis, discopatías...)	480 (87,1%)
Dolor neuropático	237 (43%)
Fibromialgia	100 (18,1%)
Otros	133 (24,1%)
<i>Cuando inicias un OF, ¿titulas la dosis?</i>	
No	21 (3,8%)
A veces	169 (30,7%)
Sí, siempre	353 (64,1%)
No entiendo la pregunta	8 (1,5%)
<i>¿Qué fórmula utilizas habitualmente para titular?</i>	
NC	22 (4%)
Fórmulas de liberación retardada	333 (60,4%)
Fórmulas de liberación rápida	196 (35,6%)
<i>¿Pautas dosis de rescate?</i>	
No	127 (23%)
A veces	320 (58,1%)
Siempre	104 (18,9%)
<i>¿Retiras las benzodiacepinas si el paciente las tomaba previamente?</i>	
No	117 (21,2%)
Intento disminuir la dosis de las benzodiacepinas	415 (75,3%)
Siempre las retiro	19 (3,4%)
<i>¿Pautas laxantes de entrada?</i>	
No	91 (16,5%)
A veces	288 (52,3%)
Siempre	172 (31,2%)

laxantes ocasionalmente al prescribir OF y un 31,2% (177) siempre.

Ante la pregunta «¿Estableces el objetivo en cuanto a reducción del dolor y mejora de la funcionalidad al iniciar el OF y evaluas periódicamente la efectividad y efectos secundarios con el paciente?», la media de las respuestas fue de $3,9 \pm 0,9$.

Las respuestas sobre la frecuencia de aparición de los efectos adversos detectados se muestran en la [tabla 4](#), donde 1 equivalía a «nunca» y 5 a «casi siempre».

Respecto al uso de la Escala Visual Analógica (EVA) para evaluar el dolor en la consulta, la media de las respuestas fue de $3,9 \pm 1,1$ (1 «nunca» - 5 «siempre»).

Las respuestas a la pregunta sobre las dificultades en el manejo de los OF se representan en la [tabla 5](#). Un 71% (341) se refirió a problemas relacionados con el manejo diario de los OF, incluyendo respuestas sobre los efectos adversos (17,2%, 83), la aparición de tolerancia opioide (12%, 58) o el control del dolor (9,1%, 44). Un 9,8% (47) refirió no tener ninguna o pocas dificultades en el manejo de OF.

Tabla 4 Efectos adversos hallados en la prescripción de opioides fuertes (OF)

Efecto adverso (media de aparición \pm desviación estándar)	n (%)
<i>Estreñimiento ($3,5 \pm 0,9$)</i>	
Nunca	2 (0,4%)
Alguna vez	96 (17,4%)
A menudo	169 (30,7%)
Muy a menudo	214 (38,8%)
Casi siempre	70 (12,7%)
<i>Náuseas/vómitos ($2,7 \pm 0,8$)</i>	
Nunca	11 (2%)
Alguna vez	259 (47%)
A menudo	189 (34,3%)
Muy a menudo	90 (16,3%)
Casi siempre	2 (0,4%)
<i>Somnolencia/sedación/hipotensión excesiva ($2,5 \pm 0,7$)</i>	
Nunca	21 (3,8%)
Alguna vez	307 (55,7%)
A menudo	170 (30,9%)
Muy a menudo	51 (9,3%)
Casi siempre	2 (0,4%)
<i>Depresión respiratoria ($1,2 \pm 0,4$)</i>	
Nunca	465 (84,4%)
Alguna vez	80 (14,5%)
A menudo	6 (1,1%)
<i>Neurotoxicidad (delirio/alucinaciones, confusión, hiperalgesia/alodinia, convulsiones) ($1,8 \pm 0,6$)</i>	
Nunca	169 (30,7%)
Alguna vez	338 (61,3%)
A menudo	35 (6,4%)
Muy a menudo	8 (1,5%)
Casi siempre	1 (0,2%)
<i>Prurito/sudor ($1,7 \pm 0,7$)</i>	
Nunca	229 (41,6%)
Alguna vez	257 (46,6%)
A menudo	55 (10%)
Muy a menudo	10 (1,8%)
<i>Problemas de dependencia/abuso ($2 \pm 0,8$)</i>	
Nunca	144 (26,1%)
Alguna vez	310 (56,3%)
A menudo	65 (11,8%)
Muy a menudo	29 (5,3%)
Casi siempre	3 (0,5%)

Relación con la Unidad del Dolor

En la pregunta sobre la relación con la UD de referencia, la media de las respuestas fue de 2 ± 1 . Las respuestas a las propuestas de mejora se representan en la [figura 1](#). El 52,2% (271) señaló la *falta de comunicación* como el principal problema, proponiendo interconsultas virtuales, sesiones y visitas de la UD en los centros de salud, rotaciones de MF en la UD o tener un curso clínico compartido. Un 27,1% (141) de los MF se refirieron a la dificultad en la *accesibilidad* de los pacientes a las UD, incluyendo una demora excesiva, tanto en la primera visita como en la realización de

Tabla 5 Dificultades en el inicio o mantenimiento de la prescripción de opioides fuertes (OF)

	n (%)
<i>Manejo diario</i>	341 (71%)
Efectos adversos	83 (17,2%)
Tolerancia opioide, mal uso y abuso, problemas para desescalar la dosis	58 (12%)
Control del dolor: balance efecto terapéutico/efectos adversos, manejo de la falta de respuesta y gestión de las expectativas de los pacientes	44 (9,1%)
Seguimiento de los pacientes con OF: renovación de la medicación cada 3 meses, falta de tiempo para una valoración integral del dolor	37 (7,7%)
Otros: titulación de dosis, dosis de rescate, dificultad para explicar las pautas de tratamiento, manejo de dosis elevadas, rotación de OF, dudas en la indicación y elección del OF, valoración inicial del paciente con dolor, polimedicación y dificultad en la inclusión de terapias no farmacológicas	119 (24,7%)
<i>Resistencia de profesionales y pacientes al iniciar el tratamiento por prejuicios sobre los opioides (opiofobia)</i>	87 (18,1%)
<i>Formación</i>	28 (5,8%)
<i>Gestión de la prescripción inducida</i>	18 (3,75%)
<i>Adherencia terapéutica</i>	13 (2,7%)
<i>Otros</i>	43 (9%)

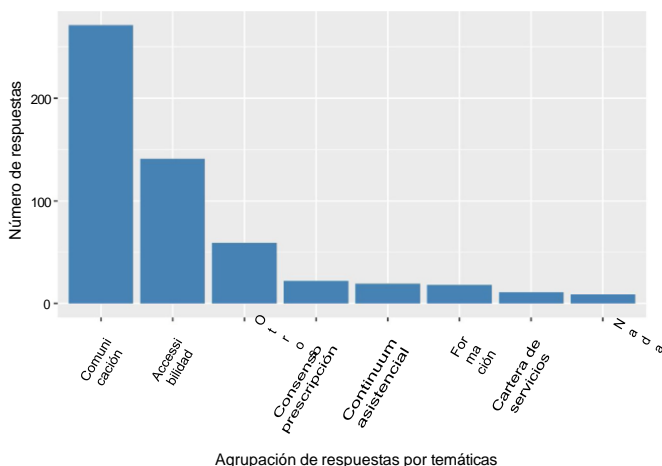


Figura 1 ¿Qué haría falta para mejorar tu relación con la Unidad del Dolor (UD)?

intervenciones. Un 6,5% (34) de los encuestados refirieron no tener posibilidad de derivar pacientes a una UD.

Discusión

Este trabajo describe por primera vez los patrones de prescripción de OF en DCNO utilizando una encuesta informatizada en nuestro entorno. Los MF siguen las guías clínicas en algunos aspectos como la disminución de dosis de benzodiacepinas, el uso de la EVA o la titulación de la dosis, pero no en otros como consultar la UD al utilizar dosis elevadas de OF, prescribir laxantes o evitar su uso en pacientes con fibromialgia. Se observa un número elevado de pacientes tratados con opioides ultrarrápidos para indicaciones no autorizadas y sin un tratamiento opioide de base. Los MF reclaman más formación, perciben resistencia para la prescripción de OF y creen necesario mejorar la relación con las UD.

La percepción de los encuestados respecto al porcentaje de pacientes atendidos en consulta por DCNO es inferior a de otros estudios, que lo cuantifican en más del 30% de las consultas³. Respecto al OF más utilizado, se confirma el uso de fentanilo¹¹, pero llama la atención el elevado porcentaje de profesionales que refieren utilizar morfina y oxycodona, dato discordante respecto a los datos de farmacia^{11,12}, que muestran porcentajes de prescripción mucho menores (9% para oxycodona y menos del 5% para morfina, en Cataluña y con porcentajes similares a nivel de todo el país).

El 39% de los encuestados no consultan a la UD al utilizar dosis elevadas de fentanilo transdérmico. Este hecho es preocupante, ya que las guías^{5,8-10,27,28} recomiendan intentar no sobrepasar las 100 DEM (dosis equivalentes de morfina) [50 µg de fentanilo] o, si son necesarias dosis elevadas, consultar con la UD de referencia. Hay que tener en

cuenta que no todos los MF tienen acceso a UD.

Respecto al uso del fentanilo ultrarrápido, 268 (48,6%) de los encuestados lo prescriben en algún paciente. Este elevado porcentaje ratifica la importancia de que los MF sean conscientes de las indicaciones y riesgos de este fármaco^{8,9}. Especialmente cuando 44 (17,4%) encuestados lo prescriben para DCNO siempre o en la mayoría de los casos, una indicación no autorizada con los consiguientes riesgos de adicción⁵. Por otro lado, 38 (14,1%) MF encuestados no prescriben el fentanilo ultrarrápido como rescate de un OF de base, práctica imprescindible para reducir los riesgos de adicción.

Un total de 480 (87%) MF prescriben los OF en dolor músculo-esquelético y 237 (43%) en dolor neuropático. Aunque hay poca evidencia de la efectividad de los OF en DCNO, hay algunas indicaciones como la fibromialgia (en la que 100 [18%] MF prescriben OF), el dolor visceral o cefaleas (incluidos en los 133 [24%] de «otros dolores») en las que las guías²⁸ contraindican su uso.

Un total de 353 (64%) encuestados titulan siempre la dosis de OF, aunque tan solo 196 (35,6%) lo hacen con fórmulas de liberación rápida y únicamente 100 (18%) prescriben

dosis de rescate de manera sistemática, en contra de lo recomendado en la literatura^{5,28}; 434 (78,7%) de los encuestados valoran disminuir la dosis de benzodiazepinas al iniciar OF. Aunque lo recomendable es no prescribirlos de manera conjunta^{5,8,10,26,28}, el hecho de que la gran mayoría de los encuestados intente reducir su dosis es positivo.

Un total de 288 (52%) prescriben laxantes ocasionalmente y solamente 172 (31%) siempre. Es importante incidir en la recomendación^{5,27} de prescribirlos de manera sistemática al iniciar OF, especialmente teniendo en cuenta que el estreñimiento es el efecto adverso que más a menudo detectan los MF encuestados. Después del estreñimiento, los efectos adversos más referidos son las náuseas y vómitos y la somnolencia. La neurotoxicidad, prurito y dependencia se detectan de manera esporádica y la depresión respiratoria se detecta puntualmente.

Llama la atención el elevado número de MF que refiere realizar prácticas como el uso de la EVA y el abordaje compartido con el paciente (establecer de entrada el objetivo de control de dolor y funcionalidad y seguimiento conjunto), consideradas seguras en la prescripción de OF^{5,26,28}, ya que preveíamos que los resultados serían inferiores (en el estudio de Johnson et al.²², un 48% de los médicos refieren utilizar la EVA), y estos invitan al optimismo. La falta de confianza y de formación para la prescripción de OF observada concuerda con los estudios publicados (un 85% de las respuestas en el estudio de Blake et al., 89% en el de Johnson et al.)^{21,29} y confirma la necesidad de incrementar las iniciativas en formación.

En la pregunta libre sobre las dificultades halladas en el inicio del uso de OF o en el mantenimiento de su prescripción, la mayoría se refiere a la resistencia de profesionales y pacientes. Esta resistencia coincide con la descrita en otras publicaciones (67,8% en el estudio de Blake et al.)^{21,30}. El elevado número de profesionales preocupados por la dependencia de los OF es un dato relevante por su discordancia, es decir, por no coincidir con la escasa frecuencia con la que se detecta este problema en la práctica diaria. Así, dicha preocupación por la dependencia alcanza el 76% en la encuesta de Blake et al.²¹.

La respuesta sobre la satisfacción de la relación con la UD de referencia confirma la necesidad de fortalecer esa colaboración como vía de mejora en el manejo del DCNO y los OF de los MF^{5,7,26}. La mayoría de los encuestados insisten en la necesidad de fomentar o incrementar la interacción con las UD y mejorar la accesibilidad de los pacientes disminuyendo listas de espera. Otra línea de trabajo detectada por los encuestados es la prescripción según protocolos comunes, con fármacos para indicaciones autorizadas.

El presente estudio tiene algunas limitaciones: si bien el porcentaje de participación fue elevado en relación con otros estudios similares²¹⁻²⁴, lo que refleja el interés actual en el tema, el tamaño muestral podría no ser representativo de la totalidad de los MF (y presentando un sesgo de MF «respondedores»). Aunque la tasa de respuesta no es elevada, el número de respuestas recibidas da validez a los resultados, ya que en la bibliografía revisada hay muy pocos estudios con un número de respuestas parecido, siendo las más de 500 respuestas una muestra representativa de los MF catalanes, con un margen de error aceptable.

Asimismo, no puede descartarse un sesgo de selección, al considerar los socios de sociedades científicas los más

motivados por su formación continuada en comparación con los no afiliados. Por último, el estudio presenta las limitaciones propias de las preguntas tipo escala de Likert, obligando al encuestado a posicionarse en una de las opciones.

Futuros estudios deberán plantearse la evaluación del uso conjunto de opioides débiles y OF (práctica no recomendada), las prácticas para la deprescripción de OF, los efectos adversos hallados según el tipo de OF o el uso conjunto de benzodiazepinas y consumo de alcohol con OF.

En una segunda fase obtendremos datos reales de prescripción de OF de los MF catalanes que nos ayudarán, junto con los datos obtenidos en la encuesta, a priorizar las áreas deficitarias principales en las que incidir. La publicación y difusión de los resultados en congresos harán patente un problema que pondrá en alerta a los MF catalanes, y permitirá diseñar medidas formativas dirigidas a corregir aspectos concretos de la prescripción. La prescripción segura de OF debe ser una prioridad, teniendo en cuenta que en EE. UU. y Canadá estamos asistiendo a una epidemia de opioides multicausal (influencia de la industria farmacéutica, medicalización de la sociedad, uso recreativo de OF) que se ha convertido en un auténtico problema de salud pública^{13,14}. Si bien la situación de EE. UU. tiene varios elementos que la distinguen de la de nuestro país en este aspecto, hay que estar atentos al aumento progresivo de la prescripción de OF y a la falta de adecuación a las guías de práctica clínica de la prescripción de OF de los MF catalanes en varios aspectos claves que pone de manifiesto la presente encuesta. En este sentido, iniciativas como el documento de posicionamiento del Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña⁶, con propuestas para asegurar el uso racional de OF con la participación de varias sociedades científicas, son bienvenidas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al grupo de Atención Domiciliaria de la CAMFiC (Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria) por la contribución a la difusión de la encuesta.

A la CAMFiC por el apoyo técnico y distribución de la encuesta.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.redar.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.redar.2019.08.003).

Bibliografía

- Encuesta Nacional de Salud. España 2017. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.htm>.
- Enquesta de salut de Catalunya. L'estat de salut, els comportaments relacionats amb la salut i l'ús de serveis sanitaris

- a Catalunya. Resultats principals de l'ESCA 2017. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2018 [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/.departament/estadistiques-sanitaries/enquestes/Enquesta-de-salut-de-Catalunya/Resultats-de-lenquesta-de-salut-de-Catalunya/documents/resum-executiu_esca.2017.pdf.
3. Model d'atenció al Dolor Crònic a Catalunya: Maneig del pacient amb dolor neuropàtic a l'atenció primària. Criteris de Planificació de les Unitats de Dolor. Barcelona: Departament de Salut; 2010.
 4. Morales-Espinoza E, Kostov B, Salami D, Pérez Z, Rozalen A, Molina J, et al. Complexity, comorbidity, and health care costs associated with chronic widespread pain in primary care. *Pain*. 2016;157:818--26.
 5. Batet C, Ferrándiz M, Limon E, Manresa A, Perelló A, Sampaer D, et al. Consens català de dolor crònic no oncològic. CAMFiC, Societat Catalana del Dolor; 2017 [consultado 31 Oct 2019] Disponible en: <http://www.academia.cat/files/204-5742-FITXER/ConsenscatalaDolorcronic.pdf>.
 6. Bruguera E, Carreras A, Manresa A, Miravet S, Perelló A, Ribera MV, et al. Document de posicionament del Consell del Col·legi de Metges de Catalunya. El dolor i els fàrmacs opioides majors: Prevenir problemes potencials; 2018 [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: <http://www.academia.cat/files/204-6414-FITXER/EldolorylosfarmacosopioidesmayoresCAS.pdf>.
 7. Grup d'Experts i Direcció de Farmàcia de la Regió Sanitària. Abordatge del dolor crònic no oncològic. Barcelona: CatSalut; 2016.
 8. Arbonés E, Montes A. Riscos associats a l'abús d'opioides. Butlletí de prevenció d'errors de medicació de Catalunya. 2016;14 [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/home_medicaments/noticies/but_EM.v14_n4_CAT.pdf.
 9. Opioides en el manejo del dolor. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. *INFAC*. 2014; 22(5).
 10. Madrideojos R, Diego L. Estan canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioides? Butlletí d'Informació Terapèutica. 2015;26 [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/butlletins/butleti.informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT.v26.n06.pdf.
 11. 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 [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/Informes_tecnicos/Informe-utilitzacio-opioides_area-del-medicament_desembre-2017.pdf.
 12. AEMPS. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. [publicado 21 Feb 2017; consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>.
 13. Van Amsterdam J, van den Brink W. The misuse of prescription opioids: a threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*. 2015;8:3--14.
 14. Rose MA. Are prescription opioids driving the opioid crisis? Assumptions vs Facts. *Pain Med*. 2018;19:793--807, <http://dx.doi.org/10.1093/pm/pnx048>.
 15. García Espinosa M, Prieto Checa I. Dolor crónico no oncológico: dónde estamos y dónde queremos ir. *Aten Primaria*. 2018;50:517--8.
 16. Gisev N, Pearson SA, Larance B, Larney S, Blanch B, Degenhardt L. A population-based study of transdermal fentanyl initiation in Australian clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:401--8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-018-2588-0>.
 17. Mordecai L, Reynolds C, Donaldson LJ, de C, Williams AC. Patterns of regional variation of opioid prescribing in primary care in England: a retrospective observational study. *Br J Gen Pract*. 2018;68:e225--33, <http://dx.doi.org/10.3399/bjgp18X695057>.
 18. Spooner L, Fernandes K, Martins D, Juurlink D, Mamdani M, Paterson JM, et al. High-dose opioid prescribing and opioid-related hospitalization: a population-based study. *PLoS One*. 2016;11:e0167479.
 19. Levy B, Paulozzi L, Mack KA, Jones CM. Trends in opioid analgesic-prescribing rates by specialty, U.S., 2007-2012. *Am J Prev Med*. 2015;49:409--13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2015.02.020>.
 20. Rasu RS, Sohraby R, Cunningham L, Knell ME. Assessing chronic pain treatment practices and evaluating adherence to chronic pain clinical guidelines in outpatient practices in the United States. *J Pain*. 2013;14:568--78, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2013.01.425>.
 21. Blake H, Leighton P, van der Walt G, Ravenscroft A. Prescribing opioid analgesics for chronic non-malignant pain in general practice - a survey of attitudes and practice. *Br J Pain*. 2015;9:225--32, <http://dx.doi.org/10.1177/2049463715579284>.
 22. Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. *J Pain Res*. 2013;6:393--401, <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S41883>.
 23. Pearson AC, Moman RN, Moeschler SM, Eldridge JS, Hooten WM. Provider confidence in opioid prescribing and chronic pain management: results of the Opioid The rapy Provider Survey. *J Pain Res*. 2017;10:1395--400, <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S136478>.
 24. Jamison RN, Sheehan KA, Scanlan E, Matthews M, Ross EL. Beliefs and attitudes about opioid prescribing and chronic pain management: survey of primary care providers. *J Opioid Manag*. 2014;10:375--82, <http://dx.doi.org/10.5055/jom.2014.0234>.
 25. Hallvik SE, Geissert P, Wakeland W, Hildebran C, Carlson J, O'Kane N, et al. Opioid-prescribing continuity and risky opioid prescriptions. *Ann Fam Med*. 2018;16:440--2, <http://dx.doi.org/10.1370/afm.2285>.
 26. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
 27. SEMG, SEMFYC, SEMERGEN. La atención al paciente con dolor crónico no oncológico en Atención Primaria. Documento de consenso. 2016 [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/06/DOCUMENTO-CONSENSO-DOLOR-17-04-A.pdf>.
 28. Guia de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018 [consultado 31 Oct 2019]. Disponible en: http://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2018/guia_atencion_pacientes_dolor_opioides_vc_aquas2018.pdf.
 29. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: iniciativa «Pain Proposal». *Rev Soc Esp Dolor*. 2014;21:16--22, <http://dx.doi.org/10.4321/S1134-80462014000100003>.
 30. De Sola H, Salazar A, Dueñas M, Failde I. Opioids in the treatment of pain. Beliefs, knowledge, and attitudes of the general Spanish population. Identification of subgroups through cluster analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2018;55:1095--104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.12.474>.

2. Trends in the Prescription of Strong Opioids for Chronic Non-Cancer Pain in Primary Care in Catalonia: Opicat-Padris-Project

Objectius:

- a. Descriure les dosis i tipus d'opioides forts prescrits pels Metges de Família i les indicacions per les que s'han prescrit.
- b. Quantificar l'impacte econòmic de la prescripció d'opioides forts a Catalunya.
- c. Detectar el nombre de pacients amb dosis d'opioides forts per sobre de la dosi diària recomanada (DDD).

Resum:

Al Dolor Crònic No Oncològic (DCNO), l'evidència de l'eficàcia dels OF és molt limitada. Malgrat això, el seu ús és cada cop més habitual. Per tal d'examinar la prescripció d'OF, vam dissenyar un estudi poblacional descriptiu, longitudinal, retrospectiu incloent pacients \geq de 15 anys als que se'ls van prescriure OF de manera continuada al 2013-2017 per DCNO a Atenció Primària a Catalunya.

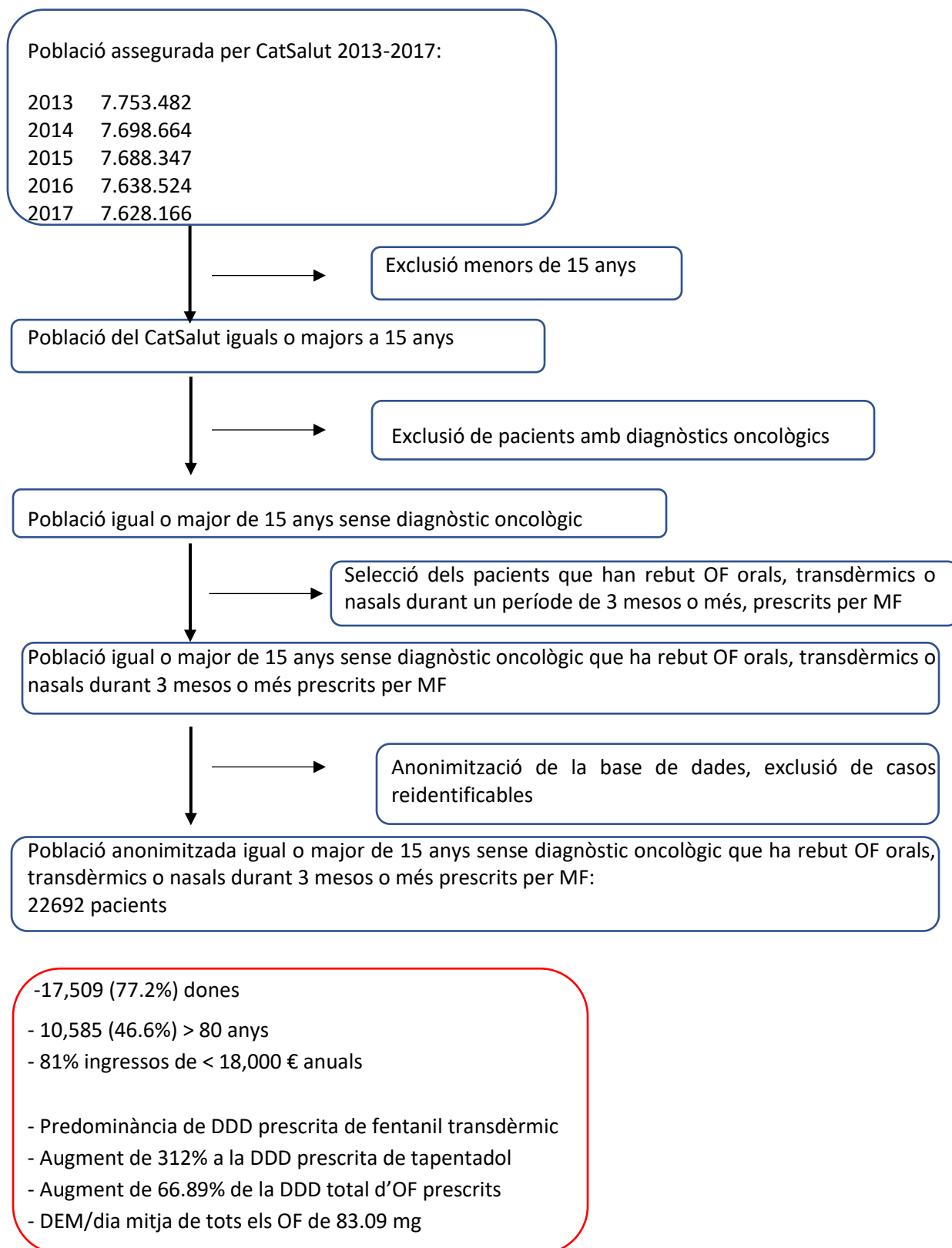
Dels 22.691 pacients inclosos, 17.509 (77,2%) eren dones, 10.585 (46,6%) tenien > 80 anys, i la majoria tenien ingressos < 18.000 € anuals. Els diagnòstics més comuns eren els musculoesquelètics i els psiquiàtrics. S'observa una predominància del fentanil transdèrmic a la DDD per mil habitants/dia, amb un màxim increment de la DDD en el tapentadol (increment del 312%) en el període estudiat. S'observa un augment del 66.89% de la DDD total per mil habitants/dia entre el 2013 (0.737) i el 2017 (1.23). La DEM/dia mitja de tots els fàrmacs va ser de 83.09 mg. Els OF que van suposar un major cost van ser el fentanil transdèrmic i el d'alliberació transmucosa immediata (FATI), éssent el tapentadol l'OF amb el major augment en el cost durant el període estudiat.

En conclusió, s'observa un augment a la prescripció d'OF per DCNO, a dosis altes, majoritàriament a pacients d'edat avançada, especialment donen amb baixos ingressos. Els nous OF estan desplaçant altres fàrmacs.

Abstract en vídeo disponible a:


<https://youtu.be/WuMjUykteR8>

Figura 5. Resum gràfic: Procés de selecció de la cohort poblacional.



Article

Trends in the Prescription of Strong Opioids for Chronic Non-Cancer Pain in Primary Care in Catalonia: Opicat-Padris-Project

Aina Perelló-Bratescu ^{1,*}, Christian Dürsteler ^{2,3}, Maria Asunción Álvarez-Carrera ⁴, Laura Granés ⁵, Belchin Kostov ⁶ and Antoni Sisó-Almirall ⁷

¹ Larrard Primary Health Center, Parc Sanitari Pere Virgili, 08024 Barcelona, Spain

² Pain Medicine Section, Anaesthesiology Department, Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; dursteler@clinic.cat

³ Pain Medicine Section, Surgery Department, Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

⁴ Pharmacy Service, Parc Sanitari Pere Virgili, 08024 Barcelona, Spain; aalvarez@perevirgili.cat

⁵ Preventive Medicine and Epidemiology Department, Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; granes@clinic.cat

⁶ Primary Healthcare Transversal Research Group, Institut D'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; badriyan@clinic.cat

⁷ Les Corts Primary Health Care Center, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerre (CAPSBE), 08029 Barcelona, Spain; asiso@clinic.cat

* Correspondence: aperello@perevirgili.cat; Tel.: +34-652139206



Citation: Perelló-Bratescu, A.; Dürsteler, C.; Álvarez-Carrera, M.A.; Granés, L.; Kostov, B.; Sisó-Almirall, A. Trends in the Prescription of Strong Opioids for Chronic Non-Cancer Pain in Primary Care in Catalonia: Opicat-Padris-Project. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 237. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020237>

Academic Editor:
Przemysław Kardas

Received: 24 November 2021

Accepted: 19 January 2022

Published: 20 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: In chronic non-cancer pain (CNCP), evidence of the effectiveness of strong opioids (SO) is very limited. Despite this, their use is increasingly common. To examine SO prescriptions, we designed a descriptive, longitudinal, retrospective population-based study, including patients aged ≥ 15 years prescribed SO for ≥ 3 months continuously in 2013–2017 for CNCP in primary care in Catalonia. Of the 22,691 patients included, 17,509 (77.2%) were women, 10,585 (46.6%) were aged >80 years, and most had incomes of $<€18,000$ per year. The most common diagnoses were musculoskeletal diseases and psychiatric disorders. There was a predominance of transdermal fentanyl in the defined daily dose (DDD) per thousand inhabitants/day, with the greatest increase for tapentadol (312% increase). There was an increase of 66.89% in total DDD per thousand inhabitants/day for SO between 2013 (0.737) and 2017 (1.230). The mean daily oral morphine equivalent dose/day dispensed for all drugs was 83.09 mg. Transdermal fentanyl and immediate transmucosal release were the largest cost components. In conclusion, there was a sustained increase in the prescription of SO for CNCP, at high doses, and in mainly elderly patients, predominantly low-income women. The new SO are displacing other drugs.

Keywords: analgesics; opioids; opioid-related disorders; inappropriate prescribing; chronic pain; physicians; primary care; big data; pharmacoepidemiology; pharmacoconomics

1. Introduction

The World Health Organization (WHO) recognizes pain as a major public health problem. The main causes of chronic non-cancer pain (CNCP) are musculoskeletal diseases, one of the primary causes of chronic disease (first in women and second in men). Spanish surveys conducted in 2017 and 2020 [1,2] found that 25% of the population had chronic pain, and the prevalence was higher the lower the social class. Pain is the second cause of primary care (PC) consultation and $>50\%$ of appointments are related to chronic pain [3]. Widespread chronic pain worsens the quality of life, mental health and the cardiovascular risk, and increases health spending [4]. CNCP is a multidimensional problem, requiring a multifactorial approach. More pain drugs are consumed than any other class of drug [5], including strong opioids (SO) (morphine, fentanyl, hydromorphone, oxycodone, tapentadol

and buprenorphine) of proven efficacy and with indications in acute and cancer pain [6]. The use of SO increases with age [7] and older people are especially sensitive to the adverse effects, given the comorbidity and use of concomitant medication they usually present [8]. In CNCP, evidence of the effectiveness of SO is very limited [9,10], so current clinical guidelines discourage their widespread use for CNCP and recommend evaluating non-pharmacological alternatives prior to the use of SO [11,12].

The responsible prescription of SO for CNCP requires evaluation of the balance of potential benefits and risks, as well as close monitoring of their possible adverse effects and the clinical response [13]. Some of these risks include addiction and abuse, tolerance and overdose [13–16], depression [17], respiratory depression and death [18].

However, SO-related deaths are not diagnosed as such in many cases, underestimating the real dimension of the risk. In many developed countries, opioid-related deaths are a real epidemic; in the US there was a 90% increase in SO-related deaths between 2013 and 2017 [19].

Despite the recommendations, the use of SO for CNCP is increasingly common in our setting [20]. Data on the dispensing of SO in Spain show a sustained increase in their use in recent years (44% increase in 2013–2017).

The objective of this study was to describe PC prescriptions of SO for CNCP over a 5 year period detecting practices considered risky and analysing their causes.

2. Materials and Methods

2.1. Design

We made a descriptive, longitudinal retrospective study with data obtained from the Health Research and Innovation Data Analysis Programme (PADRIS), of the Health Department of the Government of Catalonia (the Catalan Health Surveillance System, CHSS), whose aim is to make health data available to the scientific community to promote health research, innovation, and evaluation through access to the reuse of health data generated by Catalonia's comprehensive public health care service.

PADRIS periodically collects detailed individual-level information on demographic and socioeconomic characteristics, and exhaustive health-related and medical resource use information generated by the interactions between users and the public healthcare system that provides universal public health coverage to all Catalan residents. This longitudinal, quality-controlled, updated information system permits epidemiological analyses, evaluations of healthcare interventions and programs, and public analysis and benchmarking of health indicators across healthcare areas, among other assessments. Specifically, for healthcare-related data, the database has, since 2012, progressively collected information from several sources, including the Minimum Basic Dataset for Healthcare Units registry (which includes hospitalizations, primary care visits, and skilled nursing facility visits), information on pharmacy prescription fillings, and billing records, which include hospital outpatient clinic visits to specialists and emergency department visits. The Register includes an automated validation system, and regular external audits are carried out. More information is available at: <https://aquas.gencat.cat/ca/ambits/analitica-dades/padris/> (accessed on 10 January 2022).

The data obtained were anonymised, eliminating from the database any potential data that could identify patients. The data request was made in December 2018. Previously, an agreement was signed for the transfer of anonymised health data between the Agency for Health Evaluation and Quality of Catalonia (AQuAS), which is responsible for the PADRIS programme, and the investigators. The first database was provided by AQuAS in March 2019 and the final database, following validation, was received in February 2020.

2.2. Study Population

We included all inhabitants inscribed in the Catalonian public health system, which had an assigned population of 7,753,482 in 2013, and 7,628,166 in 2017. All inhabitants aged ≥ 15 years prescribed a SO by PC physicians for ≥ 3 months continuously in the previous

five years (2013–2017) were selected. The duration of the SO prescription for ≥ 3 months was based on the definition of chronic pain in the current guidelines as pain that persists or recurs for more than 3 months [3,21]. To ensure SO were not prescribed for oncological pain, all patients diagnosed with cancer (according to ICD-9 and ICD-10 encoding) in the previous 5 years, and patients receiving parenteral opioids (except transdermal opioids) were excluded.

2.3. Variables Included

Demographic data (age, sex, socioeconomic level, and health care region [in 2017]).

DDDs (defined daily dose) per 1000 inhabitants-days. The PADRIS database includes information on the number of DDD (<https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>, accessed on 10 January 2022) dispensed monthly per inhabitant of each SO, according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification coding. In the case of fentanyl and buprenorphine patches, the DDD provided corresponds to mcg/hour, and was thus multiplied by 72 h (standard duration of the patches). To calculate DDDs per 1000 inhabitant-days, the number of annual DDD for each ATC code was summed. This was divided by the total number of inhabitants inscribed in the Catalan Health System according to PADRIS, and by 365 days, and was multiplied by 1000.

Daily oral morphine milligram equivalent dose (MME): from the number of DDD dispensed monthly, the number of mg/day/inhabitant of each SO was calculated, assuming that each dispensation corresponds to one month of treatment as established in the electronic prescription system. Milligrams were transformed into MME by applying the conversion factor of the Oral Opioid Morphine Milligram Equivalent (MME) conversion factors table [22].

Cost associated with the SO prescription.

Active diagnoses during the study period of diseases potentially responsible for CNCP (musculoskeletal disease, herpes zoster, trigeminal neuralgia, fibromyalgia) and mental disorders.

2.4. Ethical Aspects

The procedures followed Spanish and Catalan laws. Researchers followed the ethical standards of the Declaration of Helsinki for biomedical studies and the activities described followed the Code of Good Practice in clinical research.

The data were anonymised, and the study protocol was presented and approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona on 26 September 2018 (Ref. HCB/2018/0749).

2.5. Statistical Analysis

Categorical variables were presented as absolute frequencies and percentages, and continuous variables as the mean and standard deviation (SD). The statistical analysis was made using R version 3.6.1 for Windows (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2021).

3. Results

We included 22,691 patients, of whom 17,509 (77.2%) were women. The patients included correspond to 0.29% of the total inscribed population in 2017.

3.1. Demographic Distribution

The distribution by age, health region and socio-economic level is shown in Table 1: 15,389 (67.7%) patients were aged >70 years and 10,585 (46.6%) >80 years.

Table 1. Baseline characteristics of the study population.

Variable	No. 22691
Sex	
Female	17,509 (77.2%)
Male	5182 (22.8%)
Age	
<30 years	29 (0.1%)
30–39 years	353 (1.6%)
40–49 years	1430 (6.3%)
50–59 years	2505 (11.0%)
60–69 years	2985 (13.2%)
70–79 years	4804 (21.2%)
80–89 years	7426 (32.7%)
>90 years	3159 (13.9%)
Geographic distribution	
Urban	14,452 (63.7%)
Semiurban	5557 (24.5%)
Rural	2679 (11.8%)
Socioeconomic level	
Exempt from taxation	1368 (6.0%)
<€18,000	18,388 (81.1%)
€18,001–€100,000	2908 (12.8%)
>€100,000	27 (0.1%)

The most common diagnoses were musculoskeletal diseases (in all patients), psychiatric disorders in 11,475 (50.6%), diseases causing neuropathic pain in 3866 (17%) and fibromyalgia in 915 (4%).

3.2. DDD

Analysis of the evolution of DDD per 1000 inhabitant-days of the SO dispensed (Figure 1) showed a predominance of the prescription of transdermal fentanyl, with an increase of 63.5% in the DDD per 1000 inhabitant-days between 2013 (0.453) and 2017 (0.741). The largest increase was for tapentadol, with an increase of 312% in the DDD per 1000 inhabitant-days (0.032 in 2013 to 0.132 in 2017). There was an increase in the prescription of virtually all SO analysed (except hydromorphone), with a total increase of 66.89% in total DDD per 1000 inhabitant-days between 2013 (0.737) and 2017 (1.230).

3.3. MME

The mean MME/day dispensed for all SO was 83.09 mg. There were 383,842 (59.86%) dispensations with a MME/day of >50 mg, and 198,477 (30.95%) with a MME/day of >90 mg. A total of 19,804 (87.4%) patients received a MME/day of >50 mg and 14,365 (63.4%) of >90 mg. Analysis of MME/day >50 mg by SO (Table 2) showed most (250,456, 65.25%) were for transdermal fentanyl, as were those for a MME/day >90 mg (139,081 transdermal fentanyl, 70%). The mean dose was 106 mg MME/day for fentanyl, 84 mg for buprenorphine and 70 mg for tapentadol.

3.4. Economic Impact

Transdermal fentanyl and transmucosal immediate release fentanyl (TIRF) were the main cost components. Expenditure on TIRF rose from €2,654,919 in 2013 to €4,097,149 in 2017, an increase of 54%, and that on transdermal fentanyl rose from €2,522,131 in 2013, to €4,033,144 in 2017, an increase of 59.9%. Expenditure on tapentadol increased by 303% (from €518,211 in 2013, to €2,093,121 in 2017). Total spending on SO increased by 60.88% in the study period. Analysis of the total amount spent on SO during the study period (€54,380,141.76), shows that transdermal fentanyl accounted for 31.87% (€17,334,211) of the total, TIRF for 31.76% (€17,274,684), oxycodone for 13.9% (€7,569,059) and tapentadol for 12.75% (€6,934,209) (Figure 2).

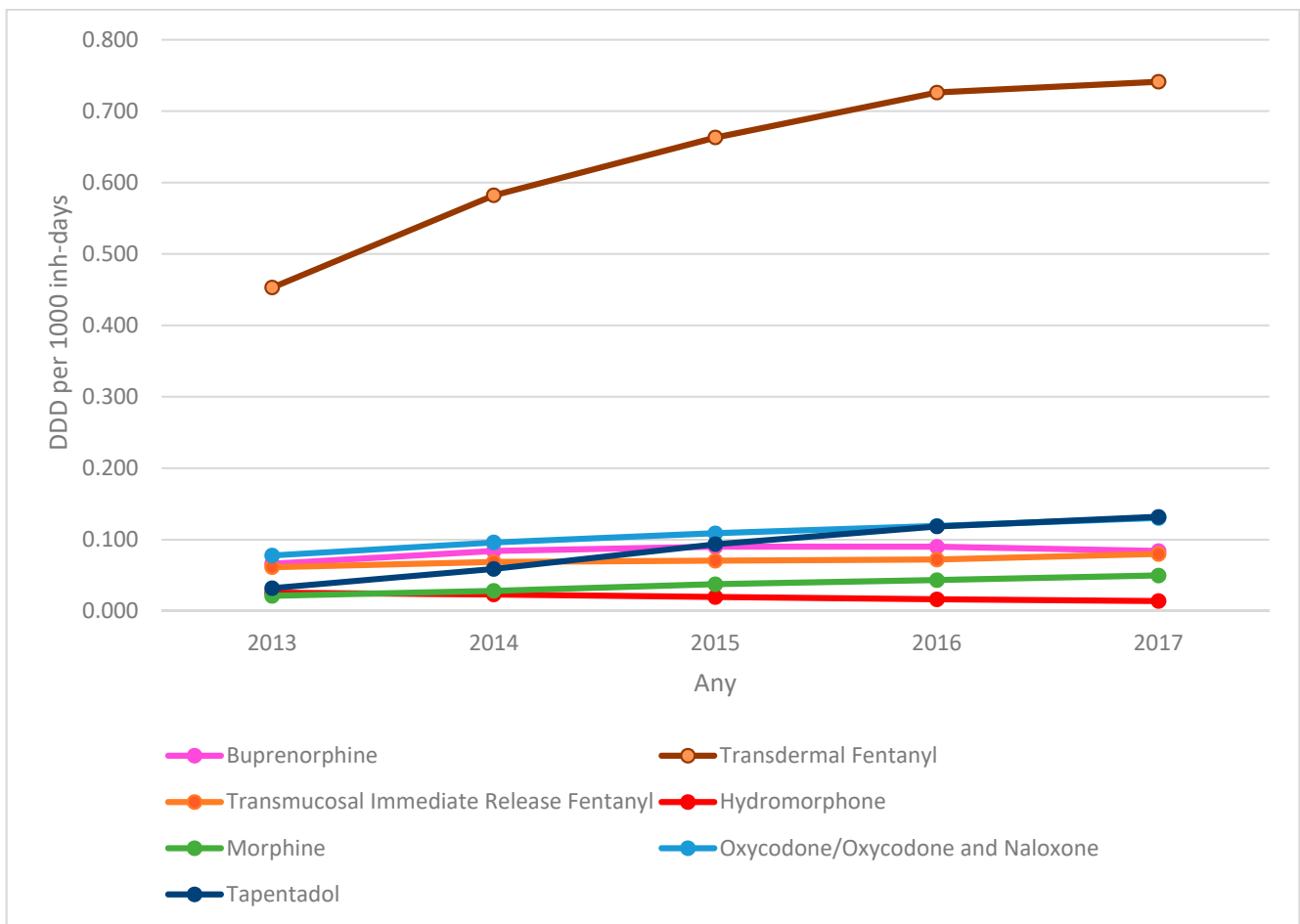


Figure 1. Evolution of strong opioids DDD per 1000 inhabitant-days by active substance. DDD: defined daily dose.

Table 2. Dispensations of >50 mg and >90 mg MME/day by drug.

Drug	MME/Day (mg)	Dispensations			
		>50 mg MME/Day (N-383842)		>90 mg MME/Day (N-198477)	
	Average \pm SD	N	%	N	%
Buprenorphine	84.03 \pm 51.15	31,173	8.12	17,660	8.9
Transdermal Fentanyl	106.90 \pm 94.41	250,456	65.25	139,081	70.07
Hydromorphone	61.99 \pm 63.31	5386	1.4	2186	1.1
Morphine	48.76 \pm 80.34	8740	2.28	4447	2.24
Oxycodone/Oxycodone and Nalox-one	51.02 \pm 53.30	47,043	12.26	17,417	8.78
Tapentadol	70.74 \pm 58.13	41,044	10.69	17,686	8.91

MME: morphine milligram equivalent.

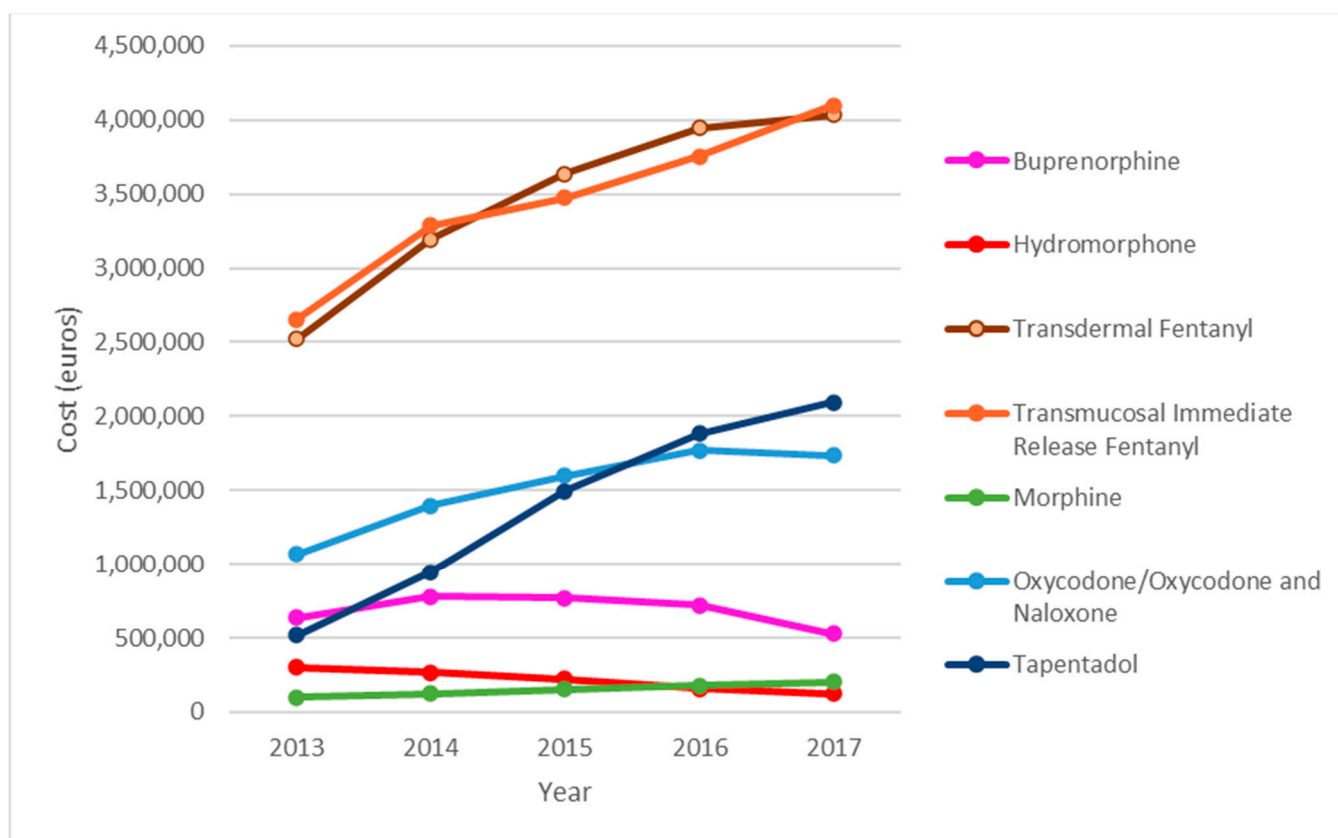


Figure 2. Evolution of the economic cost by type of strong opioids.

4. Discussion

This is the first study to analyse the prescription of SO for CNCP by PC physicians over a 5 year period through the PADRIS program using data mining and big data. The vast majority of the 22,691 patients were women from urban areas with a low socioeconomic status and advanced age, and with musculoskeletal diseases. There was a large increase in SO DDDs per 1000 inhabitant-days in the study period, with a predominance of transdermal fentanyl and a significant increase in tapentadol prescriptions. Spending on SO increased considerably during the study period, with transdermal fentanyl and TIRF accounting for most of the increase. Most patients received a MME/day of >50 mg, and more than half received a MME/day of >90 mg.

Of the 22,691 patients, 77.2% were women, in agreement with some studies [23], although others found no significant difference between the sexes (49–59% of men in the study by Khalid [24]). A female predominance may be explained by the results of population surveys on perceived health [1,2].

Nearly half the prescriptions were for people aged >80 years. This is consistent with the increase in pain at these ages according to the surveys cited above, and the tendency to increase the prescription of SO according to age is consistent with previous studies [7]. This increase is worrying when the risks of prescribing SO at these ages are considered. There is little or no evidence on the effects of SO in older people, as they are virtually unrepresented in clinical trials, and the likelihood of adverse effects increases (especially falls, sedation, overdose, and an increased risk of respiratory depression or cognitive impairment), in tandem with comorbidity and polypharmacy [8,25].

Most patients had an income of <€18,000 per year. This is consistent with increased pain in low-income populations [1,2] and with previous studies in which the relationship between SO consumption and low income is proven, such as that by Friedman [26]. Although the association between low incomes and pain is established in Catalonia [1], the

factors that predispose people with low (or very low) incomes to be treated with SO in the context of CNCP have not yet been well studied.

With respect to the geographical distribution, one third of requirements for SO occurred in semi-urban and rural areas. Studies such as that by Prunuske [23] found an increase in the prescription of SO associated with rurality. Taking into account the fact that the urban population accounts for about half the population of Catalonia, more studies are needed to determine how rurality influences the prescription of SO.

Half the patients had been diagnosed with psychiatric disorders, anxiety or depression, coinciding with previous studies, such as those by Reid [27] and Khalid [24]. Psychiatric disorders are commonly observed in patients with CNCP, which is often a cause. However, SO, especially at high doses [28] promote the onset of depressive disorders. This is a vicious circle that is difficult to break, but has important associated risks, such as the concomitant prescription of anxiolytics and SO.

Four percent of patients had a diagnosis of fibromyalgia, in which the use of SO is discouraged [11] and 17% had neuropathic pain, in which SO should be used as third-line treatments [5,10,13,29]. Although a table with indications for SO prescriptions in CNCP would have been useful, this would be difficult to draw up. Strong opioids are not recommended by almost all clinical practice guidelines for the treatment of CNCP [9–12]. The only case of CNCP for which treatment with SO is recommended is neuropathic pain, with a weak recommendation according to the GRADE Classification [29].

Analysis of DDDs per 1000 inhabitant-days and their evolution shows there was a greater increase in SO DDDs per 1000 inhabitant-days in our study population than that found by other studies [20], probably because our patients were older and more complex clinically. This is particularly worrying, as the use of SO in CNCP lacks evidence [10].

The predominance of fentanyl prescription over the other SO is not justified by guideline recommendations, which state that the superiority of fentanyl over the other SO has not been demonstrated [6,7] and shows a differing pattern to other European countries and the USA [18]. In fact, transdermal fentanyl is not recommended as a starting drug in opioid-naïve patients [30,31], which was very common in our setting [32]. The specific pharmaceuticals of transdermal fentanyl, which facilitates treatment adherence, could partly explain the predilection of physicians and patients for it [33–38]. Other factors, such as the commercial pressure exerted on physicians in the 2000s, and the progressive normalization of SO use for chronic pain treatment by physicians and the public recently, could also have influenced the exponential increase in the prescription of transdermal fentanyl.

The increase in tapentadol prescriptions is surprising. There are few clinical trials comparing the efficacy of tapentadol with other SO and most are of low quality, as are studies on the long-term safety and efficacy of tapentadol [5,7,39]. In fact, France (2017) and Canada (2018) decided to stop funding tapentadol for CNCP because of the lack of evidence. We still do not know the relevance of the increasing prescription of new opioids in clinical practice, as there are no studies published.

Analysis of the MME dispensed, despite its limitations [40] showed that most patients received doses of >50 mg MME/day, and more than half >90 mg. These doses are more typical of the treatment of cancer pain and palliative care [41,42]. Their use in elderly patients with serious comorbidities, is contra-indicated from the point of view of patient safety [8,25,43]. Scherrer [28] reported that initiating treatment at 50 mg MME/day increases the likelihood of adverse effects such as depression, and requires intensified follow-up, while there is a consensus that doses of 90 mg MME/day [5] should be avoided due to the risk of death by overdose. The mean dose of transdermal fentanyl dispensed is >90 mg MME/day.

The medicalization of CNCP, with the consequent increase in SO prescriptions, may be due to various reasons: difficult access to non-pharmacological pain treatment, which could be improved by introducing more physiotherapy and psychoeducation in primary care, the demand for immediate solutions to pain and the high expectations of drug effectiveness and their use to relieve emotional discomfort. There are several studies where the impact

of non-pharmacological treatment is proven in CNCP [44–47], therefore it should be a first line treatment.

The shortfall in the training of professionals involved in CNCP management, as shown in previous studies [48], may also play a role in the serious deviations observed in the prescription of SO in Catalonia.

Likewise, the increase in some SO, such as tapentadol and oxycodone, without scientific justification, is a response to the powerful advertising and marketing strategies which, as happened in the USA with oxycodone, show their influence and the associated risks [49].

Limitations of the Study

Analysis of associated diagnoses in patients prescribed SO is limited. It is not possible to determine the exact disease for which SO are prescribed (at the time of writing it was not mandatory to associate the prescription with a diagnosis). This limitation affects the data extraction as well, as we were not able to associate SO prescription with a CNCP diagnosis. We decided that the best solution to address this issue was to underestimate our findings, removing patients with a cancer diagnosis even if they had SO prescribed for CNCP, instead of overestimating them by adding cancer patients treated with SO for their neoplasm, and not for a CNCP condition.

5. Conclusions

Strong opioid use increased steadily during the study period, mostly in vulnerable patients, (elderly women with low incomes) at high or very high doses. The new SO are displacing other drugs.

Author Contributions: Conceptualization, A.P.-B., A.S.-A. and C.D.; methodology, A.P.-B., A.S.-A., C.D., B.K. and M.A.Á.-C.; software, B.K. and L.G.; formal analysis, B.K., L.G. and M.A.Á.-C.; investigation, A.P.-B., A.S.-A., C.D., B.K., L.G. and M.A.Á.-C.; resources, A.S.-A.; data curation, B.K., L.G. and A.P.-B.; writing—original draft preparation, A.P.-B.; writing—review and editing, A.P.-B., A.S.-A., C.D. and M.A.Á.-C.; supervision, A.S.-A. and C.D.; funding acquisition, A.P.-B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: A.P.-B. received funding from the Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria-SEMFYC as it was a grant for the completion of doctoral theses Isabel Fernandez 2019, grant number 6/2019.

Data Availability Statement: The data from the Padris program are not available for public.

Acknowledgments: We thank the Agency for Quality and Health Assessment of Catalonia (AQuAS) for their help in facilitating access to data through the Data Analysis Program for Health Research and Innovation (PADRIS).

Conflicts of Interest: C.D. reported consultancy for Menarini Industrie Farmaceutiche in 2018–2020; A.P.-B., L.G., A.S.-A., M.A.Á.-C., B.A. report nothing to declare.

References

1. Medina, A.; Mompert, A.; Pérez del Campo, A.; Schiaffino, A. *L'estat de Salut, Els Comportaments Relacionats Amb La Salut i l'ús de Serveis Sanitaris a Catalunya, 2020. Resum Executiu Dels Principals Resultats de l'ESCA Del 2020*. Direcció General de Planificació En Salut. Generalitat de Catalunya; Department de Salut: Barcelona, Spain, 2021.
2. Ministerio de Sanidad. Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017. Serie Informes Monográficos #1—Salud Mental. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Available online: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_MOD1_REL.pdf (accessed on 10 January 2022).
3. SEMG; SEMFYC; SEMERGEN. *La Atención Al Paciente Con Dolor Crónico No Oncológico (DCNO) En Atención Primaria (AP)*; Documento de Consenso: Madrid, Spain, 2017.
4. Morales-Espinoza, E.M.; Kostov, B.; Salami, D.C.; Perez, Z.H.; Rosalen, A.P.; Molina, J.O.; Paz, L.G.; Momblona, J.M.S.; Àreu, J.B.; Brito-Zerón, P.; et al. Complexity, Comorbidity, and Health Care Costs Associated with Chronic Widespread Pain in Primary Care. *Pain* **2016**, *157*, 818–826. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Batet, C.; Ferrándiz, M.; Limon, E.; Manresa, A.; Perelló Bratescu, A.; Samper Bernal, D. *Consens Català de Dolor Crònic No Oncològic. Camfic, Societat Catalana Del Dolor*; Camfic: Barcelona, Spain, 2017.
6. Osakidetza. *El Dificil Equilibrio Entre La Opiofobia y La Opiofilia*; INFAC: Bilbao, Spain, 2014; Volume 22, p. 5.

7. Huang, Y.-L.; Tsay, W.-I.; Her, S.-H.; Ho, C.-H.; Tsai, K.-T.; Hsu, C.-C.; Wang, J.-J.; Huang, C.-C. Chronic Pain and Use of Analgesics in the Elderly: A Nationwide Population-Based Study. *Arch. Med. Sci.* **2020**, *16*, 627–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Ministerio de Sanidad. *Prácticas Seguras Para El Uso de Opioides En Pacientes Con Dolor Crónico*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Ministerio de Sanidad: Madrid, Spain, 2015.
9. Busse, J.W.; Wang, L.; Kamaleldin, M.; Craigie, S.; Riva, J.J.; Montoya, L.; Mulla, S.M.; Lopes, L.C.; Vogel, N.; Chen, E.; et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain. *JAMA* **2018**, *320*, 2448–2460. [[CrossRef](#)]
10. Krebs, E.E.; Gravely, A.; Nugent, S.; Jensen, A.C.; DeRonne, B.; Goldsmith, E.S.; Kroenke, K.; Bair, M.J.; Noorbaloochi, S. Effect of Opioid vs. Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain. *JAMA* **2018**, *319*, 872. [[CrossRef](#)]
11. Häuser, W.; Morlion, B.; Vowles, K.E.; Bannister, K.; Buchser, E.; Casale, R.; Chenot, J.F.; Chumbley, G.; Drewes, A.M.; Dom, G.; et al. European* Clinical Practice Recommendations on Opioids for Chronic Noncancer Pain—Part 1: Role of Opioids in the Management of Chronic Noncancer Pain. *Eur. J. Pain* **2021**, *25*, 949–968. [[CrossRef](#)]
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN (SIGN publication no. 136). Revised edition published August 2019. Available online: https://www.sign.ac.uk/media/1108/sign136_2019.pdf (accessed on 10 January 2022).
13. Petzke, F.; Bock, F.; Hüppe, M.; Nothacker, M.; Norda, H.; Radbruch, L.; Schiltenswolf, M.; Schuler, M.; Tölle, T.; Viniol, A.; et al. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: Second Update of the German Guidelines. *Pain Rep.* **2020**, *5*, e840. [[CrossRef](#)]
14. Chou, R.; Turner, J.A.; Devine, E.B.; Hansen, R.N.; Sullivan, S.D.; Blazina, I.; Dana, T.; Bougatsos, C.; Deyo, R.A. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann. Intern. Med.* **2015**, *162*, 276–286. [[CrossRef](#)]
15. Gorfinkel, L.; Voon, P.; Wood, E.; Klimas, J. Diagnosing Opioid Addiction in People with Chronic Pain. *BMJ* **2018**, *362*, k3949. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Volkow, N.D.; McLellan, A.T. Opioid Abuse in Chronic Pain—Misconceptions and Mitigation Strategies. *N. Engl. J. Med.* **2016**, *374*, 1253–1263. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Mayor, S. Long Term Opioid Analgesic Use Is Linked to Increased Risk of Depression, Study Shows. *BMJ* **2016**, *352*, i134. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Van Amsterdam, J.; van den Brink, W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr. Drug Abuse Rev.* **2015**, *8*, 3–14. [[CrossRef](#)]
19. Wood, E.; Simel, D.L.; Klimas, J. Pain Management with Opioids in 2019–2020. *JAMA* **2019**, *322*, 1912–1913. [[CrossRef](#)]
20. AEMPS. *Utilización de Medicamentos Opioides En España Durante El Periodo 2010–2018*; Ministerio de Sanidad: Madrid, Spain, 2019.
21. Treede, R.-D.; Rief, W.; Barke, A.; Aziz, Q.; Bennett, M.I.; Benoliel, R.; Cohen, M.; Evers, S.; Finnerup, N.B.; First, M.B.; et al. Chronic Pain as a Symptom or a Disease. *Pain* **2019**, *160*, 19–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Centers for Disease Control and Prevention. Opioid Oral Morphine Milligram Equivalent (MME) Conversion Factors. Available online: https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/calculating_total_daily_dose-a.pdf (accessed on 18 November 2021).
23. Prunuske, J.P.; Hill, C.A.S.; Hager, K.D.; Lemieux, A.M.; Swanoski, M.T.; Anderson, G.W.; Lutfiyya, M.N. Opioid Prescribing Patterns for Non-Malignant Chronic Pain for Rural versus Non-Rural US Adults: A Population-Based Study Using 2010 NAMCS Data. *BMC Health Serv. Res.* **2014**, *14*, 563. [[CrossRef](#)]
24. Khalid, L.; Liebschutz, J.M.; Xuan, Z.; Dossabhoy, S.; Kim, Y.; Crooks, D.; Shanahan, C.; Lange, A.; Heymann, O.; Lasser, K.E. Adherence to Prescription Opioid Monitoring Guidelines among Residents and Attending Physicians in the Primary Care Setting. *Pain Med.* **2015**, *16*, 480–487. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Puustinen, J.; Nurminen, J.; Löppönen, M.; Vahlberg, T.; Isoaho, R.; Rähä, I.; Kivelä, S.-L. Use of CNS Medications and Cognitive Decline in the Aged: A Longitudinal Population-Based Study. *BMC Geriatr.* **2011**, *11*, 70. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Friedman, J.; Kim, D.; Schneberk, T.; Bourgeois, P.; Shin, M.; Celious, A.; Schriger, D.L. Assessment of Racial/Ethnic and Income Disparities in the Prescription of Opioids and Other Controlled Medications in California. *JAMA Intern. Med.* **2019**, *179*, 469–476. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Reid, M.C.; Engles-Horton, L.L.; Weber, M.B.; Kerns, R.D.; Rogers, E.L.; O'Connor, P.G. Use of Opioid Medications for Chronic Noncancer Pain Syndromes in Primary Care. *J. Gen. Intern. Med.* **2002**, *17*, 173–179. [[CrossRef](#)]
28. Scherrer, J.F.; Salas, J.; Lustman, P.J.; Burge, S.; Schneider, F.D. Residency Research Network of Texas (RRNeT) Investigators. Change in Opioid Dose and Change in Depression in a Longitudinal Primary Care Patient Cohort. *Pain* **2015**, *156*, 348–355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Finnerup, N.B.; Attal, N.; Haroutounian, S.; McNicol, E.; Baron, R.; Dworkin, R.H.; Gilron, I.; Haanpää, M.; Hansson, P.; Jensen, T.S.; et al. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol.* **2015**, *14*, 162–173. [[CrossRef](#)]
30. Gisev, N.; Pearson, S.-A.; Larance, B.; Larney, S.; Blanch, B.; Degenhardt, L. A Population-Based Study of Transdermal Fentanyl Initiation in Australian Clinical Practice. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2018**, *75*, 401–408. [[CrossRef](#)]
31. Madridejos, R.; Diego, L. Estan Canviant Les Pautes d'utilització Dels Analgèsics Opioides? *Butlletí Informació Terapèutica* **2015**, *26*, 6.

32. Perelló Bratescu, A.; Adriyanov, B.; Dürsteler, C.; Sisó-Almirall, A.; Álvarez Carrera, M.A.; Riera Nadal, N. Opioides Fuertes y Dolor Crónico No Oncológico En Cataluña. Análisis Del Patrón de Prescripción Por Parte de Los Médicos de Familia. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* **2020**, *67*, 68–75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Tassinari, D.; Sartori, S.; Tamburini, E.; Scarpi, E.; Tombesi, P.; Santelmo, C.; Maltoni, M. Transdermal Fentanyl as A Front-Line Approach to Moderate-Severe Pain: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J. Palliat. Care* **2009**, *25*, 172–180. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Kornick, C.A.; Santiago-Palma, J.; Moryl, N.; Payne, R.; Obbens, E.A.M.T. Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain. *Drug Saf.* **2003**, *26*, 951–973. [[CrossRef](#)]
35. Margetts, L.; Sawyer, R. Transdermal Drug Delivery: Principles and Opioid Therapy. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* **2007**, *7*, 171–176. [[CrossRef](#)]
36. Allan, L.; Hays, H.; Jensen, N.-H.; Le Polain de Waroux, B.; Bolt, M.; Donald, R.; Kalso, E. Randomised Crossover Trial of Transdermal Fentanyl and Sustained Release Oral Morphine for Treating Chronic Non-Cancer. *BMJ* **2001**, *322*, 1154. [[CrossRef](#)]
37. Van Seventer, R.; Smit, J.M.; Schipper, R.M.; Wicks, M.A.; Zuurmond, W.W.A. Comparison of TTS-Fentanyl with Sustained-Release Oral Morphine in the Treatment of Patients Not Using Opioids for Mild-to-Moderate Pain. *Curr. Med. Res. Opin.* **2003**, *19*, 457–469. [[CrossRef](#)]
38. Clark, A.J.; Ahmedzai, S.H.; Allan, L.G.; Camacho, F.; Horbay, G.L.A.; Richarz, U.; Simpson, K. Efficacy and Safety of Transdermal Fentanyl and Sustained-Release Oral Morphine in Patients with Cancer and Chronic Non-Cancer Pain. *Curr. Med. Res. Opin.* **2004**, *20*, 1419–1428. [[CrossRef](#)]
39. Freynhagen, R.; Elling, C.; Radic, T.; Sohns, M.; Liedgens, H.; James, D.; McCool, R.; Edwards, M. Safety of Tapentadol Compared with Other Opioids in Chronic Pain Treatment: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled and Withdrawal Trials. *Curr. Med. Res. Opin.* **2021**, *37*, 89–100. [[CrossRef](#)]
40. Dasgupta, N.; Wang, Y.; Bae, J.; Kinlaw, A.C.; Chidgey, B.A.; Cooper, T.; Delcher, C. Inches, Centimeters, and Yards: Overlooked Definition Choices Inhibit Interpretation of Morphine Equivalence. *Clin. J. Pain* **2021**, *37*, 565–574. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Zin, C.S.; Chen, L.-C.; Knaggs, R.D. Changes in Trends and Pattern of Strong Opioid Prescribing in Primary Care. *Eur. J. Pain* **2014**, *18*, 1343–1351. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Els, C.; Jackson, T.D.; Hagtvedt, R.; Kunyk, D.; Sonnenberg, B.; Lappi, V.G.; Straube, S. High-Dose Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: An Overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *10*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Dowell, D.; Haegerich, T.M.; Chou, R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *MMWR Recomm. Rep.* **2016**, *65*, 1–49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Aguirrezabal, I.; Pérez de San Román, M.S.; Cobos-Campos, R.; Orruño, E.; Goicoechea, A.; Martínez de la Eranueva, R.; Arroniz, M.; Uzquiza, E. Effectiveness of a Primary Care-Based Group Educational Intervention in the Management of Patients with Migraine: A Randomized Controlled Trial. *Prim. Health Care Res. Dev.* **2019**, *20*, 1–7. [[CrossRef](#)]
45. Galan-Martin, M.A.; Montero-Cuadrado, F.; Lluch-Girbes, E.; Coca-López, M.C.; Mayo-Iscar, A.; Cuesta-Vargas, A. Pain Neuroscience Education and Physical Therapeutic Exercise for Patients with Chronic Spinal Pain in Spanish Physiotherapy Primary Care: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1201. [[CrossRef](#)]
46. Serrat, M.; Almirall, M.; Musté, M.; Sanabria-Mazo, J.P.; Feliu-Soler, A.; Méndez-Ulrich, J.L.; Luciano, J.V.; Sanz, A. Effectiveness of a Multicomponent Treatment for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3348. [[CrossRef](#)]
47. Sharpe, L.; Jones, E.; Ashton-James, C.E.; Nicholas, M.K.; Refshauge, K. Necessary Components of Psychological Treatment in Pain Management Programs: A Delphi Study. *Eur. J. Pain* **2020**, *24*, 1160–1168. [[CrossRef](#)]
48. Briggs, E.V.; Battelli, D.; Gordon, D.; Kopf, A.; Ribeiro, S.; Puig, M.M.; Kress, H.G. Current Pain Education within Undergraduate Medical Studies across Europe: Advancing the Provision of Pain Education and Learning (APPEAL) Study. *BMJ Open* **2015**, *5*, e006984. [[CrossRef](#)]
49. Van Zee, A. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am. J. Public Health* **2009**, *99*, 221–227. [[CrossRef](#)]

3. Risk Prescriptions of Strong Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain by Primary Care Physicians in Catalonia: Opicat Padrís Project

Objectius:

- a. Quantificar i descriure les prescripcions concomitants de risc d'opioides forts.
- b. Descriure les pautes de prescripció i dosis de fentanil d'alliberament transmucós immediat i les indicacions per les que s'ha prescrit.

Resum:

La prescripció d'OF per DCNO està augmentant de manera progressiva. Aquest fet suposa un risc elevat d'aparició d'efectes adversos, un risc que augmenta amb la prescripció concomitant (PC) d'OF amb fàrmacs depressors del SNC i amb el consum d'OF per indicacions no autoritzades. Per tal d'examinar la PC de risc, vam dissenyar un estudi poblacional descriptiu, longitudinal, retrospectiu incloent pacients \geq de 15 anys als que se'ls van prescriure OF durant 3 mesos o més al 2013-2017 per DCNO a Atenció Primària a Catalunya. D'aquests pacients, vam seleccionar aquells que havien rebut una PC de risc amb OF (gabapentinoides, benzodiazepines i antidepressius) i aquells que havien rebut FATI (fentanil d'alliberació transmucosa immediata).

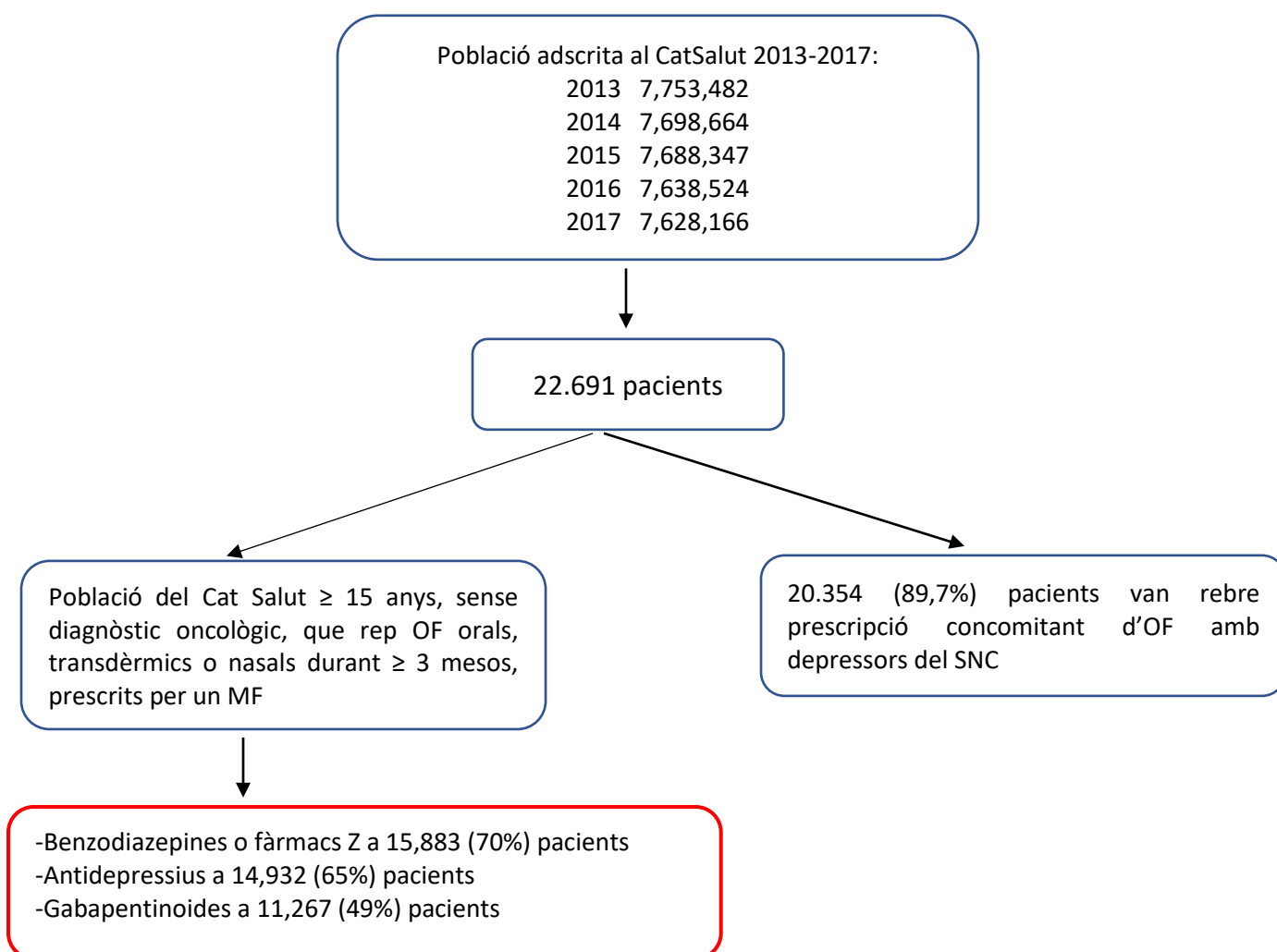
L'estudi va incloure 22.691 pacients. 20.534 pacients (89.7%) havien rebut PC de risc. Els homes i les persones amb més ingressos van rebre menys PC de risc. Les benzodiazepines i els fàrmacs Z van ser prescrits de manera concomitant amb OF a 15.883 (70%) pacients, els antidepressius a 14.932 (65%) i els gabapentinoides a 11.267 (49%) pacients. 483 pacients (21.32%) van rebre FATI (2.266 prescripcions totals) sense un OF de base.

En conclusió, el nostre estudi evidencia que un alt percentatge de pacients amb prescripció d'OF per DCNO rep PC amb coneguts riscos, així com FATI per indicacions no autoritzades.

Abstract en vídeo disponible a:

<https://youtu.be/oUEptBoiFK0>

Figura 6. Resum gràfic dels resultats de l'estudi de població amb prescripció concomitant de risc.





Article

Risk Prescriptions of Strong Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain by Primary Care Physicians in Catalonia: Opicat Padrís Project

Aina Perelló-Bratescu ^{1,2} , Christian Dürsteler ^{3,4}, Maria Asunción Álvarez-Carrera ⁵, Laura Granés ⁶, Belchin Kostov ^{2,7} and Antoni Sisó-Almirall ^{2,7,8,*}

¹ Larrard Primary Health Center, Parc Sanitari Pere Virgili, 08024 Barcelona, Spain; aperello@perevirgili.cat

² Primary Healthcare Transversal Research Group, IDIBAPS, 08036 Barcelona, Spain; badriyan@clinic.cat

³ Pain Medicine Section, Anaesthesiology Department, Hospital Clínic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; dursteler@clinic.cat

⁴ Surgery Department, Medicine Faculty, Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

⁵ Pharmacy Service, Parc Sanitari Pere Virgili, 08023 Barcelona, Spain; aalvarez@perevirgili.cat

⁶ Preventive Medicine and Epidemiology Department, Hospital Clínic Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; granes@clinic.cat

⁷ Primary Care Centre Les Corts, Consorci d'Atenció Primària de Salut Barcelona Esquerra (CAPSBE), 08028 Barcelona, Spain

⁸ Medicine Department, Medicine Faculty, Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain

* Correspondence: ASISO@clinic.cat



Citation: Perelló-Bratescu, A.; Dürsteler, C.; Álvarez-Carrera, M.A.; Granés, L.; Kostov, B.; Sisó-Almirall, A. Risk Prescriptions of Strong Opioids in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain by Primary Care Physicians in Catalonia: Opicat Padris Project. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 1652. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031652>

Academic Editor: Stefan Nilsson

Received: 23 December 2021

Accepted: 30 January 2022

Published: 31 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: The prescription of strong opioids (SO) for chronic non-cancer pain (CNCP) is steadily increasing. This entails a high risk of adverse effects, a risk that increases with the concomitant prescription of SO with central nervous system depressant drugs and with the use of SO for non-recommended indications. In order to examine this concomitant risk prescription, we designed a descriptive, longitudinal, retrospective population-based study. Patients aged ≥ 15 years with a continued SO prescription for ≥ 3 months during 2013–2017 for CNCP were included. Of these, patients who had received concomitant prescriptions of SO and risk drugs (gabapentinoids, benzodiazepines and antidepressants) and those who had received immediate-release fentanyl (IRF) were selected. The study included 22,691 patients; 20,354 (89.7%) patients received concomitant risk prescriptions. Men and subjects with a higher socioeconomic status received fewer concomitant risk prescriptions. Benzodiazepines or Z-drugs were prescribed concomitantly with SO in 15,883 (70%) patients, antidepressants in 14,932 (65%) and gabapentinoids in 11,267 (49%), while 483 (21.32%) patients received IRF (2266 prescriptions in total) without a baseline SO. In conclusion, our study shows that a high percentage of patients prescribed SO for CNCP received concomitant prescriptions with known risks, as well as IRF for unauthorized indications.

Keywords: analgesics; opioids; opioid-related disorders; inappropriate prescribing; chronic pain; physicians; primary care; drug combinations; big data; pharmacoepidemiology

1. Introduction

Chronic pain worsens the quality of life, mental health and the cardiovascular risk, and increases health spending [1]. It is one of the main reasons for consultation in primary care, and pain-relieving drugs are the most frequently consumed [2,3]. These include strong opioids (SO), whose consumption has increased in recent years in our setting [4,5], mostly in patients with chronic non-cancer pain (CNCP). This indication lacks evidence and has a high risk of adverse effects, leading guidelines to recommend limiting their use to very specific cases, after assessing the risk-benefit [6–9]. The risk increases with some factors such as age, comorbidity and concomitant prescription of some other drugs.

Among these drugs, the most common are benzodiazepines. Several guidelines advise against their association with SO due to the risk of respiratory depression [7,10], increased mortality and hospitalizations [11,12], and an increased risk of SO overdoses [13], especially in older people taking high doses of SO. Despite this evidence, a recent survey revealed that a high percentage of primary care physicians still prescribe SO in association with benzodiazepines [14].

Likewise, cases of serotonergic syndrome have been described when SO are associated with antidepressants and antipsychotics, especially tapentadol [15,16].

The concomitant prescription of gabapentinoids with SO has been associated with increased mortality [17], especially with moderate and high doses of gabapentin [18] and high doses of pregabalin [19], which double the risk of mortality from SO overdoses.

Transmucosal immediate-release fentanyl (IRF) formulations present a high risk of adverse effects such as abuse or addiction [10], with the only authorized indication in cancer patients suffering breakthrough pain and undergoing baseline SO treatment [20]. Despite this, IRF is still prescribed off-label in a high percentage of cases [10,14,21].

The reasons for this high worldwide SO prescription are multifactorial, and the socio-economic consequences are significant. In the US, opioid consumption has been described as an epidemic (183,000 deaths between 1999 and 2015) [22]. Organizations such as the CDC have warned of its risks and recommended reducing their prescription [23]. In the EU, even though the situation is not yet so alarming, there is significant evidence concerning both the health risks and the lack of evidence for the benefits of SO prescription in CNCP [5,10,24–26]. In the Spanish health system, the main reasons for this are a disproportionate expectation by the general population of drug effectiveness and the lack of access to non-pharmacological options of proven efficacy [27,28], as discussed later.

The aim of this study was to examine potentially dangerous concomitant prescription of SO with other drugs acting on the central nervous system by primary care physicians over a 5-year period, as well as off-label IRF prescriptions. Our study shows that a high percentage of patients prescribed SO for CNCP received concomitant prescriptions with known risks, as well as IRF for unauthorized indications.

2. Materials and Methods

2.1. Design

We carried out a longitudinal, retrospective, descriptive study using data obtained through the Data Analysis Program for Health Research and Innovation (PADRIS). The PADRIS mission is to make health data available to promote research, innovation and evaluation in health through access to the reuse and cross-over of health data generated by the public health system of Catalonia (SISCAT), in accordance with the legal and regulatory framework, ethical principles and transparency towards citizens of the program. It collects detailed individual-level information on demographics and socioeconomic characteristics, and exhaustive health-related and medical resource use information generated by interactions between users and the public healthcare system that provides universal public health coverage to all Catalan residents. It permits epidemiological analyzes, evaluations of healthcare interventions and programs, and public analysis and benchmarking of health indicators across healthcare areas, among other assessments. Specifically, for healthcare-related data, the database has, since 2012, progressively collected information from several sources, including the Minimum Basic Dataset for Healthcare Units registry (which includes hospitalizations, primary care visits, and skilled nursing facility visits), information on pharmacy prescription fillings, and billing records, including outpatient specialist visits and emergency department visits. The register includes an automated validation system, and regular external audits are carried out. The data obtained were anonymized, eliminating potentially identifiable records.

The data request was made in December 2018. Previously, an agreement was signed for the transfer of anonymized health data between AQUAS (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya), responsible for the PADRIS program, and IDIBAPS (Institut

d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer), which covers the research activity of several authors of this study. The first database was provided by AQUAS in March 2019 and the final database, after clarifying some issues regarding the data request, was received in February 2020.

2.2. Study Population

The PADRIS program was asked to select patients with following inclusion criteria: Cat Salut (Catalan Public Health Coverage) users aged ≥ 15 years (when Spanish patients move from being attended by pediatricians to primary care physicians), in whom a primary care physician had prescribed an SO for CNCP for ≥ 3 months continuously in the previous five years (2013–2017). The duration of the SO prescription for ≥ 3 months was based on the definition of chronic pain in the current guidelines as pain that persists or recurs for >3 months [2,29]. A list of oncological diagnoses was provided to exclude patients with cancer in the last 5 years. Patients receiving parenteral opioids (except transdermal opioids) were also excluded, as they are not usually used for CNCP.

2.3. Variables Included

- Concomitant risk prescription: defined as the concomitant prescription of SO with any of the active ingredients included in the following pharmacological groups (central nervous system depressant drugs and concomitant drugs with adverse effects proven): antidepressants [15,16], gabapentinoids [13,17–19], benzodiazepines and Z-drugs [7,10–12]. For extraction they were identified by their Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ACT) code.
- The prescription of any of these drugs during the 100 days after the date of prescription of the SO was considered a concomitant prescription (according to chronic pain definition as ≥ 3 months).
- Doses of pregabalin and gabapentin prescribed in patients with a concomitant prescription of SO (variable included due to dose-related mortality in gabapentinoids concomitancy [18,19]). The dose per unit (tablet, capsule) was obtained and the daily dose was calculated using the dosage interval recommended in the data sheet (gabapentin every 8 h, pregabalin every 12 h).
- Prescription of IRF without prescription of a baseline SO in the previous 100 days (unauthorized prescription [20]).

2.4. Ethical Aspects

The procedures followed Spanish and Catalan laws. Researchers followed the ethical standards of the Declaration of Helsinki for biomedical studies and the activities described followed the Code of Good Practice in clinical research.

The data were anonymized, and the study protocol was presented and approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona (Ref. HCB/2018/0749).

2.5. Statistical Analysis

Categorical variables are presented as absolute frequencies and percentages and continuous variables as the mean and standard deviation (SD). The Chi-square test was used to study the association between concomitant medication and sex, socioeconomic level, age and health region. All significance tests were two-tailed and values of $p < 0.05$ were considered significant. The statistical analysis was made using R version 3.6.1 for Windows.

3. Results

We included 22,691 patients (0.29% of the total insured population in 2017) who had received SO for ≥ 3 months for CNCP (without a cancer diagnosis) in 2013–2017 prescribed by primary care physicians in Catalonia (Spain): 15,389 (67.7%) patients were aged >70 years and 17,509 (77.2%) were female.

Concomitant risk prescriptions were received by 20,354 (89.7%) patients. Comparison of patients receiving risk prescriptions with those who did not (Table 1) shows that males and subjects with a higher socioeconomic status received fewer concomitant risk prescriptions than females and people with lower incomes ($p < 0.001$). Prescription of concomitant risk prescriptions decreased with older age.

Table 1. Patients with and without concomitant medication.

	No Concomitant Medication (<i>n</i> = 2337) (10.2%) <i>n</i> (%)	Concomitant Medication (<i>n</i> = 20,354) (89.7%) <i>n</i> (%)	<i>p</i> -Value
Sex			<0.001
Female	1594 (9.1)	15,915 (90.9)	
Male	743 (14.3)	4439 (85.7)	
Socioeconomic level (in Euros)			<0.001
Exempt	107 (7.8)	1261 (92.2)	
<18,000	1910 (10.4)	16,478 (89.6)	
18,001–100,000	316 (10.9)	2592 (89.1)	
>100,000	4 (14.8)	23 (85.2)	
Age (in years)			<0.001
<50	129 (7.1)	1683 (92.9)	
50–64	287 (7.3)	3661 (92.7)	
65–74	340 (9.1)	3388 (90.9)	
75–84	660 (10.4)	5697 (89.6)	
85–94	750 (12.7)	5143 (87.3)	
≥ 95	171 (17.9)	782 (82.1)	
Health region			0.317
Urban	1490 (10.3)	12,962 (89.7)	
Semi-urban	568 (10.2)	4989 (89.8)	
Rural	279 (10.4)	2400 (89.6)	

3.1. Association between Strong Opioids (SO) and Benzodiazepines

Benzodiazepines or Z-drugs were prescribed concomitantly with SO in 15,883 (70%) patients, of whom 9084 (57%) were aged >75 years, and 12,800 (80.6%) were female. Table 2 shows the types of benzodiazepine prescribed. The most frequently prescribed was lorazepam, in more than half the patients (Figure 1).

Table 2. Benzodiazepines and Z-drugs concomitantly prescribed with strong opioids.

Benzodiazepines	No. Patients	%
Lorazepam	8027	50.54
Diazepam	5931	37.34
Lormetazepam	4124	25.96
Alprazolam	3502	22.05
Zolpidem	1525	9.6
Clorazepate	782	4.92
Bromazepam	485	3.05
Ketazolam	231	1.45
Midazolam	227	1.43
Diazepam in combination with pyridoxine and/or sulpiride	172	1.08

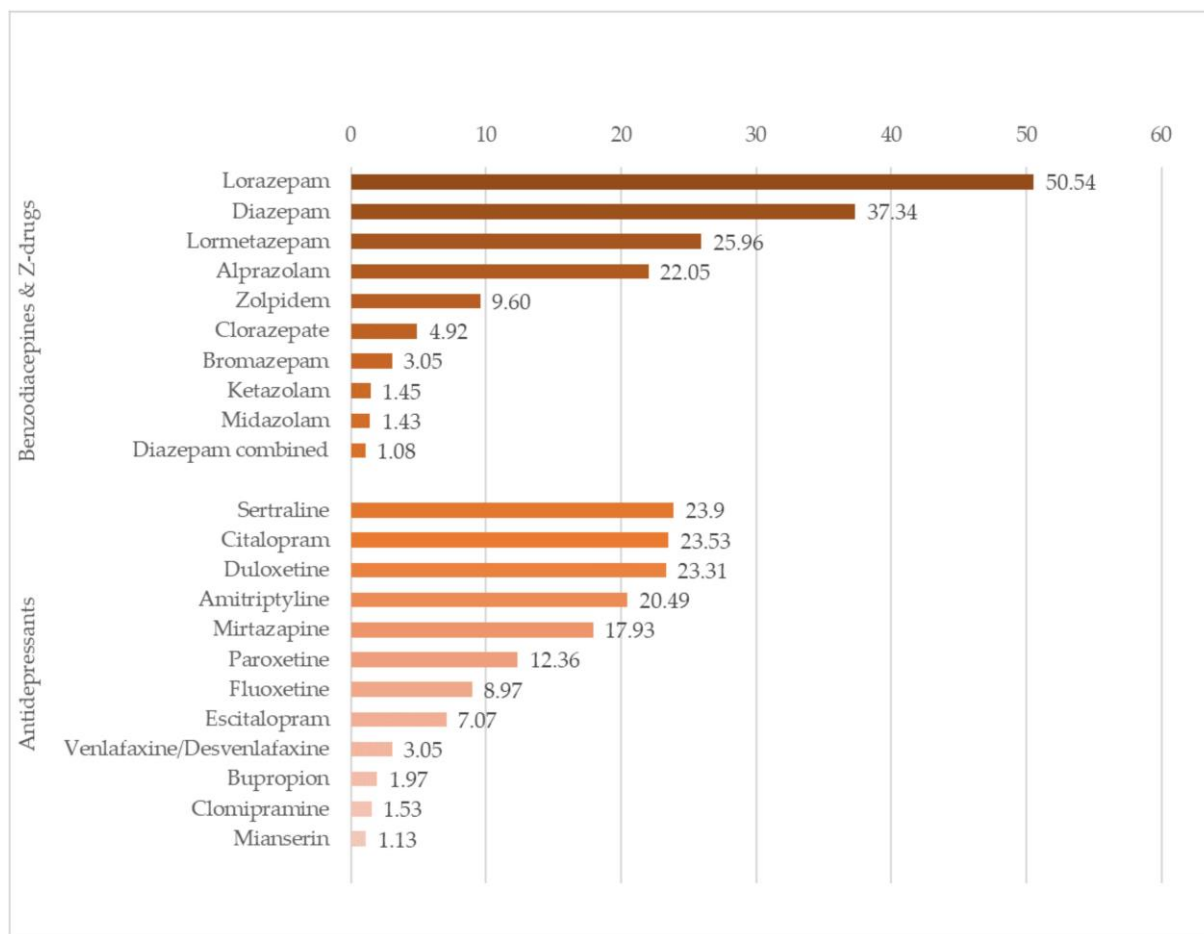


Figure 1. Types of benzodiazepines, Z-drugs and antidepressants concomitantly prescribed with strong opioids (SO). Percentage of each drug among the total patients receiving concomitant prescriptions, by pharmacological group.

3.2. Association between SO and Antidepressants

Concomitant prescriptions of antidepressants and SO were received by 14,932 (65%) patients, of whom 8287 (55.5%) were aged >75 years and 12,205 (81.7%) were female. Table 3 shows the type of antidepressants and the frequency of their prescription. The most common were selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in 11,388 (76.2%) prescriptions.

Table 3. Antidepressants concomitantly prescribed with SO.

Antidepressants	n Patients	%
Sertraline	3569	23.9
Citalopram	3514	23.53
Duloxetine	3480	23.31
Amitriptyline	3060	20.49
Mirtazapine	2678	17.93
Paroxetine	1845	12.36
Fluoxetine	1340	8.97
Escitalopram	1056	7.07
Venlafaxine/Desvenlafaxine	456	3.05
Bupropion	294	1.97
Clomipramine	228	1.53
Mianserin	169	1.13

3.3. Association between SO and Gabapentinoids

Concomitant prescriptions of SO and gabapentinoids were received by 11,267 (49%) patients (Table 4), of whom 47.81% were aged ≥ 75 years and 74% were female. The daily doses of gabapentin prescribed were moderate (900–1799 mg) in 72.46% of prescriptions and high (≥ 1800 mg) in 21.36%. For pregabalin, 26.36% of prescriptions were for doses of >300 mg daily.

Table 4. Gabapentinoids in concomitant prescription with SO.

Gabapentinoids	No. Patients	%
Gabapentin	5573	49.46
Pregabalin	7564	67.13

The distribution of the type of SO prescribed concomitantly is similar in all three combination modalities. Transdermal fentanyl was prescribed in 55–60% cases, followed by tapentadol, in 27–31% of cases, and oxycodone in 24–29% of cases.

IRF was received by 483 (21.32%) patients (2266 total) without a baseline SO; 4275 prescriptions (15% of total) of IRF (28,488) were without a baseline SO.

4. Discussion

This study is the first to examine risk prescriptions of SO for CNCP made by primary care physicians in Catalonia during a 5-year period, using big data analysis. The vast majority of patients received concomitant risk prescriptions, especially young women with low incomes. We found a high percentage of concomitant prescription of SO and benzodiazepines, antidepressants and gabapentinoids, of which a quarter were prescribed at high doses. Nearly a quarter of IRF prescriptions were indicated without a baseline SO.

Almost 90% of the population studied received concomitant risk prescriptions. A few reports have analyzed the concomitant prescription of SO with gabapentinoids and benzodiazepines. Vold et al. [30] described 50% of patients receiving SO who also received benzodiazepines and Z drugs, and 11% gabapentinoids. Musich et al. [31] found that 15–28% of patients had concomitant prescriptions of SO and central nervous system (CNS) depressants. Torrance et al. [17] found that, of patients receiving gabapentinoids, 60% had concomitant prescriptions for SO and/or benzodiazepines.

We found concomitant prescription was higher in females with lower incomes, and in younger patients. Some studies described a higher consumption of SO in persons with lower incomes, such as that by Friedman et al. [32], or the concomitant prescription of benzodiazepines and SO found by Sharma et al. [11]. Torrance et al. [17] found a higher concomitant prescription of gabapentinoids in women with lower incomes, as we did, but also in older people, which we did not. Sharma et al. described the same concomitant prescription profile as Torrance, in this case the association of benzodiazepines and SO. In any case, a progressive increase in concomitant prescriptions was observed with age, until a decrease was observed from 85 years onwards. Approximately half the patients receiving concomitant prescriptions were aged >75 years. This is especially worrying, since the risk of adverse effects of concomitant prescribing increases with age, as seen in the studies by Puustinen et al. [33] and Musich et al. [31], which found that the concomitant prescription of SO with medications that affect the CNS increased the risk of cognitive decline and falls/fractures.

We observed concomitant prescription of benzodiazepines and Z-drugs with SO in 70% of patients, a higher proportion than in other studies. Sharma et al. [11] found a rate of 24% of concomitant prescriptions while Zin et al. [34] found a rate of 12%, with the risk of adverse effects of concomitant prescription being related to the dose and duration of the SO intake, which was higher in older patients. The high concomitant prescription of benzodiazepines in our sample is troubling since, in several studies, such as those by Macleod et al. [13] and Yang et al. [12], there is evidence of an increased risk of death from

SO overdose in patients with a concomitant prescription of benzodiazepines. The same effect is analyzed by other studies, such as the recent study by Liu et al. [35]. The risk of death was not associated with a dose-dependent effect of Z-drugs. Nurminen et al. [36] described an increased risk of fracture in men aged >65 years with a concomitant prescription of benzodiazepines and SO.

Sixty-five percent of our sample received a concomitant prescription of antidepressants and SO. Among the most common antidepressants were SSRIs, as well as duloxetine and amitriptyline, which are also used for neuropathic pain, and mirtazapine, used more frequently to treat insomnia. It is logical to think that patients with CNCP could also have depression and insomnia, justifying these associations. Khan et al. [37] found an association between antidepressant use and a higher risk of SO consumption, and at higher doses. On the other hand, the combination of SO with antidepressants increases the risk of serotonergic syndrome, described with the use of fentanyl [38] or in several alerts with tapentadol [4,15].

Nearly half the patients in our study were prescribed concomitantly with gabapentinoids, mostly pregabalin (more than a quarter at high doses). The use of these drugs in concomitant risk prescriptions has become widespread in recent years as Yu warned [39], with an increase in deaths related to SO in patients with concomitant prescription of gabapentinoids, as demonstrated by Torrance et al. [17]. Gomes et al. [18] showed an increase in deaths related to SO of 60% with moderate (900–1799 mg daily) and high (≥ 1800 mg daily) gabapentin doses combined with SO (virtually all patients in our study received gabapentin doses of >900 mg/day). Another study by the same author [19] found a 68% increase in deaths related to SO in patients who received pregabalin concomitantly, especially at high doses (>300 mg daily). A study by Nielsen et al. [40] related the use of pregabalin with the consumption of high doses of SO.

Nearly a quarter of patients receiving IRF for CNCP in our study did not have a baseline SO treatment. IRF has a high economic impact, but above all a high risk of adverse effects such as abuse and addiction [10]. In addition, it is only authorized in cancer patients with breakthrough pain receiving a baseline treatment with SO [10,41]. All patients in our cohort received off-label IRF, as they are not cancer patients. This problem in our setting was described by González-Bermejo et al. [21], who found a prevalence of 25% in patients with IRF for CNCP.

The limitations of the study include the fact that it was based on the date of prescription of concomitant drugs, and we assumed that SO were prescribed for a minimum of 3 months as selected chronic treatments. In some isolated cases, the SO could be interrupted before 3 months and not coincide with the risk drug, although the joint prescription was made by primary care physicians, who usually prescribe this type of drugs for a minimum of 3 months.

In summary, the causes of these high percentages of risk prescriptions are multifactorial. The inadequate training that physicians receive in pain in our setting, as shown by several studies [14,42] and the limitation in access to non-pharmacological treatments with proven efficacy such as physiotherapy or psychology [27,28] may have decisively influenced the results of this study.

One proposal to decrease risk prescriptions in the short-term would be to add alerts to computerized medical records when prescribing SO with another central nervous system depressant or IRF without a baseline SO or in patients suffering non-cancer pain. Recently, the Spanish health ministry has included mandatory validation for IRF prescriptions, which will help reduce risk prescriptions.

In any case, physicians should identify patients with concomitant risk prescriptions and closely monitor possible adverse effects, ideally in conjunction with their reference pain unit.

5. Conclusions

A high percentage of patients prescribed SO for CNCP received concomitant prescriptions with known risks (benzodiazepines, antidepressants and gabapentinoids), as well as IRF for unauthorized indications. Men and subjects with a higher socioeconomic status received fewer concomitant risk prescriptions.

Author Contributions: Conceptualization, A.P.-B., C.D. and A.S.-A.; Data curation, A.P.-B., L.G. and B.K.; Formal analysis, M.A.Á.-C., L.G. and B.K.; Funding acquisition, A.P.-B.; Investigation, A.P.-B., C.D., M.A.Á.-C., L.G., B.K. and A.S.-A.; Methodology, A.P.-B., C.D., M.A.Á.-C., B.K. and A.S.-A.; Resources, A.S.-A.; Software, L.G. and B.K.; Supervision, C.D. and A.S.-A.; Writing—original draft, A.P.-B.; Writing—review and editing, A.P.-B., C.D., M.A.Á.-C., L.G., B.K. and A.S.-A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: APB received funding from the Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria-SEMFYC- in the form of a grant for the completion of doctoral theses, Isabel Fernandez 2019. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Clinic of Barcelona (Ref. HCB/2018/0749).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to retrospective de-identified data.

Data Availability Statement: The data from the PADRIS program are not available to public.

Acknowledgments: We thank the Agency for Quality and Health Assessment of Catalonia (AQuAS) for their help in facilitating access to data through the Data Analysis Program for Health Research and Innovation (PADRIS).

Conflicts of Interest: C.D. reported consultancy for Menarini Industrie Farmaceutiche in 2018–2020, A.P.-B., L.G., A.S.-A., M.A.Á.-C., and B.A. reported no conflict of interest.

References

- Morales-Espinoza, E.M.; Kostov, B.; Salami, D.C.; Perez, Z.H.; Rosalen, A.P.; Molina, J.O.; Paz, L.G.; Momblona, J.M.S.; Àreu, J.B.; Brito-Zerón, P.; et al. Complexity, Comorbidity, and Health Care Costs Associated with Chronic Widespread Pain in Primary Care. *Pain* **2016**, *157*, 818–826. [CrossRef] [PubMed]
- SEMG; SEMFYC; SEMERGEN. *La Atención al Paciente con Dolor Crónico no Oncológico (DCNO) en Atención Primaria (AP). Documento de Consenso*; Semg, Semfyc, Semergen: Madrid, Spain, 2017.
- Santo, L.; Okeyode, T. *National Ambulatory Medical Care Survey: 2018 National Summary Tables*; National Center for Health Statistics: Hyattsville, MD, USA, 2018.
- AEMPS. *Utilización de Medicamentos Opioides en España Durante el Periodo 2010–2018*; Ministerio de Sanidad: Madrid, Spain, 2019.
- Perelló-Bratescu, A.; Dürsteler, C.; Álvarez-Carrera, M.A.; Granés, L.; Kostov, B.; Sisó-Almirall, A. Trends in the Prescription of Strong Opioids for Chronic Non-Cancer Pain in Primary Care in Catalonia: Opicat-Padris-Project. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 237. [CrossRef]
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Chronic Pain. Edinburgh: SIGN (SIGN Publication No. 136). Revised Edition Published August 2019. Available online: https://www.sign.ac.uk/media/1108/sign136_2019.pdf (accessed on 22 December 2021).
- Ministerio de Sanidad. *Prácticas Seguras Para el uso de Opioides en Pacientes con Dolor Crónico*; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Madrid, Spain, 2015.
- Petzke, F.; Bock, F.; Hüppe, M.; Nothacker, M.; Norda, H.; Radbruch, L.; Schiltenswolf, M.; Schuler, M.; Tölle, T.; Viniol, A.; et al. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: Second Update of the German Guidelines. *PAIN Rep.* **2020**, *5*, e840. [CrossRef] [PubMed]
- Häuser, W.; Morlion, B.; Vowles, K.E.; Bannister, K.; Buchser, E.; Casale, R.; Chenot, J.F.; Chumbley, G.; Drewes, A.M.; Dom, G.; et al. European* Clinical Practice Recommendations on Opioids for Chronic Noncancer Pain—Part 1: Role of Opioids in the Management of Chronic Noncancer Pain. *Eur. J. Pain* **2021**, *25*, 949–968. [CrossRef] [PubMed]
- Arbonés, E.; Montes, A. *Riscos Associats a L'abús D'opioïdes. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya*; Generalitat de Catalunya, Departament de Salut: Catalonia, Spain, 2016; Volume 4.
- Sharma, V.; Weir, D.; Samanani, S.; Simpson, S.H.; Gilani, F.; Jess, E.; Eurich, D.T. Characterisation of Concurrent Use of Prescription Opioids and Benzodiazepine/Z-Drugs in Alberta, Canada: A Population-Based Study. *BMJ Open.* **2019**, *9*, e030858. [CrossRef] [PubMed]

12. Yang, B.R.; Oh, I.-S.; Li, J.; Jeon, H.-L.; Shin, J.-Y. Association between Opioid Analgesic plus Benzodiazepine Use and Death: A Case-Crossover Study. *J. Psychosom. Res.* **2020**, *135*, 110153. [CrossRef]
13. Macleod, J.; Steer, C.; Tilling, K.; Cornish, R.; Marsden, J.; Millar, T.; Strang, J.; Hickman, M. Prescription of Benzodiazepines, z-Drugs, and Gabapentinoids and Mortality Risk in People Receiving Opioid Agonist Treatment: Observational Study Based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics Death Records. *PLoS Med.* **2019**, *16*, e1002965. [CrossRef]
14. Perelló Bratescu, A.; Adriyanov, B.; Dürsteler, C.; Sisó-Almirall, A.; Álvarez Carrera, M.A.; Riera Nadal, N. Opioides Fuertes y Dolor Crónico No Oncológico en Cataluña. Análisis del Patrón de Prescripción por Parte de los Médicos de Familia. *Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.* **2020**, *67*, 68–75. [CrossRef]
15. Tapentadol (Palexia): Risk of Seizures and Reports of Serotonin Syndrome When Co-Administered with other Medicines. Available online: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tapentadol-palexia-risk-of-seizures-and-reports-of-serotonin-syndrome-when-co-administered-with-other-medicines> (accessed on 22 December 2021).
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Boletín Mensual de la AEMPS Sobre Medicamentos de uso Humano*; Ministerio de Sanidad: Madrid, Spain, 2018.
17. Torrance, N.; Veluchamy, A.; Zhou, Y.; Fletcher, E.H.; Moir, E.; Hebert, H.L.; Donnan, P.T.; Watson, J.; Colvin, L.A.; Smith, B.H. Trends in Gabapentinoid Prescribing, Co-Prescribing of Opioids and Benzodiazepines, and Associated Deaths in Scotland. *Br. J. Anaesth.* **2020**, *125*, 159–167. [CrossRef]
18. Gomes, T.; Juurlink, D.N.; Antoniou, T.; Mamdani, M.M.; Paterson, J.M.; van den Brink, W. Gabapentin, Opioids, and the Risk of Opioid-Related Death: A Population-Based Nested Case–Control Study. *PLoS Med.* **2017**, *14*, e1002396. [CrossRef]
19. Gomes, T.; Greaves, S.; van den Brink, W.; Antoniou, T.; Mamdani, M.M.; Paterson, J.M.; Martins, D.; Juurlink, D.N. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case–Control Study. *Ann. Intern. Med.* **2018**, *169*, 732–734. [CrossRef] [PubMed]
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. *Fentanilo de Liberación Inmediata: Importancia de Respetar las Condiciones de uso Autorizadas*; Ministerio de Sanidad: Madrid, Spain, 2018.
21. González-Bermejo, D.; Rayón-Iglesias, P.; Rodríguez-Pascual, A.; Álvarez-Gutiérrez, A.; Fernández-Dueñas, A.; Montero-Corominas, D.; Huerta-Álvarez, C. Drug Utilization Study on Immediate Release Fentanyl in Spain. Prevalence, Incidence, and Indication. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2020**, *30*, 371–378. [CrossRef] [PubMed]
22. Dépendance Aux Médicaments Opioides Aux États-Unis: Une Énorme Épidémie Mortelle Par Surdose. *L Rev. Prescrire* **2017**, *37*, 622–629.
23. Dowell, D.; Haegerich, T.M.; Chou, R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016. *MMWR Recomm. Rep.* **2016**, *65*, 1–49. [CrossRef]
24. Cochrane. *Traditional Opioids for Chronic Non-Cancer Pain: Untidy, Unsatisfactory, and Probably Unsuitable*; Cochrane UK: London, UK, 2022.
25. Pando, T.; Molina, A.; Carbonell, P.D.J. *Informe d'utilització de Medicaments Opioides a Catalunya: Anàlisi del Període 2012–2016*; Servei Català de La Salut: Barcelona, Spain, 2017.
26. Bruguera, E.; Carreras, A.; Manresa, A.; Miravet, S.; Perelló, A.R.M. Documento de Posición del Consejo de Colegios de Médicos de Catalunya (CCMC). In *El Dolor y los Fármacos Opioides Mayores: Previendo Problemas Potenciales*; Colegios de Médicos de Catalunya (CCMC): Barcelona, Spain, 2018.
27. Galan-Martin, M.A.; Montero-Cuadrado, F.; Lluch-Girbes, E.; Coca-López, M.C.; Mayo-Ischar, A.; Cuesta-Vargas, A. Pain Neuroscience Education and Physical Therapeutic Exercise for Patients with Chronic Spinal Pain in Spanish Physiotherapy Primary Care: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1201. [CrossRef]
28. Serrat, M.; Almirall, M.; Musté, M.; Sanabria-Mazo, J.P.; Feliu-Soler, A.; Méndez-Ulrich, J.L.; Luciano, J.V.; Sanz, A. Effectiveness of a Multicomponent Treatment for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 3348. [CrossRef]
29. Treede, R.-D.; Rief, W.; Barke, A.; Aziz, Q.; Bennett, M.I.; Benoliel, R.; Cohen, M.; Evers, S.; Finnerup, N.B.; First, M.B.; et al. Chronic Pain as a Symptom or a Disease. *Pain* **2019**, *160*, 19–27. [CrossRef]
30. Vold, J.H.; Skurtveit, S.; Aas, C.; Chalabianloo, F.; Kloster, P.S.; Johansson, K.A.; Fadnes, L.T. Dispensations of Benzodiazepines, z-Hypnotics, and Gabapentinoids to Patients Receiving Opioid Agonist Therapy; a Prospective Cohort Study in Norway from 2013 to 2017. *BMC Health Serv. Res.* **2020**, *20*, 352. [CrossRef]
31. Musich, S.; Wang, S.S.; Slindee, L.B.; Ruiz, J.; Yeh, C.S. Concurrent Use of Opioids with Other Central Nervous System-Active Medications Among Older Adults. *Popul. Health Manag.* **2020**, *23*, 286–296. [CrossRef]
32. Friedman, J.; Kim, D.; Schneberk, T.; Bourgois, P.; Shin, M.; Celious, A.; Schriger, D.L. Assessment of Racial/Ethnic and Income Disparities in the Prescription of Opioids and Other Controlled Medications in California. *JAMA Intern. Med.* **2019**, *179*, 469–476. [CrossRef]
33. Puustinen, J.; Nurminen, J.; Löppönen, M.; Vahlberg, T.; Isoaho, R.; Räihä, I.; Kivelä, S.-L. Use of CNS Medications and Cognitive Decline in the Aged: A Longitudinal Population-Based Study. *BMC Geriatr.* **2011**, *11*, 70. [CrossRef] [PubMed]
34. Zin, C.S.; Ismail, F. Co-Prescription of Opioids with Benzodiazepine and Other Co-Medications among Opioid Users: Differential in Opioid Doses. *J. Pain Res.* **2017**, *10*, 249–257. [CrossRef] [PubMed]

35. Liu, E.Y.; Tamblyn, R.; Fillion, K.B.; Buckeridge, D.L. Concurrent Prescriptions for Opioids and Benzodiazepines and Risk of Opioid Overdose: Protocol for a Retrospective Cohort Study Using Linked Administrative Data. *BMJ Open* **2021**, *11*, e042299. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Nurminen, J.; Puustinen, J.; Piirtola, M.; Vahlberg, T.; Lyles, A.; Kivela, S.-L. Opioids, Antiepileptic and Anticholinergic Drugs and the Risk of Fractures in Patients 65 Years of Age and Older: A Prospective Population-Based Study. *Age Ageing* **2013**, *42*, 318–324. [[CrossRef](#)]
37. Khan, S.R.; Heller, D.A.; Latty, L.L.; Cadieux, R.J.; LaSure, M.; Brown, T.V. Association between Psychotropic Drug Use and Prescription Opioid Use among Older Adults. *Geriatr. Nurs.* **2020**, *41*, 776–781. [[CrossRef](#)]
38. SEMFyC; FAECAP; SECPAL. *Guía de Consenso Para el Buen uso de Analgésicos Opioides*; Socidrogalcohol: Madrid, Spain, 2017.
39. Yu, D.; Appleyard, T.; Cottrell, E.; Peat, G. Co-Prescription of Gabapentinoids and Opioids among Adults with and without Osteoarthritis in the United Kingdom between 1995 and 2017. *Rheumatology* **2021**, *60*, 1942–1950. [[CrossRef](#)]
40. Nielsen, S.; Gisev, N.; Leung, J.; Clare, P.; Bruno, R.; Lintzeris, N.; Larance, B.; Blyth, F.; Hall, W.; Cohen, M.; et al. Clinical Correlates and Outcomes Associated with Pregabalin Use among People Prescribed Opioids for Chronic Non-cancer Pain: A Five-year Prospective Cohort Study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2021**, *87*, 3092–3104. [[CrossRef](#)]
41. Batet, C.; Ferrándiz, M.; Limon, E.; Manresa, A.; Perelló Bratescu, A.; Samper Bernal, D. *Consens Català de Dolor Crònic No Oncològic*. Camfic, Societat Catalana del Dolor; Camfic, Societat Catalana de Dolor: Barcelona, Spain, 2017.
42. Briggs, E.V.; Battelli, D.; Gordon, D.; Kopf, A.; Ribeiro, S.; Puig, M.M.; Kress, H.G. Current Pain Education within Undergraduate Medical Studies across Europe: Advancing the Provision of Pain Education and Learning (APPEAL) Study. *BMJ Open* **2015**, *5*, e006984. [[CrossRef](#)]

Discussió

En la primera part del present estudi s'exploren per primer cop al nostre entorn els patrons de prescripció amb OF en DCNO mitjançant una enquesta informatitzada. Els MF segueixen les guies clíniques en alguns aspectes com la disminució de benzodiazepines, l'ús de la EVA (Escala Visual Analògica) o la titulació de dosis, però no en altres com consultar a la UD a l'utilitzar dosis elevades d'OF, prescriure laxants o evitar el seu ús a pacients amb fibromiàlgia. Els MF refereixen tenir un nombre elevat de pacients tractats amb FATI per indicacions no autoritzades i sense un tractament OF de base. Els MF reclamen més formació, perceben resistència per la prescripció d'OF per part de pacients i professionals i creuen necessari millorar la relació amb les UD.

Basant-nos en els resultats de l'enquesta, i per primer cop al nostre entorn, es dissenya amb la col·laboració de l'AQuAS, mitjançant el programa PADRIS, un estudi de base poblacional descriptiu retrospectiu longitudinal amb obtenció de dades anonimitzades de prescripció per part dels MF d'OF per DCNO dels usuaris de Catalunya majors de 15 anys durant 5 anys (2013-2017). En una segona fase, es seleccionen els pacients de la base de dades que han rebut PC de risc de fàrmacs depressors del sistema nerviós central amb OF (gabapentinoides, benzodiazepines i antidepressius) i els que han rebut FATI.

La gran majoria dels 22.691 pacients eren dones d'àrees urbanes amb un nivell socioeconòmic baix i edat avançada, i amb malalties musculoesquelètiques. Durant el període estudiat s'observa un increment significatiu de la DDD d'OF per 1000 habitants/dia, amb predominància del fentanil transdèrmic i amb el major increment de prescripcions en el cas del tapentadol. La despesa en OF va augmentar de manera considerable durant el període estudiat, amb el fentanil transdèrmic i el FATI com a part predominant d'aquesta. La majoria de pacients van rebre una DEM/dia > de 50 mg, i més de la meitat van rebre una DEM/dia > de 90 mg.

La gran majoria de pacients van rebre PC de risc, especialment dones joves amb ingressos baixos. Trobem un alt percentatge de PC d'OF amb benzodiazepines, antidepressius i gabapentinoides, amb una quarta part dels últims a dosis altes. Quasi una quarta part de les prescripcions de FATI van ser sense un OF de base.

Analitzant els resultats de l'enquesta, observem que la percepció dels enquestats respecte el percentatge de pacients atesos a consulta per DCNO és inferior al d'altres estudis, que el quantifiquen en més del 50% de les consultes (3). L'OF més prescrit a consulta segons les respostes és el fentanil, confirmant les dades dels informes d'utilització de medicaments (7). Crida l'atenció l'elevat percentatge de professionals que refereix utilitzar morfina i oxicodona, dada discordant respecte els informes de farmàcia (7,54), que mostren percentatges de prescripció molt menors (9% per oxicodona i menys del 5% per morfina a Catalunya, i percentatges similars a nivell de tot el país) (taula 1).

El 39% dels enquestats no consulten a la UD a l'utilitzar dosis elevades de fentanil transdèrmic. Aquest és un fet preocupant, ja que les guies (3,6,8,13,55) recomanen no sobrepassar les 100 DEM [50 µg de fentanil] o, si són necessàries dosis més elevades, consultar amb la UD de referència. Cal tenir en compte que no tots els MF tenen accés directe a UD.

Respecte l'ús del FATI, 268 (48,6%) dels enquestats el prescriuen en algun pacient. Aquest elevat percentatge ratifica la importància de que els MF siguin conscients de les seves indicacions i riscos (38,56,57), especialment quan 44 (17,4%) dels enquestats el prescriuen per DCNO sempre o la majoria de les vegades i 38 (14.1%) refereixen no prescriure'l amb un OF de base (indicacions no autoritzades per risc d'addicció) (56).

480 (87%) MF prescriuen els OF per dolor musculoesquelètic i 237 (43%) per dolor neuropàtic. Tot i la poca evidència de l'efectivitat dels OF a DCNO, en algunes indicacions com la fibromiàlgia (en la que 100 [18%] MF prescriuen OF), el dolor visceral o cefalees (inclosos en els 133 [24%] d'"altres dolors"), les guies contraindiquen clarament el seu ús (13,15). En el cas del dolor neuropàtic, els OF podrien utilitzar-se com a tercera línia de tractament (5,10,40,58) (figura 7).

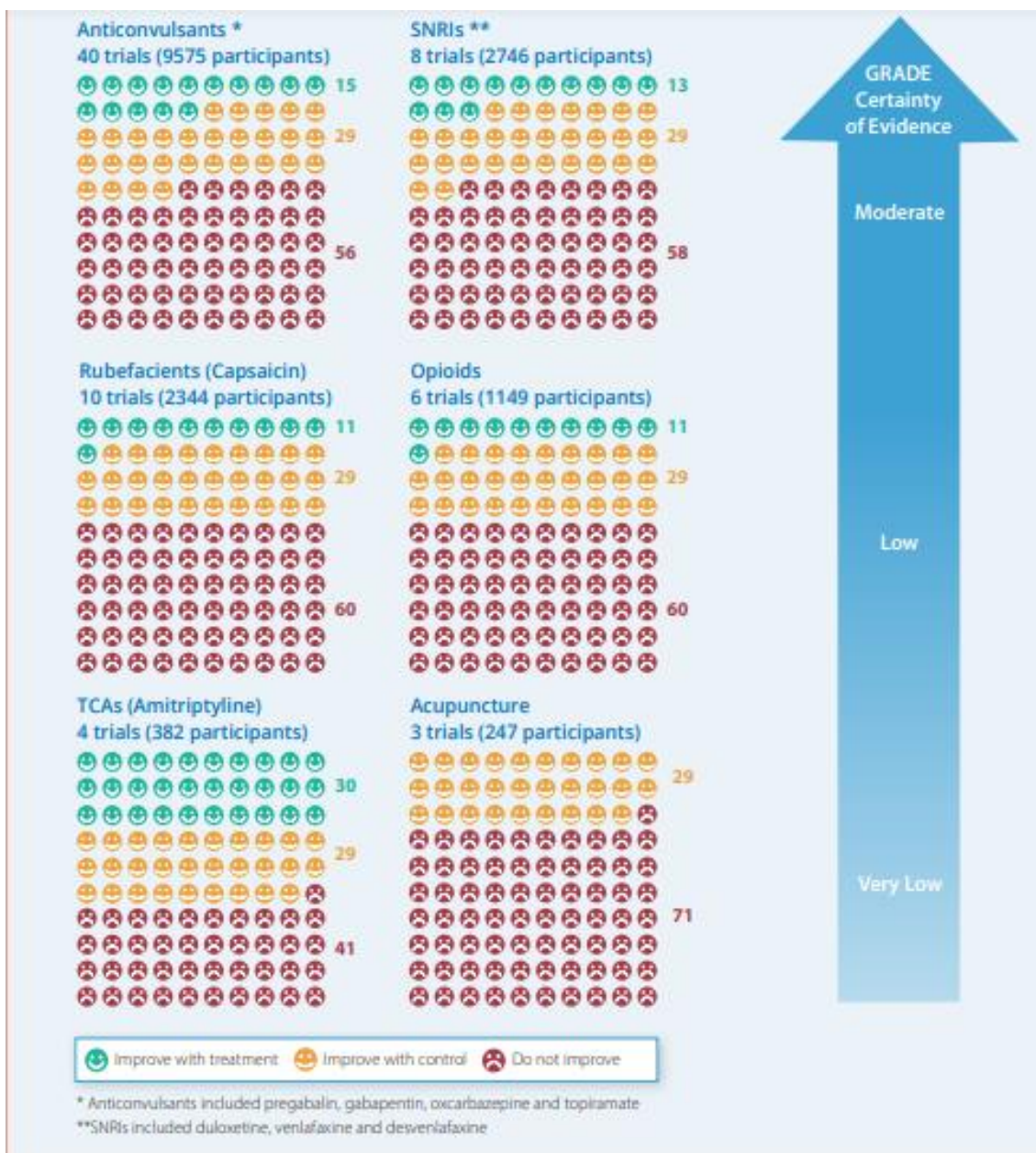


Figura 7. Eina d'ajuda a la decisió PEER simplificada per dolor neuropàtic. A quants pacients els millorarà significativament el dolor neuropàtic (>30%) amb els diferents tractaments? (59).

Un total de 353 (64%) enquestats refereixen titular (escalar gradualment la dosi necessària per trobar l'equilibri més favorable entre l'efecte analgèsic i els efectes adversos) sempre la dosi d'OF, tot i que només 196 (35,6%) ho fan amb fórmules d'alliberació ràpida i només 100 (18%) prescriuen dosis de rescat de manera sistemàtica, en contra del recomanat a la literatura (5,13,60).

434 (78,7%) dels enquestats intenten disminuir la dosi de benzodiazepines a l'iniciar OF. Tot i que el recomanable és no prescriure'ls de manera conjunta (12,13,55,61) pels riscos que descriurem més endavant, el fet que la gran majoria dels enquestats intenti reduir la seva dosi és positiu.

288 (52%) MF prescriuen laxants ocasionalment i només 172 (31%) sempre. És important incidir en la recomanació (3) de prescriure'ls de manera sistemàtica a l'iniciar OF, especialment si tenim en compte que el restrenyiment és l'efecte advers que més sovint detecten els MF enquestats. Després del restrenyiment, els efectes adversos més referits són les nàusees i vòmits i la somnolència.

Crida l'atenció l'elevat nombre de MF que refereixen utilitzar pràctiques com l'ús de la EVA i l'abordatge compartit amb el pacient (establir d'entrada l'objectiu de control de dolor i funcionalitat i seguiment conjunt), considerades segures en la prescripció d'OF (5,12,13), ja que havíem previst que els resultats serien inferiors (a l'estudi de Johnson (62) un 48% dels metges refereixen utilitzar la EVA). Aquests resultats conviden a l'optimisme. La falta de confiança i de formació per prescriure OF referida coincideix amb els estudis publicats [85% de les respostes a l'estudi de Blake (63), 89% al de Johnson (62)] i confirma la necessitat d'incrementar les iniciatives en formació.

A la pregunta lliure sobre les dificultats trobades a l'iniciar la prescripció OF o en el seu manteniment, la majoria es refereix a la resistència de professionals i pacients. Aquesta resistència coincideix amb la descrita en altres publicacions (67,8% a l'estudi de Blake) (63,64). L'elevat nombre de professionals preocupats per la dependència als OF és una dada relevant per la seva discordança, ja que no coincideix amb l'escassa freqüència amb la que es diagnostica aquest problema en la pràctica diària. Aquesta preocupació arriba a un 76% a l'enquesta de Blake (63).

La resposta sobre la satisfacció en la relació amb la UD de referència confirma la necessitat d'enfortir aquesta col·laboració com a via de millora en el maneig del DCNO i la prescripció d'OF dels MF (12,14). La majoria dels enquestats insisteixen en la necessitat de fomentar o incrementar la interacció d'AP amb les UD i millorar l'accessibilitat dels pacients, disminuint les llistes d'espera. Una altra línia de treball proposada pels enquestats és la prescripció segons protocols comuns, restringint la prescripció d'analgèsics a les seves indicacions autoritzades.

Si analitzem les limitacions de l'enquesta, observem que, tot i que el percentatge de respostes va ser elevat en relació a altres estudis similars (62,63,65,66), el tamany de la mostra podria no ser representatiu de la totalitat dels MF (així com el biaix de metges responedors). Tot i això, el nombre de respostes dona validesa als resultats, ja que disposem de pocs estudis previs amb nombres de respostes semblants (64,67), éssent les més de 500 respostes una mostra representativa dels MF catalans, amb un marge d'error acceptable. Així mateix, no pot descartar-se un biaix de selecció, al considerar els socis de societats científiques més motivats per la seva formació continuada en comparació amb els no afiliats. Per últim, la inclusió a l'enquesta de preguntes en modus "camp lliure" proposa diferents limitacions en la interpretació, categorització i agrupació de les respostes. Tot i això, es va aconseguir categoritzar i agrupar les respostes en els blocs descrits.

Tal com hem comentat anteriorment, basant-nos en les respostes obtingudes a l'enquesta, es va dissenyar un estudi de base poblacional analitzant les dades de prescripció d'OF per part dels MF en DCNO durant 5 anys. L'estudi ens ha permès objectivar els patrons de prescripció referits pels MF a l'enquesta, donant-nos la possibilitat detectar pràctiques de risc per tal de dissenyar estratègies d'intervenció sobre aquestes.

Dels 22.691 pacients, 77,2% eren dones, tal com confirmen estudis previs (68,69) (figura 8), tot i que altres no van trobar diferències significatives entre sexes [49-59% d'homes a l'estudi de Khalid (70)]. La predominància femenina es pot explicar pels resultats d'enquestes poblacionals de salut percebuda, en que les dones perceben la seva salut pitjor que els homes i refereixen patir dolor en un percentatge més elevat (1,2).

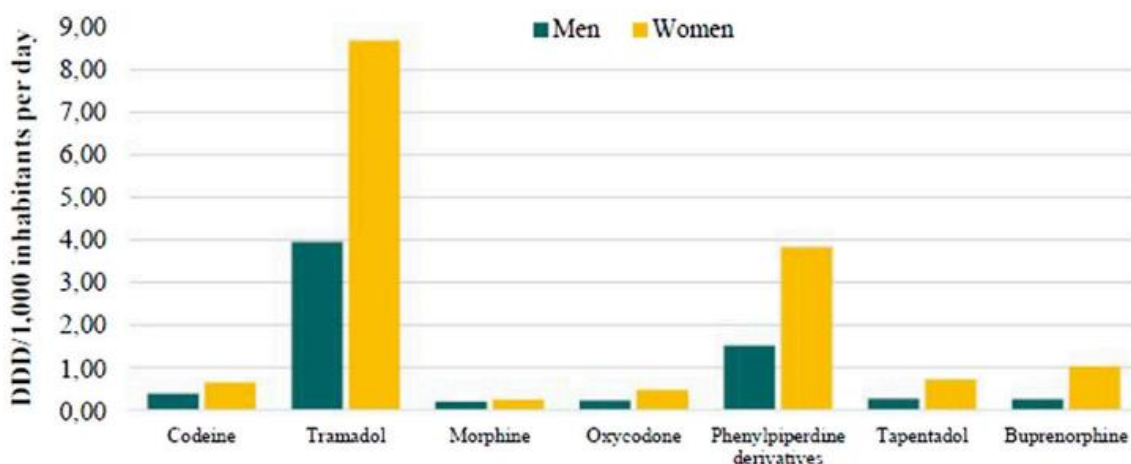


Figura 8. Consum d'OF (DDD per 1000 habitants/dia) per sexe i tipus de fàrmac a Catalunya, 2019 (69). (fentanil inclòs als derivats de la fenilpiperidina).

Quasi la meitat de les prescripcions eren en pacients majors de 80 anys. Aquesta dada és consistent amb l'augment de dolor en gent d'edat avançada segons les enquestes citades prèviament. La tendència a augmentar la prescripció d'OF amb l'edat és consistent amb estudis previs (26,71), i és una dada preocupant tenint en compte els riscos associats a la prescripció d'OF en edats avançades. L'evidència de l'efecte dels OF en aquests pacients és pràcticament inexistent, ja que es tracta d'una població no representada als assajos clínics, i la probabilitat d'efectes adversos augmenta (caigudes, sedació, sobredosi i risc augmentat de depressió respiratòria i deteriorament cognitiu), especialment en relació a la comorbiditat i la polifarmàcia (12,72).

La majoria dels pacients tenien ingressos menors a 18.000 €. Aquesta dada és consistent amb els majors índexs de dolor en poblacions amb baixos ingressos (1,2) i amb estudis previs on es demostra la relació entre el consum d'OF i el baix nivell d'ingressos, com el de Serrapujadas (69) (taula 2, figura 9) o Friedman (73).

	DDD/1,000 inhabitants per day			
	Weak opioids		Strong opioids	
	Men	Women	Men	Women
Age (years old)				
0–14	0.03	0.04	0.01	0.00
15–44	1.77	2.31	0.61	0.67
45–64	5.39	10.01	3.24	4.66
65–74	10.45	21.68	5.88	11.67
≥75	15.40	31.22	11.06	32.37
ISC ^a (quartile)				
Q1 (least deprived)	3.24	7.02	2.02	5.21
Q2	4.35	9.32	2.60	6.48
Q3	4.90	10.40	2.77	6.89
Q4 (most deprived)	5.23	11.46	2.86	7.24
Cancer diagnosis				
Yes	0.11	0.13	0.65	0.60
No	4.26	9.24	1.90	5.78

^aISC: Composite socioeconomic index.

Taula 2. Consum d'OF (DDD per 1000 habitants/dia) segons índex compost socio-econòmic, edat, sexe i diagnòstic segons tipus de fàrmac a Catalunya 2019 (69).

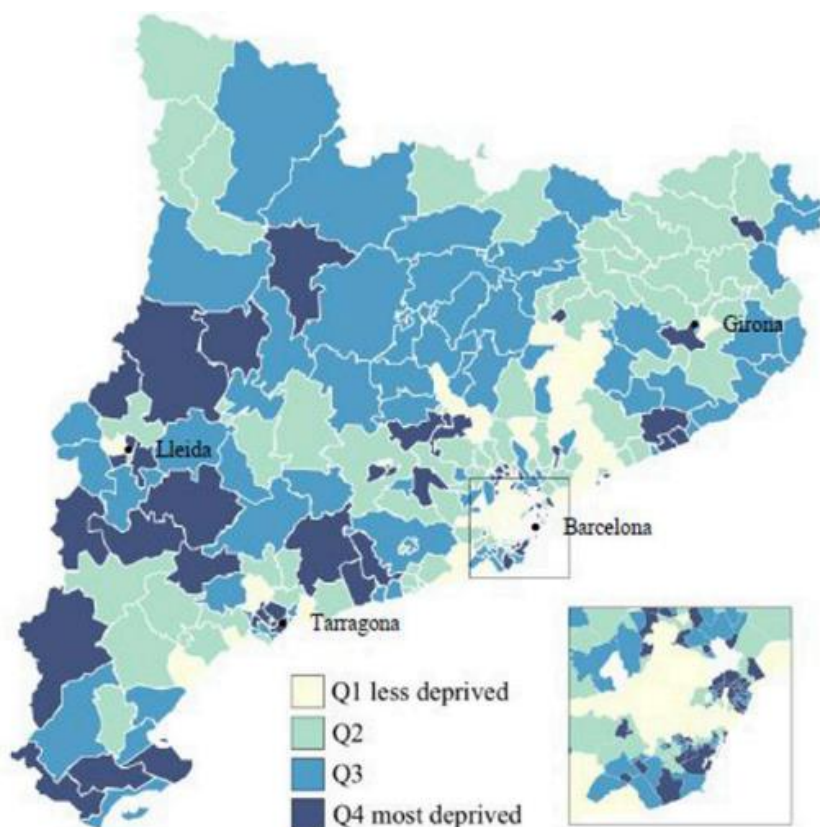


Figura 9. Índex compost socio-econòmic en quartils per àrees de salut a Catalunya, 2019 (69).

Tot i que l'associació entre baix nivell d'ingressos i dolor està establerta a Catalunya (1), els factors que predisposen la població amb ingressos baixos (o molt baixos) a ser tractada amb OF en el DCNO no han estat encara ben estudiats.

Analitzant la distribució geogràfica, un terç de la prescripció d'OF es va realitzar en àrees semi-urbanes i rurals. Estudis com el de Prunuske (68) descriuen un augment de la prescripció d'OF associada a la ruralitat. Tenint en compte que la població urbana de Catalunya abarca aproximadament la meitat d'aquesta, calen més estudis per determinar com influencia la ruralitat en la prescripció d'OF.

El 19% (4.316) estan identificats com a PCC (Pacient Crònic Complex) i el 4,4% (1.006) com a MACA (Model d'Atenció a la Cronicitat Avançada). Analitzant el percentatge de pacients identificats com a PCC o MACA, observem que la proporció de PCC i MACA a la població estudiada és molt superior als percentatges estimats a població general (3-5% de PCC i 1% de MACA (74). Aquesta troballa és del tot congruent, doncs els PCC tenen una major probabilitat de patir dolor crònic degut a la seva comorbiditat (diabetis mellitus,

osteoartritis avançada, osteoporosi, entre altres) i al sedentarisme habitual en aquests pacients, sovint associat al dolor crònic.

La meitat dels pacients tenien un diagnòstic de patologia psiquiàtrica (especialment ansietat i depressió), coincidint amb estudis previs com el de Reid (17) o Khalid (70). Els pacients amb DCNO presenten de manera habitual trastorns psiquiàtrics concomitants, éssent sovint el DCNO la causa d'aquests. Per altra banda, els OF, especialment a dosis elevades (75), promouen el debut de trastorns depressius. Aquest és un cercle viciós difícil de trencar, amb riscos importants com la PC d'ansiolítics i OF.

4% dels pacients tenien un diagnòstic de fibromiàlgia, una patologia en que no es recomana l'ús d'OF (13,15), però per la que se segueixen prescrivint, tal com descriu Xie (71) (figura 10). Un 17% tenien dolor neuropàtic, on els OF haurien de ser la 3a línia de tractament (5,10,40,58), amb una recomanació dèbil segons la classificació GRADE (58,59) (figura 7).

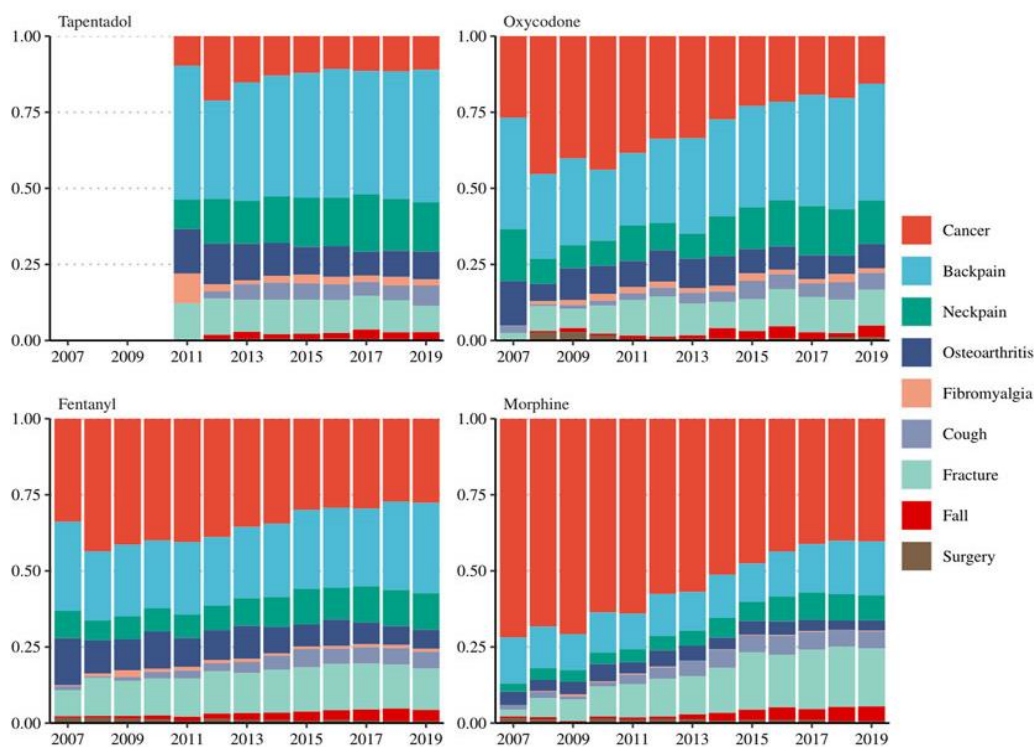


Figura 10. Proporción de nou diagnòstics relacionats amb dolor a pacients consumidors d'opioides, estratificats per tipus d'opioides (71).

L'anàlisi de la DDD d'OF per 1000 habitants/dia i la seva evolució mostra com l'augment a la nostra població d'estudi va ser superior al descrit per altres dades publicades (54), probablement degut al fet que els nostres pacients eren d'edat més avançada i amb més

complexitat clínica. Aquest fet és especialment preocupant, donat que la PC d'OF per la nostra població és per DCNO, on el seu ús no té evidència d'eficàcia (10,60,76).

La predominància en la prescripció de fentanil sobre la resta d'OF no està justificada per les recomanacions de les guies clíniques, ja que no ha demostrat superioritat sobre altres OF (6,26) i mostra un patró diferent al d'altres països europeus i els EEUU (77) (figura 11).

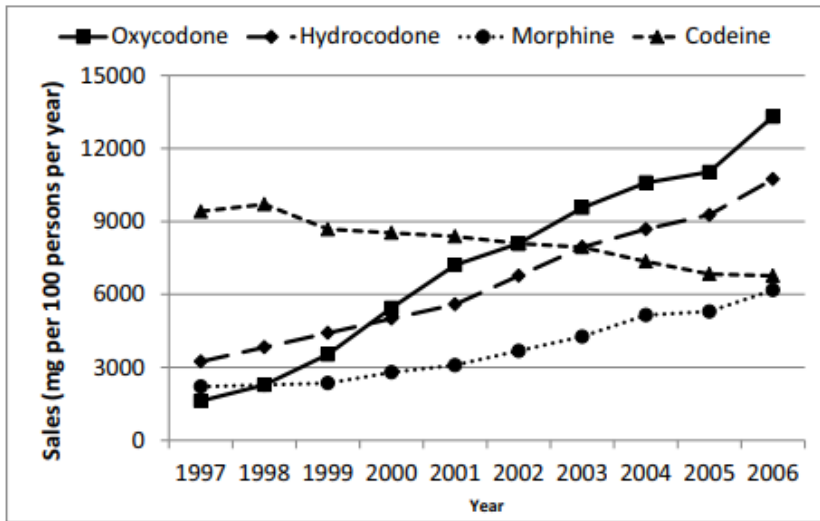


Fig. (1). Increase in the sales of prescription opioids (in mg per 100 persons per year) in the US, 1997-2006. Adapted from [5].

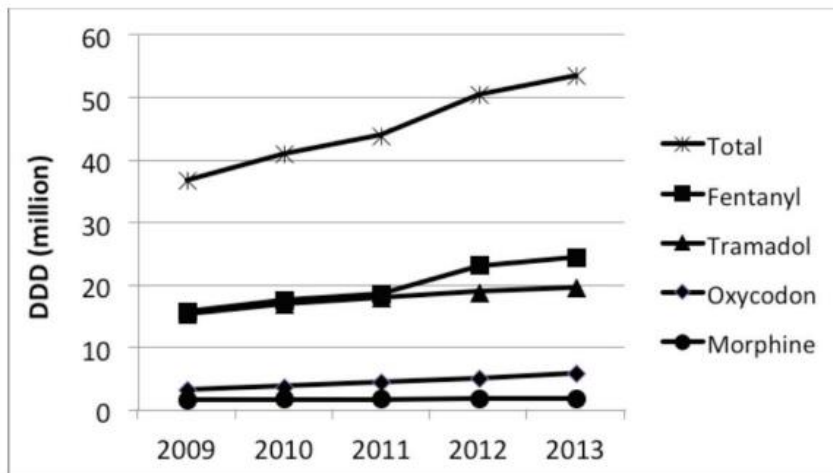


Fig. (3). The number of opioid prescriptions in UK primary care settings from 2009 to 2013. Adapted from [93].

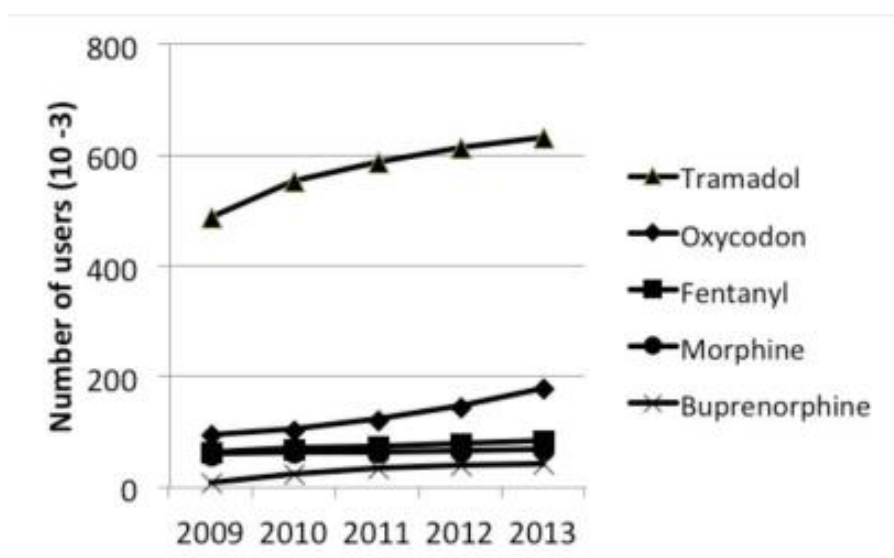


Fig. (4). Number of DDDs of opioids prescribed in the Netherlands from 2009 to 2013 [100]. Tramadol: Tramagetic[®] plus Zaldiar[®].

Figura 11. Augment a les vendes d'opioides de prescripció (mg per persona any) a EEUU, Regne Unit i Països Baixos (77).

El fentanil transdèrmic no es recomana com un fàrmac d'inici als pacients verges d'OF (55,78), una pràctica molt habitual al nostre entorn tal com hem vist a l'enquesta del nostre estudi. La forma farmacèutica del fentanil transdèrmic, que facilita l'adherència, podria explicar en part la preferència dels MF i els pacients per aquest (79–84). Altres factors, com la pressió comercial exercida sobre els metges a partir dels anys 2000, i la progressiva normalització de l'ús dels OF per DCNO per part dels metges i dels pacients, també podrien haver influenciat en el creixement exponencial del fentanil transdèrmic.

L'augment de la prescripció de tapentadol és sorprenent. No disposem de gaires assajos clínics que comparin l'eficàcia del tapentadol amb altres OF i la majoria són de baixa qualitat, així com els estudis sobre la seguretat i eficàcia del tapentadol a llarg plaç (6,13,85). De fet, França (2017) i Canadà (2018) van decidir deixar de finançar el tapentadol per DCNO degut a la seva falta d'evidència. Encara no coneixem l'impacte de l'augment de prescripció dels nous OF a la pràctica clínica, ja que no disposem d'estudis publicats.

L'anàlisi de la DEM dispensada mostra que la majoria dels pacients reben dosis de més de 50 mg DEM/dia, i més de la meitat més de 90 mg/dia. Aquestes dosis són més típiques del tractament del dolor oncològic i cures pal·liatives (86,87). El seu ús en pacients d'edat

avançada amb elevada comorbiditat està contraindicat des del punt de vista de la seguretat del pacient (12,47,60,72), però tot i això augmenta progressivament en el nostre entorn, tal com descriu Xie (71) (figura 12).

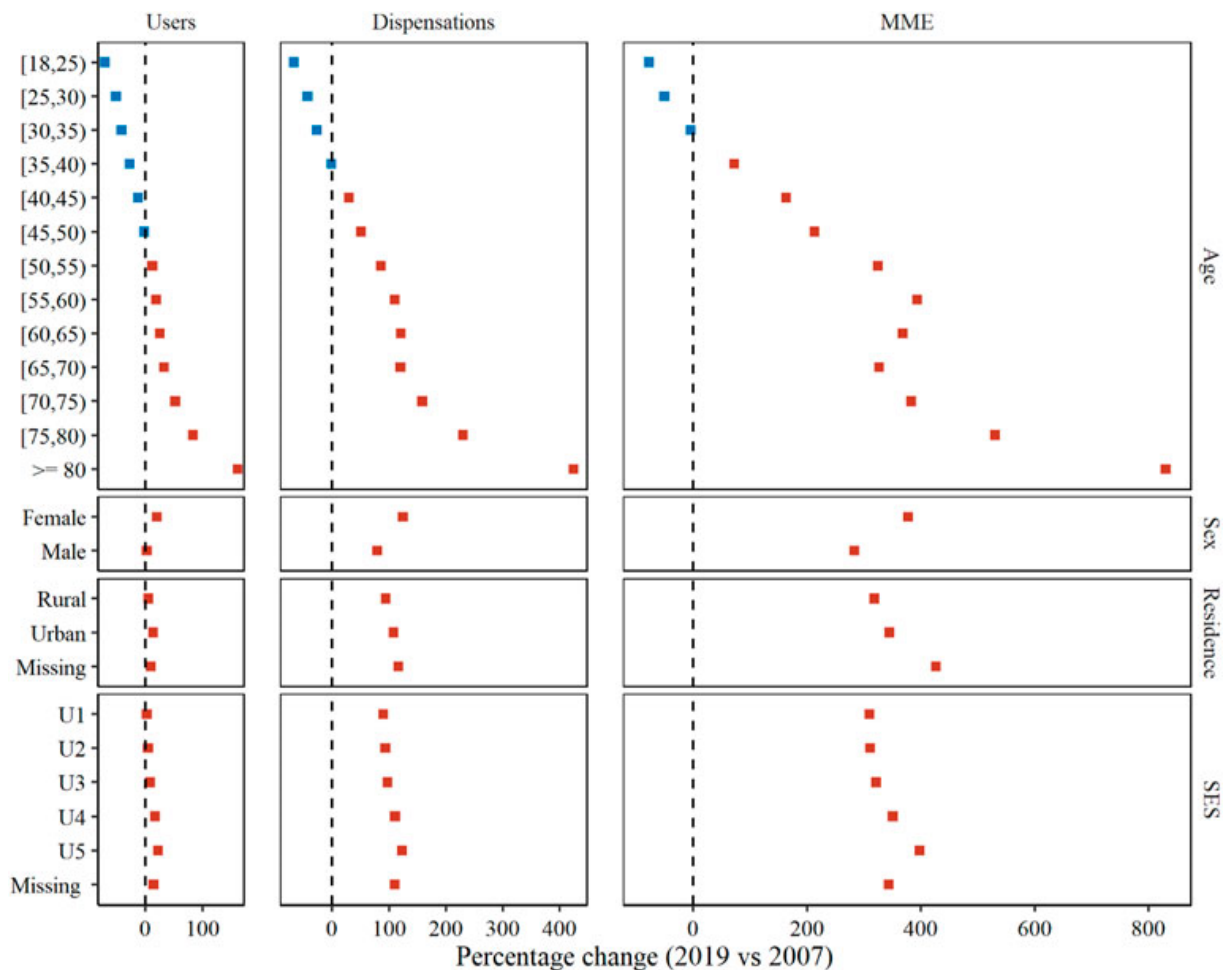


Figura 12. Augment percentual d'opioides per subgrups a Catalunya entre 2007 i 2019 (71).

Scherrer (75) descriu com iniciar tractaments a partir de 50 mg DEM/dia augmenta la probabilitat d'efectes secundaris com la depressió, i requereix un seguiment estret. Per altra banda, existeix el consens que les dosis de més de 90 mg DEM/dia (5,8,55) s'haurien d'evitar degut a l'augment de risc de mort per sobredosi. La dosi mitja de fentanil transdèrmic dispensat era > a 90 mg DEM/dia.

Observem com quasi el 90% de la població estudiada va rebre PC de risc. Pocs estudis publicats han analitzat la PC d'OF amb gabapentinoides i benzodiazepines. Vold (88) va descriure com el 50% dels pacients que rebien OF també van rebre benzodiazepines i fàrmacs Z, i un 11% gabapentinoides. A l'estudi de Musich (28) un 15-28% dels pacients van

rebre PC d'OF i fàrmacs depressors del SNC. Torrance (35) parteix de pacients que reben gabapentinoides, i descriu un 60% amb PC d'OF i/o benzodiazepines.

A la nostra població, la PC va ser més elevada en dones amb baixos ingressos, així com en pacients més joves. Alguns estudis descriuen un consum més elevat d'OF en persones amb baixos ingressos, tal com hem citat prèviament (69,73), així com una PC més elevada de benzodiazepines i OF que va descriure Sharma (30) en aquestes poblacions. Torrance (35) descriu una PC de risc més elevada de gabapentinoides a dones amb baixos ingressos, coincidint amb les nostres dades, però també en pacients d'edat avançada, contràriament al nostre estudi (figura 13).

	Odds ratio* (95% CI)	P-value
Age (yr)		
18–40 (2)	Reference category	
0–17 (1)	0.69 (0.57–0.82)	<0.001
41–60 (3)	0.99 (0.98–1.01)	0.672
61–80 (4)	0.95 (0.93–0.96)	<0.001
80+ (5)	0.96 (0.94–0.98)	0.004
Gender		
Female	Reference category	
Male	0.97 (0.96–0.98)	<0.001
Deprivation Index (SIMD)		
SIMD1 (most deprived)	Reference category	
SIMD2	0.97 (0.96–0.99)	0.0039
SIMD3	0.95 (0.93–0.96)	<0.001
SIMD4	0.94 (0.92–0.95)	<0.001
SIMD5 (least deprived)	0.90 (0.88–0.92)	<0.001

Figura 13. Associació entre factors socio-demogràfics i PC d'opioides i/o benzodiazepines amb gabapentinoides a Escòcia (35). CI (interval de confiança), SIMD (Índex Escocès de Deprivació Múltiple).

Sharma (30) descriu el mateix perfil de PC que Torrance, en aquest cas amb benzodiazepines i OF (figura 14). De totes maneres, en la nostra població observem un augment de la PC amb l'edat, tot i que disminueix significativament a partir dels 85 anys, i especialment 95 anys. Aproximadament la meitat dels pacients que van rebre PC eren majors de 75 anys. Aquest fet és especialment preocupant, ja que el risc d'efectes adversos augmenta amb l'edat, tal com descriuen Puustinen (72) i Musich (28), objectivant que la PC d'OF amb fàrmacs que afecten el SNC augmenta el risc de deteriorament cognitiu i caigudes/fractures (especialment significatiu amb 2 o més fàrmacs depressors del SNC).

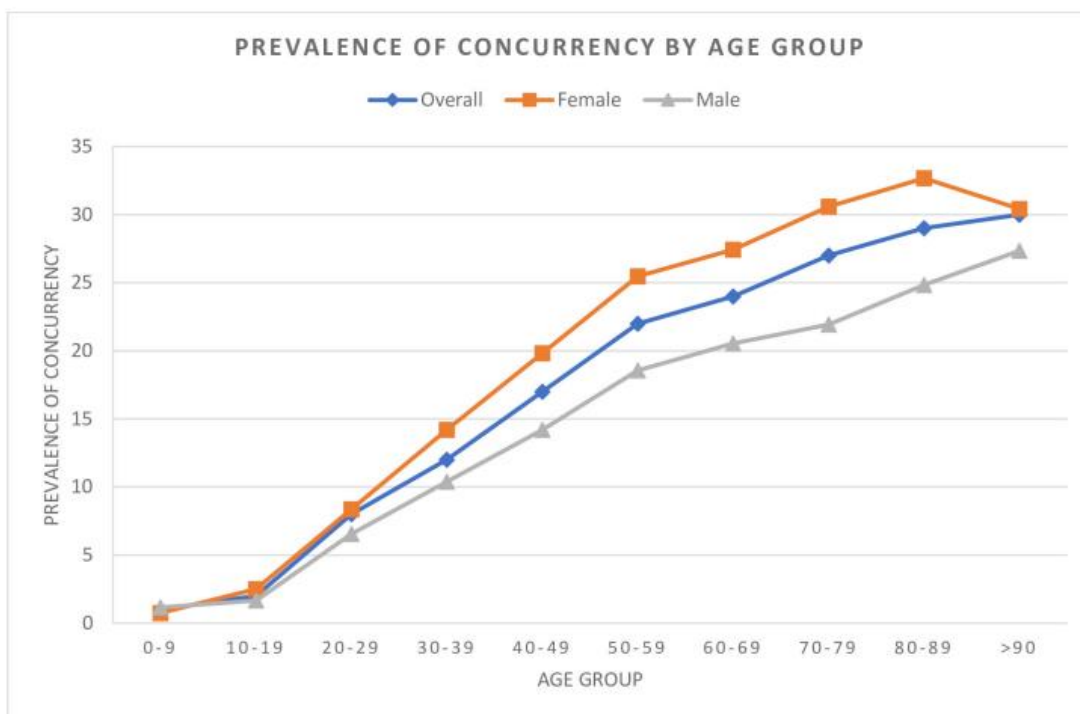


Figura 14. Prevalença de PC de benzodiazepines i OF segons edat a Alberta, Canadà, 2017 (30).

Vam observar una PC de benzodiazepines i fàrmacs Z amb OF al 70% dels pacients, una proporció més elevada que a altres estudis. Sharma (30) descriu una proporció del 24% de PC i Zin (89) un 12%, amb el risc d'efectes adversos de la PC en relació a la dosi i durada del consum d'OF, éssent aquest més elevat als pacients d'edat avançada (30). L'elevat percentatge de PC de benzodiazepines a la nostra població és preocupant ja que, en varis estudis, com els de Macleod (29), Yang (31) o el recent de Liu (90), s'evidencia un augment del risc de MRO a pacients amb PC de benzodiazepines. La mortalitat no es va associar a un efecte dosi-depenent als fàrmacs Z, però sí a les benzodiazepines (29). Nurminen (91) descriu un augment del risc de fractures a homes de més de 65 anys amb PC de benzodiazepines i OF.

65% de la nostra població estudiada va rebre PC d'antidepressius i OF. Els antidepressius més comuns eren els ISRS, així com duloxetina i amitriptilina, que també s'utilitzen per dolor neuropàtic, i mirtazapina, utilitzat de manera habitual per tractar l'insomni. És lògic pensar que els pacients amb DCNO també tindran depressió i insomni, justificant la PC d'aquests fàrmacs. Khan (92) va descriure una associació entre el consum d'antidepressius i un major ús d'OF, i a dosis majors. A l'estudi de Yunusa (34) es descriu una major MRO amb la PC d'ISRS i oxicodona (figura 15). Per altra banda, la combinació d'OF i antidepressius

augmenta el risc de síndrome serotoninèrgica, descrita amb l'ús de fentanil (93) o a diverses alertes amb el tapentadol (32,54).

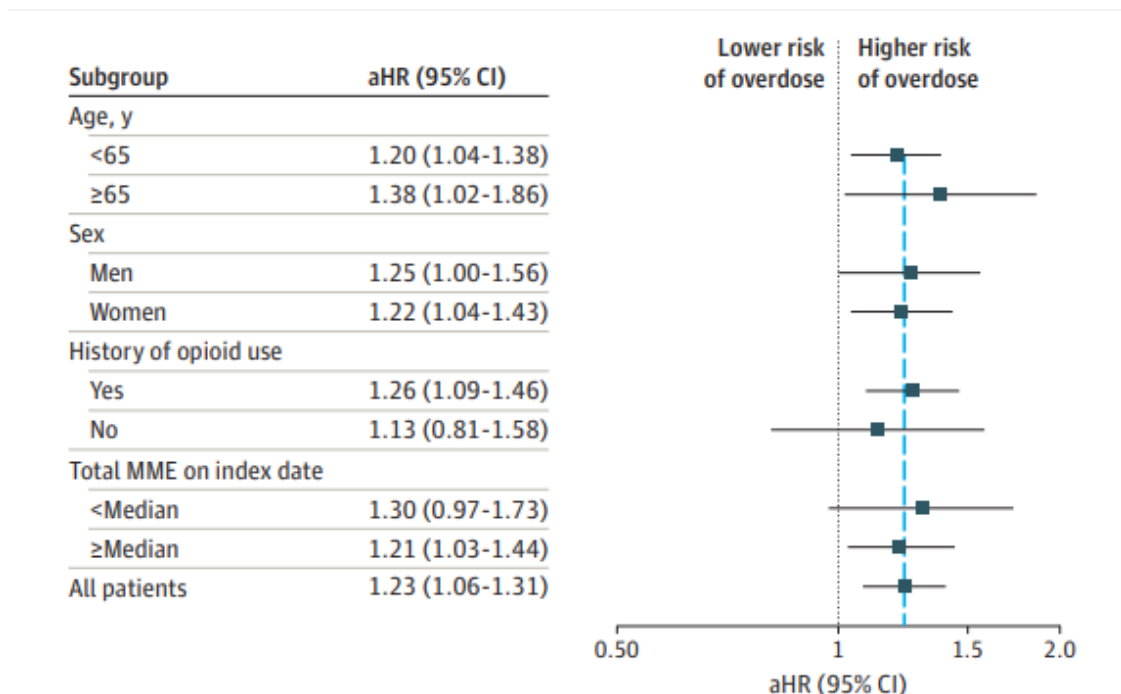
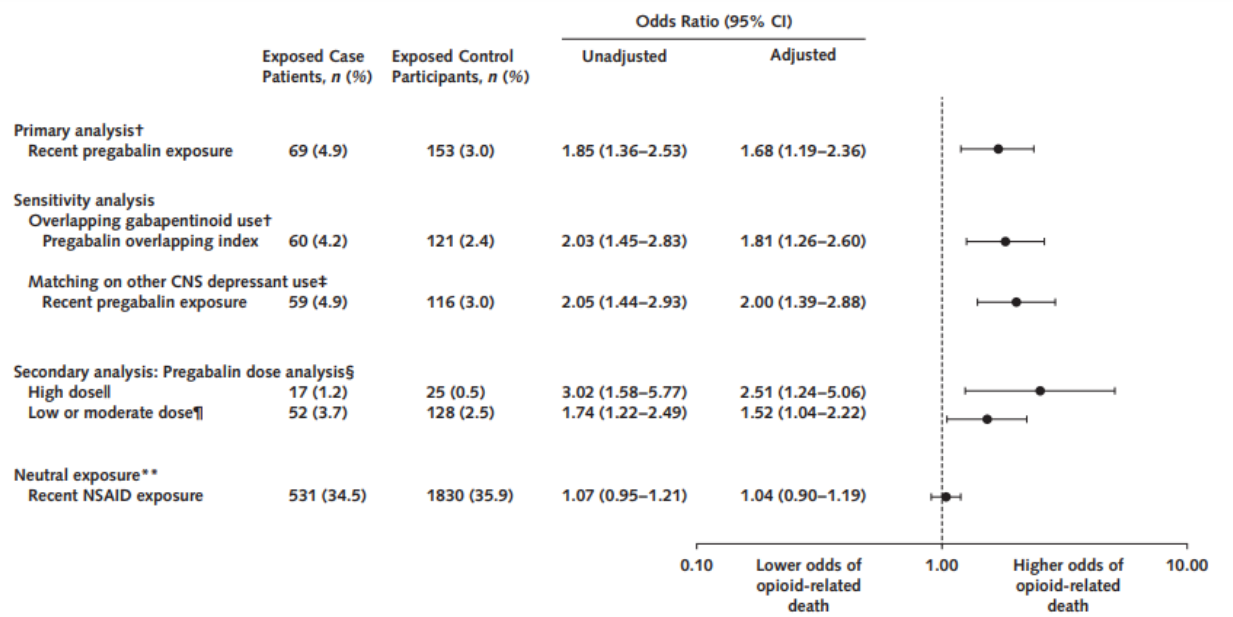


Figura 15. Associació entre l'exposició concomitant a ISRS i oxicodona i la MRO entre subgrups (34). La línia blava mostra la mesura global d'associació en tots els pacients. MME: Dosi Equivalent de Morfina. aHR: risc relatiu ajustat.

Quasi la meitat dels pacients del nostre estudi van rebre PC de gabapentinoides, especialment pregabalina (més d'una quarta part a dosis altes). L'ús d'aquests fàrmacs amb PC de risc ha esdevingut habitual els últims anys, tal com van descriure Yu (94) o Fernández-Liz (95), amb un augment de la MRO en pacients amb PC amb gabapentinoides, com va demostrar Torrance (35). Gomes (36) va descriure un augment de la MRO del 60% amb dosis moderades (900-1799 mg diaris) i altes (≥ 1800 mg diaris) de gabapentina combinades amb OF (tots els pacients del nostre estudi van rebre dosis superiors a 900 mg/dia virtualment). Un altre estudi de la mateixa autora (37) descriu un 68% d'augment de MRO a pacients que havien rebut pregabalina de manera concomitant, especialment a dosis altes (més de 300 mg diaris) (figura 16). Un estudi de Nielsen (96) relaciona l'ús de pregabalina amb el consum de dosis altes d'OF. Fernández-Liz (95), per altra banda, demostra l'associació de la PC de gabapentinoides, opioides i ansiolítics/hipnòtics amb polifàrmacia, morbilitat i augment de la consultació.



Selective serotonin reuptake inhibitors, other antidepressants, benzodiazepines, or other CNS depressants; number of medications dispensed in the past 6 mo; Charlson comorbidity index score; number of physicians and pharmacies prescribing and dispensing opioids in the past 6 mo; receipt of a long-acting opioid during the exposure window; and opioid dose. CNS = central nervous system; NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drug.

* Recent exposure was defined as receipt of a prescription in the previous 120 d.

† 1417 case patients and 5097 control participants. The reference group is those without recent exposure to pregabalin.

‡ 1199 case patients and 3935 control participants. The reference group is those without recent exposure to pregabalin.

§ The reference group is those without recent exposure to pregabalin.

¶ >300 mg/d.

¶ ≤300 mg/d.

** The reference group is those without recent exposure to NSAIDs.

Figura 16. Associació entre la PC d'OF i pregabalina i risc de MRO (models ajustats per exposició recent a gabapentina)(37).

Quasi una quarta part dels pacients que van rebre FATI per DCNO del nostre estudi no tenien un OF de base. El FATI té un rellevant impacte econòmic, però per sobre de tot té un elevat risc d'efectes adversos com abús i addicció (8). La seva única indicació autoritzada és el dolor irruptiu oncològic en pacients que reben un OF de base (5,8,56). Tots els pacients de la nostra cohort van rebre el FATI fora d'indicació, ja que no són pacients oncològics. Aquest problema en el nostre entorn va ser descrit també per González-Bermejo (39), que va trobar una prevalença de 25% de pacients amb FATI per DCNO.

Si analitzem les limitacions del nostre estudi de base poblacional, hem de parlar en primer lloc de l'anàlisi dels diagnòstics associats als pacients amb OF prescrits. En el moment de realitzar l'estudi no era obligatori vincular la prescripció d'OF a un diagnòstic al sistema de prescripció electrònica (SIRE), pel que no podem saber per quines de les patologies del pacient s'ha prescrit.

Aquesta limitació afecta també l'extracció de la base de dades, ja que no podíem assegurar que la prescripció de l'OF s'hagués fet per una patologia no oncològica. Vam decidir que la millor opció era infraestimar les nostres troballes exclouint els pacients que tinguessin un diagnòstic oncològic tot i que l'OF podia haver estat prescrit per DCNO, enlloc d'arriscar-nos a sobreestimar-les afegint a la base de dades pacients en els que l'OF s'hagués prescrit per una patologia oncològica, i no per DCNO.

Una altra limitació és la dificultat per calcular les DEM/dia a partir del registre de dispensacions mensuals de les farmàcies. Disposem del nombre d'envasos dispensats mensualment i assumim que el pacient ha consumit la dosi diària prescrita dividint-la per 30 dies. En aquest càlcul no podem tenir en compte si el pacient ha interromput el consum abans d'acabar el mes o no ha pres la medicació algun dia. Aquesta limitació i variabilitat en el càlcul de la DEM es descriu per autors com Dasgupta (97), que defineix 4 possibles maneres de calcular-les. Nosaltres vam escollir calcular-les amb el primer sistema que l'autor proposa.

Respecte les limitacions pel càlcul de la PC, cal assenyalar que l'extracció es basava en la data de la primera prescripció dels fàrmacs, assumint que els OF es van prescriure per un mínim de 3 mesos ja que eren tractaments per DCNO. En alguns casos aïllats, l'OF es podria haver interromput abans dels 3 mesos i no coincidir en el temps amb el fàrmac de risc. Cal tenir en compte, però, que la prescripció va ser realitzada per MF, que no solen prescriure OF per menys de 3 mesos.

Com a reptes de futur, seria interessant obtenir dades de mortalitat o nombre d'ingressos relacionats amb els OF dels pacients estudiats. Actualment, en la majoria dels casos de visites a urgències hospitalàries per aquest motiu, no se solen codificar com a tal, pel que la obtenció de dades és molt complicada.

Si analitzem les causes de la medicalització del DCNO, trobem que és un problema multifactorial. Per una banda, la dificultat d'accés al nostre entorn a tractaments analgèsics no farmacològics, com la psicoeducació o la fisioteràpia, que han demostrat la seva eficàcia en varis estudis (52,53,98,99) i que haurien de ser el primer esglaió terapèutic en el dolor, tal com recomanen les guies més recents (60,100,101) (figura 17).

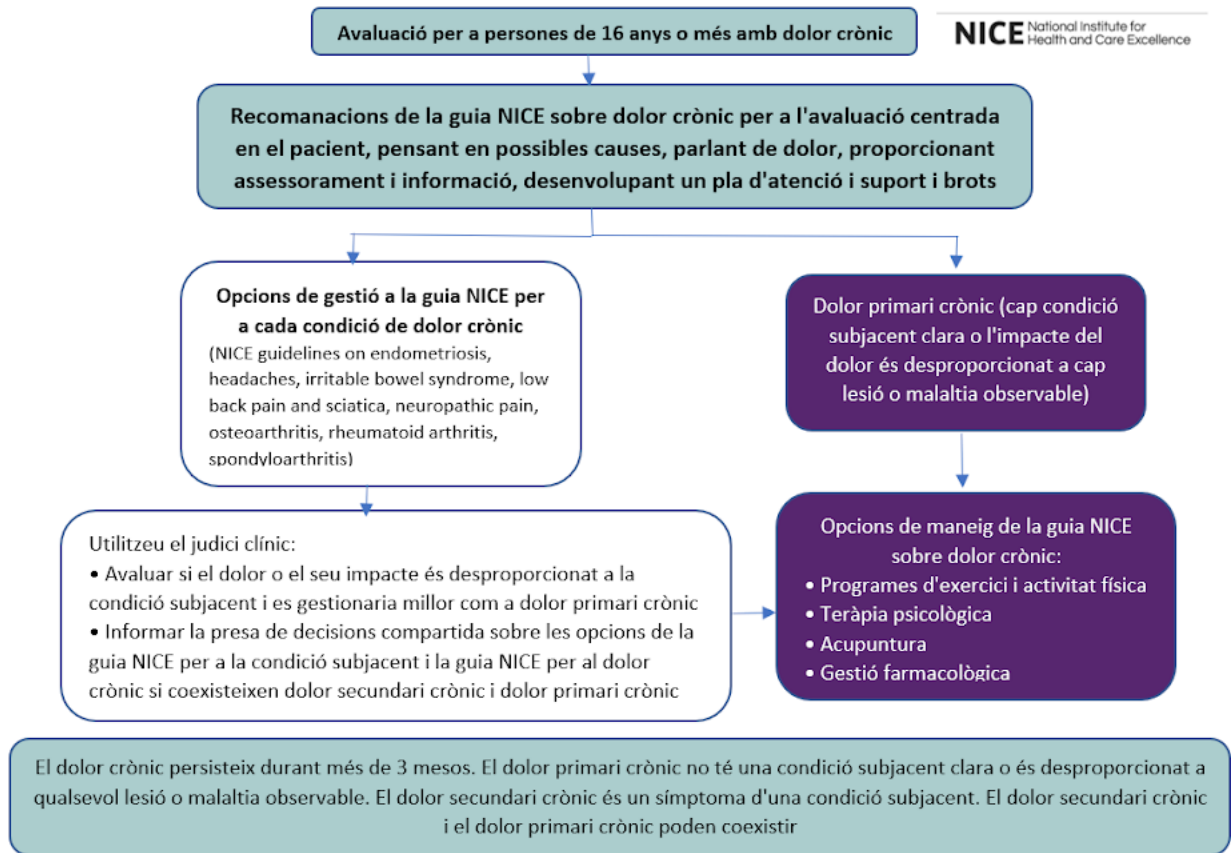


Figura 17. Recomanacions de les directrius NICE per a l'abordatge del dolor crònic (100) (adaptat per Mercè Solà).

Aquest problema es podria millorar introduint més fisioterapeutes i psicoeducació a l'atenció primària. La recent incorporació als centres d'atenció primària catalans de referents de benestar emocional (mitjançant el "Programa de benestar emocional i salut comunitària a l'atenció primària de salut i comunitària" (102)), així com fisioterapeutes i nutricionistes de manera propera, és una oportunitat per integrar aquests perfils professionals en l'abordatge no farmacològic del dolor.

Per una altra banda, la població reclama solucions immediates al dolor, i té unes altes expectatives en la resposta farmacològica a aquest. El tractament analgèsic respon sovint a un malestar emocional, que només empitjorarem amb la medicalització.

La falta de formació en dolor dels professionals involucrats en el tractament del DCNO, tal com s'ha demostrat en estudis previs (103), també juga un paper en les desviacions a les recomanacions de les guies en la prescripció d'OF de Catalunya.

Per últim, l'augment d'alguns OF, com el tapentadol o l'oxicodona, sense justificació científica, respon a la potent pressió de la indústria farmacèutica i a les seves estratègies de

marketing que, tal com va passar a EEUU amb la oxicodona, mostren la seva influència i riscos associats (104).

Una proposta per disminuir les PC de risc seria incorporar alertes als sistemes de prescripció electrònica quan es prescrivissin OF amb un depressor del SNC o FATI sense un OF de base o per dolor no oncològic. Recentment, el ministeri de sanitat ha inclòs restriccions per la prescripció de FATI, limitant-la al dolor oncològic. Esperem que aquesta mesura ajudi a reduir la seva prescripció inadequada. Així mateix, caldria afegir alertes electròniques al prescriure OF a dosis elevades.

En tot cas, els pacients amb prescripcions de risc (dosis elevades d'OF, PC de risc o FATI per DCNO) haurien de ser identificats pel seu metge de família i seguir un control més estret dels possibles efectes adversos, idealment de manera conjunta amb la UD de referència.

Aquestes prescripcions posen en greu risc a aquests pacients (deteriorament cognitiu, caigudes associades a fractures, depressió respiratòria i mort), amb una relació benefici/risc clarament desfavorable. L'augment en el cost d'aquests fàrmacs no és justificable des del punt de vista cost-efectivitat en la utilització d'OF en el tractament del DCNO i no obeeix en absolut a una planificació estratègica en aquest àmbit.

Conclusions

1. En base als metges de família enquestats, la gran majoria prescriuen els opioides forts per dolor musculoesquelètic, tot i que una part considerable els prescriu per fibromiàlgia, una indicació no recomanada per les guies de pràctica clínica.
2. Els patrons de prescripció d'opioïdes forts en dolor crònic no oncològic segons l'enquesta s'adequen majoritàriament a les guies clíniques en algunes àrees com la disminució de benzodiacepines al prescriure opioïdes o la titulació de la dosi d'aquests.
3. Existeixen àrees de millora en la prescripció d'opioïdes segons els metges enquestats, com l'ús de fentanil d'absorció transmucosa immediata per indicacions no autoritzades (dolor crònic no oncològic sense opioïde fort de base). Per altra banda, un baix percentatge de metges de família prescriuen dosis de rescat o laxants de manera sistemàtica al prescriure opioïdes forts, i la majoria no consulten la unitat de dolor al prescriure dosis elevades d'opioïdes.
4. Els metges de família demanen més formació en dolor i perceben dificultats en el maneig d'opioïdes forts, així com resistències en la seva prescripció per part de professionals i pacients.
5. Els metges de família creuen necessari millorar la relació amb les Unitats de Dolor, especialment en àrees com la comunicació i accessibilitat.
6. Analitzant la cohort de base poblacional, veiem que la prescripció d'opioïdes forts per dolor crònic no oncològic per part dels metges de família catalans ha augmentat de forma sostinguda durant el període estudiat, especialment en pacients vulnerables (dones grans amb pocs ingressos).
7. L'opioïde fort més prescrit és el fentanil transdèrmic, tot i que opioïdes de síntesi com el tapentadol estan desplaçant la resta, amb el major augment relatiu en la seva prescripció durant el període estudiat comparat amb la resta d'opioïdes forts.
8. La gran majoria d'opioïdes forts es prescriuen per dolor musculoesquelètic, tot i que un percentatge dels pacients estan diagnosticats de fibromiàlgia i de dolor neuropàtic. Un percentatge elevat dels pacients de la cohort tenen trastorns psiquiàtrics.
9. Els opioïdes forts prescrits suposen un impacte econòmic important dins el sistema nacional de salut, éssent el fentanil retardat i el fentanil d'absorció transmucosa immediata els que suposen un major impacte. El cost associat al tapentadol presenta el major increment de tots els opioïdes forts.

10. El fentanil transdèrmic de la cohort es prescriu a dosis molt elevades, i la resta d'opioides forts a dosis elevades.
11. Un alt percentatge de pacients de la cohort van rebre prescripció concomitant de fàrmacs depressors del sistema nerviós central amb opioides forts, combinació amb riscos coneguts.
12. Les dones de menor nivell socio-econòmic van rebre major prescripció concomitant de risc de manera significativa, així com els pacients més joves.
13. Les benzodicepines i antidepressius es van prescriure en combinació amb opioides forts en un percentatge molt elevat de pacients. La meitat de la cohort va rebre gabapentinoides combinats amb opioides forts, gran part a dosis elevades de gabapentina i pregabalina.
14. Un nombre important de pacients de la cohort van rebre fentanil d'absorció transmucosa immediata per indicacions no autoritzades (dolor crònic no oncològic), així com sense un opioide fort de base.

Bibliografia

1. Medina A, Mompart A, Pérez del Campo A, Schiaffino A. L'estat de salut, els comportaments relacionats amb la salut i l'ús de serveis sanitaris a Catalunya, 2020. Resum executiu dels principals resultats de l'ESCA del 2020. Direcció General de Planificació en Salut. Generalitat de Catalunya, Dep. de Salut. [Internet]. Barcelona; 2021 Feb. Available from: https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/
2. Ministerio de Sanidad. Encuesta Nacional de Salud ENSE, España 2017. Serie Informes Monográficos #1 - Salud Mental. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Internet]. 2018 Jul. Available from: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE17_MOD1_REL.pdf
3. SEMG, SEMFYC, SEMERGEN. La atención al paciente con Dolor Crónico No Oncológico (DCNO) en Atención Primaria (AP). Documento de consenso. [Internet]. Madrid: Semg, Semfyc, Semergen; 2017 Apr [cited 2022 Jul 22]. Available from: http://www.semg.es/images/stories/recursos/2015/documentos/atencion_paciente_DCNO.pdf
4. Morales-Espinoza EM, Kostov B, Salami DC, Perez ZH, Rosalen AP, Molina JO, et al. Complexity, comorbidity, and health care costs associated with chronic widespread pain in primary care. *Pain*. 2016 Apr;157(4):818–26.
5. Batet C, Ferrándiz M, Limon E, Manresa A, Perelló Bratescu A, Samper Bernal D. Consens Català de Dolor Crònic No Oncològic. Camfic, Societat Catalana de Dolor. [Internet]. Barcelona: Camfic, Societat Catalana de Dolor; 2017 Oct. Available from: <https://www.actasanitaria.com/uploads/s1/13/13/51/6/item-7957.pdf>
6. INFAC. El difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. 22 (5). 2014; Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_5_Opioides.pdf
7. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Àrea del Medicament. Informe d'utilització de medicaments opioides a Catalunya (2012-2016). Barcelona; 2017 Dec.
8. Arbonés E, Montes A. Riscos associats a l'abús d'opioides. *Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya*. 14 (4). Generalitat de Catalunya, Departament de Salut. [Internet].

- Barcelona; 2016 Oct-Dec. Available from:
https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2975/butll_prev_errors_medicacio_catalunya_2016_14_04_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for Chronic Noncancer Pain. *JAMA*. 2018 Dec 18;320(23).
 10. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain. *JAMA*. 2018 Mar 6;319(9):872.
 11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN (SIGN publication no. 136). Revised edition published August 2019 [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 10]. Available from: https://www.sign.ac.uk/media/1108/sign136_2019.pdf
 12. Prácticas seguras para el uso de opioides en pacientes con dolor crónico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [Internet]. Madrid; 2015 Dec. Available from: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Practicas seguras opiodes 2015.pdf>
 13. Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [Internet]. Barcelona; 2018 Dec. Available from: https://aquas.gencat.cat/ca/detall/article/guia_atencion_pacientes_opioides
 14. Grup d'experts i Direcció de Farmàcia de la Regió Sanitària. Abordatge del dolor crònic no oncològic. CatSalut. Barcelona. 2016 Mar. [Internet]. Available from: http://gestorweb.camfic.cat/uploads/ITEM_6326.pdf
 15. Häuser W, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchser E, Casale R, et al. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain – Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2021 Mar 2;25(5):949–68.
 16. Kirkwood J, Allan JM, Korownyk CS, Mc Cormack J, Garrison S, Thomas B, et al. PEER simplified decision aid: Chronic back pain treatment options in primary care. 67 (1), *Canadian Family Physician*. College of Family Physicians of Canada; 2021 Jan. p. 31–4.
 17. Reid MC, Engles-Horton LL, Weber MB, Kerns RD, Rogers EL, O'Connor PG. Use of opioid medications for chronic noncancer pain syndromes in primary care. *J Gen Intern Med*. 2002 Mar;17(3):173–9.

18. Levy B, Paulozzi L, Mack KA, Jones CM. Trends in Opioid Analgesic–Prescribing Rates by Specialty, U.S., 2007–2012. *Am J Prev Med* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 Jan 25];49(3):409–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896191>
19. Rasu RS, Sohraby R, Cunningham L, Knell ME. Assessing Chronic Pain Treatment Practices and Evaluating Adherence to Chronic Pain Clinical Guidelines in Outpatient Practices in the United States. *J Pain* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Jan 25];14(6):568–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23578958>
20. Mordecai L, Reynolds C, Donaldson LJ, de C Williams AC. Patterns of regional variation of opioid prescribing in primary care in England: a retrospective observational study. *Br J Gen Pract*. 2018 Mar;68(668):e225–33.
21. Fernandes K, Martins D, Juurlink D, Mamdani M, Paterson JM, Spooner L et al. High-Dose Opioid Prescribing and Opioid-Related Hospitalization: A Population-Based Study. Schanzer DL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Dec 14 [cited 2019 Jan 25];11(12):e0167479. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27973601>
22. Svendsen K, Fredheim O, Romundstad P, Borchgrevink P SS. Persistent opioid use and socio-economic factors: a population-based study in Norway. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014 Apr;58(4):437–45.
23. Smolina K, Gladstone EJ, Rutherford K, Morgan SG. Patterns and trends in long-term opioid use for non-cancer pain in British Columbia, 2005-2012. *Can J Public Health* [Internet]. 2016 Dec 27 [cited 2019 Jan 25];107(4–5):e404–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28026706>
24. Ray GT, Bahorik AL, VanVeldhuisen PC, Weisner CM, Rubinstein AL, Campbell CI. Prescription opioid registry protocol in an integrated health system. *Am J Manag Care* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2019 Jan 25];23(5):e146–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28810131>
25. Shmigel A, Ngo L, Ensrud K, Foley R. Prescription Medication Use Among Community-Based U.S. Adults With Chronic Low Back Pain: A Cross-Sectional Population Based Study. *J Pain* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Jan 25];19(10):1104–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29678564>
26. Huang Y-L, Tsay W-I, Her S-H, Ho C-H, Tsai K-T, Hsu C-C, et al. Chronic pain and use of analgesics in the elderly: a nationwide population-based study. *Arch Med Sci*. 2020 Feb 11;16(3):627-634.

27. Fundació Institut Català de Farmacologia. Departament de Salut. Riscos associats a l'ús concomitant d'opioides i benzodiazepines. [Internet] 2017 Dec. [cited 2022 Jul 22]. Available from: http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/seguretats_i_medicaments/Seguretats-us-medicaments/documents/Opiacis-Benzos-17.pdf
28. Musich S, Wang SS, Slindee LB, Ruiz J, Yeh CS. Concurrent Use of Opioids with Other Central Nervous System-Active Medications Among Older Adults. *Popul Health Manag.* 2020 Aug;23(4):286-296.
29. Macleod J, Steer C, Tilling K, Cornish R, Marsden J, Millar T, et al. Prescription of benzodiazepines, z-drugs, and gabapentinoids and mortality risk in people receiving opioid agonist treatment: Observational study based on the UK Clinical Practice Research Datalink and Office for National Statistics death records. *PLOS Med.* 2019 Nov 26;16(11).
30. Sharma V, Weir D, Samanani S, Simpson SH, Gilani F, Jess E, et al. Characterisation of concurrent use of prescription opioids and benzodiazepine/Z-drugs in Alberta, Canada: a population-based study. *BMJ Open.* 2019 Sep 6;9(9).
31. Yang BR, Oh I-S, Li J, Jeon H-L, Shin J-Y. Association between opioid analgesic plus benzodiazepine use and death: A case-crossover study. *J Psychosom Res.* 2020 Aug;135.
32. Gov.uk. Tapentadol (Palexia): risk of seizures and reports of serotonin syndrome when co-administered with other medicines. *Drug Safety Update.* 2019; 12(6). [Internet]. Drug Safety Update. 2019 [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tapentadol-palexia-risk-of-seizures-and-reports-of-serotonin-syndrome-when-co-administered-with-other-medicines>
33. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. [Internet]. Madrid; 2018 Sep. Available from: <https://www.aemps.gob.es>
34. Yunusa I, Gagne JJ, Yoshida K, Bykov K. Risk of Opioid Overdose Associated With Concomitant Use of Oxycodone and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. 2022;5(2):1–13.
35. Torrance N, Veluchamy A, Zhou Y, Fletcher EH, Moir E, Hebert HL, et al. Trends in gabapentinoid prescribing, co-prescribing of opioids and benzodiazepines, and associated deaths in Scotland. *Br J Anaesth.* 2020 Aug;125(2):159-167.
36. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case–control study.

PLOS Med. 2017 Oct 3;14(10).

37. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case–Control Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Nov 20 [cited 2019 Jan 25];169(10):732-734. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M18-1136>
38. Ministerio de Sanidad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Fentanilo de liberación inmediata: importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. [Internet]. Madrid; 2018 Feb. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2018/ni-muh_fv_5-2017-fentanilo/?lang=ca
39. González-Bermejo D, Rayón-Iglesias P, Rodríguez-Pascual A, Álvarez-Gutiérrez A, Fernández-Dueñas A, Montero-Corominas D, et al. Drug utilization study on immediate release Fentanyl in Spain. Prevalence, incidence, and indication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 Mar;30(3):371-378.
40. Petzke F, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L, et al. Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain: second update of the German guidelines. *PAIN Reports*. 2020 Aug;5(5):e840.
41. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Therapy for Chronic Pain: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 17;162(4):276-86.
42. Gorfinkel L, Voon P, Wood E, Klimas J. Diagnosing opioid addiction in people with chronic pain. *BMJ* [Internet]. 2018 Sep 21 [cited 2019 Jan 25];362:k3949. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30242012>
43. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med*. 2016 Mar 31;374(13):1253–63.
44. Mayor S. Long term opioid analgesic use is linked to increased risk of depression, study shows. *BMJ* [Internet]. 2016 Jan 13 [cited 2019 Jan 25];352:i134. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26769774>
45. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*. 2015;8(1):3-14.

46. Dépendance aux médicaments opioïdes aux États-Unis : une énorme épidémie mortelle par surdose. *La Rev Prescrire*. 2017 Aug;37(406):622–9.
47. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Reports*. 2016 Mar 18;65(1):1-49.
48. Kaplovitch E, Gomes T, Camacho X, Dhalla IA, Mamdani MM, Juurlink DN. Sex Differences in Dose Escalation and Overdose Death during Chronic Opioid Therapy: A Population-Based Cohort Study. Mintzes B, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 20;10(8):e0134550. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0134550>
49. National Center for Injury Prevention and Control. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. 2021 Mar [cited 2022 Jul 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/epidemic/index.html>
50. Bruguera E, Carreras A, Manresa A, Miravet S, Perelló A, Ribera MV. Document de Posicionament del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya (CCMC). El dolor i els fàrmacs opioïdes majors: prevenint problemes potencials [Internet]. Barcelona; 2018 May. Available from: <https://www.academia.cat/files/204-6414-FITXER/EldolorylosfarmacosopioidesmayoresCAS.pdf>
51. Cochrane. Traditional opioids for chronic non-cancer pain: untidy, unsatisfactory, and probably unsuitable [Internet]. London; 2016 Sep. Available from: <https://uk.cochrane.org/news/traditional-opioids-chronic-non-cancer-pain-untidy-unsatisfactory-and-probably-unsuitable>
52. Galan-Martin MA, Montero-Cuadrado F, Lluch-Girbes E, Coca-López MC, Mayo-Iscar A, Cuesta-Vargas A. Pain Neuroscience Education and Physical Therapeutic Exercise for Patients with Chronic Spinal Pain in Spanish Physiotherapy Primary Care: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2020 Apr 22;9(4): 1201.
53. Serrat M, Almirall M, Musté M, Sanabria-Mazo JP, Feliu-Soler A, Méndez-Ulrich JL, et al. Effectiveness of a Multicomponent Treatment for Fibromyalgia Based on Pain Neuroscience Education, Exercise Therapy, Psychological Support, and Nature Exposure (NAT-FM): A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2020 Oct 18;9(10):3348.
54. AEMPS. Utilización de medicamentos opioïdes en España durante el periodo 2010-2018. Ministerio de Sanidad. [Internet]. Madrid; 2019. Available from: <https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-opioides-espana-2010-2018.htm>

55. Madridejos R, Diego L. Estan canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioides?. Butlletí Informació Terapèutica. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. [Internet]. 2015 Jul; 26 (6): 36-44. Available from: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1869/BIT_2015_26_06_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y
56. Servei Català de la Salut. Gerència del Medicament. Àrea Assistencial. Document informatiu sobre les formes de fentanil d'acció ultraràpida. Canvis en les condicions de prescripció i dispensació: requeriment de validació sanitària [Internet]. 2021 Jun [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/6537>
57. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Fentanilo por vía transmucosa oral y riesgo de hiperalgesia. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya. [Internet]. 2018 May-Jun; 16(3): 9-12. Available from: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3614/BFV_2018_16_03_cas.pdf?sequence=2&isAllowed=y
58. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Feb;14(2):162-73.
59. Chan K, Perry D, Lindblad AJ, Garrison S, Falk J, McCormack J, et al. PEER simplified decision aid: Neuropathic pain treatment options in primary care. Vol. 67, *Canadian Family Physician*. College of Family Physicians of Canada. 2021 May; 67(5) :347–9.
60. INFAC. Dolor crónico no oncológico: ¿opioides?. [Internet]. 2022 Jan; 30(1). Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2022/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_30_1_OPIOIDES-DCNO.pdf
61. Servei Català de la Salut. Àrea del Medicament. Argumentari de l'indicador: Ús concomitant d'opioides i benzodiazepines o gabapentina/pregabalina. [Internet]. Barcelona; 2019 May. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/proveidors->
62. Johnson M, Collett B, Castro-Lopes JM. The challenges of pain management in primary care: A pan-European survey. *J Pain Res*. 2013 May 22;6:393-401.
63. Blake H, Leighton P, van der Walt G, Ravenscroft A. Prescribing opioid analgesics for chronic non-malignant pain in general practice – a survey of attitudes and practice. *Br J Pain*. 2015 Nov;9(4):225-32.

64. de Sola H, Salazar A, Dueñas M, Failde I. Opioids in the Treatment of Pain. Beliefs, Knowledge, and Attitudes of the General Spanish Population. Identification of Subgroups Through Cluster Analysis. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 Jan 25];55(4):1095–104. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392417312253>
65. Pearson ACS, Moman RN, Moeschler SM, Eldrige JS, Hooten WM. Provider confidence in opioid prescribing and chronic pain management: Results of the opioid therapy provider survey. *J Pain Res*. 2017 Jun 7;10:1395-1400.
66. Jamison, PhD RN, Sheehan, BA KA, Scanlan, NP E, Matthews, PharmD M, Ross, MD EL. Beliefs and attitudes about opioid prescribing and chronic pain management: Survey of primary care providers. *J Opioid Manag* [Internet]. 2014 Nov 1 [cited 2019 Jan 25];10(6):375. Available from: <http://www.wmpllc.org/ojs-2.4.2/index.php/jom/article/view/115>
67. White R, Hayes C, Boyes AW, Chiu S, Paul CL. General practitioners and management of chronic noncancer pain: a cross-sectional survey of influences on opioid deprescribing. *J Pain Res*. 2019 Jan 22;12:467-475.
68. Prunuske JP, Hill CAS, Hager KD, Lemieux AM, Swanoski MT, Anderson GW, et al. Opioid prescribing patterns for non-malignant chronic pain for rural versus non-rural US adults: A population-based study using 2010 NAMCS data. *BMC Health Serv Res*. 2014 Nov 19;14:563.
69. Serra-Pujadas S, Alonso-Buxadé C, Serra-Colomer J, Folguera J, Carrilero N, García-Altés A. Geographical, Socioeconomic, and Gender Inequalities in Opioid Use in Catalonia. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 21;12:750193.
70. Khalid L, Liebschutz JM, Xuan Z, Dossabhoj S, Kim Y, Crooks D, et al. Adherence to Prescription Opioid Monitoring Guidelines among Residents and Attending Physicians in the Primary Care Setting. *Pain Med*. 2015 Mar 1;16(3):480–7.
71. Xie J, Strauss VY, Collins GS, Khalid S, Delmestri A, Turkiewicz A, et al. Trends of Dispensed Opioids in Catalonia, Spain, 2007–19: A Population-Based Cohort Study of Over 5 Million Individuals. *Front Pharmacol*. 2022 Jun 8;13:912361.
72. Puustinen J, Nurminen J, Löppönen M, Vahlberg T, Isoaho R, Rähä I, et al. Use of CNS medications and cognitive decline in the aged: a longitudinal population-based study. *BMC Geriatr*. 2011 Nov 1;11:70.
73. Friedman J, Kim D, Schneberk T, Bourgois P, Shin M, Celious A, et al. Assessment of Racial/Ethnic and Income Disparities in the Prescription of Opioids and Other Controlled Medications in California. *JAMA Intern Med*. 2019 Apr 1;179(4):469-476.

74. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). [Internet]. 2020 Feb: 46-47. Available from: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf
75. Scherrer JF, Salas J, Lustman PJ, Burge S, Schneider FD, Residency Research Network of Texas (RRNeT) Investigators. Change in opioid dose and change in depression in a longitudinal primary care patient cohort. *Pain*. 2015 Feb;156(2):348–55.
76. Chou R, Hartung D, Turner J, Blazina I, Chan B, Levander X, et al. Opioid Treatments for Chronic Pain. Comparative Effectiveness Review No. 229. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00009-I.) Agency for Healthcare Research and Quality (US). Publication No. 20-EHC011. [Internet]. Rockville; 2020 Apr. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556253/>.
77. van Amsterdam J, van den Brink W. The Misuse of Prescription Opioids: A Threat for Europe? *Curr Drug Abuse Rev*. 2015;8(1):3–14.
78. Gisev N, Pearson S-A, Larance B, Larney S, Blanch B, Degenhardt L. A population-based study of transdermal fentanyl initiation in Australian clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;75(3):401-408.
79. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Tombesi P, Santelmo C, et al. Transdermal Fentanyl as A Front-Line Approach to Moderate-Severe Pain: A meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *J Palliat Care*. 2009 Sep 19;25(3):172–80.
80. Kornick CA, Santiago-Palma J, Moryl N, Payne R, Obbens EAMT. Benefit-Risk Assessment of Transdermal Fentanyl for the Treatment of Chronic Pain. *Drug Saf*. 2003;26(13):951–73.
81. Margetts L, Sawyer R. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2007 Oct;7(5):171–6.
82. Allan L, Hays H, Jensen N-H, Le Polain de Waroux B, Bolt M, Donald R, et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer. *BMJ*. 2001 May 12;322(7295):1154–1154.
83. van Seventer R, Smit JM, Schipper RM, Wicks MA, Zuurmond WWA. Comparison of TTS-fentanyl with sustained-release oral morphine in the treatment of patients not using opioids for mild-to-moderate pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2003 Jan 22;19(6):457–69. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079903125002045>

84. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GLA, Richarz U, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2004 Sep 22;20(9):1419–28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079904X2114>
85. Freynhagen R, Elling C, Radic T, Sohns M, Liedgens H, James D, et al. Safety of tapentadol compared with other opioids in chronic pain treatment: network meta-analysis of randomized controlled and withdrawal trials. *Curr Med Res Opin*. 2021 Jan;37(1):89-100.
86. Zin CS, Chen L-C, Knaggs RD. Changes in trends and pattern of strong opioid prescribing in primary care. *Eur J Pain*. 2014 Oct;18(9):1343–51.
87. Els C, Jackson TD, Hagtvedt R, Kunyk D, Sonnenberg B, Lappi VG, et al. High-dose opioids for chronic non-cancer pain: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Oct 30;10(10).
88. Vold JH, Skurtveit S, Aas C, Chalabianloo F, Kloster PS, Johansson KA, et al. Dispensations of benzodiazepines, z-hypnotics, and gabapentinoids to patients receiving opioid agonist therapy; a prospective cohort study in Norway from 2013 to 2017. *BMC Health Serv Res*. 2020 Apr 25;20(1):352.
89. Zin CS, Ismail F. Co-prescription of opioids with benzodiazepine and other co-medications among opioid users: differential in opioid doses. *J Pain Res*. 2017 Jan 25;10:249-257.
90. Liu EY, Tamblyn R, Filion KB, Buckeridge DL. Concurrent prescriptions for opioids and benzodiazepines and risk of opioid overdose: protocol for a retrospective cohort study using linked administrative data. *BMJ Open*. 2021 Feb 18;11(2):e042299.
91. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M, Vahlberg T, Lyles A, Kivela S-L. Opioids, antiepileptic and anticholinergic drugs and the risk of fractures in patients 65 years of age and older: a prospective population-based study. *Age Ageing*. 2013 May 1;42(3):318–24.
92. Khan SR, Heller DA, Latty LL, Cadieux RJ, LaSure M, Brown T V. Association between psychotropic drug use and prescription opioid use among older adults. *Geriatr Nurs (Minneap)*. 2020 Nov-Dec;41(6):776-781.
93. SEMFyC, FAECAP, SECPAL. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. *Socidrogalcohol*. 2017 Jun [cited 2022 Jan 30]; Available from: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf

94. Yu D, Appleyard T, Cottrell E, Peat G. Co-prescription of gabapentinoids and opioids among adults with and without osteoarthritis in the United Kingdom between 1995 and 2017. *Rheumatology*. 2021 Nov 7;60(4):1942–50.
95. Fernández-Liz E, Barceló-Colomer ME, Gómez-Ganda L, Varon-Galcera C, Lalueza-Broto P, Medel-Rebollo FJ, et al. Prevalence of Gabapentinoids and Central Nervous System Depressant Drugs, and Their Association with Risk Factors for Respiratory Depression in Primary Care Patients. *Clin Drug Investig*. 2022 May 21;42(5):417–26.
96. Nielsen S, Gisev N, Leung J, Clare P, Bruno R, Lintzeris N, et al. Clinical correlates and outcomes associated with pregabalin use among people prescribed opioids for chronic non-cancer pain: A five-year prospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Jan 26;87(8):3092–104.
97. Dasgupta N, Wang Y, Bae J, Kinlaw AC, Chidgey BA, Cooper T, et al. Inches, Centimeters, and Yards: Overlooked Definition Choices Inhibit Interpretation of Morphine Equivalence. *Clin J Pain*. 2021 Aug 1;37(8):565–74.
98. Aguirrezabal I, Pérez de San Román MS, Cobos-Campos R, Orruño E, Goicoechea A, Martínez de la Eranueva R, et al. Effectiveness of a primary care-based group educational intervention in the management of patients with migraine: a randomized controlled trial. *Prim Health Care Res Dev*. 2019 Dec 13;20:1–7.
99. Sharpe L, Jones E, Ashton-James CE, Nicholas MK, Refshauge K. Necessary components of psychological treatment in pain management programs: A Delphi study. *Eur J Pain*. 2020 Jul;24(6):1160-1168.
100. NICE. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain NICE guideline [Internet]. 2021 Apr 7. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng193
101. U.S. Department of Health and Human Services. Pain Management Best Practices Inter-Agency Task Force Report: Updates, Gaps, Inconsistencies, and Recommendations. Retrieved from U. S. Department of Health and Human Services [Internet]. 2019 May. Available from: <https://www.hhs.gov/sites/default/files/pain-mgmt-best-practices-draft-final-report-05062019.pdf>.
102. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Programa de benestar emocional i salut comunitària a l'atenció primària de salut. [Internet]. 2021 Sep. Available from: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-

dactuacio/Estrategies-de-salut/Salut-mental-addiccions/programa-benestar-emocional-salut-comunitaria/programa-benestar-emocional-i-salut-comunitaria-a-IAPiC.pdf

103. Briggs E V, Battelli D, Gordon D, Kopf A, Ribeiro S, Puig MM, et al. Current pain education within undergraduate medical studies across Europe: Advancing the Provision of Pain Education and Learning (APPEAL) study. *BMJ Open*. 2015 Aug 10;5(8):e006984.
104. Van Zee A. The Promotion and Marketing of OxyContin: Commercial Triumph, Public Health Tragedy. *Am J Public Health*. 2009 Feb;99(2): 221-7.



El presidente de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), Dr. Salvador Tranche Iparraguirre, hace constar que la tesis titulada:

“PRESCRIPCIÓN DE OPIOIDES FUERTES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO POR PARTE DE LOS MÉDICOS DE FAMILIA DE CATALUÑA. ANÁLISIS CUANTITATIVO Y CUALITATIVO DE LA PRESCRIPCIÓN”

presentada por la **Dra. Aina Perelló Bratescu** en la convocatoria de ayudas 2019 para la realización de tesis doctorales “Isabel Fernández” en materia de Medicina de Familia y Comunitaria ha obtenido una de las seis ayudas convocadas por la semFYC a través de su Sección de Investigación.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Tranche", with a horizontal line underneath.

Dr. Salvador Tranche Iparraguirre
Presidente de la semFYC

En Málaga, a 11 de mayo de 2019

Annex 2. Autorització ètica del Comitè d'Ètica per la Recerca amb Medicaments Parc de Salut Mar núm. 2018/7800/I.



**Informe del Comitè de Ètica de la Investigació con Medicamentos
Parc de Salut Mar**

Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo Secretaria del Comitè de Ètica de la Investigació con Medicamentos Parc de Salut MAR

CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado el proyecto de Investigación clínica nº 2018/7800/I titulado "Descripció dels hàbits de prescripció d'opioides potents per part dels Metges de Família (MF) de Catalunya en el Dolor Crònic No Oncològic (DCNO)" propuesto por la Dra. AINA PERELLO BRATESCU, del CAP LARRARD del PAMEM.

Que adjunta documento de consentimiento Informado.

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas que se solicitan está plenamente justificado.

Y que este Comitè acepta que dicho proyecto de Investigación sea realizado en el CAP LARRARD por la Dra. AINA PERELLO BRATESCU, como Investigadora principal tal como recoge el ACTA de la reunión del día 27 de Febrero de 2018.

Lo que firmo en Barcelona, 7 de Marzo de 2018

COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
CEIC - PARC DE SALUT MAR



Firmado:
Doña M^a Teresa Navarra Alcrudo

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

NEUS RIBA GARCIA, Secretario del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Clínic de Barcelona**

Certifica:

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio:

CÓDIGO:

DOCUMENTOS CON VERSIONES:

Tipo	Subtipo	Versión
Protocolo		Versió II, 30 juliol 2018

TÍTULO: DADES DE PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES POTENTS (OP) PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA (MF) CATALANS EN DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC (DCNO) DELS ÚLTIMS 5 ANYS I ADEQUÏACIÓ A

LES PAUTES RECOMANADES

PROMOTOR: IDIBAPS

INVESTIGADOR PRINCIPAL: AINA PERELLÓ BRATESCU; ANTONI SISÓ ALMIRALL

y considera que, teniendo en cuenta la respuesta a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), y que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado la compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos y se consideran

adecuadas. - Que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.

- Que dicho estudio cumple con las obligaciones establecidas por la normativa de investigación y confidencialidad que le son aplicables.
- Que dicho estudio se incluye en una de las líneas de investigación biomédica acreditadas en este centro, cumpliendo los requisitos necesarios, y que es viable en todos sus términos.

Este CEIm acepta que dicho estudio sea realizado, debiendo ser comunicado a dicho Comité Ético todo cambio en el protocolo o acontecimiento adverso grave.

y hace constar que:

1º En la reunión celebrada el día 26/07/2018, acta 15/2018 se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º El CEIm del Hospital Clínic i Provincial, tanto en su composición como en sus PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) 3º Listado de miembros:

Presidente:

- BEGOÑA GÓMEZ PÉREZ (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)

Vicepresidente:

- JOAQUIM FORÉS I VIÑETA (Médico Traumatólogo, HCB)

Secretario:

- NEUS RIBA GARCIA (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)

Vocales:

- ITZIAR DE LECUONA (Jurista, Observatorio de Bioética y Derecho, UB)
- MONTSERRAT GONZALEZ CREUS (Trabajadora Social, Servicio de Atención al Usuario, HCB)
- JOSE RIOS GUILLERMO (Estadístico. Plataforma de Estadística Médica. IDIBAPS)
- OCTAVI SANCHEZ LOPEZ (Representante de los pacientes)
- MARIA JESÚS BERTRAN LUENGO (Médico Epidemiólogo, HCB)
- JOAQUÍN SÁEZ PEÑATARO (Médico Farmacólogo Clínico, HCB)
- SERGIO AMARO DELGADO (Médico Neurólogo, HCB)
- JULIO DELGADO GONZÁLEZ (Médico Hematólogo, HCB)
- EDUARD GUASCH I CASANY (Médico Cardiólogo, HCB)
- VIRGINIA HERNANDEZ GEA (Médico Hepatólogo, HCB)
- NURIA SOLER BLANCO (Farmacéutica Hospitalaria, HCB)
- MARINA ROVIRA ILLAMOLA (Farmacéutico Atención Primaria, CAP Eixample)
- JOSE LUIS BLANCO ARÉVALO (Médico Medicina Interna, HCB)
- MIRIAM MÉNDEZ GARCÍA (Abogada, HCB)
- MERCÈ VIDAL FLOR (Enfermera, HCB)

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, este se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.


Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Barcelona, a 26 de septiembre de 2018

Reg. HCB/2018/0749

Mod_04 (V4 de 18/06/2018)

Annex 4. Fragments exemple de l'enquesta administrada als socis CAMFiC



Sección 1 de 4

ÚS OPIOIDES POTENTS EN ATENCIÓ PRIMÀRIA

Des del grup d'Atenció Domiciliària de la CAMFiC volem saber com utilitzem els opioides potents a primària, quants i quins fem servir de forma més habitual i per quines indicacions. No et portarà més de 5 minuts omplir l'enquesta, MOLTES GRÀCIES!

Correo *

Correo válido

Este formulario registra los correos. [Cambiar configuración](#)

Any naixement *

Texto de respuesta corta

Quants anys portes treballant a primària? *

- Més de 30 anys
- 20-30 anys
- 10-20 anys
- 0-10 anys

Quants pacients tens assignats? *

- Menys de 500
- 500-1000
- 1000-1500
- 1500-2000
- Més de 2000

Ús opioides potents a la consulta



Descripción (opcional)

De manera aproximada, quin percentatge de pacients consulten cada dia a la teva consulta per ^{*} dolor crònic no oncològic?

- <5%
- 5-10%
- 10-15%
- 15-20%
- 20-25%
- >25%

Tens pacients que utilitzin fentanil ràpid (Abstral, Pecfent, Actiq, ...) de forma crònica? ^{*}

1. Sí
2. No

En cas afirmatiu, el fan servir per dolor crònic no oncològic?

1. Sí, tots
2. La majoria
3. Menys de la meitat
4. No

En cas afirmatiu, quants pacients en fan servir?

1. 1 o 2
2. 3 o 4

Pràctica clínica en l'ús d'opioides potents



Descripción (opcional)

Et sents còmode utilitzant opioides potents? *

	1	2	3	4	5	
Gens còmode	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Molt còmode

Creus que tens prou formació per la seva utilització? *

	1	2	3	4	5	
Formació insuficient	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Formació suficient

Davant quin tipus de dolor els utilitzes? (pots marcar-ne varis) *

- Dolor osteo-muscular (lumbàlgia, gonàlgia, artrosi, discopaties...)
- Dolor neuropàtic
- Fibromiàlgia
- Altres

Quan inicies un opioide potent, titules la dosi? *

- No
- En alguns casos
- Sí, sempre
- No entenc la pregunta

Retires les benzodiazepines si el pacient en prenia prèviament? *

- No
- Intento disminuir la dosi de les benzodiazepines
- Sempre les retiro

Pautes laxants d'entrada? *

- No
- A vegades
- Sempre

Estableixes l'objectiu en quant a reducció del dolor i millora de la funcionalitat al iniciar l'opioide *
i avalues periòdicament l'efectivitat i efectes secundaris amb el pacient?

Mai 1 2 3 4 5 Sempre

⋮

Quins efectes secundaris et trobes? *

	Mai	Alguna vegada	Sovint	Molt sovint	Gairebé sempre
Restrenyiment	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nàusees/vòmits	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Somnolència/s...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Depressió respi...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Neurotoxicitat (...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Picor/suor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Problemes de d...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Relació amb Clínica del Dolor



Descripción (opcional)

Com definiries la relació del teu centre amb la Clínica del Dolor de referència? *

	1	2	3	4	5	
Molt poc satisfactòria	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Molt satisfactòria

Què caldria per millorar la vostra relació? *

Texto de respuesta larga

Annex 5. El dolor i els fàrmacs opioides majors: prevenint problemes potencials. Document de posició del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya (CCMC).

EL DOLOR I ELS FÀRMACS OPIOIDES MAJORS: PREVENINT PROBLEMES POTENCIALS

Document de Posició del Consell de Col·legis de Metges de Catalunya (CCMC)

Abril de 2018

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) reconeix el dolor com un important problema de salut pública. El dolor com a tal és un motiu habitual de consulta mèdica.

Els metges tenim a la nostra disposició un ampli ventall de tractaments, farmacològics i no farmacològics, per fer front al dolor. Els fàrmacs analgèsics es fan servir de manera esglaonada. Podem trobar des d'analgèsics com el paracetamol, al primer esglaó, fins als anomenats *opioides forts* o *majors* (morfina, metadona, hidromorfona, oxicodona, oxicodona/naloxona, fentanil, buprenorfina i tapentadol) que estan inclosos als esglaons següents.

Els darrers anys s'ha constatat un canvi en l'ús dels opioides: si abans s'utilitzaven pràcticament només per a pacients amb dolor oncològic i per a períodes de temps relativament curts, actualment se n'està generalitzant l'ús per al dolor crònic no oncològic.

Els opioides són analgèsics molt eficaços, però no estan exempts d'efectes secundaris (hiperalgèsia, neurotoxicitat, sobredosi). S'han de prescriure amb especial cura, amb un control estricte i només en els casos indicats. L'addicció és un dels efectes secundaris que més preocupen en el cas dels opioides majors.

El consum d'opioides ha augmentat progressivament els darrers anys, fet que ha comportat un augment del risc de l'ús inapropiat, de les reaccions adverses i de la dependència, abús, intoxicacions i morts per sobredosi en diferents països de renda alta. Aquesta situació és motiu de preocupació per als organismes sanitaris internacionals.

Pacients i professionals de la medicina som responsables de fer el millor i més segur ús possible d'aquests fàrmacs, per tal de no caure en un abús o mal ús dels mateixos.

2.- El context del problema: la crisi als Estats Units d'Amèrica (EUA)

L'anomenada crisi epidèmica dels opioïdes als EUA comença a mitjans dels anys 90 i s'intensifica notablement en la darrera dècada. La mort de més de 100 persones/dia per sobredosi d'opioïdes (fentanil i heroïna, majoritàriament) suposa als EUA una crisi nacional que afecta la salut pública i el benestar econòmic i social. Des de l'any 2000 fins el 2015, la dosi per càpita prescrita d'opioïdes majors va augmentar un 300% al Canadà i als EUA i, entre un 50% i un 100%, a la Unió Europea (UE).

Les causes d'aquesta crisi són múltiples. L'estructura assistencial als EUA, sense una medicina primària coordinada amb l'atenció especialitzada hospitalària i sense un control estricte de les prescripcions, ha afavorit una sobreindicació d'aquests fàrmacs. Aquest fet no és aliè a la intensa publicitat, no sempre ajustada a la realitat, ni a la inducció a la prescripció realitzada per alguna companyia farmacèutica. Als EUA, s'ha observat una substitució d'aquests fàrmacs per substàncies provinents de mercats il·legals, amb un augment de les consultes als serveis d'Urgències i més casos de mortalitat per sobredosi, especialment per heroïna.

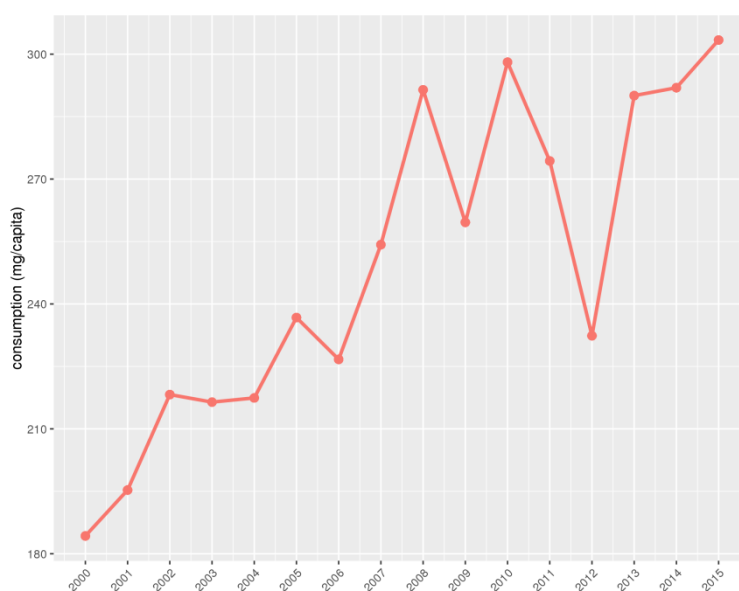
Aquest any 2018, l'Organització de les Nacions Unides (ONU) ha cridat l'atenció del món en relació a aquest greu problema de salut pública, indicant que *"les campanyes agressives de promoció de fàrmacs que contenen opioïdes estan agreujant el problema"*, alhora que ha destacat la necessitat d'adoptar mesures de sensibilització dels usuaris i de millorar la vigilància i control dels sistemes de prescripció i distribució dels fàrmacs opioïdes majors.

3.- Situació a Catalunya i a la Unió Europea (UE)

Malgrat que la prescripció d'analgèsics opioïdes majors i les complicacions derivades del seu ús indegut i abús a la UE no arriben a les xifres dels EUA, aquesta ha augmentat significativament en els darrers anys. A banda, l'any 2013,

el Regne Unit presentava una taxa de prevalença d'ús indegut d'opioides del 0,3%, seguit dels països nòrdics (0,15%), Alemanya (0,13%) i Espanya (0,07%), que es va situar, l'any 2016, al capdavant de la prevalença de l'ús indegut d'analgèsics opioides a la UE.

El consum d'opioides a Espanya s'ha incrementat un 84% els darrers 8 anys (2008-2015), en passar de 7,25 DHD (DHD: nombre de Dosis Diàries Definides/1.000 habitants/dia) l'any 2008 a 13,31 DHD l'any 2015.



Consum total d'opioides a Espanya (equivalència amb mg de morfina/càpita) 2000-2015. Pain & Policy Studies Group. University of Wisconsin WHO Collaborating Center (2018).

Els indicadors d'alerta (com l'increment de demandes de tractament, les reaccions agudes adverses a drogues i la mortalitat) continuen, ara per ara, sense experimentar un creixement que generi alarma. Amb tot, no pot descartar-se una infranotificació d'aquests indicadors.

A Catalunya, durant el període 2012-2016, el consum d'opioides va augmentar un 45% i ha passat de 6,73 DHD l'any 2012 a 9,74 DHD l'any 2016. El consum d'opioides majors va augmentar un 33% en el mateix període, passant de 2,69 DDH l'any 2012 a 4,01 DDH l'any 2016. El fentanil és l'opioide major més consumit i del que més se n'ha incrementat l'ús (49%), tot i que en termes absoluts

aquest increment es deu al fentanil d'ús transdèrmic. El consum de fentanil d'alliberació ràpida és el que ha registrat un increment relatiu més alt (80%). Aquest patró de creixement és similar al registrat en l'àmbit estatal, tot i que Espanya presenta xifres de consum lleugerament més elevades que les de Catalunya.

4.- Quines perspectives i possibles escenaris cal considerar sobre la prescripció, mal ús i abús dels opioides i quins elements ens poden permetre reduir o controlar aquests riscos

Hi ha elements que diferencien l'entorn dels EUA amb el de Catalunya. A Catalunya, hi ha informació precisa i actualitzada sobre les prescripcions d'opioïdes, de la qual disposen els professionals del nostre sistema sanitari. D'altra banda, no hi ha un "mercat negre" significatiu de prescripcions d'opioïdes majors com el dels EUA.

L'eina principal per detectar pacients amb risc de conductes d'abús d'opioïdes majors és la història clínica. Els antecedents previs de consum de substàncies d'abús (opioïdes, alcohol, benzodiazepines, cocaïna, cànnabis i altres drogues) han d'alertar el metge d'aquest risc i així evitar diverses prescripcions fetes per diferents metges.

En el context català, les noves tecnologies, en concret la recepta electrònica i la corresponent certificació digital, permeten, en harmonia amb els objectius de la pròpia recepta, identificar amb alta fiabilitat prescripcions de fàrmacs respecte al seu volum i adequació terapèutica. Permeten també que metges prescriptors i farmàcies estiguin ben coordinats a tot el territori.

Diferents societats científiques redacten i actualitzen regularment guies de pràctica clínica de prescripció de medicaments, on s'inclouen les indicacions per a les quals es recomana cada tipus de fàrmac, com emprar-los i quan cal retirar-los. Aquestes guies sovint estan elaborades, de manera conjunta, per societats de diferents especialitats i permeten que tots els professionals treballin en la mateixa direcció i facin un bon ús dels medicaments. **L'Àrea del Medicament del CatSalut i l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS)**

revisen de manera periòdica el consum de determinats fàrmacs (inclosos els opioïdes) i la seva indicació, alhora que proporcionen dades per detectar possibles problemes associats al consum excessiu d'aquests fàrmacs.

5.- Propostes a considerar per millorar la prevenció i el control d'aquesta situació

Els analgèsics opioïdes s'han utilitzat durant dècades per al tractament del dolor de moderat a intens i constitueixen el pilar fonamental de l'arsenal terapèutic del tractament del dolor crònic d'alta intensitat. No hem d'oblidar, però, que per al maneig del dolor crònic no oncològic cal també combinar altres estratègies multimodals, integrals i interdisciplinàries. Cal fer una avaluació integral del dolor i de l'impacte que té en la vida diària i plantejar objectius realistes segons el diagnòstic.

Quan un metge, coneixedor i expert en el maneig d'aquests fàrmacs opioïdes majors, decideix prescriure'ls, ha de tenir en compte diferents recomanacions. És imprescindible una selecció adequada dels pacients per aconseguir els millors resultats i disminuir-ne els riscos associats, inclòs el possible abús o addicció. Cal tenir especial cura en pacients ancians i/o amb comorbiditats, en els quals la presència freqüent de malalties associades i la polifarmàcia pot intensificar els efectes adversos i les complicacions dels analgèsics. És possible que hi hagi una certa percepció (falsa) de baix risc en l'ús d'aquests opioïdes majors per part d'alguns professionals sanitaris.

Cal proporcionar sempre una informació detallada i comprensible al pacient i als familiars sobre els beneficis, els possibles efectes secundaris i el risc d'addicció. Cal explicar i aclarir certs conceptes habituals, que a vegades són interpretats de manera equivocada: l'addicció no és sinònim de dependència física i tolerància; l'addicció no és la suma d'eleccions personals dolentes; el dolor no protegeix de desenvolupar addicció als opioïdes; no només causa addicció l'ús a llarg termini de determinats tipus d'opioïdes i, finalment, tot i les diferències en la vulnerabilitat, no hi ha pacients immunes a l'addicció als opioïdes.

Un cop escollit el tipus d'opioide major, s'ha d'establir una pauta d'ús de manera regular a hores i dosis fixes i s'han d'evitar les prescripcions a demanda. Cal iniciar el tractament de manera individualitzada, realitzant un seguiment continuat, fent un control més estricte del pacient el primer mes del tractament i valorant-ne l'eficàcia, l'aparició d'efectes secundaris i de conductes de risc. Després de 3-6 mesos de tractament, s'ha de reavaluar el pacient i valorar la conveniència de continuar-lo, disminuir-ne les dosis o proposar altres estratègies de tractament.

Tenim eines per identificar els pacients més susceptibles de risc d'addicció als opioïdes majors. Entre aquestes, hi ha la realització de controls mensuals del tractament per part del propi metge facultatiu, incloent l'evolució i possibles efectes secundaris. Mitjançant un conjunt de preguntes dirigides i amb qüestionaris específics, podem detectar l'addicció als opioïdes majors. En el cas que un pacient arribés a desenvolupar-la, cal recordar que a les nostres àrees sanitàries hi ha unitats d'addicció especialitzades a abordar aquest problema i a les quals cal derivar el pacient el més aviat possible.

Reflexió final

Els opioïdes majors són una molt bona eina terapèutica si són emprats en aquelles persones amb criteris d'indicació i sota les precaucions recomanades.

El tractament eficaç i segur amb opioïdes comença amb una selecció adequada dels pacients que se'n podrien beneficiar. L'origen, tipus, durada i intensitat del dolor determinen l'abordatge terapèutic òptim.

Tot i això, hem de mantenir-nos sempre prudents en el moment de decidir prescriure aquests fàrmacs i estar atents als possibles efectes secundaris, especialment en persones grans i fràgils, de les quals cal fer sempre un seguiment estret per detectar la tolerància i els possibles efectes secundaris, que poden, fins i tot, ser motiu d'ingrés hospitalari.

Cal evitar sempre allargar la durada del tractament més enllà del necessari.

Per garantir un bon ús dels fàrmacs opioïdes és important seguir les indicacions i recomanacions de les societats científiques i de les agències reguladores del medicament.

Quan es prescriuen opioïdes, s'ha d'informar sempre clarament el pacient i els familiars dels beneficis esperats, dels possibles efectes secundaris i del risc d'addicció. No hem de tenir por a l'hora de prescriure'ls, però en cap moment els hem de perdre el respecte.

Autors*:

Eugeni Bruguera, Anna Carreras, Anna Manresa, Sònia Miravet, Aina Perelló, Maria Victoria Ribera, Antoni Trilla i Josep Vilaplana.

**Nota: Els autors han declarat els conflictes d'interessos potencials. Cap d'ells presenta conflicte d'interessos en relació amb el tema tractat en el document.*

Amb la participació i el consens de:

Societat Catalana d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor

Societat Catalana de Dolor

Societat Catalana de Cirurgia Ortopèdica i Traumatologia

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària

Societat Catalanoblear de Medicina Interna

Societat Catalana de Psiquiatria

Societat Catalana de Reumatologia

Societat Catalanoblear de Cures Pal·liatives

Referències

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015.
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/opioides-2008-2015.pdf>
2. Agència de Salut Pública de Catalunya. Sistema d'informació sobre drogodependències a Catalunya. Informe anual 2016.
<http://drogues.gencat.cat/web/.content/minisite/drogues/professionals/epidemiologia/docs/SIDC-Informe-anual-2016-FINAL.pdf>
3. Arbonés E, Montes A. Riscos associats a l'abús d'opioides. Butlletí de prevenció d'errors de medicació de Catalunya. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. 2016; (14) 4
http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professional/s/6_publicacions/butlletins/butlleti_errors_medicacio/documentos/arxiu/but E M v14 n4 CAT.pdf
4. Ballantyne J. Opioids for the Treatment of Chronic Pain: Mistakes Made, Lessons Learned, and Future Directions. *Anesth Analg* 2017; 125: 1769-78.
5. Català E, Ferrándiz M, Lorente L, Landaluze Z, Genové M. Uso de Opioides en el tratamiento del Dolor Crónico no oncológico. Recomendaciones basadas en las Guías de Práctica Clínica. *Rev Esp Anest Reanim* 2011; 58: 283-289
6. Hannu A. Prevalence of prescription opioid-dependency in Europe and risk factors for abuse. 15th Meeting of International Society of Addiction Medicine. Kuala Lumpur (Malaysia). Nov 2013
7. 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.
http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professional/s/8_Informes_tecnics_sobre_medicaments/Informe-utilitzacio-opioides_area-del-medicament_desembre-2017.pdf
8. Informe Europeo sobre Drogas 2017: Tendencias y novedades. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías.
<http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4541/TDAT17001ESN.pdf>
9. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2017 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Plan nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2017.
<http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2017OEDA-INFORME.pdf>
10. Madrdejós R, Diego L. Estan Canviant les pautes d'utilització dels analgèsics opioides?. Butlletí Informació Terapèutica. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Vol. 26, núm. 6, 2015.

http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxiu/BIT_v26_n06.pdf

11. Manresa A et al. Consens Català de Dolor Crònic No Oncològic. Camfic, Societat Catalana del Dolor. 2017. <http://www.academia.cat/files/204-5742FITXER/ConsenscatalaDolorcronic.pdf>
12. Opioid Overdose Crisis. National Institute on Drug Abuse (NIDA) <https://www.drugabuse.gov/.../opioids/opioid-overdose-crisis>.
13. Simó J. Utilización de medicamentos en España y Europa. Aten Primaria. 2012; 44(6):335-347
14. Socidrogalcohol. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Valencia, 2017
http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf
15. Van Amsterdam J, Van den Brink W. The misuse of prescription opioids: A threat for Europe? Current Drug Abuse Reviews 2015; 8:3-14.
16. Volkow ND, McLellan AT. Opioid Abuse in Chronic Pain-Misconceptions and Mitigation Strategies. N Engl J Med 2016; 374:1253-63

Declaració de codis ètics i bones pràctiques:

CODIS ÈTICS I BONES PRÀCTIQUES

(Declaració del doctorand / doctoranda)

Aina Perelló Bratescu, amb document d'identificació 47924589H, doctoranda del programa de doctorat Medicina i Recerca Translacional, d'acord amb el que s'estableix a l'article 35 de la normativa reguladora del doctorat a la Universitat de Barcelona,

DECLARO: Que la tesi " PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES FORTS EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA DE CATALUNYA. ANÀLISI QUANTITATIVA I QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ" és original, que en la seva elaboració s'han complert els codis ètics i de bones pràctiques i que la tesi no conté plagi. Així mateix, manifesto que conec i consento que la meva tesi sigui sotmesa a procediment per comprovar la seva originalitat-

I, perquè consti i tingui els efectes que correspongui, signo aquest document.

Barcelona, 28 de juny 2022

AINA PERELLO
BRATESCU /
num:0835991
8

Firmado digitalmente
por AINA PERELLO
BRATESCU /
num:08359918
Fecha: 2022.06.28
20:04:24 +02'00'

Dr./a Antoni Sisó i Almirall, amb document

d'identificació 46342283C, com a director/a de la tesi doctoral del Sr./a

..... Aina Perelló Bratescu amb títol

..... PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES FORTS EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA DE CATALUNYA. ANÀLISI QUANTITATIVA I QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ

d'acord amb el que s'estableix a l'article 35 de la normativa reguladora del doctorat a la

Universitat de Barcelona,

[

Que a l'elaboració de la tesi doctoral ".....

PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES FORTS EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA DE CATALUNYA. ANÀLISI QUANTITATIVA I QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ

s'han complert els codis ètics i de bones pràctiques i que no tinc coneixement que s'hagi

produït cap plagi.

I, perquè consti i tingui els efectes que correspongui, signo aquest document.

Barcelona, 5 de/d' Juny 20.22

ANTONIO SISO
ALMIRALL - DNI
46342283C

Firmado digitalmente por
ANTONIO SISO ALMIRALL
- DNI 46342283C
Fecha: 2022.06.05
12:51:23 +02'00'

(Signatura del director/directora de la tesi)

CODIS ÈTICS I BONES PRÀCTIQUES
(Declaració del director/directora de la tesi doctoral)

Dr./a **Christian Dürsteler Tatxé**, amb document
d'identificació **44004251F**, com a director/a de la tesi doctoral del Sr./a
..... **Aina Perelló Bratescu** amb títol
PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES FORTS EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA DE CATALUNYA.
ANÀLISI QUANTITATIVA I QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ.....
.....,
d'acord amb el que s'estableix a l'article 35 de la normativa reguladora del doctorat a la
Universitat de Barcelona,

DECLARO:

Que a l'elaboració de la tesi doctoral ".....

PRESCRIPCIÓ D'OPIOIDES FORTS EN EL TRACTAMENT DEL DOLOR
....."
CRÒNIC NO ONCOLÒGIC PER PART DELS METGES DE FAMÍLIA DE CATALUNYA. ANÀLISI QUANTITATIVA I QUALITATIVA DE LA PRESCRIPCIÓ.

s'han complert els codis ètics i de bones pràctiques i que no tinc coneixement que s'hagi
produït cap plagi.

I, perquè consti i tingui els efectes que correspongui, signo aquest document.

Barcelona, **22** de/d'..... **juny**.....2022.

CHRISTIAN
DURSTELER TATXE / num:08324381
num:08324381

Digitally signed by
CHRISTIAN DURSTELER
TATXE / num:08324381
Date: 2022.06.28 16:56:35
+02'00'

(Signatura del director/directora de la tesi)

