

ORIGINAL

Prescripciones de opioides en España entre 2019 y 2020: qué especialidades médicas lo están prescribiendo y en qué indicaciones

Prescriptions of opioid medicines in Spain between 2019 and 2020: what medical specialities are prescribing them and in what indications

RESUMEN:

Antecedentes: La prescripción de opioides en los últimos años ha estado bajo escrutinio. Para evitar una posible situación epidémica en España es necesario estudiar la dinámica de prescripción en este país. Nuestro análisis actual se centrará en cuantificar el nivel de prescripción por especialidad e indicación.

Métodos: Analizamos los datos de prescripción proporcionados por IQVIA[®] para todas las moléculas y productos clasificados en ATC-N2A (analgésicos narcóticos) y ATC-N2B (analgésico no narcótico) entre 2019 y 2020. La información ha sido proporcionada por IQVIA Information, S.A., extraída el 23 de octubre de 2020 y contiene 21.724 registros. Extrajimos el número

de recetas por molécula y el número de recetas por diagnóstico agrupándolas por áreas terapéuticas. Hicimos análisis cruzado de: recetas por diagnóstico y por molécula, y recetas por molécula y especialidad. Todos los cálculos y análisis de datos se realizaron utilizando Microsoft Excel IOS 2019.

Resultados: En 12 meses, desde junio de 2019 hasta junio de 2020, se prescribieron en España 3,2 millones de recetas de opioides del grupo N2A-ATC. La mayoría de las moléculas prescritas fueron tapentadol (36 %), fentanilo (28 %) y oxicodona-naloxona (13 %). El 81 % de las prescripciones de fentanilo correspondieron a la formulación en parche. El 73 % de las prescrip-

AUTORES:

Esperanza Regueras Escudero,
Doctoranda. Universidad de Navarra. Pamplona
José López Guzmán,
Profesor. Universidad de Navarra. Pamplona

CORRESPONDENCIA:

Esperanza Regueras Escudero
eregueras@unav.es

ciones las realizó el médico de atención primaria. Los especialistas de medicina interna fueron relativamente más relevantes en la prescripción del fentanilo, mientras que los reumatólogos eran relativamente más importantes como prescriptores de oxycodona-naloxona. Las tres indicaciones más importantes fueron dolor de espalda (15 % de las recetas), cáncer (11 %) y artrosis (10 %). Por área terapéutica, el 38 % de las recetas se hicieron para las indicaciones traumatológicas, el 26 % para las enfermedades reumatológicas y el 11 % para oncología.

Conclusión: El número de recetas de opioides potentes creció un 9,6 % en los últimos 12 meses (tasa anual móvil a junio de 2020) frente al mismo periodo de 2019. El 73 % de esas recetas se concentraron en tres moléculas: tapentadol, parche de fentanilo y oxycodona-naloxona. La atención primaria es el prescriptor más relevante, con el 73 % de las recetas. Las indicaciones oncológicas representan solo el 11 % del total de las prescripciones, y el 89 % restante corresponde a indicaciones no oncológicas.

ABSTRACT:

Background: The prescription of opioids in the last years has been under scrutiny. In order to prevent a potential epidemic situation in Spain it is necessary to study the prescription dynamics in this country. Our current analysis will be focused on quantify the level of prescription by specialty and by indication.

Methods: We analyzed prescription data provided by IQVIA® for all molecules and products classified in ATC-N2A (Narcotic analgesics) and ATC-N2B (non-narcotic analgesic) between 2019 to 2020. Data has been provided by IQVIA INFORMATION, S.A., extracted the

23th October 2020 containing 21,724 registries. We extracted the number of prescriptions by molecule and number of prescriptions by diagnostic grouping them by therapeutical areas. We did cross-analysis of prescriptions by diagnostic and by molecule, as well as prescriptions by molecule and specialty. All the calculations and data analysis were performed using Microsoft excel IOS 2019.

Results: 3.2 million prescriptions of opioids of N2A-ATC group were filled in Spain in last 12 months by June 2020. Most prescribed molecules were tapentadol (36 %), fentanyl (28 %) and oxycodone-naloxone (13 %). 81 % of fentanyl prescriptions corresponded to patch formulation. 73 % of prescriptions were made by primary care doctors. Internal medicine specialists were, relatively more relevant as prescribers of fentanyl while rheumatologists were relatively more important as prescribers of oxycodone-naloxone.

The three most important indications were back-pain (15 % of prescriptions), cancer (11 %) and osteohrosis (10 %). By therapeutical area, 38 % of prescriptions were made for orthopedic indications, 26 % for rheumatologic diseases and 11 % for oncological conditions.

Conclusion: The number of step III opioids prescriptions grew 9.6 % in MAT (mobile annual tax) by June 2020 versus same period of 2019. 73 % of those prescriptions were concentrated in three molecules: tapentadol, fentanyl patch and oxycodone-naloxone. Primary care is the most relevant prescriber with 73 % of prescriptions. Oncological indications represent only the 11% of total prescriptions with the remaining 89 % corresponding to no-oncological indications.

RECIBIDO: 12 / diciembre / 2020

REVISADO: 21 / diciembre / 2020

Palabras clave: *Opioides, prescriptores, indicaciones.*

Key words: *Opioids, prescriptions, indications.*

Introducción

La prescripción de opioides ha estado en el punto de mira desde que se declaró la epidemia de opioides en Estados Unidos. La correcta prescripción de estos medicamentos requiere un buen conocimiento de su farmacodinamia y farmacocinética (1), una buena formación en la fisiopatología del dolor y conocimiento sobre las posibles alternativas terapéuticas que puedan sustituir o combinarse con estos medicamentos en una estrategia multimodal (2). En caso de querer establecer un plan nacional de formación a los médicos sobre el manejo de los fármacos opioides, se hace imprescindible conocer qué especialidades concentran más volumen de prescripción y en qué indicaciones se están prescribiendo más.

Metodología

Se han analizado los datos cuantitativos del estudio de prescripciones médicas proporcionados por IQVIA®. Estos datos proceden de las bases de datos de esta compañía, que recoge la información de las prescripciones de medicamentos realizadas en España durante el periodo 2019 y 2020. La información es recogida en una muestra de farmacias en todo el territorio nacional para posteriormente extrapolarla a todo el país. Los datos corresponden a periodos anuales TAM (tasa anual móvil), de junio de 2019 a junio de 2020. Comprenden información sobre el número de prescripciones realizadas por cada especialidad médica, por molécula y por diagnóstico. De la revisión se obtienen 21.724 datos de prescripción. Una vez recogidos y organizados los datos, se realizaron varias tablas dinámicas utilizando el *software* Excel de Microsoft. Con estas tablas dinámicas se realizaron cruces de información para obtener: número de prescripciones por molécula y especialidad, número de prescripciones por molécula e indicación, número de prescripciones por especialidad y molécula y, finalmente, número de prescripciones por diagnóstico y molécula. Dado que la información de diagnósticos es muy extensa, se realizaron agrupaciones en función del ámbito clínico. También se analizaron las prescripciones por tipo de formulación para cada molécula de opioide.

Resultados

Prescripciones totales por molécula

La TAM de junio de 2020 evidencia que se habían realizado en España 3,2 millones de prescripciones de opioides del grupo N2A, que corresponde a los opioides mayores o de escalón 3. El 36 % de ellas fueron de tapentadol, que fue la molécula más prescrita en este grupo, seguida de fentanilo con un 28 % y de oxicodeona-naloxona con un 13 % (Tabla I).

Tabla I. Número de prescripciones por molécula opioide en el grupo N2A y porcentaje de prescripciones por molécula (TAM 6/2019 y TAM 6/2020)

MOLÉCULA Y FORMULACIÓN	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)
Buprenorfina	197.761	195.082	6,7 %	6,0 %
Parche	197.761	193.734	6,7 %	6,0 %
Sublingual		1.348	0,0 %	0,0 %
Fentanilo	833.217	899.614	28,3 %	27,9 %
Lámina	4.001	3.925	0,1 %	0,1 %
Nasal	27.545	15.365	0,9 %	0,5 %
Parche	674.438	743.899	22,9 %	23,1 %
<i>Stick</i> transmucosa	32.370	37.773	1,1 %	1,2 %
Sublingual	79.018	67.701	2,7 %	2,1 %
Tableta bucal	13.443	23.764	0,5 %	0,7 %
Vial	2.402	7.186	0,1 %	0,2 %
Hidromorfona	17.666	14.651	0,6 %	0,5 %
Cápsula	2.774		0,1 %	0,0 %
Tableta	14.892	14.651	0,5 %	0,5 %
Metadona	186.871	210.486	6,4 %	6,5 %
Otro	9.591	9.354	0,3 %	0,3 %
Tableta	136.873	177.187	4,7 %	5,5 %
Vial	40.407	23.944	1,4 %	0,7 %

TAM: tasa anual móvil

Continúa en la página siguiente

En el caso del fentanilo, el 81 % de las prescripciones correspondieron a la formulación parche, mientras que el 19 % restante correspondió a formulaciones de liberación inmediata, siendo la sublingual la más frecuentemente prescrita dentro de este último subgrupo.

Prescripciones por especialidad médica

El 73 % de las prescripciones las había realizado el médico de atención primaria, convirtiéndose en el mayor prescriptor del grupo N2A en España. El especialista en medicina interna fue el segundo, con un 10 % del total de prescripciones, mientras que los especialistas en traumatología (7 %) y reumatología (3 %) fueron los terceros y cuartos, respectivamente. El resto de especialidades juntas representan solo un 7 % en su conjunto (Tabla II).

Prescripciones por especialidad médica para cada molécula de opioide

El 70 % de las prescripciones de tapentadol se realizaron en atención primaria, mientras que un 14 % en traumatología, un 7 % en medicina interna y un 4 % en reumatología. En cuanto al fentanilo, el 75 % de las prescripciones fueron hechas por atención primaria y el 17 % por medicina interna, siendo el resto de especialidades mucho más minoritarias. En cuanto a la oxycodona-naloxona, el 78 % fueron de atención primaria y el 8 % de reumatología (siendo esta molécula en la que esta especialidad tiene mayor porcentaje de prescripciones), y destaca también pediatría con un 5 % del total prescripciones de oxycodona-naloxona. En la prescripción de buprenorfina tiene mayor relevancia relativa la especialidad de cirugía, con un 5 % del total de prescripciones de esta molécula. Por último, en la oxycodona sola podríamos destacar como diferencial el 5 % de prescripciones en nefrología (Figura 1).

Prescripciones por diagnóstico

En cuanto al uso de opioides por diagnóstico, los dos más relevantes son la dorsopatía (15 %), el cáncer (11 %) y la artrosis (10 %). Existe una gran dispersión de diagnósticos en los que se utilizan estos fármacos para patologías de todas las áreas clínicas (Tabla III).

Tabla I. (Cont.) Número de prescripciones por molécula opioide en el grupo N2A y porcentaje de prescripciones por molécula (TAM 6/2019 y TAM 6/2020)

MOLÉCULA Y FORMULACIÓN	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)
Morfina	223.245	233.442	7,6 %	7,2 %
Cápsula	13.151	13.479	0,4 %	0,4 %
Otro		2.114	0,0 %	0,1 %
Solución oral	12.073	10.548	0,4 %	0,3 %
Tableta	139.617	152.322	4,7 %	4,7 %
Vial	58.403	54.980	2,0 %	1,7 %
Oxycodona	23.718	33.896	0,8 %	1,1 %
Cápsula	13.075	11.384	0,4 %	0,4 %
Tableta	10.643	22.512	0,4 %	0,7 %
Oxycodona/naloxona	403.590	405.515	13,7 %	12,6 %
Tableta	403.590	405.515	13,7 %	12,6 %
Petidina	105.048	84.920	3,6 %	2,6 %
Otro	580		0,0 %	0,0 %
Vial	104.468	84.920	3,6 %	2,6 %
Tapentadol	950.881	1.148.179	32,3 %	35,6 %
Tableta	950.881	1.148.179	32,3 %	35,6 %
TOTAL GENERAL	2.941.997	3.225.786	100,0 %	100,0 %

TAM: tasa anual móvil

Prescripciones por área clínica

Tras realizar una agrupación de diagnósticos por áreas clínicas, obtenemos que las áreas de mayor concentración de prescripciones de opioides fueron: traumatología (con un 38 % de las prescripciones) reumatología (con un 26 %) y oncología (con un 11 %). Estas tres áreas clínicas concentran el 73 % del total de prescripciones de opioides en la TAM de junio de 2020, con cifras similares a las del mismo periodo de 2019 (75 %) (Tabla IV).

Prescripciones por molécula y área clínica

El 76 % de las prescripciones de tapentadol se realizaron en diagnósticos de traumatología o reumatología mientras que solo el 3 % se realizaron en oncología.

Respecto al fentanilo, el área de traumatología-reumatología concentraba el 46 % de sus prescripciones y oncología un 22 %.

En el caso de la oxiconona-naloxona, el 77 % de sus prescripciones fueron en indicaciones de traumatología-reumatología y el 4 % en oncología, mientras que la oxiconona sola se usó en traumatología-reumatología en un 35 %, en un 6 % en oncología y en un 4 % en cirugía. La morfina fue el opioide relativamente más utilizado en oncología, con un 34 % de sus prescripciones en esta área clínica.

Discusión

En nuestro estudio se han cuantificado 3,2 millones de prescripciones anuales según TAM de junio de 2020, lo que equivaldría a una tasa de 0,06 prescripciones por habitante y año, lo cual supone un nivel de prescripción muy bajo en relación con el dato de Estados Unidos en el año 2012, que fue de 289 millones de prescripciones, equivalentes a una *ratio* de 0,92 prescripciones por habitante y año (3).

En este estudio se demuestra que el médico de atención primaria es el que concentra la gran mayoría de las prescripciones de opioides en España (un 73 % en 2020), mientras que en el estudio similar de Estados Unidos en 2012 este colectivo médico solo realizó el 18 % del total de las prescripciones de opioides (3). Este dato se confirma en otro estudio basado en datos MEDICAID de 2014 (4) donde los médicos de atención primaria en Estados Unidos realizaron el 23 % de las prescripciones. Esta diferencia en el papel del médico de primaria puede explicar, al menos en parte, la posibilidad de realizar un seguimiento más próximo al paciente con opioides en España con respecto a Estados Unidos.

En nuestro estudio no tenemos el dato del porcentaje de las prescripciones de atención primaria que fueron iniciadas por decisión propia del médico de primaria *versus* cuáles fueron una repetición de la receta de un tratamiento decidido por un especialista y, por tanto, se hace difícil saber el nivel real de inicios de tratamientos con opioides que se realizan en atención primaria. Lo que sí podemos concluir es que el seguimiento y monitorización de los pacientes en tratamientos con estos fármacos recae

Tabla II. Número de prescripciones por especialidad médica en grupo N2A y porcentaje de prescripciones especialidad (TAM 6/2019 y TAM 6/2020)

ESPECIALIDAD MÉDICA	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)
Atención primaria	2.175.739	2.353.613	74 %	73 %
Medicina interna	308.628	321.774	10 %	10 %
Traumatología	146.483	222.866	5 %	7 %
Reumatología	90.190	100.725	3 %	3 %
Pediatría	20.291	56.713	1 %	2 %
Cirugía	38.270	42.682	1 %	1 %
Urología	56.594	32.768	2 %	1 %
Neurología	29.479	20.230	1 %	1 %
Psiquiatría	11.220	17.017	0 %	1 %
Cardiología	6.219	13.584	0 %	0 %
Nefrología	9.486	12.872	0 %	0 %
Aparato respiratorio	15.969	11.039	1 %	0 %
Endocrinología	8.030	6.780	0 %	0 %
Otorrinolaringología	5.797	4.849	0 %	0 %
Aparato digestivo	5.953	4.577	0 %	0 %
Ginecología	13.649	3.699	0 %	0 %
TOTAL GENERAL	2.941.997	3.225.787	100,0 %	100,0 %

TAM: tasa anual móvil

fundamentalmente en los médicos de primaria. Las guías europeas (European Pain Federation) (1) y las recomendaciones de diversa índole científica desde 1986 (Portenoy) (5) hasta las más recientes como la declaración de Montreal (6) o V Signo Vital (7,8), destacan la importancia de hacer un buen seguimiento del paciente en tratamiento con opioides y la necesidad de que los médicos que inician o siguen tratamientos con opioides estén convenientemente formados. Con los resultados de este estudio parece evidente que la formación sobre el manejo de opioides al médico de atención primaria debería ser una prioridad para los sistemas sanitarios en Europa. Esta conclusión puede extenderse también al resto de especialidades que manejan estos

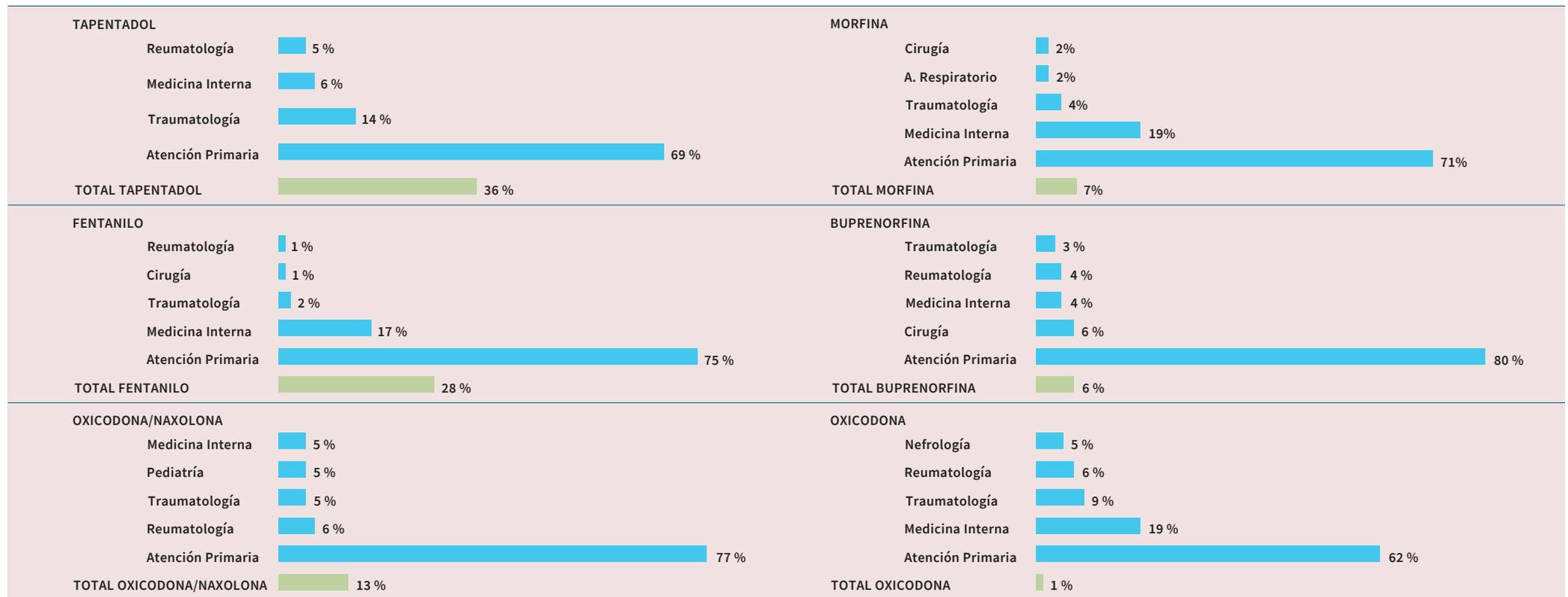


Figura 1. Porcentajes de las prescripciones por molécula sobre total N2A (verde) y porcentajes de la distribución por especialidad dentro de cada molécula (azul, se muestra solo > 1 %) TAM 6/2020

fármacos con frecuencia, sobre todo a los médicos de medicina interna, traumatología y reumatología, que serían los siguientes en importancia en cuanto a volumen de prescripciones de opioides en España.

Respecto a las moléculas más prescritas, hay tres que aglutinan el 77 % de las prescripciones (tapentadol, fentanilo y oxidona-naloxona). Es importante destacar que el 81 % del total de las prescripciones de fentanilo corresponden al fentanilo en parche, que está indicado para el tratamiento del dolor crónico, mientras que solo un 19 % del fentanilo (5 % del total de prescripciones de opioides) corresponden al fentanilo de liberación inmediata.

En cuanto a los especialistas que prescribieron cada molécula, se mantiene en todos los casos la mayoría de prescripcio-

nes procedentes del médico de atención primaria; sin embargo, existen algunas diferencias relevantes, como el caso de la importancia relativa de los traumatólogos en el tapentadol, los reumatólogos en la oxidona-naloxona y tapentadol, la cirugía en la buprenorfina y la endocrinología en la hidromorfona. Este hecho nos puede hacer pensar que también estas especialidades deberían ser incluidas en el plan de formación mencionado anteriormente. Este es un aspecto diferencial respecto, por ejemplo, a las dinámicas de prescripción detectadas en Estados Unidos, donde una parte importante de las prescripciones las realizan los dentistas, los fisioterapeutas o las enfermeras (3). En un estudio publicado en 2015 por Levy y cols. (3), en el que se utilizaron también datos de IQVIA referidos a Estados Unidos, se observó que 32 millones de prescripciones de opioides en 2012 las habían

realizado enfermeras o asistentes del médico, 18,5 millones las realizaron dentistas y solo 14,5 millones fueron realizadas por especialistas en dolor. El estudio (4) basado en datos MEDICAID de 2014 identificó que en Estados Unidos los dentistas eran 3,5 veces más proclives que los médicos de atención primaria a prescribir opioides, y que los traumatólogos eran 7 veces más prescriptores de estos fármacos que los médicos de primaria de ese país. El papel de los dentistas en Estados Unidos como prescriptores intensivos de opioides se debería investigar, ya que en el mencionado estudio (4) el 30 % de las prescripciones de opioides para el dolor crónico y el 26 % de las prescripciones para tratar la artritis las había realizado un dentista. Estas indicaciones, *a priori*, estarían fuera del ámbito de la práctica clínica de un dentista y podrían también explicar, en parte al menos, la sobreprescripción detectada en ese país. De hecho, un estudio de 2017 (9) realizó un análisis de correlación de los factores asociados a mayor uso de opioides en varios condados de Estados Unidos, encontrando varias características que se relacionaban con un mayor nivel de prescripción de opioides, entra las que estaba el mayor número de dentistas por 100.000 habitantes.

Por último, en cuanto al uso de opioides por diagnóstico y por área clínica, se hace evidente que las indicaciones de traumatología-reumatología son las que más prescripciones aglutinan, constituyendo un 64 % del total. Las indicaciones de oncología solo representan el 11 % del total de las prescripciones de opioides, por lo que, aunque aparentemente podrían representar en el pasado la principal indicación de los analgésicos opioides (cuando solo se indicaba su uso en pacientes con cáncer que “podían contar su vida en semanas”), son una minoría del uso actual de estos fármacos en nuestro país.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos:

A la empresa IQVIA por proporcionar los datos de forma gratuita.

Tabla III. Número de prescripciones por diagnóstico y porcentaje vertical de prescripciones (TAM 6/2019 y TAM 6/2020)

DIAGNÓSTICO*	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)
Dorsopatía	470.334	474.664	16 %	15 %
Cáncer	423.827	344.989	14 %	11 %
Artrosis	321.084	320.627	11 %	10 %
Otros CR	198.508	279.153	7 %	9 %
Trastorno cervical	197.526	197.752	7 %	6 %
Espondilitis	130.830	191.065	4 %	6 %
Adicción a opiáceos	134.391	172.713	5 %	5 %
Trastorno articular	166.446	163.749	6 %	5 %
Trastorno de tejido blando	140.181	154.366	5 %	5 %
Dolor sin especificar	108.049	146.326	4 %	5 %
Otros	64.364	86.417	2 %	3 %
Artritis	59.722	58.062	2 %	2 %
Osteoporosis	41.605	45.091	1 %	1 %
Trastornos psiquiátricos	48.437	39.342	2 %	1 %

*Se presentan solo los diagnósticos con > 1 % de prescripciones. TAM: tasa anual móvil

Tabla IV. Número de prescripciones por área clínica y porcentaje vertical de prescripciones (TAM 6/2019 y TAM 6/2020)

ÁREA CLÍNICA	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2019)	% PRESCRIPCIONES (TAM JUNIO 2020)
Traumatología	1.091.568	1.205.841	37,10 %	37,38 %
Otras	680.481	827.104	23,13 %	25,64 %
Reumatología	701.983	791.166	23,86 %	24,53 %
Oncología	423.827	344.989	14,41 %	10,69 %
Neuropatía	22.902	36.656	0,78 %	1,14 %
Cirugía	18.680	15.722	0,63 %	1,14 %
Cefalea-migraña	2.555	4.308	0,09 %	0,13 %
TOTAL GENERAL	2.941.997	3.225.787	100,0 %	100,0 %

TAM: tasa anual móvil

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19. DOI: 10.1002/ejp.970.
2. Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016;17(2):131-57. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.12.008.
3. 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(3):409-13. DOI: 10.1016/j.amepre.2015.02.020.
4. Ringwalt C, Gugelmann H, Garrettson M, Dasgupta N, Chung AE, Proescholdbell SK, et al. Differential prescribing of opioid analgesics according to physician specialty for Medicaid patients with chronic noncancer pain diagnoses. *Pain Res Manag*. 2014;19(4):179-85. DOI: 10.1155/2014/857952.
5. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain*. 1986;25(2):171-86. DOI: 10.1016/0304-3959(86)90091-6.
6. Declaration of Montreal. IASP-PAIN.ORG. 2010. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal> [citado 10 de octubre de 2020].
7. Morone NE, Weiner DK. Pain as the fifth vital sign: exposing the vital need for pain education. *Clin Ther*. 2013;35(11):1728-32. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.10.001.
8. Campbell JN. APS 1995 Presidential address. *Pain Forum*. 1996;5(1):85-8. DOI: 10.1016/S1082-3174(96)80076-6.
9. Tynan MA, Polansky JR, Titus K, Atayeva R, Glantz SA. Tobacco use in top-grossing movies - United States, 2010-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:681-6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6626a1.