

Artículos Originales · Original Articles

Uso fuera de indicación de la combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno en atención primaria de salud: ¿Basado en la evidencia científica o motivo de preocupación?

Off-label use of fixed-dose combination of tramadol and dexketoprofen in primary health care. Evidence-based or cause for concern?

Información

Fechas:

Recibido: 31/01/2022

Aceptado: 27/04/2022

Publicado: 15/06/2022

Correspondencia:

Pilar Modamio.

Email: pmodamio@ub.edu

Conflicto de intereses:

Todos los autores han revelado que no tienen relaciones significativas o intereses financieros en ninguna empresa comercial relacionada con este estudio o artículo.

Financiación:

Esta investigación no recibió subvención específica de ninguna agencia de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Autorías

Montserrat Viñas-Bastart¹  0000-0002-8376-1088

Míriam Oms-Arias²  0000-0002-9103-2619

Àfrica Pedraza-Gutiérrez²  0000-0002-8033-3125

Irene Lizano-Díez¹  0000-0002-5729-5968

Eduardo L. Mariño¹  0000-0003-4386-9315

Pilar Modamio¹  0000-0003-3193-6285

¹Unidad de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Físicoquímica, Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

²Dirección de Atención Primaria Costa de Ponent, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Contribución de autorías

Todas las personas firmantes han contribuido por igual en la investigación y la elaboración de este trabajo.

Cómo citar este trabajo

Viñas-Bastart M, Oms-Arias M, Pedraza-Gutiérrez À, Lizano-Díez I, Mariño EL, Modamio P. Uso fuera de indicación de la combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno en atención primaria de salud: ¿Basado en la evidencia científica o motivo de preocupación?. Pharm Care Esp. 2022;24(3):6-17.

RESUMEN

Introducción: La utilización de la combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno en España y en otros países ha aumentado de forma considerable. La indicación terapéutica autorizada de este medicamento es el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo de moderado a intenso en pacientes adultos. El objetivo de este estudio fue describir el patrón de uso de tramadol/dexketoprofeno en el ámbito de la atención primaria de salud.

Método: Se realizó un estudio transversal, descriptivo y multicéntrico. La población de estudio incluyó a todos los pacientes de una Dirección de Atención Primaria (53 equipos de Atención Primaria) que tenían activa la prescripción de tramadol/dexketoprofeno el 28 de marzo de 2018. La población diana fueron aquellos pacientes a los que se les prescribió tramadol/dexketoprofeno durante más de 20 días.

Resultados: Un total de 176 pacientes tenía activa la prescripción de tramadol/dexketoprofeno. Todos los pacientes (100%) tuvieron una duración del tratamiento superior a 5 días y el 72,7% (N=128) superior a 20 días. La duración media del tratamiento fue de $14 \pm 160,9$ días en pacientes que tenían menos de 20 días de tratamiento y de $224 \pm 160,8$ días en pacientes que tenían más de 20 días de tratamiento. El 35,1% de los pacientes estaban tratados con más de 2 medicamentos para aliviar el dolor de forma concomitante con tramadol/dexketoprofeno. El médico de atención primaria inició un 65,6% de las prescripciones.

Conclusiones: La combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno se utilizó con frecuencia fuera de indicación, de acuerdo con la ficha técnica y la evidencia científica disponible. Este estudio alerta sobre los riesgos potenciales asociados a la utilización de este medicamento en la práctica clínica, como son la falta de efectividad y/o la aparición de efectos adversos.

Palabras clave: Uso fuera de indicación; opioide; farmacoepidemiología; atención primaria; tramadol/dexketoprofeno combinación de medicamentos.

ABSTRACT

Introduction: The use of the fixed-dose combination of tramadol/dexketoprofen in Spain and in other countries has increased considerably. The authorized therapeutic indication for this medicinal product is the short-term symptomatic treatment of moderate to severe acute pain in adult patients. The objective of this study was to describe the pattern of use of tramadol/dexketoprofen in the field of primary health care.

Method: A cross-sectional, descriptive and multicenter study was carried out. The study population included all patients from a Primary Care Department (53 Primary Care teams) with an active prescription of tramadol/dexketoprofen on March 28, 2018. The target population was those patients who were prescribed tramadol/dexketoprofen for >20 days.

Results: A total of 176 patients had an active prescription for tramadol/dexketoprofen. All patients (100%) had a duration of treatment greater than 5 days and 72.7% (N=128) greater than 20 days. The mean duration of treatment was 14 ± 160.9 days in patients who had less than 20 days of treatment and 224 ± 160.8 days in patients who had more than 20 days of treatment. 35.1% of the patients were treated with >2 pain medications and concomitantly with tramadol/dexketoprofen. The general practitioner initiated 65.6% of the prescriptions.

Conclusions: The fixed-dose combination of tramadol/dexketoprofen was frequently used off-label, according to the product characteristics and the available scientific evidence. This study warns about the potential risks associated with the use of this drug in clinical practice, such as lack of effectiveness and/or the appearance of adverse effects.

Key Words: Off-label use; opioid; pharmacoepidemiology; primary health care; tramadol/dexketoprofen; drug combinations.

Puntos clave

El uso de la combinación a dosis fija de tramadol y dexketoprofeno fuera de indicación es común, a pesar de no existir evidencia sobre la eficacia del medicamento y del potencial aumento del riesgo de efectos adversos.

Tramadol/dexketoprofeno debe prescribirse asociado a un diagnóstico de dolor agudo y durante cinco días, según las indicaciones de la ficha técnica del medicamento.

Dos tercios de las prescripciones procedían del médico de atención primaria, siendo necesario realizar intervenciones dirigidas a este colectivo para promover el uso adecuado del medicamento.

Introducción

La prevalencia estimada del dolor crónico en Estados Unidos es del 11%⁽¹⁾ y en Europa del 19%⁽²⁾. Se han encontrado similitudes con Estados Unidos⁽³⁾ en algunos países europeos como Alemania⁽⁴⁾ y Reino Unido⁽⁵⁾ en los que se ha visto un aumento significativo del consumo de analgésicos opioides, así como de la mortalidad por intoxicación. El mayor riesgo de uso indebido de opioides prescritos en pacientes son la sobredosis, muerte, abuso, dependencia, fracturas óseas, infartos de miocardio, estreñimiento y disfunción sexual⁽⁶⁾.

Un estudio reciente sobre los patrones de prescripción de opioides en una de las principales regiones sanitarias administrativas en Portugal reveló un aumento de aproximadamente 1,5 veces en un período de 4 años (2013-2017)⁽⁷⁾. En España, el uso de opioides en el período 2010-2021⁽⁸⁾ pasó de 9,9 dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes por día a 20,9 (DHD).

Cabe destacar la comercialización de tramadol/dexketoprofeno 75 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película en 2016 y el aumento de su consumo en 2017.⁽⁹⁾ En España, este consumo ha ido creciendo y en los últimos 5 años ha pasado de 0,22 DHD (2017) a 0,42 DHD (2021).⁽⁸⁾ Según la ficha técnica⁽¹⁰⁾ de este medicamento, la indicación terapéutica autorizada es el tratamiento sintomático a corto plazo del dolor agudo moderado a intenso en pacientes adultos cuyo dolor se considera que requiere una combinación de tramadol y dexketoprofeno. La dosis recomendada es de un comprimido, con un intervalo posológico mínimo de 8 horas, sin exceder los tres comprimidos al día y durante cinco días de tratamiento. Además, se debe revisar y considerar el cambio a un único analgésico en función de la intensidad del dolor y la respuesta del paciente.⁽¹¹⁾

A pesar del cambio progresivo y creciente observado en el uso de este medicamento que puede impactar en el dolor, considerado como un problema de salud pública, no se han publicado estudios sobre el uso de la combi-

nación tramadol/dexketoprofeno en la práctica clínica. Así, nuestro objetivo fue describir el patrón de uso de la combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno en el ámbito de la atención primaria de salud para analizar la posible prescripción fuera de indicación, advertir sobre los posibles riesgos y proponer intervenciones.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal multicéntrico entre marzo de 2017 y marzo de 2018. Incluyó a 53 equipos de atención primaria y 4 servicios de atención primaria del Departamento de Atención Primaria (DAP) *Costa de Ponent* del Instituto Catalán de la Salud (ICS), que presta asistencia sanitaria a 1,3 millones de habitantes del área metropolitana del sur de Barcelona (Cataluña, España). El ICS emplea a 42.374 profesionales y da cobertura al 80% de la población catalana de un total de 7.780.479 habitantes.⁽¹²⁾

La población total del estudio fueron los pacientes del DAP *Costa de Ponent* que tenían activa la prescripción de tramadol/dexketoprofeno el 28 de marzo de 2018 (fecha de corte elegida para proporcionar una fotografía del consumo diario del medicamento). La población objetivo fueron aquellos pacientes a los que se les prescribió tramadol/dexketoprofeno durante más de 20 días, ya que se consideró 20 días como tiempo límite para tratar el dolor a corto plazo (agudo).

Los registros de los pacientes que tenían prescrito tramadol/dexketoprofeno se seleccionaron del programa de historia clínica informatizada e-CAP y se extrajeron anonimizados. El análisis se realizó en los pacientes que tenían más de 20 días de tratamiento.

Las variables de estudio fueron demográficas (edad, sexo) y clínicas: especialidad de los prescriptores; características del medicamento de estudio (tramadol/dexketoprofeno) en cuanto a indicaciones, pauta posológica y duración del tratamiento; diagnósticos de los pacientes diana; tratamiento analgésico previo y tratamiento analgésico concomitante.

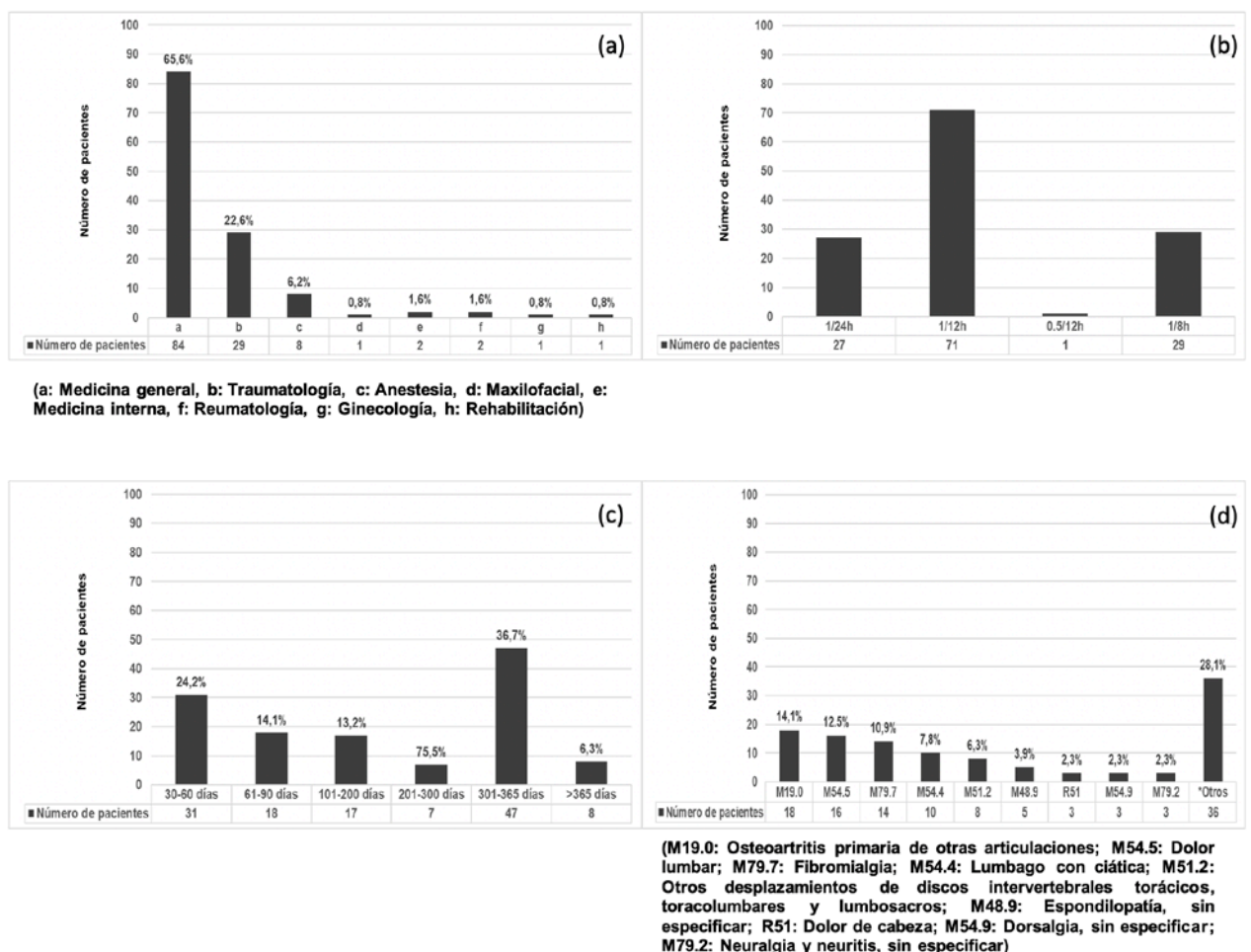
Se realizó un análisis estadístico descriptivo de los datos. Las variables discretas se expresaron como proporciones o frecuencias y las variables continuas como medias y desviaciones estándar.

De acuerdo con la normativa española en el momento de llevar a cabo el estudio, no se requirió la aprobación ética al realizarse un análisis de datos secundario.

Resultados

En la fecha del corte transversal, un total de 176 pacientes tenía prescrito el medicamento (tramadol/dexketoprofeno). En el 100% de los pacientes la duración del tratamiento era superior a 5 días (edad media: 54,7±13,4 años, 14,2% eran mujeres) y en el 72,7% (N = 128) la duración superaba los 20 días (edad media: 54,7±13,5 años, 73,4% eran mujeres). La duración media del tratamiento fue de 14±160,9 días en aquellos pacientes con menos de 20 días de tratamiento y de 224±160,8 días en aquellos con más de 20 días. La Figura 1 (a-d) muestra la distribución de los pacientes que superaban los 20 días de tratamiento según el origen de la prescripción, la dosis, la duración del tratamiento y el diagnóstico. Doce pacientes no tenían ningún diagnóstico detallado en el e-CAP por lo que no pudieron incluirse en la Figura 1d (N=116).

Figura 1 (a-d). Distribución de los pacientes según (a) origen de la prescripción, (b) dosificación, (c) duración del tratamiento y (d) diagnóstico.



La Tabla 1 muestra el detalle de los diagnósticos clasificados como "Otros" en la Figura 1d. Solo tres pacientes de los 128 (2,3%) tenían un diagnóstico y tratamiento del dolor asociado al cáncer. Los diagnósticos de estos pacientes fueron neoplasia maligna de la mucosa bucal (mejilla), osteocondroma y neoplasia maligna de ovario. Ninguno tomaba la dosis máxima diaria pres-

crita (tres comprimidos al día) de tramadol/dexketoprofeno, ni tuvieron una duración del tratamiento más larga, en comparación con la población analizada. Además, el paciente con osteocondroma fue el único que no tomaba medicación concomitante y los otros dos tomaban paracetamol.

Subpoblaciones	Código CIE*	Otros diagnósticos	Nº de pacientes (%)
Aparato locomotor	M25.5	Dolor en la articulación	2 (1,6)
	M72.2	Fibromatosis fascial plantar	2 (1,6)
	M70.6	Bursitis trocantérica	2 (1,6)
	S43.001	Subluxación no especificada de la articulación del hombro derecho	1 (0,8)
	S42.0	Fractura de clavícula	1 (0,8)
	S12.0	Fractura de la primera vértebra cervical	1 (0,8)
	T07	Lesiones múltiples no especificadas	1 (0,8)
	M06.9	Artritis reumatoide, no especificada	1 (0,8)
	Z96.69	Presencia de otros implantes ortopédicos articulares	1 (0,8)
	M65.0	Absceso de la vaina tendinosa	1 (0,8)
	M75.0	Capsulitis adhesiva del hombro	1 (0,8)
	M62.40	Contractura del músculo, sitio no especificado	1 (0,8)
	M65.2	Tendinitis calcificada	1 (0,8)
	S52.502	Fractura no especificada del extremo inferior del radio izquierdo	1 (0,8)
	M80.9	Osteoporosis no especificada con fractura patológica	1 (0,8)
	Sistema neurológico	R53.82	Fatiga crónica, no especificada
G43.1		Migraña con aura	1 (0,8)
G93.3		Síndrome de fatiga postviral	1 (0,8)
M89.00		Algoneurodistrofia, no especificada	1 (0,8)
G62.9		Polineuropatía, no especificada	1 (0,8)
F32.2		Trastorno depresivo mayor, episodio único, grave sin características psicóticas	1 (0,8)
F90		Trastornos por déficit de atención con hiperactividad	1 (0,8)
F41.9		Trastorno de ansiedad, no especificado	1 (0,8)
M54.1	Radiculopatía	1 (0,8)	

Tabla 1. Diagnósticos clasificados como "Otros" (Figura 1d).

Subpoblaciones	Código CIE*	Otros diagnósticos	Nº de pacientes (%)
Diagnóstico medicina interna	R10.3	Dolor localizado en otras zonas de la parte inferior del abdomen	1 (0,8)
	E03.9	Hipotiroidismo, no especificado	1 (0,8)
	E79.0	Hiperuricemia sin signos de artritis inflamatoria y enfermedad tofácea	1 (0,8)
	N18.9	Enfermedad renal crónica, no especificada	1 (0,8)
	I87.2	Insuficiencia venosa (crónica) (periférica)	1 (0,8)
	J31.1	Nasofaringitis crónica	1 (0,8)
Oncológico	C56	Neoplasia maligna del ovario	1 (0,8)
	C06.0	Neoplasia maligna de la mucosa de la mejilla	1 (0,8)
	D16	Osteocondroma	1 (0,8)

(*CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades)

En cuanto a la medicación previa para el tratamiento del dolor, el 14,1% de los pacientes analizados (N=18) no había tomado antes ningún medicamento para el control del dolor. Por el contrario, el 18,8% (N=24) había sido tratado previamente con un fármaco, el 25,8% (N=33) había sido tratado previamente con 2 fármacos y el 41,4% (N=53) con más de dos fármacos. Finalmente, el 7,8% de la población total analizada (N = 10) había sido tratada previamente con tramadol y dexketoprofeno por separado.

Con respecto a la medicación asociada al dolor prescrita concomitantemente con tramadol/dexketoprofeno, el 14,1% de los pacientes (N=18) en ningún momento había tomado ningún fármaco para el alivio del dolor durante el tratamiento con tramadol/dexketoprofeno. El 26,6% de los pacientes (N=34) habían sido tratados con un fármaco para el dolor además de tramadol/dexketoprofeno, el 24,2% (N=31) con dos y el 35,1% de los pacientes (N=45) con más de dos. Hubo un 1,6% de pacientes (N = 2) que tomaron medicación para la migraña (sumatriptán, rizatriptán y clonazepam) concomitantemente con tramadol/dexketoprofeno. La Tabla 2 muestra la prescripción de medicamentos previa y concomitantemente con tramadol/dexketoprofeno en los pacientes analizados.

Principios activos y grupos terapéuticos	Número de medicamentos previos	%*	Número de medicamentos en combinación	%*
Analgésicos ^a	87	67,9	90	70,3
Opioides débiles ^b	75	58,6	47	36,7
Antiepilépticos/ Analgésicos ^c	32	25,0	46	35,9
AINE ^d	79	61,7	42	33,1
Relajantes del músculo esquelético ^e	13	10,2	24	18,8
Lidocaína	8	6,3	10	7,8
Corticosteroides ^f	7	5,5	9	7,0
Sumatriptán	0	0	2	1,6
Fentanilo	1	0,8	1	0,8

(*Dado que un paciente puede tomar diferentes medicamentos a la vez, el total excede el 100%; a-Paracetamol, metamizol; b-Tramadol, tramadol/paracetamol, oxycodona/naloxona, codeína/paracetamol; c-Pregabalina, gabapentina, amitriptilina, duloxetina; d-Etoricoxib, diclofenaco, naproxeno, dexketoprofeno, ibuprofeno; e-Ciclobenzapirina, diazepam; f-Prednisona, dexametasona)

Tabla 2. Farmacoterapia previa y en combinación con tramadol/dexketoprofeno.

Discusión

De acuerdo con la evidencia científica actual los opioides no deben utilizarse en el tratamiento del dolor como terapia de primera línea, sino cuando se han probado otras opciones y éstas no han resultado efectivas.⁽¹¹⁾ El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no encontró evidencia sobre la efectividad de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer a largo plazo, a pesar de su efecto analgésico a corto plazo.⁽¹³⁾ Además, la prescripción de opioides en indicaciones agudas como el dolor quirúrgico en pacientes que no han recibido anteriormente opioides puede conducir a una transición al tratamiento crónico con opioides.⁽⁵⁾

El patrón de uso mayoritario encontrado de mujer con prescripción activa y edad media de 54,7 años era esperado, ya que la prevalencia del dolor que persiste más de tres meses es más frecuente en mujeres y en personas mayores de 65 años en España.

Examinando el origen de las prescripciones, la mayoría provenía del médico de atención primaria, cuando lo aconsejable es una prescripción por parte de un especialista.⁽¹⁴⁾ La influencia que tiene el médico de atención primaria en el aumento del uso de opioides es primordial con objeto de promover un uso seguro. La formación e información insuficientes sobre los protocolos de manejo de opioides, la presión asistencial y como consecuencia una disminución del tiempo de atención para evaluar adecuadamente a los pacientes, así como las limitaciones del sistema, como el acceso restringido a la

atención especializada e integrada, se incluyen entre las razones que podrían explicar la prescripción fuera de indicación de los opioides.⁽¹⁴⁾

Sobre la duración del tratamiento, el 36,7% de los pacientes tenía prescrito tramadol/dexketoprofeno entre 9,5 y 12 meses de duración. De acuerdo con su ficha técnica⁽¹⁰⁾, tramadol/dexketoprofeno está destinado únicamente para uso a corto plazo y el tratamiento debe limitarse estrictamente al período sintomático (5 días). Aunque en nuestro estudio, solo tres pacientes recibieron tratamiento del dolor postquirúrgico y durante 10 días, varios estudios [14] han demostrado que si el dolor postoperatorio no se maneja adecuadamente, éste podría evolucionar a dolor crónico en individuos vulnerables, convirtiéndose en un problema grave. Además, en ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad del uso de opioides a largo plazo, se recomienda reevaluar el tratamiento a los tres meses.⁽¹¹⁾

En relación con los diagnósticos encontrados, tramadol/dexketoprofeno apenas se utilizó en el manejo del dolor oncológico o en el contexto de los cuidados paliativos, lo que es motivo de preocupación teniendo en cuenta el tratamiento a largo plazo observado (más de 300 días) en el 43% de los pacientes. En referencia a los diagnósticos más comunes (artrosis primaria, lumbalgia, fibromialgia y lumbago con ciática), el dolor nociceptivo fue altamente prevalente y debe tratarse con analgésicos y antiinflamatorios. Aunque la exposición a opioides a largo plazo aún no se ha estudiado ampliamente sobre una base poblacional, muchos pacientes pueden tolerar y responder a estos medicamentos y en esos casos no se les debe negar, con el consiguiente seguimiento cercano en términos de efectividad y seguridad.⁽¹⁵⁾

El uso de tramadol/dexketoprofeno como tratamiento inicial del dolor en indicaciones fuera de ficha técnica requiere mayor investigación. La combinación de analgésicos en general debe evitarse como tratamiento de primera línea, ya que no permite una evaluación independiente de cada fármaco por separado.⁽¹⁶⁾ No existen estudios comparativos con otras asociaciones de analgésicos, pero sí en monoterapia, logrando mejores resultados con la combinación tramadol/dexketoprofeno.^(17,18)

Además, se analizó la prescripción de tratamientos concomitantes. Se encontró que los analgésicos, AINE, antiepilépticos y opioides débiles eran los más recetados. Esta información también se presumía ya que tramadol/dexketoprofeno se prescribió en las indicaciones de dolor óseo y articular, fibromialgia y dolor lumbar con ciática. También se encontró que el 26,6% de los pacientes que tenía prescrito tramadol/dexketoprofeno estaba tratado concomitantemente con uno de los dos componentes de este medicamento, y no pudo explicarse el motivo.

A la vista de los resultados, se consideró necesario realizar intervenciones para mejorar la prescripción de tramadol/dexketoprofeno, ya que se constataron numerosas contraindicaciones y precauciones relacionadas con su

uso, así como el riesgo de tolerancia y adicción.⁽¹⁰⁾ En este sentido, alguna de las intervenciones consistió en introducir advertencias en la estación clínica electrónica de atención primaria que alertan de la duración inadecuada del tratamiento durante el proceso de prescripción (programa Prefasec, módulo de prescripción farmacológica segura).⁽¹⁹⁾ Además, los prescriptores tienen en la actualidad la opción de revisar la seguridad de tramadol/dexketoprofeno a través de una herramienta de apoyo (*self-audit*) que facilita la revisión sistemática de la medicación de los pacientes y detecta tratamientos inadecuados. Otras intervenciones que podrían desarrollarse es que los pacientes evaluaran tanto su dolor como sus perspectivas con respecto al uso de este medicamento (y los opioides en general), y el médico de atención primaria los tuviera en cuenta para promover el uso correcto del medicamento, y de forma particular previniendo su uso inadecuado.⁽¹¹⁾ Otra posibilidad podría ser hacer un recordatorio a los médicos de atención primaria sobre las indicaciones de tramadol/dexketoprofeno y proporcionar información sobre los diagnósticos inadecuados y/o el uso prolongado en el dolor crónico no relacionado con el cáncer, y sobre las alternativas en esos casos basadas en la evidencia.⁽⁵⁾

Nuestro estudio, no obstante, tiene varias limitaciones. Se trata de un estudio de utilización de medicamentos, llevado a cabo en una región específica con una población con prescripción activa y en el contexto de nuevos medicamentos disponibles en el marco del sistema público de financiación. Además, las conclusiones pueden no ser directamente aplicables a otras regiones, ya que la prescripción puede estar influenciada por diferentes factores, entre ellos, la morbilidad, las características de los médicos prescriptores o el número de médicos especialistas por habitante.

Conclusión

El presente estudio muestra como la combinación a dosis fija de tramadol/dexketoprofeno se utiliza con frecuencia fuera de indicación, ya que los tratamientos se prescribieron, de forma general, sin un diagnóstico asociado con dolor agudo y se alargaron más allá de los días autorizados, en la mayoría de los casos 4 veces más que el período de tiempo indicado. Estos resultados advierten sobre los posibles efectos adversos o de ineffectividad ("preocupación") de la combinación de tramadol/dexketoprofeno, ya que no existe evidencia científica adecuada sobre su uso fuera de indicación. Resultó necesario realizar intervenciones con objeto de mejorar la prescripción de tramadol/dexketoprofeno en el tratamiento del dolor agudo de moderado a intenso.

Referencias

1. Nahin RL. Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*. 2015;16:769-80. doi: 10.1016/j.jpain.2015.05.002
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009
3. Guy GP, Zhang K, Bohm MK, et al. Vital signs: Changes in opioid prescribing in the United States, 2006-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:697-704. doi: 10.15585/mmwr.mm6626a4
4. Schubert I, Ihle P, Sabatowski R. Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010: a study based on insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110:45-51. doi: 0.3238/arztebl.2013.0045
5. Alenezi, A, Yahyouche, A, Paudyal V. Current status of opioid epidemic in the United Kingdom and strategies for treatment optimisation in chronic pain. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(2):318-322. doi: 10.1007/s11096-020-01205-y
6. Downes JM, Klepser DG, Foster J, et al. Development of a standardized approach for managing opioids in adults with chronic noncancer pain. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75:321-6. doi: 10.2146/ajhp161012
7. Caldeira D, Broeiro P, Cimadeira F, et al. Opioids prescribing trend between 2013 and 2017 in the Lisbon and Tagus Valley region, Portugal. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(2):323-7. doi: 10.1007/s11096-020-01199-7
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Observatorio de uso de medicamentos. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2021. v.200619. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana/>. [Acceso 20 de abril de 2022]
9. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1165-73. doi: 10.1080/03007995.2017.1310092
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Enanplus® 75 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80925/FT_80925.html. [Acceso 5 de mayo de 2017]
11. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21:3-19. doi: 10.1002/ejp.970
12. Gobierno de Cataluña. Departamento de Salud. [Organigrama: Unidad de coordinación y estrategia del medicamento]. Disponible en: <http://www14.gencat.cat/sacgencat/AppJava/organigrama.jsp?codi=10137&jq=200001>. [Acceso 18 de marzo de 2019]
13. Erskine D, Wanklyn S. Opioid safety: striking the right balance. *Drug Ther Bull*. 2021;59:34. doi: 10.1136/dtb.2020.000068

- 14.** Manchikanti L, Kaye AM, Knezevic NN, et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Physician*. 2017;20:S3-S92.
- 15.** Chou R, Hartung D, Turner J, et al. Opioid treatments for chronic pain. Comparative effectiveness review No. 229. 2020; [Internet]. AHRQ Publication No. 20-EHC011. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), April 2020.
- 16.** Anónimo. What place is there for tramadol/dexketoprofen?. *Drug Ther Bull*. 2018;56(6):66-8. doi: 10.1136/dtb.2018.6.0635
- 17.** McQuay HJ, Moore RA, Berta A, et al. Randomized clinical trial of dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2016;116(2):269-76. doi: 10.1093/bja/aev457
- 18.** Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, et al. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol*. 2016;16:9. Erratum in: *BMC Anesthesiology*. 2017;17(1):159. doi: 10.1186/s12871-017-0452-x
- 19.** Catalán A, Borrell F, Pons A, et al. Seguridad del paciente en atención primaria: proyecto PREFASEG (PREscripción FARMacológica SEGura). *Med Clin (Barc)*. 2014;143(Suppl 1):32-5. doi: 10.1016/j.medcli.2014.07.008