



Avances recientes en el manejo del dolor en pacientes embarazadas Recent advances in pain management in pregnant patients



¹ **Dra. Laura Vanessa Cambronero Pérez**

Servicio de Ginecología y Obstetricia - Hospital San Rafael de Alajuela,
Alajuela, Costa Rica

² **Dr. Allan Vinicio Barboza Picado**

Servicio de Ginecología y Obstetricia - Hospital San Rafael de Alajuela,
Alajuela, Costa Rica

³ **Dra. Kilarny Chapagain Masís**

Servicio de Ginecología y Obstetricia - Hospital San Rafael de Alajuela,
Alajuela, Costa Rica

Recibido
08/07/2024

Corregido
15/07/2024

Aceptado
20/08/2024

RESUMEN

El artículo presenta una revisión narrativa sobre el manejo del dolor mediante el uso seguro de medicamentos durante el embarazo. Es una actualización sobre el estado actual sobre el manejo farmacológico del dolor en embarazadas. Se revisaron más de 20 estudios recientes en el ámbito clínico, publicados en plataformas de importante difusión como Chocrane, Medline, ScienceDirect, Springer, entre otras. Se describen los enfoques sobre el tratamiento del dolor en la embarazada. Se hace una descripción general sobre el manejo no farmacológico, con énfasis en la terapia física. Se describe de forma amplia los principales medicamentos seguros para el manejo del dolor en el embarazo. Se destaca el uso del paracetamol como principal recomendado en los dos primeros trimestres. Los opioides de débil efecto se aconsejan en todo el proceso en especial la buprenorfina. En la migraña se recomienda la metoclopramida y los triptanos. El manejo del dolor debe hacerse con criterios rigurosos, tomando en cuenta el historial de la paciente y la idoneidad comprobada del medicamento para la etapa de embarazo. Se debe valorar los posibles riesgos frente a los beneficios esperados.

PALABRAS CLAVE: dolor y embarazo; terapia farmacológica segura; analgésicos y embarazo.

ABSTRACT

The article represents a narrative review on pain management through safe use of medications during pregnancy. It represents an update on the current state of the pharmacological management of pain in pregnant women. More than 20 recent studies in the clinical field were reviewed, published on widely disseminated platforms such as Chocrane, Medline, ScienceDirect, Springer, among others. Approaches to the treatment of pain in pregnant women are described. A general description is made of non-pharmacological management, with



emphasis on physical therapy. The main safe medications for pain management in pregnancy are broadly described. The use of paracetamol stands out as the main recommended in the first two trimesters. Weakly effective opioids are recommended throughout the process, especially buprenorphine. Metoclopramide and triptans are recommended for migraine. Pain management must be done with rigorous criteria, taking into account the patient's history and the proven suitability of the medication for the stage of pregnancy. The possible risks must be weighed against the expected benefits.

KEYWORDS: pain and pregnancy; safe drug therapy; analgesics and pregnancy.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED12366](#). Correo: dracambronerop@gmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: [MED17762](#). Correo: allanbar7@yahoo

³ Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centroamérica (UACA). Código médico: [MED17035](#). Correo: kichama22@outlook.com

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un proceso fisiológico natural que trae consigo una serie de cambios físicos y emocionales en la mujer. Entre estos cambios, el dolor es un síntoma común que puede afectar significativamente la calidad de vida de la futura madre. El manejo adecuado del dolor durante el embarazo es crucial no solo para el bienestar de la mujer, sino también para el desarrollo saludable del bebé (1).

La selección de analgésicos durante el embarazo presenta un desafío único, ya que es necesario considerar no solo la eficacia del medicamento para aliviar el dolor, sino también su seguridad para el feto en desarrollo. Los profesionales de la salud deben navegar por la compleja información disponible sobre los riesgos y beneficios de los diferentes fármacos, tomando en cuenta las características individuales de cada paciente y las particularidades de su embarazo 2.

En este contexto, la presente revisión tiene como objetivo analizar los fármacos considerados seguros para el manejo del dolor en mujeres embarazadas. Se revisarán las diferentes clases de analgésicos, su mecanismo de acción, su eficacia y sus posibles efectos adversos en

la madre y el feto. Se prestará especial atención a las recomendaciones de instituciones de salud reconocidas, para ofrecer una guía práctica y basada en evidencia para el manejo del dolor durante el embarazo.

Es importante destacar que esta revisión no pretende reemplazar la consulta médica individualizada. La selección del analgésico más adecuado para cada paciente debe realizarse en conjunto con un profesional de la salud, quien evaluará cuidadosamente la situación particular de cada mujer, y brindará el asesoramiento y el seguimiento necesarios.

MÉTODO

Esta revisión se centró en el análisis de artículos científicos y guía técnicas publicadas sobre la temática del manejo farmacológico del dolor en pacientes embarazadas. Consiste en una revisión narrativa que abarca más de 20 publicaciones en idiomas inglés y español. La búsqueda se ejecutó en plataformas de difusión científica como Cochrane, Medline, Springer y ScienceDirect. Se toman en cuenta revisiones sistemática, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), reportes de casos e informes clínicos.

DOLOR DURANTE EL EMBARAZO

El embarazo es una experiencia increíble y transformadora para el cuerpo de una mujer, pero también puede conllevar importantes molestias y dolores. A medida que el feto crece y el cuerpo de la madre cambia para adaptarse a la nueva vida, pueden surgir una variedad de desafíos físicos que pueden causar dolor e incomodidad (3).

Una de las principales razones por las que una mujer puede experimentar dolor durante el embarazo es el aumento de presión y tensión en los músculos, articulaciones y ligamentos del cuerpo. A medida que el útero se expande para dejar espacio para el bebé en crecimiento, los músculos abdominales, la espalda y el área pélvica pueden tensarse, provocando dolores, calambres e incluso dolores agudos (4). Además, el peso añadido del feto puede ejercer presión sobre el nervio ciático, provocando un dolor que se irradia hacia las piernas. Los cambios hormonales durante el embarazo también pueden contribuir a la laxitud e inflamación de las articulaciones, lo que exacerba aún más estos desafíos físicos (5).

A continuación, se presenta una descripción concisa de las condiciones de dolor comunes durante el embarazo:

Dolor musculoesquelético

Muchas mujeres embarazadas experimentan dolor de espalda, especialmente en la parte baja de la espalda y la pelvis, debido a que los ligamentos se vuelven naturalmente más suaves y se estiran para prepararse para el parto. Esto puede ejercer presión sobre las articulaciones. Algunas mujeres desarrollan el trastorno de la sínfisis del pubis (SPD), en

el que la pequeña articulación en la parte frontal de la pelvis se separa demasiado, lo que hace que caminar sea doloroso. La fisioterapia, los cinturones de soporte y los ejercicios pueden ayudar a controlar estas afecciones (1).

Dolores de cabeza y migrañas

Los dolores de cabeza son comunes durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, cuando los cambios hormonales son más dramáticos. Las causas incluyen aumento del volumen sanguíneo, estrés y deshidratación.

Las migrañas son un tipo específico de dolor de cabeza intenso que también puede ocurrir durante el embarazo. Los analgésicos de venta libre, como el paracetamol, pueden ayudar, pero los dolores de cabeza intensos o persistentes deben consultarse con un médico (6).

Problemas gastrointestinales

La acidez de estómago afecta a más de la mitad de las mujeres embarazadas, especialmente en el tercer trimestre. Es causada por el reflujo del ácido del estómago hacia el esófago. Comer comidas más pequeñas, evitar los alimentos picantes o grasos y tomar antiácidos puede proporcionar alivio. Algunas mujeres también experimentan estreñimiento, hemorroides y calambres en las piernas durante el embarazo. Puede ser útil mantenerse hidratado, hacer ejercicio y utilizar ablandadores de heces (2).

Otras condiciones de dolor crónico

Ciertos trastornos de dolor crónico como migrañas, artritis, anemia de células falciformes y vulvodinia pueden empeorar

durante el embarazo. Las mujeres embarazadas con dolor crónico preexistente requieren un manejo cuidadoso por parte de su obstetra y especialista en dolor para equilibrar el alivio del dolor con la seguridad fetal. Desarrollar un plan integral de manejo del dolor también es importante para el trabajo de parto y el parto (7).

ENFOQUES SOBRE EL MANEJO DEL DOLOR EN LAS EMBARAZADAS

El dolor es un acompañante frecuente durante el embarazo, y afecta a una parte importante de las mujeres embarazadas. Si bien es una parte natural del proceso, el manejo eficaz del dolor es crucial tanto para el bienestar de la madre como para el desarrollo saludable del bebé.

El consumo de medicamentos durante el embarazo, ya sean recetados o de venta libre, puede suponer riesgos importantes tanto para la madre como para el feto en desarrollo. Los medicamentos pueden atravesar la placenta y llegar al feto, aumentando la probabilidad de aborto espontáneo, muerte fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer, defectos de nacimiento y problemas de desarrollo a largo plazo. Los bebés nacidos de madres que consumieron drogas durante el embarazo pueden experimentar síntomas de abstinencia y requerir atención médica especializada (2). El consumo de sustancias durante el embarazo se asocia con el doble o incluso el triple de riesgo de muerte fetal.

Es fundamental tener en cuenta que algunos medicamentos son necesarios para tratar las afecciones maternas y sus beneficios pueden superar los riesgos. No obstante, el enfoque inicial del manejo del dolor en mujeres embarazadas es conservador, se suele recurrir a técnicas no farmacológicas o a medicamentos que demuestren seguridad

en el manejo del dolor sin afectar de sobremanera al feto, o la madre.

Estrategias no farmacológicas

Descanso y postura: priorizar un sueño adecuado, evitar actividades extenuantes y mantener una buena postura puede reducir significativamente el dolor (8).

Termoterapia: aplicar calor en zonas doloridas como la espalda o el abdomen relaja los músculos y alivia las molestias. Por el contrario, la terapia con frío puede tratar la inflamación de las articulaciones o las lesiones (9).

Ejercicio: los ejercicios regulares de bajo impacto, como caminar, nadar o hacer yoga prenatal, fortalecen los músculos, mejoran la flexibilidad y brindan alivio ante el dolor a largo plazo (5).

Técnicas de relajación: los ejercicios de respiración profunda, la meditación y el yoga pueden controlar eficazmente el estrés y la ansiedad, que a menudo exacerban el dolor.

Manejo farmacológico seguro

El manejo farmacológico seguro es aquel que se realiza mediante el uso de medicamentos que se prescriben basados en estudios rigurosos acerca de su inocuidad tanto en el feto como en la madre durante los trimestres del embarazo. En clínica se trata de garantizar el uso seguro y se procede bajo cautela al momento de usar medicamentos para el control del dolor.

- **Acetaminofén (paracetamol)**

El paracetamol, que se encuentra comúnmente en medicamentos de venta libre, tradicionalmente se ha considerado seguro para su uso durante el embarazo. Sin embargo, estudios recientes han planteado preocupaciones

sobre los posibles efectos a largo plazo sobre el desarrollo fetal, particularmente en relación con afecciones como el trastorno del espectro autista (TEA) y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (10). A pesar de estos hallazgos, sociedades médicas profesionales como el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad de Medicina Materno-Fetal no han modificado sus directrices, enfatizando que no hay evidencia clara de una relación directa entre el uso de paracetamol y el desarrollo irregular del feto.

Durante el embarazo, el uso de acetaminofén es importante para el tratamiento de la fiebre alta y el dolor intenso que, si no se tratan, podrían afectar potencialmente al feto en desarrollo o a la madre (11). La mayoría de los estudios han sugerido que los antipiréticos como acetaminofén pueden reducir este riesgo (12). El uso electivo de acetaminofén para el tratamiento del dolor de cabeza, dolor muscular, dolor de espalda e infección representó el uso de acetaminofén en la mayoría de las mujeres que lo usan durante el embarazo (11).

Es importante destacar que los estudios han sugerido que, en la mayoría de las mujeres que usan acetaminofén durante el embarazo, su uso podría no tener indicaciones sólidas o tener una eficacia limitada para afecciones como dolor crónico, dolor de espalda y rodilla, así como dolor de cabeza (13). En las personas que experimentan dolor de cabeza por migraña, incluidas las mujeres en edad reproductiva, los estudios muestran que los días de migraña se pueden disminuir reduciendo

el uso de analgésicos, incluido acetaminofén (14).

Generalmente, se recomienda que las mujeres embarazadas usen acetaminofén solo cuando sea médicamente necesario y en la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Este enfoque tiene como objetivo minimizar la exposición fetal y al mismo tiempo abordar el dolor y la fiebre de manera eficaz. El paracetamol podría tener efectos negativos en el desarrollo fetal, el consenso científico sigue siendo sobre su inocuidad (15).

- **Antinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

El uso de AINE al comienzo del embarazo se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo y malformaciones congénitas. En el segundo o tercer trimestre puede causar disfunción renal fetal, lo que provoca oligohidramnios (niveles bajos de líquido amniótico) y posible insuficiencia renal neonatal. El uso de AINE en el tercer trimestre también puede causar cierre prematuro del conducto arterioso fetal, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar persistente y otras complicaciones.

Los AINE deben evitarse durante el tercer trimestre del embarazo, ya que están contraindicados por sus riesgos (16). Durante los dos primeros trimestres, los AINE solamente deben utilizarse si los beneficios esperados para la madre superan los riesgos para el feto (17). Se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración más corta (18).

Si se considera necesario el tratamiento con AINE en el segundo trimestre, se recomienda la monitorización ecográfica

del líquido amniótico y se debe suspender el tratamiento con AINE si se producen oligohidramnios. Una excepción es el uso de aspirina en dosis bajas (81 mg), que puede usarse bajo supervisión médica para ciertas afecciones relacionadas con el embarazo (18).

- **Opioides**

Si bien los opioides pueden ser eficaces para controlar el dolor agudo durante el embarazo, su uso conlleva riesgos importantes tanto para la madre como para el feto en desarrollo. Los proveedores de atención médica deben sopesar cuidadosamente los posibles beneficios y daños al recetar opioides a mujeres embarazadas.

El uso de opioides durante el embarazo puede provocar síndrome de abstinencia neonatal (NAS) en los recién nacidos, con la cual experimentan síntomas de abstinencia como temblores, irritabilidad y mala alimentación después del nacimiento. NAS puede requerir atención médica especializada y estancias hospitalarias prolongadas. El uso de opioides se ha relacionado con un mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, lo que puede provocar una variedad de problemas de salud para el bebé.

En los casos de dolor fuerte que no remite con otros métodos de control de dolor se recomienda el uso de opioides débiles en su dosis mínima eficaz. Se considera seguro el uso de opioides de impacto reducido durante todo el proceso del embarazo. Es recomendable el uso de tramadol, junto metoclopramida de 400 mg (19). Otros opioides se aconsejan si el dolor es muy fuerte y no responde al fármaco anterior, entre estos se recomienda el uso de

buprenorfina, hidromorfona, oxicodona y fentanilo, en dosis muy controladas (20). Si bien los opioides pueden ser necesarios en algunos casos para controlar el dolor agudo durante el embarazo, su uso debe abordarse con gran precaución. Los proveedores de atención médica deben sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios, prescribir la dosis efectiva más baja y garantizar una atención integral para mitigar los posibles daños tanto a la madre como al feto en desarrollo.

MANEJO DE DOLOR NEUROPÁTICO

Para este tipo de condición se aconseja en primer orden el manejo no farmacológico. De fallar esta terapia, se pueden considerar medicamentos, que incluyen la amitriptilina, la cual es un antidepresivo tricíclico de uso común. De igual forma, la duloxetina, velanfaxina, gabapentina o pregabalina (2). Se deben sopesar cuidadosamente los beneficios y riesgos de cada medicamento, ya que algunos tienen datos limitados sobre la seguridad durante el embarazo (1).

El uso de medicamentos como gabapentina y pregabalina para el dolor neuropático durante el embarazo se considera una opción de "última línea" debido a los datos de seguridad limitados (2). En general, si fuese posible, se deben evitar los opioides, ya que conllevan riesgos de síndrome de abstinencia neonatal y otras complicaciones.

MIGRAÑA

En los casos de migraña durante el embarazo, los estudios recomiendan el manejo farmacológico. En los casos leves se aconseja paracetamol. De igual forma, puede utilizarse el mismo criterio para los

AINE como el metamizol y metoclopramida (21). Los triptanos están valorados en dosis mínimas suficientes, siendo el más aconsejado el sumatriptán; de no tener respuesta, se pueden utilizar como segunda opción otros triptanos como zolmitriptán y rizatriptán (22). En la prevención de la migraña se puede aplicar el uso de metoprolol y la amitriptilina (2).

CONCLUSIONES

El manejo del dolor es un ámbito importante en el proceso de atención del embarazo. Las mujeres en gestación pueden presentar procesos de dolor agudo o crónico, derivado de múltiples causas. La respuesta médica en estos casos es en primer orden el tratamiento conservador no farmacológico. Esto incluye terapia física, emocional y de orden no invasiva de la mujer embarazada. El objetivo es mitigar el dolor con el mínimo de afectación posible al proceso de embarazo.

El manejo farmacológico seguro se realiza con base en los estudios más recientes en medicamentos de uso tradicional para el dolor. En general, el acetaminofén o paracetamol es el fármaco más recomendado en casos de dolor agudo leve de múltiples causas. En el caso de los AINE, el ácido acetilsalicílico es recomendado en algunos casos de dolor crónico. El uso de otros AINE se recomienda solo como segunda opción.

En el caso de los opioides, se recomienda los de efecto débil. Especialmente son seguros el tramadol y la buprenorfina. En el caso dolor neuropático, se aconseja el uso de amitriptilina. De igual forma, otros antidepresivos que se recomiendan como opción secundaria son duloxetina y velanfaxina.

En los casos de migraña, se recomienda el paracetamol en casos suaves. En casos más graves la metoclopramida y metamizol son aconsejados. Los triptanos son bien tolerados, especialmente sumatriptán, zolmitriptán y rizatriptán.

Se aconseja el uso de fármacos seguros en el manejo del dolor en el embarazo. Toda decisión médica debe basarse en los principios científicos más recientes. De igual forma, el médico debe considerar los aspectos individuales de cada paciente al momento de diseñar las terapias farmacológicas seguras en embarazadas.

Los autores de este manuscrito declaran que:

Todos ellos han participado en su elaboración y no tienen conflictos de intereses.

La investigación se ha realizado siguiendo las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El manuscrito es original y no contiene plagio.

El manuscrito no ha sido publicado en ningún medio y no está en proceso de revisión en otra revista. Han obtenido los permisos necesarios para las imágenes y gráficos utilizados. Han preservado las identidades de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Héctor Lacassie Q. Dolor y Embarazo. Revista Médica Clínica Las Condes. 1º de julio, 2014;25(4):641-50.

2. Rivera Díaz R, Lopera Rivera A. Management of non-obstetric pain during pregnancy. *Colombian Journal of Anesthesiology*. Oct, 2012;40(3):213-23.
3. Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. *The Lancet*. May 29, 1999;353(9167):1865-9.
4. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J*. Jan 2006;15(Suppl 1):S17-24.
5. Bauchat J, Wong CA. Pain management during pregnancy and lactation. In: *Essentials of pain medicine* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited Jul 05, 2024]:339-44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401968000395>
6. Wells RE, Turner DP, Lee M, Bishop L, Strauss L. Managing Migraine During Pregnancy and Lactation. *Curr Neurol Neurosci Rep*. Apr, 2016;16(4):40.
7. Guzmán Carrasco P, Díaz López AM, Gómez López D, Guzmán Carrasco R, Guzmán Carrasco Á. Actuación del fisioterapeuta en el tratamiento integral de la embarazada. *NURE investigación: Revista Científica de Enfermería*. 2013;(63):6.
8. Sáez García M del C. Fisioterapia para el dolor lumbopélvico en el embarazo. Revisión sistemática cualitativa. 2015 [citado el 05 de julio, 2024]. Disponible a partir de: <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/22095>
9. Gómez Milán AM. Fisioterapia en el embarazo, parto y postparto. 2020 [citado el 05 de julio, 2024]. Disponible a partir de: <https://gredos.usal.es/handle/10366/144109>
10. De Fays L, Van Malderen K, De Smet K, Sawchik J, Verlinden V, Hamdani J, et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015;57(8):718-24.
11. Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Zerbo O, Schendel D, Pinto-Martin J, et al. Infection and Fever in Pregnancy and Autism Spectrum Disorders: Findings from the Study to Explore Early Development. *Autism Res*. Oct, 2019;12(10):1551-61.
12. Graham JM. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth Defects Res*. Jul 15, 2020;112(12):943-52.
13. Ennis ZN, Dideriksen D, Vaegter HB, Handberg G, Pottegård A. Acetaminophen for Chronic Pain: A Systematic Review on Efficacy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Mar, 2016;118(3):184-9.
14. Engelstoft IMS, Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Jensen RH, Bendtsen L. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Eur J Pain*. Jul, 2019;23(6):1162-70.
15. Bauer AZ, Swan SH, Kriebel D, Liew Z, Taylor HS, Bornehag CG, et al. Paracetamol use during pregnancy — a call for precautionary action. *Nat Rev Endocrinol*. Dec, 2021;17(12):757-66.
16. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. May 01, 2012;13(4):474-90.
17. Kassaw C, Wabe NT. Pregnant Women and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Knowledge, Perception and Drug Consumption Pattern During Pregnancy in Ethiopia. *N Am J Med Sci*. Feb, 2012;4(2):72-6.
18. Research C for DE and. FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. FDA [Internet]. Dec 01, 2022 [cited Jul 05, 2024]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>
19. Marhofer D, Jaksch W, Aigmüller T, Jochberger S, Urlsberger B, Pils K, et al. Schmerztherapie in der Schwangerschaft: Eine expertInnenbasierte interdisziplinäre Konsensus-Empfehlung. *Der Schmerz* [Internet]. 2021 [cited Jul 05, 2024]. Available from: <https://people.fh-burgenland.at/handle/20.500.11790/1856>
20. Meyer MC, Johnston AM, Crocker AM, Heil SH. Methadone and buprenorphine for opioid

dependence during pregnancy: A retrospective cohort study. *J Addict Med.* 2015;9(2):81-6.

21.Brandes JL. Headache related to pregnancy: Management of migraine and migraine headache in pregnancy. *Curr Treat Options Neurol.* Jan, 2008;10(1):12-9.

22.Jarvis S, Dassan P, Piercy CN. Managing migraine in pregnancy. *Bmj [Internet].* 2018 [cited Jul 05, 2024];360. Available from: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k80.full>