

Dolor Crónico Benigno. Empleo de Terapia Opioide

Juanita Jaque G.*

* Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos, Depto. de Anestesiología y Reanimación, Hospital Clínico Universidad de Chile y Clínica Alemana.

Se define la entidad clínica Dolor Crónico Incapacitante como aquel dolor que, por lo general, va asociado a un proceso de enfermedad, pero que persiste una vez curada la enfermedad o lesión. La duración es de al menos un mes y puede ser continuo o episódico a través de meses o años, siendo refractario al tratamiento médico convencional. No desempeña un papel de alarma biológica capaz de ser evitada o tratada, por lo que el paciente no encuentra significado a su dolor. Da lugar a respuestas psicológicas diversas, como ansiedad, ira, desesperanza y depresión, resumidas como sufrimiento. No todos los pacientes desarrollan este comportamiento doloroso, llamado síndrome de cronicación.

El Dolor Crónico es una de las afecciones más frecuentes, y afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial. Constituye un grave problema internacional de salud pública por la incapacidad funcional que ocasiona y por sus múltiples repercusiones económicas.

Antes del año 1930, el concepto de Dolor Crónico no existía, por lo que estos pacientes no eran considerados como tales, recibiendo, por tanto, tratamientos insuficientes, en forma dispersa y cambiando permanentemente de médicos y fármacos.

Entre 1930 y 1945 se produjeron avances significativos en el tratamiento del dolor. El cirujano francés Leriche fue el primero en identificarlo como un estado patológico. En su clásico libro *The surgery of pain* describió el tratamiento de la causalgia y de la DSR. A partir de ese momento el bloqueo simpático con procaína se difundió con fines diagnósticos y terapéuticos para el control del dolor.

Quizá la única consecuencia beneficiosa de la Segunda Guerra Mundial fue el desarrollo de nuevas técnicas y procedimientos para el manejo del dolor crónico. El médico John Bonica, anestesiólogo, conside-

rado el padre del tratamiento del dolor, fue testigo de los estragos de la Segunda Guerra. Intentando manejar a estos pacientes con diversas lesiones en el Madigan Army Hospital, Bonica concluye que los problemas dolorosos complejos requieren un aporte extraordinario de experiencia y conocimiento, mucho más del que puede poseer un solo individuo. Concibe, entonces, el concepto de estrategia multi e interdisciplinaria para el manejo del dolor, aplicando este método a sus pacientes. El equipo multidisciplinario está integrado por médicos de diferentes especialidades, anestesiólogos, traumatólogos, fisiatras, neurólogos, reumatólogos y psiquiatras, junto a enfermeras, psicólogos, asistentes sociales, terapeutas ocupacionales, kinesiólogos, entre otros. Cada miembro contribuye con su conocimiento y experiencia a formular un diagnóstico oportuno y precoz. En forma coordinada e integrada se definen las terapias más eficaces a emplear de acuerdo al caso: en esto consiste la interdisciplinaria del equipo. Este manejo permite el alivio de los síntomas y los trastornos que lo acompañan, lo que hace posible la recuperación del paciente y su reinserción a la sociedad.

En 1973, Bonica convoca al Primer Simposio Internacional de Dolor, donde se acordó organizar la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP). En esa oportunidad, se definió al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. Esta definición es universal, pues considera los dos aspectos de éste: el daño fisiológico de la injuria y el aspecto subjetivo emocional desagradable, personal e intransferible de la experiencia dolorosa, resumida como sufrimiento.

Según el diagrama esquemático del Dr. John Loesser (Figura 1), el Dolor Crónico consta de cuatro componentes esenciales. La nocicepción es el fenómeno producido por el daño tisular que gatilla los nocicep-

tores, desencadenando un estímulo doloroso desde la periferia hacia el SNC. El dolor es el reconocimiento y la cuantificación del estímulo doloroso en el SNC. El sufrimiento es una respuesta emocional negativa al dolor y a otros factores tales como ansiedad, temores, aislamiento y depresión. Estos tres elementos: nocicepción, dolor y sufrimiento, son eventos internos propios del individuo y no son fácilmente cuantificables. La conducta dolorosa es el comportamiento que manifiesta un sujeto que se encuentra experimentando este síntoma, de tal forma que cualquier observador es capaz de darse cuenta de ello; este último evento es fácilmente cuantificable.

El Dolor Crónico es, entonces, multifactorial, por lo que se considera una enfermedad en sí. Ello explica que a menudo fracasen las terapias simples en la obtención de su alivio, y esta persistencia afecta en grado variable la esfera psicosocial del paciente.

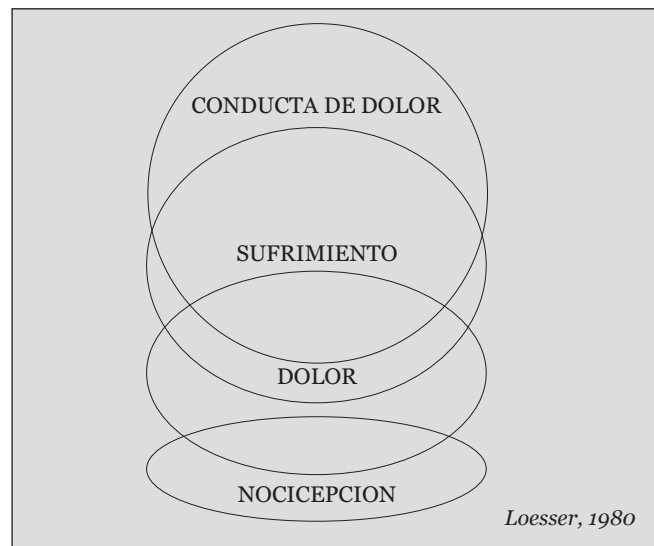


Figura 1. Diagrama esquemático de Loesser.

El dolor como síntoma que expresa el paciente es el resultado de un proceso elaborado y complejo, propio de cada persona, variable en el tiempo y que puede aumentar o disminuir por diferentes motivos: estados de ánimo, actividad física o incluso por otras experiencias vividas con anterioridad. Se constituye de esta forma como el eje central de la vida del paciente, reduciendo su existencia al circuito casa-farmacia-consulta médica (Figura 2), con consecuencias tales como aislamiento, y sus repercusiones laborales, familiares, sociales y económicas.

No todos los pacientes sufren este síndrome cronicador, que está caracterizado por una serie de normas de conducta inadaptadas con secuelas emocionales, que

desembocan en una ruptura de su vida. Tal patrón de conducta se caracteriza por cambio frecuente de médico, demanda de técnicas diagnósticas adicionales, solicitud de intervenciones quirúrgicas, aislamiento de la familia y amigos, centrándose en su dolor. Alteración del ritmo del sueño, alcoholismo e incomunicación. Además pueden coexistir estados emocionales como depresión, ansiedad, sentimientos de impotencia, desamparo, desesperanza, frustración, autocompasión y miedo respecto al futuro. Cuando se identifica esta conducta, hay que romper con estos patrones y reemplazarlos por una visión menos catastrofista. Rompiendo y cambiando estos patrones más que aliviando completamente el dolor, es como se logra recuperar a estos pacientes.

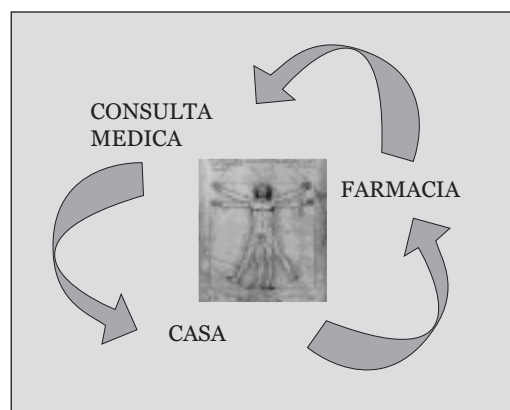


Figura 2. Reducción de la existencia al circuito casa-farmacia-consulta médica.

Por desgracia, suele ser detectado tardíamente, cuando el paciente ya se encuentra aislado y atrapado en prolongadas licencias médicas, lo que dificulta significativamente su recuperación. A través de la historia clínica se podría detectar qué pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar este síndrome cronicador, por lo que debieran ser manejados precozmente por un equipo multidisciplinario en una Unidad de Dolor Crónico. Aquellos pacientes que relatan estados previos de ansiedad, depresión o trastornos de estrés post-traumático sin tratamiento, trastornos de personalidad, poliadicción, situaciones familiares disfuncionales, variables sociodemográficas y diferencias étnico-culturales pueden ser más vulnerables a sufrir una desestructuración de su vida ante una situación de dolor crónico, ya que si un individuo ha aprendido y practicado habilidades adaptativas es difícil que caiga en conductas de este tipo.

El objetivo del manejo de uno de estos pacientes en la Unidad de Dolor es enseñarle a recuperar su calidad de vida a pesar de la existencia de su patología. Los esfuerzos están centrados tanto en controlar el dolor como en modificar el síndrome cronicador.

Los pacientes son derivados por otros especialistas, y por lo tanto tienen un diagnóstico y la etiología de su dolor. Ellos han sido evaluados con múltiples exámenes de laboratorio e imágenes y se encuentran recibiendo analgésicos, muchas veces ansiolíticos, generalmente administrados a demanda.

A su ingreso a la Unidad de Dolor, son evaluados por un médico anestesiólogo, quien analizará exhaustivamente el síntoma, su inicio, evolución, descripción, localización, irradiación, intensidad, ritmo temporal y los efectos del dolor sobre la conducta del paciente. Todos estos antecedentes son factores importantes para guiar el diagnóstico y la terapéutica. Junto a ello, los medicamentos que se prescriben se indican de manera sistemática y continua, basados en la farmacocinética de los mismos, dejando indicaciones de “rescate”, para ser administrados frente a dolores irrumpivos.

De inmediato se evalúa el aspecto subjetivo del dolor. Primero, una entrevista con el médico psiquiatra de la Unidad, quien aporta otra dimensión a la clínica gracias a su experiencia en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad mental asociada a dolor, junto a la utilización de psicofármacos. Luego el paciente es evaluado por el psicólogo de dolor, quien a través de sus instrumentos de evaluación identifica los factores psicosociales asociados a la experiencia de dolor crónico y diseña distintas estrategias terapéuticas para modificar el proceso de cronificación. Primero se obtiene la historia o valoración psicosocial, posteriormente emplea cuestionarios, como el de Mc Gill, que proporciona una medida representativa de la percepción y de la experiencia dolorosa del paciente y que puede ayudar a determinar factores que contribuyen al ciclo doloroso. También se utilizan escalas y mapas (EVA), inventarios como el de Depresión de Beck, o el de ansiedad e ira de Spielberg. De gran utilidad son los autorregistros como diarios de dolor y diarios farmacológicos. Determinados los factores psicosociales cronicadores, el psicólogo emite un informe que determina los planes terapéuticos adecuados al caso, los que a su vez retroalimentan el informe y se modifica la terapia (Figura 3).

Esta terapia permite al paciente la modificación de su conducta, enseña a ser más objetivo en la observación del síntoma y otorga una perspectiva diferente de su enfermedad. Aprende estrategias de autooperación que pueden aliviar o disminuir su dolor, permitiendo así que los otros tratamientos sean más efectivos.

Debe, por lo tanto, ser evaluado y tratado por el psicólogo precozmente y no como último recurso terapéutico a emplear. Estos pacientes se benefician de tratamientos que los ayuden a afrontar la enfermedad y que mejoran la función, alivian la ansiedad y disminuyen la intensidad del dolor. Estas técnicas incluyen el *biofeedback*, la relajación, psicoterapia y la hipnoterapia, entre otras. No olvidemos que al mejorar la depresión, la desesperanza y la ira mejora la analgesia.

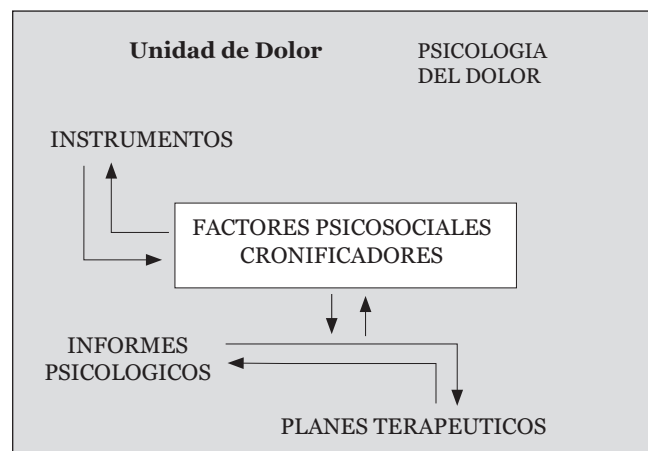


Figura 3. Sistema de Evaluación en Psicología del Dolor.

El fisiatra, a su vez, realizará su evaluación y determinará qué tratamientos son los más adecuados, como la fisioterapia, rehabilitación y técnicas de electroestimulación.

Este manejo conjunto permite no sólo el diagnóstico oportuno y la utilización eficaz de los múltiples tratamientos disponibles, sino el alivio de los síntomas y los trastornos acompañantes, lo que hace posible la recuperación del paciente y su reinserción a la sociedad.

La escala analgésica de la OMS, o escalera analgésica, es la guía de la terapia del dolor y es utilizada como una referencia para el tratamiento en las diferentes etapas del síntoma. El primer peldaño representa el tratamiento del dolor leve, el que es manejado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o paracetamol, y si es pertinente, con bloqueos nerviosos y drogas coadyuvantes. El segundo peldaño corresponde al manejo del dolor moderado, que incluye AINE o paracetamol, opioides débiles, drogas coadyuvantes y bloqueos nerviosos o procedimientos invasivos.

El tercer peldaño es empleado para el manejo del dolor severo e incluye paracetamol o AINE, opioides potentes, drogas coadyuvantes y procedimientos invasivos o bloqueos nerviosos, si son pertinentes.

Las drogas coadyuvantes incluyen ansiolíticos, anti-depresivos, corticoides, antieméticos, anticonvulsivantes, entre las más usadas para el dolor crónico. Su objetivo es incrementar los efectos de los fármacos analgésicos. Pueden tener también efecto analgésico por sí mismos, contrarrestan los efectos secundarios de los analgésicos opioides, disminuyen la respuesta afectiva negativa asociada al dolor y actúan directamente sobre los desórdenes psiquiátricos asociados al dolor.

El manejo de los pacientes con dolor crónico benigno suele ser una de las tareas más difíciles para el algólogo. Requiere terapias psicológica, física y farmacológica, incluso terapia crónica con opioides, ya que no existe en la actualidad un analgésico ideal para el tratamiento del dolor.

La terapia crónica de opioides también puede producir adicción, tolerancia y dependencia física, que constituyen las principales preocupaciones del médico que se plantea este tratamiento.

Con respecto a la terapia crónica con opioides, la opinión tradicional ha sido que, a pesar del alivio que proporcionan, el uso de opioides a largo plazo conduciría a una alteración intelectual y a una adicción que acabaría finalmente por deteriorar la calidad de vida del paciente. Hay muchas publicaciones que han estigmatizado el empleo de opioides a largo plazo en estos pacientes, lo que ha creado una gran resistencia al empleo de la terapia, ya que la gran mayoría reporta una incidencia de adicción de 3,2% - 18,9%, entendiéndose por adicción un desorden debido al empleo compulsivo de una sustancia, que deriva en un daño físico, psicológico y social para el sujeto y que continúa su uso a pesar del daño. Sin embargo, están surgiendo pruebas de que esta opinión está distorsionada y de que, en pacientes seleccionados, la opción terapéutica es apropiada y está justificada como última elección.

El objetivo de la terapia no es aliviar completamente el dolor, sino proporcionar un alivio parcial que mejore su capacidad funcional y le permita realizar sus actividades habituales, mejorando su calidad de vida. Tanto los objetivos como los riesgos, los efectos secundarios de la terapia y las evaluaciones del mismo, deben ser conversados con el paciente, quien aceptará las condiciones o deseará la terapia.

El paciente debe estar muy bien evaluado con una historia médica y una exploración física exhaustiva; la historia psicosocial es esencial para tener antecedentes de episodios anteriores de abusos de drogas, evidencias de un trastorno mayor de la personalidad o un trastorno social, lo que podría incrementar el porcentaje de adicción en estos pacientes. Obviamente, pacientes adultos mayores con antecedentes de uso lícito de fármacos y emocionalmente estables tienen poco riesgo de desarrollar una adicción iatrogénica.

La tolerancia a los opioides (necesidad de aumento de la dosis para obtener la misma analgesia) es otro de los temores para el empleo crónico de estos fármacos. En el dolor crónico puede explicarse por cambios en los receptores de dolor o en los parámetros farmacocinéticos, como inducción enzimática o interacción de drogas que acelerarían el metabolismo hepático de los opioides.

Muchos estudios muestran que estos pacientes manejan su analgesia con dosis estables y constantes de opioides por largo tiempo, pudiendo incrementar las dosis sólo en períodos de exacerbación de la enfermedad para luego continuar con sus requerimientos basales del fármaco. El fenómeno se desarrollaría lentamente y no sería una limitación a la terapia.

Con respecto a los efectos adversos de los opioides, deben conversarse con el paciente, para que comprenda y acepte la sintomatología que experimentará al iniciar esta terapia. La tolerancia a los opioides se desarrolla principalmente con relación a estos efectos y no a la analgesia, por lo que la somnolencia, confusión, náuseas, vómitos, vértigo y sudoración disminuyen o desaparecen en aproximadamente 7 a 10 días, pero la constipación y la miosis no experimentan este fenómeno.

La dependencia física se refiere a un estado fisiológico inducido por la administración crónica de una sustancia y que se caracteriza por un síndrome de abstinencia en el momento en que se retira esa sustancia de forma súbita. Es un fenómeno esperable cuando los opiáceos se usan de forma continuada durante más de unos pocos días. El síndrome se caracteriza por una sintomatología similar a la gripe, como son los escalofríos, rinorrea, sudoración, dolores musculares, piloerección, dolores abdominales, diarrea, náuseas y vómitos, dificultad para el descanso e hipertermia. El síndrome es autolimitado, habitualmente dura unos pocos días, dependiendo de la vida media del agente empleado, y aunque poco confortable, no es una condición que ponga en peligro la vida del enfermo. En general, la dosis de opiáceos puede ser disminuida de forma segura a lo largo de 2 o 3 semanas en cualquier momento a lo largo del ensayo terapéutico.

Los opioides son compuestos naturales, semisintéticos y sintéticos, que se combinan con receptores específicos en el sistema nervioso periférico y central para producir efectos similares a la morfina, imitando los efectos de neurotransmisores endógenos, como las endorfinas y las encefalinas. Interactúan con tres tipos de receptores, llamados μ , κ y δ , produciendo distintas respuestas. Los efectos analgésicos se producen principalmente mediados a través del receptor μ . Se considera en general que no tienen techo analgésico, y su

efecto máximo sólo se limita por el desarrollo de efectos secundarios indeseables

En el tratamiento del dolor crónico se emplean opioides agonistas puros de los receptores μ , ya sean débiles o potentes, de acuerdo a la intensidad del dolor. Deben administrarse de forma programada a dosis fijas y en intervalos apropiados a la farmacocinética de la droga para mantener niveles plasmáticos estables. Así se consigue un nivel estable de analgesia y un mejor cumplimiento terapéutico. Algunos autores piensan que los opioides de liberación sostenida tendrían menos poder adictivo, por lo que debieran preferirse para el manejo del dolor estable.

Además de un tratamiento fijo es útil dar al paciente la posibilidad de administrarle un número limitado de dosis de un tratamiento de "rescate" de acción rápida para dolores irruptivos durante el curso de un dolor crónico. Si el enfermo necesita excesivas dosis de rescate y se excluyen conductas adictivas, progresión de la enfermedad o exacerbaciones de ella, es probable que la dosis de base no sea la óptima y que deba ajustarse.

De los opioides débiles se emplea Tramadol o Codeína. El Tramadol es un opioide con actividad agonista de los receptores μ , pero que también proporciona analgesia a través de un segundo mecanismo basado en la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina en la médula espinal y potencia su liberación presináptica. Tiene una potencia intermedia, estando indicado en dolores de intensidad moderada. A dosis equianalgésicas comparadas con otros agonistas μ , como Codeína, provoca menos estreñimiento y sedación, no induce una depresión respiratoria significativa y parece tener menor potencial adictivo. Sus efectos secundarios más frecuentes, como las náuseas y vómitos, mareos, somnolencia, estreñimiento y sudoración, pueden disminuirse con una titulación lenta de las dosis y se desarrolla rápida tolerancia a ellos, excepto para la constipación y miosis. La dosis media eficaz suele estar entre 200 y 300 mg al día en cuatro dosis. No se debe superar la dosis máxima de 100 mg cuatro veces al día por riesgo de convulsiones. Cuando el dolor se controla con AINE, la asociación con dosis bajas de Tramadol podría permitir la disminución de las dosis de éstos, manteniendo el alivio del dolor.

Con respecto a la Codeína, es un opioide débil de baja afinidad por los receptores opioides μ , y su efecto analgésico se debería en parte a su conversión en morfina. Se administra cada cuatro o seis horas, y la dosis diaria máxima permitida es de 360 mg. Por su menor tasa de efectos secundarios, se sugiere que el Tramadol puede ser preferible a la Codeína en el tratamiento del dolor ligero a moderado producido por osteoartritis y ha sido incluido en diversas guías de tratamiento de esta

enfermedad. Aunque se desconoce si estos resultados son extrapolables a la AR, es posible que algunos enfermos con dolor crónico de este origen pudieran beneficiarse de su uso.

Existen en el mercado dos productos que resultan de la combinación de fármacos: uno es Paracetamol con Codeína y el otro, Paracetamol con Tramadol. Estas combinaciones de fármacos analgésicos con mecanismos diferentes de acción pueden generar efectos aditivos o sinérgicos para la analgesia. Cada sustancia debe contribuir al efecto analgésico, y la analgesia alcanzada con la combinación debe ser superior a la lograda con cada agente en forma individual (aditividad o sinergia analgésica) (Figuras 4 y 5). La nueva combinación Tramadol/Paracetamol muestra un efecto sinérgico para analgesia, porque dosis menores de los fármacos en combinación son tan efectivas como cualquiera de ellos administrado individualmente, lo que disminuye los efectos adversos y mejora la relación riesgo/beneficio.

Si bien la efectividad de ambas combinaciones de fármacos es comparable para lumbago y osteoartritis, los efectos adversos como estreñimiento y somnolencia son significativamente menores con la combinación Paracetamol/Tramadol (Figura 6).

En el tercer escalón del tratamiento se sitúan los opioides potentes, como la morfina, oxicodona, metadona y fentanilo transdérmico.

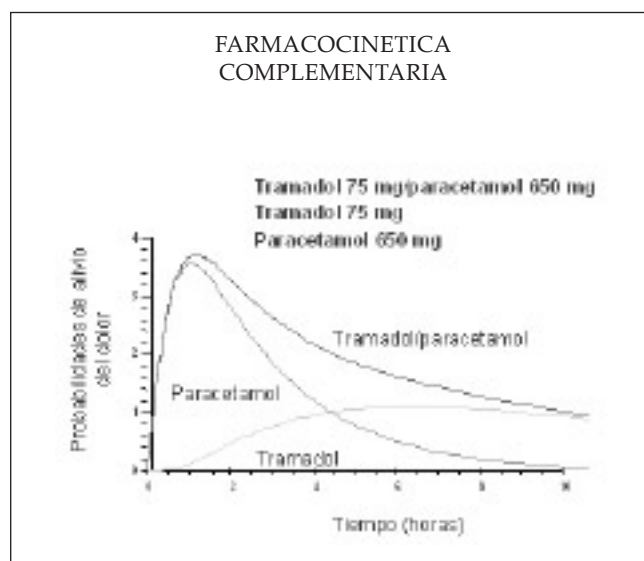


Figura 4. Contribución de Tramadol, de Paracetamol y de la combinación a la tasa de probabilidad de alivio del dolor, en función del tiempo.

Farmacocinética Complementaria		
	Tramadol*	Paracetamol
t _{max}	2 horas	0.5 - 1 hora
t _{1/2}	6 horas	2 horas
Eliminación	30% renal, 60% metab.	> 90% metab.
Metabolismo	CYP3A4 / CYP2D6	glucuronidación sulfatación
Biodisponibilidad	90-100% con dosis múltiples	hasta 90% dependiendo de la formulación
Fijación a proteínas	20%	20%

* oral, formulación de liberación inmediata (cápsulas)

Figura 5. Características farmacocinéticas individuales de los componentes de la combinación Tramadol/Paracetamol.

Comparación con codeína/paracetamol			
Perfil de seguridad			
Término preferido	Tramadol/ paracetamol (n=309)	Codeína/ paracetamol (n=153)	P
Náuseas	17%	19%	
Somnolencia	17%	24%	0,05
Mareos	15%	14%	
Estreñimiento	11%	21%	< 0,01
Cefalea	11%	7%	
Vómito	7%	7%	
Diarrea	6%	5%	
Dispepsia	5%	5%	
Sequedad bucal	5%	7%	
Fatiga	5%	6%	
Cualquier evento adverso	71%	76%	

*Eventos adversos (≥ 5%) Mullican WS et al. Clin Ther 2001

Figura 6. Comparación del perfil de Tramadol/Paracetamol vs Codeína/Paracetamol (efectos colaterales ± 5%).

La morfina puede administrarse por vía oral, endovenosa, subcutánea, epidural o intratecal. Para el tratamiento vía oral se dispone también de la administración sostenida, que frente a dolores crónicos estables no sólo es más cómoda para la prescripción, sino que podría ser menos adictiva. Debe prescribirse cada 4 o 12 hrs., según la formulación empleada.

La oxidodona, derivado semisintético de la tebaína, se administra sólo vía oral, con una excelente biodisponibilidad de 60% a 80%, y es de liberación sostenida.

La metadona, con una potencia analgésica semejante a la morfina, es agonista de receptores μ y antagonista de NMDA. Tiene una muy buena biodisponibilidad oral (90%) y una vida media plasmática prolongada (7-11hrs.). Se administra vía oral, subcutánea o endovenosa.

Para el dolor crónico intenso, el fentanilo se usa en su forma transdérmica de liberación prolongada, es decir, como parches que se cambian cada 72 horas. El fentanilo se absorbe a través de la piel y desde allí se distribuye a todos los tejidos. Los niveles plasmáticos se van incrementando gradualmente hasta alcanzar la concentración por unidad de tiempo indicada en el parche; estos niveles se estabilizan aproximadamente a las 24 hrs. de instalado, permaneciendo relativamente estables luego de este período, con una duración de suministro del fármaco de 72 hrs. En general, produce los mismos efectos adversos que otros opiáceos, principalmente sedación, náuseas, vómitos y estreñimiento. Sin embargo, en comparación con la morfina oral, el fentanilo transdérmico tiene una menor tasa de efectos adversos gastrointestinales y existe un riesgo mínimo de hipoventilación.

El temor de los clínicos al desarrollo de dependencia física, a la adicción, a la tolerancia analgésica y a los efectos adversos es la principal limitación de los tratamientos crónicos con opiáceos, especialmente en pacientes con dolor crónico de origen no canceroso.

El enfermo, una vez informado adecuadamente de los peligros y riesgos potenciales, así como de los beneficios del tratamiento, debe poder elegir si merece la pena un tratamiento agresivo o prefiere vivir con cierto grado de dolor.

La terapia opioide requiere evaluaciones mensuales durante los primeros seis meses y luego bimensuales, con el propósito de valorar no sólo la analgesia obtenida y los efectos secundarios de la droga, sino el cumplimiento de los objetivos de la terapia y la presencia de conductas aberrantes con relación a la terapia.

Finalmente, conviene recordar que un ensayo terapéutico con opiáceos no es ni mucho menos irreversible. Si se produce un fracaso terapéutico o surgen problemas incontrolables, se puede suspender la medicación de forma paulatina e iniciar una terapia alternativa.

La ausencia de estudios a largo plazo, prospectivos y controlados, que valoren las consecuencias de la terapia opioide en el dolor crónico benigno y lo comparen con otro tipo de intervenciones, no permite aconsejarla sin las debidas precauciones y finalidades antes expuestas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. The management of chronic pain in older persons. *Journal of the American Geriatrics Society* 1998; 46:635-51.
2. Alwine LK. TRAMAP-ANA-006 Study group. Long-term (2 years) analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen tablets. *Annals of de Rheumatic Diseases*. Annual European Congress of Rheumatology 2000; 59(Suppl. 1):136 (POS 301).
3. Aronoff G, Gallagher R, Feldman J. Evaluación Biopsicosocial y Tratamiento del Dolor Crónico. En: Raj P Prithvi, M.D. *Tratamiento Práctico del Dolor*, Tercera Edición, Harcourt 2002:165-173.
4. Dogra S y Ghia J. Organización de los Servicios de Dolor Crónico y Dolor de Origen Canceroso. En: Raj P. Prithvi, M.D. *Tratamiento Práctico del Dolor*, Tercera Edición, Harcourt 2002: 39-57.
5. Hendler N. Tratamiento farmacológico del Dolor. En Raj P. Prithvi, M.D. *Tratamiento Práctico del Dolor*, Tercera Edición, Harcourt 2002:153-163.
6. Jaffe JH. y Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed. N.Y: Macmillan, 491-531.
7. Jaffe JH. Drug addiction and Drug abuse. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F. (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*, 7th ed. N.Y: Macmillan, 532-581.
8. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998; 23:2591-600.
9. Jeal W y Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997; 53:109-38.
10. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52 (Suppl 3): 39-47.
11. Kjoersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomized, double-blind, multi-centre study. *Pain* 1990; 43: 309-18.
12. Mather L. Farmacocinética Clínica de los Analgésicos Opioides. En: Raj P. Prithvi, M.D., *Tratamiento Práctico del Dolor*, Tercera Edición, Harcourt 2002:488-500.
13. Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 143-47.
14. Moulin DE, Lezzi A, Amireh R, Sharpe WKJ, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996:143-47.
15. Muñoz E. Modelo Multidimensional de Dolor Crónico. *Boletín El Dolor* 2002; 39:22-29.
16. Parris WCV. Historia de la Medicina del Dolor. En: Raj P. Prithvi, M.D. *Tratamiento Práctico del Dolor*, Tercera Edición, Harcourt 2002:3-9.
17. Rosenthal N, Wu S, Jordan D. Combination tramadol and acetaminophen tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(4 suppl. S):S145 (POS 411).
18. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCL in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:1358-63.
19. Savage SR. Opioid therapy of chronic pain: assessment of consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43:909-17.
20. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1370-7.
21. Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 218-24.
22. Wilson K. Implicaciones Psicológicas del Dolor Crónico. En: Raj P. Prithvi, M.D. *Tratamiento Práctico del Dolor*, Tercera Edición, Harcourt 2002: 332-345.
23. Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1603-12.
24. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:69-77.