

# El dolor. Relevancia clínica y social. Criterios etiopatogénicos y clínicos de valoración. Estrategias terapéuticas

J. Hernández Salván, A. Planas Roca, M. Ruiz Castro y J. Fernández Alcántud

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.

## Definición

La *International Association for the Study of Pain* (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o no a lesión hística real o potencial o que se describe como ocasionada por dicha lesión”.

El dolor constituye el síntoma más frecuente de consulta médica, ya que afecta a la mayor parte de la población en algún momento de su vida. En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que el 22% de los pacientes de Atención Primaria habían sufrido dolor persistente durante el año anterior. El dolor crónico afecta a cientos de millones de personas en el mundo y tiene importantes repercusiones socioeconómicas: en nuestro medio constituye la primera causa de incapacidad laboral y hasta un 15% de la población española consume diariamente fármacos analgésicos.

## Clasificación y tipos de dolor

Existen diferentes formas de clasificar el dolor: según los mecanismos fisiopatológicos que lo producen (nociceptivo y neuropático), según la duración (agudo y crónico) y según el origen del mismo (maligno u oncológico y benigno o no oncológico). A continuación se describen los diferentes tipos de dolor y los ejemplos más significativos.

### PUNTOS CLAVE

**Tipos de dolor.** Se distinguen diferentes tipos de dolor: según los mecanismos fisiopatológicos que lo producen (nociceptivo y neuropático), según la duración (agudo y crónico) y según el origen del mismo (maligno u oncológico y benigno o no oncológico).

**Métodos de valoración.** Los métodos de valoración se clasifican en tres grandes categorías: métodos verbales (unidimensionales o multidimensionales), evaluaciones conductuales (basadas en la observación de las conductas que acompañan a la experiencia dolorosa) y métodos fisiológicos.

**Tratamiento.** El tratamiento del dolor se articula fundamentalmente en torno al tratamiento farmacológico, con analgésicos no opioides (antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos), opioides y fármacos coanalgésicos o coadyuvantes, así como con técnicas especiales, psicoterapia y tratamiento rehabilitador.

## Según el mecanismo de producción: dolor nociceptivo y dolor neuropático

### Dolor nociceptivo. Vías de transmisión del dolor

Cuando se produce una lesión periférica (traumatismo, inflamación, isquemia), se origina un estímulo doloroso por la liberación de una serie de sustancias, prostaglandinas y bradichininas entre otras, que activan los receptores del dolor o nociceptores, situados en las fibras aferentes primarias (fibras A- $\delta$  y C). Éstas son las terminaciones periféricas de neuronas bipolares, cuyos cuerpos celulares forman los ganglios de las raíces dorsales. Las terminaciones centrales de estas neuronas hacen sinapsis con neuronas de segundo orden, situadas en el asta dorsal de la médula espinal (o con núcleos troncoencefálicos equivalentes en el caso de los nervios craneales). Desde allí, la información viaja por fibras ascendentes hasta la corteza cerebral donde se hace consciente tras realizar sinapsis en ciertos núcleos de la formación reticular, mesencéfalo, tálamo y sistema límbico. La activación de estos núcleos está relacionada con el componente afectivo del dolor.

Simultáneamente, el estímulo doloroso activa vías descendentes y sistemas endógenos inhibidores de la sensación de dolor situados a nivel supraespinal, espinal y periférico, capaces de inhibir la sensación nociceptiva.

En esta modulación intervienen los receptores opioides, produciendo analgesia cuando se activan, bien a través de

## ACTUALIDAD CLÍNICO-TERAPÉUTICA (II)

sustancias endógenas, los péptidos opioides endógenos, o bien a través de sustancias exógenas como la morfina. Otro mecanismo endógeno de modulación del dolor está mediado por la unión de aminas biógenas (noradrenalina y serotonina) a ciertos receptores que frenan el impulso doloroso. Las sustancias que actúen estimulando estos receptores, o bien aumentando la cantidad de aminas biógenas, producirán cierto grado de analgesia. Éste es el mecanismo de acción de algunos fármacos como los antidepresivos y el tramadol. Finalmente, los analgésicos no opioides, fundamentalmente los antiinflamatorios no esteroideos cuyo principal mecanismo de acción es periférico, van a frenar la transmisión dolorosa al impedir la activación de los nociceptores, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.

Se distinguen dos variedades de dolor nociceptivo: el *dolor somático* y el *dolor visceral*. El primero es el que se produce por lesión de la piel, los huesos y las articulaciones y es vehiculizado por el sistema nervioso periférico. Es un dolor superficial y localizado, aparece con el inicio de un estímulo definido y se encuentra circunscrito a la zona dañada.

Las vísceras, principalmente las serosas pleurales y peritoneales, son las estructuras lesionadas responsables del dolor visceral. La transmisión se realiza a través del sistema nervioso autónomo (sistema nervioso simpático y parasimpático) y da lugar a un dolor profundo, interno y mal localizado acompañado de una importante reacción vegetativa y de un intenso componente emocional.

### Dolor neuropático

La IASP define el dolor neuropático “como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción del sistema nervioso”. Sería aquel dolor que se produce por una lesión o alteración anatómica o funcional del sistema nervioso central o periférico, responsable de la transmisión dolorosa descrita anteriormente.

El dolor neuropático se caracteriza por ser un dolor que aparece retardado en relación con la causa que lo originó y que se mantiene pese a la desaparición de la misma. Suele ser grave, debilitante, manifestándose como un dolor lancinante, en forma de descargas eléctricas, urente o quemante o bien disestésico con hormigueo. En la exploración física encontraremos alteraciones de la sensibilidad dolorosa como alodinia (dolor frente a estímulos habitualmente no dolorosos) e hiperalgia (dolor exagerado frente a un estímulo doloroso).

Han sido descritas neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal cuya principal característica es su capacidad de sensibilizarse tras estímulos repetidos. Estas neuronas, denominadas neuronas de amplio rango dinámico, al ser estimuladas de forma repetida, precisan cada vez una menor intensidad de estímulo hasta inducir una actividad neuronal espontánea, sin estímulo nociceptivo. Este proceso, denominado *wind-up*, se ha correlacionado con la alodinia y la hiperalgia.

Se trata de un tipo de dolor de difícil tratamiento, con mala respuesta a los analgésicos habituales tanto opioides como no opioides. Para su tratamiento, suelen emplearse fármacos coanalgésicos, antidepresivos y antiepilépticos, que serán descritos posteriormente.

La etiología es múltiple y variada: traumatismos, infecciones, enfermedades metabólicas, tóxicos y medicamentos entre

otras. Fields, en el año 1991, clasificó los síndromes de dolor neuropático en 4 categorías: mononeuropatías dolorosas, polineuropatías dolorosas, dolor por desaferenciación y síndromes de dolor regional complejo (tabla 1). A continuación se describen los más representativos de cada grupo.

**Neuralgia del trigémino.** Es la neuralgia craneal más frecuente y afecta sobre todo a mujeres en la quinta década de la vida. La IASP lo define como “paroxístico, a modo de descarga, generalmente unilateral, breve e intenso y que se localiza en una o más ramas del quinto par craneal”. Las ramas afectadas más frecuentemente son la segunda y la tercera. Existen zonas “gatillo”, alrededor de la boca o la nariz, que al tocarlas desencadenan dolor hasta en un 50% de los pacientes, lo que sucede habitualmente al comer, hablar o lavarse la cara o los dientes. La mayoría de las veces la neuralgia es idiopática y no se evidencia una causa estructural. Otras veces existe una causa subyacente: tumores, siendo los más frecuentes los meningiomas de fosa posterior, así como la esclerosis múltiple, aunque la causa más frecuente es la compresión del nervio trigémino, en su entrada en el tronco cerebral, por pequeños vasos sanguíneos.

**Dolor por herpes zóster.** Suele preceder, habitualmente días o semanas, a la erupción vesicular. Es descrito como una sensación de incomodidad que posteriormente, coincidiendo con la aparición de las lesiones, se incrementa, refiriéndolo los pacientes como un dolor profundo o quemante acompañado de un dolor lancinante, recurrente, de más breve duración, así como de parestesias, alodinia e hiperestesia.

La persistencia de dolor, tras la cicatrización de las lesiones producidas por el herpes zóster, es lo que conocemos como *neuralgia postherpética*. El dolor se localiza en el territorio afectado por la infección vírica, es constante y se acompaña de sensación de quemazón y prurito.

**Dolor central después de un ictus.** Aparece inmediatamente o meses después del mismo y afecta al lado hemipléjico. Suele ser continuo y de características urentes.

**Síndrome de dolor regional complejo.** Corresponde a un trastorno doloroso que engloba a un conjunto de procesos que tienen en común un mecanismo fisiopatológico similar y que se caracteriza clínicamente por dolor, trastornos vasomotores y sudomotores, retraso de la recuperación funcional y presencia de cambios tróficos. La causa más frecuente es un

TABLA 1  
Clasificación del dolor neuropático

#### Mononeuropatías dolorosas

Mononeuropatías idiopáticas (neuralgia del trigémino)  
Neuromas postraumáticos  
Compresión de nervios periféricos (túnel del carpo) y raíces espinales (hernia de disco)

#### Polineuropatías dolorosas

Metabólicas (neuropatía diabética)  
Isquémicas (vasculitis)  
Neoplásicas  
Infecciosas (sida, síndrome de Guillain-Barré)  
Tóxicas (alcohol, drogas, talio, arsénico)

#### Dolor por desaferenciación

Neuralgia postherpética  
Lesión traumática o quirúrgica  
Dolor de miembro fantasma  
Dolor central por traumatismos y lesiones tumorales o vasculares del SNC (ictus, síndrome talámico)

#### Síndromes de dolor regional complejo

Tipo I (distrofia simpático refleja)  
Tipo II (causalgia)

SNC: sistema nervioso central.

traumatismo que muchas veces puede pasar desapercibido. Han sido numerosos los términos empleados para definir estos procesos (distrofia simpático refleja, algodistrofia, atrofia de Sudeck-Leriche), por lo que la IASP acuñó el término de síndrome de dolor regional complejo (SDRC) con el fin de agruparlos, distinguiendo el tipo I y el tipo II (anteriormente denominado causalgia), diferenciándose este último en la presencia asociada y conocida de lesión nerviosa.

## Según la duración: dolor agudo y dolor crónico

### Dolor agudo

Tiene una función de protección biológica, ya que es un sistema de alarma para el organismo, es temporal y su duración está determinada por el cese de la causa que lo originó. Las causas de dolor agudo son múltiples y aparecen en numerosas situaciones clínicas: dolor postoperatorio, dolor por lesión traumática, por quemaduras, torácico, abdominal (abdomen agudo, cólico nefrítico, etc.), musculoesquelético, entre otros ejemplos.

El *dolor postoperatorio* constituye el máximo representante del dolor agudo por su elevada incidencia, con la particularidad de que no tiene misión de alarma orgánica y que debe ser tratado desde que aparece o incluso antes. Se produce como consecuencia de un acto quirúrgico, por la estimulación nociceptiva del trauma quirúrgico, aunque también por otras causas como por ejemplo distensión vesical o intestinal o espasmos musculares, etc.

### Dolor crónico

Bonica define el dolor crónico como aquel que persiste más allá de un período de tiempo razonable tras el proceso agudo que lo causó. Los síntomas dolorosos superan el tiempo esperado para la curación de la lesión aguda, extendiéndose más allá de la enfermedad, hasta un punto en que se convierten ellos mismos en una enfermedad. En contraste con el dolor agudo, no tiene una finalidad biológica protectora. Las causas que lo producen son poco claras y múltiples, suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos.

## Según el origen: dolor maligno u oncológico y dolor no maligno o no oncológico

### Dolor oncológico

El dolor es uno de los síntomas más constantes en el paciente oncológico. Se estima que hasta un 80% de los pacientes en los estadios finales presenta un dolor valorado como moderado o intenso.

Su incidencia varía según el tipo de tumor y la extensión de la enfermedad. Es más frecuente en los tumores óseos, digestivos (páncreas y estómago), de cabeza y cuello y en aquellos que infiltran plexos nerviosos. El origen del dolor oncológico es múltiple, principalmente secundario al propio tumor, aunque también puede ser consecuencia del tratamiento.

El dolor crónico es el más representativo en el paciente oncológico. Es mixto, ya que comparte características del dolor nociceptivo, tanto somático como visceral, como del dolor neuropático.

Entre los síndromes dolorosos más comunes destacan las metástasis óseas que afectan fundamentalmente a la columna vertebral, pelvis, cadera y cráneo dando lugar a un dolor sordo que empeora con el movimiento. La compresión medular por tumores en la columna vertebral puede producir un déficit neurológico permanente y su diagnóstico y tratamiento deben hacerse lo más precozmente posible.

También es frecuente la afectación de plexos nerviosos y de nervios periféricos, dando lugar a un dolor de tipo neuropático; la mucositis oral, secundaria al tratamiento con quimioterapia y radioterapia en cabeza y cuello, y la cefalea por las metástasis cerebrales.

Es importante destacar que los pacientes con un síndrome doloroso crónico presentan exacerbaciones transitorias de dolor grave que aparecen sobre el dolor crónico de base. Es lo que se conoce como crisis de dolor, dolor episódico o dolor irruptivo. El dolor episódico puede ser incidental, cuando está relacionado con un claro desencadenante (movimientos voluntarios, caminar o sentarse, o involuntarios, acceso de tos), idiopático o espontáneo y finalmente, por fallo de final de dosis, debido a un desajuste en la posología de los analgésicos de base.

Son episodios de dolor de intensidad moderada o grave, de instauración rápida (alrededor de 3 minutos), de corta duración (menos de 30 minutos) y de características nociceptivas, neuropáticas o mixtas.

### Dolor no maligno o no oncológico

El dolor no maligno es el que no está originado por un proceso canceroso. El dolor no maligno puede ser nociceptivo o neuropático así como agudo o crónico. El dolor crónico no maligno es uno de los grandes retos al que los médicos responsables del tratamiento del dolor deben enfrentarse. Suele tratarse de pacientes que en su gran mayoría han acudido a diversos especialistas, sometiéndose a un elevado número de exploraciones complementarias y tratamientos. La evolución de estos pacientes se caracteriza por la alternancia de fases de remisión, seguidas de otras de exacerbación del dolor, muchas veces de difícil manejo terapéutico. Muchos de ellos presentan síntomas psicológicos y anomalías funcionales lo que, unido a la larga duración de la clínica, favorece la llamada "fijación del dolor", de forma que éste se convierte en el eje alrededor del cual gira la vida del enfermo y de su familia.

**Dolor osteomuscular.** Es una de las causas más frecuentes de dolor crónico no maligno, constituyendo la segunda causa de baja laboral tras el resfriado común, aunque por supuesto, es responsable de numerosos cuadros de dolor agudo (fracturas, luxaciones, etc.).

El *dolor lumbar* constituye uno de los cuadros más significativos del dolor osteomuscular, debido a su elevada incidencia y a las repercusiones sociales y laborales que conlleva. Es la primera causa de incapacidad laboral y un motivo muy frecuente de dolor crónico, pese a que la mayoría de los episodios son benignos y autolimitados. Su etiología es múltiple (causas mecánicas, inflamatorias, infecciosas, metabólicas,

## ACTUALIDAD CLÍNICO-TERAPÉUTICA (II)

tumorales, etc.), aunque la mayor parte de las veces la causa suele permanecer oculta y sin relación con cambios estructurales. Es lo que se conoce como lumbalgia común, y da lugar a un dolor sordo, constante, difuso, confinado a la parte baja de la espalda e irradiado en ocasiones a glúteos y cadera. En otros casos, las lumbalgias son secundarias a alguna anomalía estructural de la columna vertebral (hernia discal, espondiloartrosis, fracturas, esguinces, etc.). El dolor radicular clásico es el típico de la hernia discal, dolor punzante irradiado a una pierna que se inicia al levantar peso o al realizar una torsión. Otras causas frecuentes de dolor lumbar son la estenosis de canal lumbar, por degeneración crónica discal, la espondilolistesis y el dolor poslaminectomía, definido por la IASP como “el dolor lumbar, que puede tener o no asociado un componente radicular de origen desconocido, que persiste o aparece tras una intervención quirúrgica de columna, realizada como tratamiento de un dolor inicial de columna vertebral en la misma localización topográfica”.

Es importante destacar que el dolor lumbar puede en ocasiones tener un origen extrarraquídeo y ser referido desde los órganos abdominales (cólico nefrítico, pancreatitis aguda, etc.), y también puede ser la primera manifestación de un proceso tumoral, en forma de metástasis ósea de localización lumbar.

Otras causas de dolor osteomuscular frecuentes son la *artritis*, enfermedades inflamatorias del aparato locomotor, como la *artritis reumatoide*, la *espondilitis anquilosante*, y la *gota*.

**Síndromes dolorosos musculotendinosos.** Mención aparte merecen los *síndromes dolorosos musculotendinosos*, que afectan fundamentalmente al hombro, al codo, a la muñeca, a la cadera, al tobillo y al pie.

Cabe destacar dentro de los síndromes musculares musculotendinosos dos entidades: la fibromialgia y el síndrome de dolor miofascial, cuadros de dolor generalizado y regional respectivamente, caracterizados por la existencia de puntos con sensibilidad aumentada en tejidos blandos.

**Fibromialgia.** Es una patología crónica, que afecta sobre todo a mujeres de edad media, caracterizada por dolor muscular generalizado, fatigabilidad y mal descanso nocturno, con una importante repercusión psicológica y social. Acompañando al dolor, los pacientes pueden presentar múltiples síntomas: rigidez, alteraciones del sueño, fatiga, cefalea tensional, ansiedad, alteraciones del humor, alteraciones intestinales (intestino irritable), síntomas genitourinarios, fenómeno de Raynaud, síntomas vegetativos y funcionales (hiperhidrosis, temblor, boca seca, disfunción ortostática) y alteración del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.

En el año 1990 el *American College of Rheumatology* propuso que para su diagnóstico era necesaria la presencia de dolor difuso de más de tres meses de evolución y sensibilidad al dolor aumentada a la palpación digital en al menos 11 de 18 localizaciones anatómicas propuestas.

En la fibromialgia no hay alteraciones orgánicas demostrables y por tanto las exploraciones complementarias, tanto de laboratorio como de imagen, se encuentran dentro de la normalidad. Es fundamental descartar otras enfermedades reumáticas, endocrinológicas, infecciosas, neurológicas y neoplásicas antes de realizar el diagnóstico.

**Síndrome de dolor miofascial.** Es un cuadro de dolor regional localizado, habitualmente en la cintura escapular y en la pélvica. Se caracteriza por la presencia de puntos dolorosos o puntos *trigger* en dichas zonas, capaces de desencadenar una respuesta dolorosa a distancia.

## Métodos de valoración del dolor

La valoración del dolor es complicada debido al carácter subjetivo del mismo. Para ello, se han ideado una serie de instrumentos para valorar el dolor de la manera más válida y fiable posible.

Los métodos de valoración se clasifican en tres grandes categorías: métodos verbales, evaluaciones conductuales y medidas fisiológicas.

### Métodos verbales

Son los métodos de valoración más empleados en las unidades de dolor. Pueden ser de dos tipos: unidimensionales o multidimensionales.

#### Unidimensionales

Consideran al dolor como una experiencia unidimensional que varía sólo en intensidad. La valoración realizada durante el período de tratamiento permite comprobar la eficacia del mismo y elaborar perfiles de dolor. Las escalas cuantitativas o de intensidad pueden ser verbales (dolor leve, moderado, intenso e insoportable), numéricas (del 0 al 10 o del 0 al 100) y analógicas visuales. La escala analógica visual (EVA) consiste en una línea horizontal de 10 cm, con los dos extremos rotulados como “no dolor” y “peor dolor imaginable”. El paciente debe marcar en la recta el punto que representaría el nivel del dolor experimentado en el momento de la valoración.

#### Multidimensionales

Consideran el dolor de manera multidimensional, valorando no sólo su intensidad sino también su cualidad y sus efectos sobre otras variables sociales y psicológicas.

El más empleado es el *McGill Pain Questionnaire*.

### Métodos conductuales

Basados en la observación de las conductas que acompañan a la experiencia dolorosa, como son algunas posturas corporales, expresiones faciales, quejidos, suspiros. Son especialmente útiles en niños y en adultos con limitaciones del lenguaje.

### Métodos fisiológicos

Se pueden realizar mediciones fisiológicas como potenciales evocados, neurografía percutánea, determinación de catecolaminas, cortisol y hormona antidiurética (ADH) entre otras.

## Tratamiento del dolor

El tratamiento del dolor se articula fundamentalmente en torno al tratamiento farmacológico, así como en técnicas especiales descritas a continuación. Sin embargo es fundamental un manejo multidisciplinar del paciente incluyendo la terapia psicológica y el tratamiento rehabilitador.

## Tratamiento farmacológico

### Clasificación

Los fármacos empleados en el tratamiento del dolor suelen clasificarse en tres grandes grupos. El primero está constituido por los analgésicos no opioides, en contraste con el segundo, los analgésicos opioides. El tercer grupo está formado por los fármacos coanalgésicos o coadyuvantes. Actualmente, se considera que los distintos tipos de fármacos activos frente al dolor actúan de forma más o menos intensa en los tres niveles anatómicos de integración del dolor: periférico, espinal y supraespinal, aunque los analgésicos no opioides actúan principalmente a nivel periférico y los opioides a nivel central.

### Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud

La escalera analgésica de la OMS es la estrategia terapéutica empleada más ampliamente y, aunque elaborada para el dolor oncológico, es aplicable a casi cualquier tipo de dolor. En el diseño inicial, la escalera consta de tres peldaños, empleándose los analgésicos de manera secuencial. Inicialmente se emplearán los del primer escalón, los analgésicos no opioides, grupo constituido por los analgésicos antitérmicos (AA) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), para el tratamiento del dolor leve-moderado. En un segundo escalón, se emplearán los analgésicos opioides menores o débiles (codeína, tramadol), para el dolor moderado-intenso, y finalmente en el tercer escalón, para el dolor intenso-muy intenso, los opioides mayores (morfina, metadona, etc.). Tanto en el segundo como en el tercer escalón pueden asociarse los fármacos empleados en el primer escalón. En los tres escalones terapéuticos se pueden asociar fármacos coadyuvantes o coanalgésicos, es decir los del tercer grupo.

La vía oral es la más frecuente y la preferida para la administración de fármacos siempre que sea posi-

ble, por ser la más simple, la más cómoda, la más barata, y porque proporciona independencia al paciente.

### Analgésicos no opioides

Este grupo está formado a su vez por los AA y por los AINE que, pese a las diferencias que puedan presentar en algunas de sus acciones farmacológicas, comparten el mismo mecanismo de acción que es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), enzima imprescindible para el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano A<sub>2</sub>. Este grupo farmacológico está indicado en el dolor nociceptivo de intensidad leve a moderada y con componente inflamatorio. Se caracterizan por no inducir tolerancia o dependencia y por tener un “efecto techo” para la analgesia, de forma que por encima de una determinada dosis no existe incremento de la analgesia pero sí de los efectos secundarios.

Los principales grupos, fármacos y dosis están relacionados en la tabla 2.

### Analgésicos opioides

Los opioides son aquellas sustancias exógenas, naturales o sintéticas con especificidad para uno o varios receptores

TABLA 2

**Analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos: principales grupos, principios activos y efectos indeseables**

	Dosis oral	Efectos indeseables
<b>Analgésicos antitérmicos</b>		
<i>Paraaminofenoles</i>		
Paracetamol	500-1.000 mg/4-6 h	Necrosis hepática en caso de sobredosificación
<i>Pirazolonas</i>		
Metamizol	575-1.150 mg/6-8 h	Agranulocitosis, anemia aplásica, hipotensión
<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>		
<i>Derivados del ácido salicílico</i>		
Ácido acetilsalicílico	500-1.000 mg/4-6 h	Náuseas, pirosis, <i>ulcus</i> gástrico, hemorragia gastrointestinal, síndrome de Reye
<i>Derivados del ácido propiónico</i>		
Ibuprofeno	400-600 mg/8 h	Alteraciones gastrointestinales
Naproxeno	250-500 mg/12-24 h	Alteraciones gastrointestinales
Ketoprofeno	25-50 mg/6-8 h	Alteraciones gastrointestinales
Dexketoprofeno	12,5-25 mg/6-8 h	Alteraciones gastrointestinales
<i>Derivados del ácido indolacético</i>		
Indometacina	20-50 mg/8-12 h	Cefalea, vértigo, mareo, desorientación, aturdimiento, anorexia, <i>ulcus</i> péptico, hemorragia gastrointestinal, agranulocitosis, anemia aplásica
<i>Derivados del ácido pirrolacético</i>		
Ketorolaco	10-15 mg/6-8 h	Alteraciones gastrointestinales
<i>Derivados del ácido arilacético</i>		
Diclofenaco	50-100 mg/8 h	Alteraciones gastrointestinales, insuficiencia renal aguda
<i>Oxicams</i>		
Piroxicam	10-20 mg/12-24 h	Alteraciones gastrointestinales, reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal
<i>Inhibidores preferentes de la COX-2</i>		
Meloxicam	20 mg/24 h	Alteraciones gastrointestinales
<i>Inhibidores selectivos de la COX-2</i>		
Celecoxib	200 mg/12-24 h	Aumento del riesgo de alteraciones cardiovasculares (HTA, palpitaciones, edema, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda, e incluso infarto agudo de miocardio)
Etoricoxib	60-120 mg/24h	Edemas, HTA, aumento del riesgo cardiovascular

COX-2: ciclooxigenasa-2; HTA: hipertensión arterial.

## ACTUALIDAD CLÍNICO-TERAPÉUTICA (II)

opioides y que producen al menos algún efecto agonista. Su principal mecanismo de acción es central, ya que actúan en las astas posteriores de la médula espinal inhibiendo la transmisión de la información nociceptiva y a nivel supraespinal activando vías descendentes inhibitorias. Aunque son los fármacos analgésicos más potentes, todavía muchos pacientes reciben un tratamiento analgésico inadecuado, por una serie de prejuicios existentes tanto en la población como en algunos médicos.

**Opioides menores. Tramadol.** Es un opioide menor, y por tanto con techo terapéutico, sintético, agonista, con una potencia entre 5 y 10 veces menor que la morfina. Tiene la propiedad de actuar no sólo en los receptores opioides, sino también inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina, reforzando las vías nerviosas inhibitorias del dolor en el tronco cerebral y en la médula espinal. Está indicado en el tratamiento del dolor agudo y crónico, moderado-intenso, lo que equivale al segundo escalón de la OMS.

Produce menos efectos secundarios y un bajo desarrollo de tolerancia y dependencia que dosis equianalgésicas de otros opioides.

La dosis inicial por vía oral es 50-100 mg cada 6-8 horas si los comprimidos son de liberación inmediata y 50-100 mg cada 12 horas si son de liberación retardada. La dosis de mantenimiento es de 200-400 mg al día. El techo terapéutico es de 400 mg al día por lo que no es recomendable superar esta dosis por ser inefectiva.

**Codeína.** La codeína es un opioide menor y por tanto con techo terapéutico (360 mg/24 horas), menos potente que la morfina (10-15 veces). Sus indicaciones son dolores moderados, empleándose sola o en combinación con AINE. Se caracteriza por su acción antitusígena por lo que se emplea en determinadas circunstancias en pacientes con tos seca, dolorosa o cuando no permite el descanso nocturno del paciente. Al igual que el resto de los opioides produce estreñimiento, aunque en el caso de la codeína es especialmente pertinaz, lo que limita en ocasiones su uso crónico.

La dosis habitual por vía oral es 30-60 mg cada 4 horas.

**Opioides mayores. Morfina.** Es un opioide mayor, y el fármaco referencia de la familia. No tiene techo terapéutico y se absorbe adecuadamente por todas las vías a excepción de la transdérmica. Su uso está indicado en el dolor agudo y en el crónico neoplásico y en muchos casos de dolor crónico no oncológico, cuando sea intenso o muy intenso, lo que corresponde al escalón tres de la escala analgésica de la OMS.

Existen dos grandes grupos de presentaciones de morfina oral: por una parte la morfina de liberación inmediata y por otra la de liberación sostenida.

El primer grupo es el preferido para el ajuste inicial del tratamiento. La dosis inicial suele ser de 5 a 10 mg cada 4 horas (30 a 60 mg al día) aunque esta dosis puede ser más baja en caso de edad muy avanzada o si existe un grave deterioro del estado general, o también más alta en caso de toma previa de opioides menores o dolores de muy alta intensidad. Si el paciente presenta dolor entre las tomas se puede administrar una dosis de rescate equivalente a la que tome cada 4 ho-

ras, es decir una sexta parte de la dosis diaria total, pero siempre cumpliendo las dosis fijas.

La morfina de liberación sostenida se utiliza una vez conseguido el control del dolor, cuando el paciente reciba menos de tres dosis de rescate al día, ya que permite un mayor confort por administrarse sólo cada 12 horas. La dosis equivalente de morfina de este tipo es la cantidad que necesitase el paciente en tratamiento con morfina de liberación inmediata en 24 horas, pero administrada en dos tomas. Por ejemplo, si un paciente necesita 30 mg de morfina de acción inmediata cada 4 horas, es decir 180 mg al día, necesitará 90 mg de morfina retardada cada 12 horas. Si el paciente presentara una analgesia insuficiente se le administrará una sexta parte de la dosis total, siguiendo con el ejemplo anterior, 30 mg.

En aquellas situaciones en las que se deba suspender el tratamiento, se hará de manera progresiva para evitar la aparición de un síndrome de abstinencia, disminuyendo dos tercios de la dosis los dos primeros días, a la mitad los días siguientes, un tercio a la semana y finalmente se suspenderá definitivamente.

La vía intravenosa es la vía de elección en el dolor agudo, como por ejemplo el postoperatorio, ya que es la que permite alcanzar la concentración plasmática con mayor rapidez y exactitud. Se puede administrar mediante bolus intermitentes, perfusión continua y mediante técnicas de analgesia controlada por el paciente (PCA). La dosis intravenosa es de 0,1 mg/kg en pacientes sanos administrando la primera dosis en bolus fraccionados de 2 mg y continuando posteriormente con dosis de 0,1 mg/kg cada 4 horas. La dosis inicial se podrá repetir a los 20 minutos hasta conseguir un alivio del dolor o hasta la aparición de signos de toxicidad.

La vía subcutánea es la primera alternativa a la vía oral en el tratamiento del dolor crónico cuando aquella no pueda ser empleada (náuseas y vómitos incoercibles, trastornos mentales, malabsorción intestinal, oclusión intestinal, intolerancia y difícil acceso venoso). La dosis de morfina por vía intravenosa o subcutánea equivale a un tercio de la dosis de morfina por vía oral.

**Fentanilo.** El fentanilo es un agonista puro que destaca por su gran potencia (50-100 veces más que la morfina) y su corta duración de acción debido a su elevada liposolubilidad. Está indicado en el tratamiento del dolor crónico, tanto oncológico como no, en el tercer escalón de la OMS, fundamentalmente por vía transdérmica, empleando reservorios cutáneos de fentanilo o parches.

También se emplea el citrato de fentanilo por vía transmucosa, para episodios de dolor irruptivo en pacientes oncológicos en tratamiento regular con opioides.

La vía transdérmica es especialmente útil en pacientes con imposibilidad para la deglución, en aquellos que presentan importantes efectos colaterales de los opioides orales (náuseas y vómitos intratables) y además evita el dolor de las inyecciones intramusculares o subcutáneas. Se han descrito tres fases que relacionan la concentración de fentanilo en función del tiempo transcurrido: una primera fase o de latencia hasta alcanzar concentraciones séricas del fármaco con un máximo nivel analgésico a las 12-18 horas, una segunda fase o de equilibrio que se obtiene a las 72 horas y finalmen-

te una fase de eliminación al retirar el parche que oscila entre las 14 y las 25 horas persistiendo durante este tiempo sus efectos. La dosis inicial puede calcularse, si el paciente toma morfina por vía oral, multiplicando por 0,5 la dosis total diaria obteniéndose los  $\mu\text{g}/\text{hora}$  del parche de fentanilo, que será sustituido cada 72 h (ejemplo: 300 mg de morfina oral diaria equivalen a un parche de 150  $\mu\text{g}/\text{hora}$  de fentanilo transdérmico cada 72 horas). Mientras se realice el cambio se debe prescribir morfina de liberación inmediata cada 4 horas (una sexta parte de la dosis diaria de morfina, 50 mg en el ejemplo anterior) hasta que el parche haga efecto.

El citrato de fentanilo transmucoso oral se emplea en pacientes tratados con opioides pautados de forma crónica, fundamentalmente oncológicos, para producir un alivio analgésico rápido en las crisis de dolor irruptivo o episódico. El fármaco se encuentra disuelto en una matriz azucarada sostenida en un bastoncito de plástico. El efecto comienza rápidamente, a los 5 minutos, debido a la absorción rápida por la mucosa oral (25% de la dosis total), y dura de 2,5 a 5 horas gracias a la fracción deglutida (el 75% restante). La dosis inicial debe ser de 200  $\mu\text{g}$  en 15 minutos, pudiendo repetir la misma dosis si la primera no es efectiva. Si así fuera, en la siguiente dosis se comenzará directamente con 400  $\mu\text{g}$  siguiendo el mismo patrón hasta hallar la dosis adecuada.

**Otros opioides mayores.** Otros opioides empleados son la *metadona*, agonista puro de origen sintético, de potencia similar o ligeramente superior a la morfina. Está especialmente indicada en el dolor oncológico con importante componente neuropático. Las dosis iniciales son de 2,5 a 10 mg cada 4 horas durante uno o dos días aumentando progresivamente el intervalo de dosis hasta las 24 horas, ya que presenta una larga semivida media de liberación que se incrementa en los tratamientos crónicos, llegando hasta las 47 horas, debido a su capacidad para acumularse en los tejidos, fundamentalmente en el hígado. La *meperidina* o *petidina* es un agonista puro de origen sintético que se diferencia del resto de los opioides por su actividad vagolítica. Presenta toxicidad neurológica, lo que limita su administración a altas dosis y de forma crónica. No suele emplearse por vía oral por presentar una baja biodisponibilidad debido a un intenso primer paso hepático. Es frecuente su empleo en la analgesia obstétrica debido a su menor paso placentario. La vía intravenosa y la intramuscular son las más utilizadas. La dosis empleada habitualmente por ambas vías es de 1 mg/kg de peso (entre 60 y 100 mg) cada 4-6 horas. La *buprenorfina*, agonista parcial derivado semisintético de la tebaína, está indicada en situaciones de dolor moderado a intenso, fundamentalmente crónico. Aunque es considerado por la mayoría de los autores como un opioide mayor, tiene un techo analgésico reducido por ser un agonista parcial, ya que por encima de una dosis se generan efectos adversos sin obtener más analgesia. Se caracteriza por una mayor duración del efecto analgésico (6-8 horas) y por la posibilidad de administración sublingual (la dosis habitual es 0,4 mg cada 8 horas). No se emplea la vía oral por tener una baja biodisponibilidad debido a un importante primer paso hepático.

Al igual que sucede con el fentanilo, las propiedades fisicoquímicas de la buprenorfina permiten la formulación

transdérmica del fármaco. Existen parches de tres tamaños que liberan respectivamente 35, 52,5 y 70  $\mu\text{g}/\text{horas}$  que mantienen unos niveles séricos durante 72 horas, siendo la dosis inicial habitual un parche de 35  $\mu\text{g}/\text{horas}$ . La *oxicodona* es un derivado semisintético de la tebaína, recientemente disponible en comprimidos por vía oral en España. Puede ser una alternativa a la morfina, ya que produce una analgesia equivalente a ésta con una *ratio* de dosificación de 1:1,5-2, de forma que 10 mg de oxicodona equivalen a 15-20 mg de morfina.

**Efectos secundarios de los opioides mayores.** La mayoría de los efectos secundarios suelen desaparecer a los días o semanas del inicio del tratamiento, con la excepción del estreñimiento. Los más habituales, además de éste, son náuseas y vómitos, somnolencia, prurito y sedación. También pueden aparecer alucinaciones, disforia, convulsiones, depresión respiratoria, retención urinaria, sequedad de boca y sudación.

**Principales interacciones.** El alcohol, las benzodiacepinas, los barbitúricos, los inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) y los neurolépticos potencian la depresión respiratoria que pueden producir los opioides. Los IMAO favorecen la aparición de toxicidad por meperidina, que puede manifestarse en forma de excitación, convulsiones y coma.

#### Fármacos coanalgésicos y coadyuvantes

Este grupo engloba a aquellos fármacos que alivian el dolor por sí solos o en combinación con otros analgésicos, aunque farmacológicamente no estén clasificados como analgésicos, ya que su primera indicación no es el alivio del dolor.

A continuación se describen los más frecuentemente empleados en la práctica clínica habitual. En la tabla 3 están recogidas las dosis, efectos indeseables e interacciones de los mismos.

**Antidepresivos. Inhibidores no selectivos de la recaptación de aminas: antidepresivos tricíclicos.** Están indicados fundamentalmente en el dolor crónico de tipo neuropático. Ejercen su acción analgésica por un mecanismo múltiple, aunque el fundamental es la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, frenando la transmisión del impulso doloroso.

Las dosis, cuando se usan como analgésicos, son menores que las empleadas para el tratamiento de la depresión. Los más utilizados habitualmente son los de primera generación, fundamentalmente la amitriptilina. Es aconsejable administrar la dosis por la noche por el efecto sedante que presentan, y comenzar con dosis bajas, aumentándolas gradualmente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento en una o dos semanas.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).** Se emplean con menor frecuencia que los anteriores. Actúan inhibiendo selectivamente la recaptación de serotonina, siendo los más frecuentemente empleados fluoxetina, paroxetina y citalopram. Más recientemente, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, como venlafaxina, también han sido utilizados.

## ACTUALIDAD CLÍNICO-TERAPÉUTICA (II)

TABLA 3

**Fármacos coanalgésicos y coadyuvantes: principales grupos, principios activos, dosis, efectos indeseables e interacciones**

	Dosis oral inicial	Dosis oral de mantenimiento	Efectos indeseables	Interacciones
<b>Antidepresivos tricíclicos</b>				
Amitriptilina	10-25 mg/24 h	75-150 mg/24 h	Reacciones anticolinérgicas (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, glaucoma, congestión nasal, íleo paralítico), cardiovasculares (hipotensión ortostática, arritmias), neurológicas (sedación, temblor fino, alucinaciones, convulsiones y delirio), sudación, hepatitis, rash cutáneo, impotencia, fotosensibilidad y priapismo	Potencian a los IMAO, noradrenalina y fenilefrina Bloquean la acción de la tiramina y la guanetidina
Doxepina	25-50 mg/24 h	75-100 mg/24 h		Inhiben el metabolismo de los anticoagulantes orales
Imipramina	10-25 mg/24 h	75-150 mg/24 h		Potencian los efectos del alcohol
<b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b>				
Fluoxetina	10-20 mg/24 h	20-40 mg/24 h	Escalofríos, HTA, náuseas y vómitos, agitación, trastornos del sueño	No administrar con IMAO
Paroxetina	10-20 mg/24 h	20-40 mg/24 h	Náuseas, somnolencia, sudación, temblores y sequedad bucal	
Citalopram	10-20 mg/24 h	20-40 mg/24 h	Náuseas, somnolencia, sudación, temblores y sequedad bucal	No administrar con sumatriptán
<b>Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina</b>				
Venlafaxina	37,5 mg/24 h	75 mg/12 h	Erupciones cutáneas, convulsiones, palpitaciones, vasodilatación, HTA, náuseas, vómitos, diarrea, disfunción sexual	No administrar con IMAO
<b>Anticonvulsionantes</b>				
Carbamacepina	100-200 mg/24 h	300-800 mg/12 h	Náuseas, mareos, cefalea, diplopía, ataxia, movimientos involuntarios, hiponatremia	Inductor enzimático. Antagonistas del calcio, macrólidos e isoniácida aumentan su concentración
Clonacepam	0,25-1 mg/24 h	1-4 mg/12-24 h	Sedación, letargia, astenia, ataxia, disartria, cambios en la personalidad	El alcohol potencia sus efectos y está contraindicado
Gabapentina	300 mg/24 h	300-1.200 mg/8 h	Somnolencia, vértigo, ataxia, astenia, náuseas, temblores	
Topiramato	25 mg/24 h	100-200 mg/12 h	Alteraciones en la concentración, confusión, fatiga, ataxia, mareos, somnolencia	Fenitoína y carbamacepina disminuyen su concentración
Lamotrigina	25 mg/24 h	100 mg/12 h	Exantema, náuseas, cansancio, cefalea, diplopía, ataxia, mareo y visión borrosa	Valproato reduce su metabolismo. Fenitoína y carbamacepina aumentan su metabolismo
Oxcarbacepina	150 mg/12 h	150-800 mg/12 h	Somnolencia, fatiga, mareos	
Pregabalina	150 mg/24 h	300-600 mg/24 h	Somnolencia, mareos, boca seca, edema periférico, cefalea, sedación, hipotonía y confusión	Potencia los efectos del alcohol, oxicodona y loracepam
Baclofeno	5 mg/8 h	10-20 mg/8 h	Sedación, mareo, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, disforia, hipotensión, confusión mental y alucinaciones	Efectos aditivos con fármacos psicoactivos
<b>Corticoides</b>				
Prednisona	20-60 mg/24 h	Variable	Úlcera péptica, hemorragia digestiva, edema sistémico,	
Dexametasona	2-6 mg/24 h	Variable	agitación, insomnio, osteoporosis e inhibición del crecimiento en niños	

IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; HTA: hipertensión arterial.

**Anticonvulsionantes.** Los fármacos anticonvulsionantes se emplean en el tratamiento del dolor crónico neuropático, sobre todo en el dolor paroxístico, lancinante, que acompaña a muchas neuralgias. El mecanismo de acción sería la modulación del estado de hiperexcitabilidad neuronal que caracteriza al dolor neuropático, por su capacidad de estabilización de la membrana y de regulación de la neurotransmisión. Los más empleados son: *carbamacepina*, cuya principal indicación es el dolor neuropático de tipo paroxístico, como el que tiene lugar en la neuralgia del trigémino y del glosofaríngeo; *oxcarbacepina*, derivado de la carbamacepina, que actúa como profármaco y que presenta las mismas indicaciones que ella; *clonacepam*, derivado de las benzodiazepinas, muy empleado en dolor neuropático lancinante, en pacientes que no toleren la amitriptilina o la carbamacepina y en pacientes de edad avanzada; *gabapentina*, análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA) y único fármaco aprobado con la indicación de tratamiento del dolor neuropático en general, y *pregabalina*, análogo del GABA de reciente aparición en el mercado, que ha demostrado su eficacia en el do-

lor neuropático periférico, en particular en la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética. Otros antiepilépticos empleados son topiramato, lamotrigina, ácido valproico, baclofeno y fenitoína como fármacos de segunda línea.

**Corticoides.** Debido a su efecto antiinflamatorio, son especialmente útiles en aquellas fases dolorosas en las que el proceso inflamatorio sea el mecanismo productor del dolor: patología osteomuscular, dolor miofascial, así como en el dolor oncológico (cefalea por hipertensión intracraneal en tumores cerebrales, compresiones medulares y nerviosas y metástasis óseas).

**Bifosfonatos.** Los bifosfonatos se emplean como agentes antiosteolíticos en la patología tumoral ósea. El ácido zoletrónico es de elección en las metástasis óseas. Se administra por vía intravenosa y la dosis es de 4 mg cada 3-4 semanas.

**Anestésicos locales.** Se emplean en el tratamiento del dolor neuropático. La mexiletina es el más seguro y más utili-

zado de los anestésicos locales orales. La dosis inicial es 100-150 mg/día, aumentándose hasta una dosis máxima de 300 mg, tres veces al día. Suele emplearse tras obtener una respuesta satisfactoria a un ciclo de lidocaína intravenosa.

## Técnicas para el tratamiento del dolor

Existen numerosas técnicas realizadas en las Unidades de Dolor que pueden emplearse tanto en el tratamiento del dolor agudo como del crónico. En el cuarto escalón de la escala analgésica de la OMS modificada están incluidos los analgésicos intratecales y los bloqueos nerviosos. Las más significativas son:

### Infiltraciones

Consisten en la inyección de anestésicos locales y/o corticoides en articulaciones o en puntos *trigger* (síndrome miofascial).

### Bloqueo de troncos nerviosos

Utilizado sobre todo en el dolor crónico tanto oncológico como no oncológico, empleando anestésicos locales y corticoides para bloqueos temporales y agentes neurolíticos (alcohol y fenol) para bloqueos irreversibles.

### Estimulación nerviosa transcutánea (TENS)

Está basada en la aplicación sobre la piel de impulsos eléctricos, y se emplea tanto en el tratamiento del dolor agudo como del crónico de tipo neuropático, osteomuscular, y también en el dolor anginoso refractario a otros tratamientos.

### Estimulación medular

Consiste en la implantación de electrodos en el espacio epidural, y la producción de un campo eléctrico sobre una zona de la médula espinal, con el fin de provocar una parestesia confortable que disminuya el dolor.

### Administración intratecal de fármacos

Consiste en la administración de éstos en la proximidad de sus receptores espinales empleando una dosis mucho menor para un efecto analgésico igual o mayor, limitando la exposición sistémica y por tanto los efectos secundarios, la tolerancia y la dependencia. El fármaco fundamentalmente empleado por vía intratecal es la morfina, aunque también se utilizan otros opioides, anestésicos locales, clonidina y baclofeno entre otros. Los fármacos se administran por vía epidural o intratecal, a través de un catéter conectado a un reservorio o bomba de infusión.

### Iontoforesis

Es la administración de fármacos ionizados en solución a través de la piel mediante la acción de un potencial eléctrico generado entre dos electrodos. Se emplea en el dolor neuropático y en el osteomuscular empleando diversos fármacos: anestésicos locales, orgoteína, esteroides, calcitonina, guanetidina, hialuronidasa, etc.

### Técnicas ablativas

Se basan en la interrupción de las vías nociceptivas de manera permanente, empleando técnicas quirúrgicas o mediante el paso de corrientes eléctricas de alta frecuencia (*radiofrecuencia*).

### Epidurólisis

Consiste en la lisis de tejido fibroso y adhesiones y la administración directa de fármacos en el espacio epidural, mediante un catéter introducido a través del hiato sacro, y es utilizada en el síndrome de cirugía fallida de espalda.

### Acupuntura

Puede ser muy útil en algunos cuadros dolorosos.

## Bibliografía recomendada

● Importante    ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

- Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Permanyer, S.L.; 2002.
- Aliaga L, Catalá E. Opioides. Utilización clínica. Madrid: You & Us; 2001.
- Ashburn MA, Staats PS. Management of chronic pain. Lancet. 1999;353: 1865-9.
- Bonica JJ. The management of pain. 2ª ed. Filadelfia: Lea & Febiger; 1990.
- Catalá E, Aliaga L. Manual de tratamiento del dolor. 1ª ed. Barcelona: Permanyer, S.L.; 2003.
- Flórez J, Reig E. Terapéutica farmacológica del dolor. Pamplona: Eunsa; 1993.
- Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. Lancet. 1999;353:1607-9.
- Lussier D, Huskey A, Portenoy RK. Adjuvants analgesics in cancer pain management. The oncologist. 2004;9:571-91.
- Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet. 1999;353: 1695-700.
- Raj P. Tratamiento práctico del dolor. 3ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002.
- Ruiz Castro M, editor. Manual práctico de dolor. 1ª ed. Madrid: PBM S.L.; 2003.
- Torres LM, editor. Medicina del dolor. Barcelona: Ed Masson; 1997.
- Vidal Marcos A. Fármacos en el tratamiento del dolor. Madrid: Ed Janssen-Cilag; 2002.