

Dolor y analgésicos

Matilde Yáñez Jato y Reyes Laguna Francia.

Departamento de Farmacología, Farmacia e Tecnología Farmacéutica
Facultade de Farmacia - Universidade de Santiago de Compostela.

Resumen

El dolor es tan antiguo como el ser humano. Las civilizaciones clásicas atribuían la sensación dolorosa a castigos naturales o divinos, y de hecho, los primeros “tratamientos” aplicados para calmarlo tenían un importante componente mágico.

El comienzo de la farmacología moderna a mediados del siglo XIX y el desarrollo paralelo de una poderosa industria farmacéutica trajo consigo la comercialización y el uso generalizado de los primeros principios activos con actividad analgésica. Desde entonces, el consumo de analgésicos ocupa una parte muy importante del gasto sanitario global. Su uso se ha popularizado debido al amplio surtido de fármacos disponibles, para algunos de los cuales no se necesita prescripción médica. Paralelamente a este consumo masivo se han multiplicado también el número de reacciones adversas asociadas. Por ello, se hace cada vez más necesario conocer bien el arsenal terapéutico del que disponemos, así como participar en una labor educativa de los pacientes.

Para el abordaje del dolor crónico la OMS propone una escala analgésica, pensada en principio para el dolor crónico asociado a tumores, pero que posteriormente se ha extendido a dolores de múltiple etiología. En una primera fase se propone el uso de antiinflamatorios no esteroideos, a los que se irán sumando coadyuvantes para terminar tratando el dolor con opioides. La estrategia bien planteada permitirá controlar el dolor con una posología que minimice sus efectos adversos.

Palabras clave

XXXXX

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Pain is as old as the human beings. Classical civilizations attributed the painful sensation to natural or divine punishments, and in fact, the first “treatments” applied to calm it did have an important magical component.

The beginning of modern pharmacology in the mid-nineteenth century together with the development of a powerful pharmaceutical industry propelled the commercialization and widespread use of the first active ingredients with analgesic activity. Since then, the consumption of painkillers occupies a very important part of global health spending. Its use has become popular due to the wide assortment of drugs available, for some of which no prescription is required. Parallel to this massive consumption, the number of associated adverse reactions has also multiplied. For this reason, it is becoming increasingly necessary to know well the therapeutic arsenal that we have, as well as educating patients in analgesic medicines optimisation.

For the approach to chronic pain, the WHO proposes an analgesic scale, originally intended for chronic pain associated with tumours, but which has subsequently been extended to pain of diverse etiology. As a first step, the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is proposed, to which coadjuvants can be added, to end up treating the pain with opioids. A well-planned strategy will allow pain control with a dosage that minimizes its adverse effects.

Key words

XXXXX

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

PRESENTACIÓN

El consumo global de analgésicos en España se ha disparado en la última década. El amplio arsenal de fármacos disponibles junto a la variada colección de formas farmacéuticas comercializadas hacen que su uso se haya popularizado en la sociedad actual. Los avances en el conocimiento de los mecanismos que producen el dolor han permitido desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a mitigar la sensación dolorosa haciendo un uso racional de los analgésicos más adecuados.

1. UN POCO DE HISTORIA....

Milord,

Entre los muchos descubrimientos útiles de esta era, hay muy pocos que merezcan más la atención de la opinión pública que el que voy a someter a vuestra consideración. Hay un árbol inglés cuya corteza he descubierto por experiencia que posee propiedades astringentes y que es muy eficaz en la cura de las fiebres palúdicas y otras afecciones relacionadas con ellas. Hace unos seis años, la probé accidentalmente y me quedé sorprendido de su extraordinario amargor, lo cual me hizo pensar inmediatamente en que acaso podía tener propiedades parecidas a las de la corteza peruana de la que se extrae la quinina [...] Pronto tuve la oportunidad de poner a prueba el remedio, pero, desconociendo totalmente su naturaleza, empecé a administrarlo en pequeñas cantidades...lo hice con mucho cuidado y prestando la mayor atención a sus efectos: los ataques remitieron considerablemente, pero no cesaron del todo. No observando efectos negativos, fui aumentando la dosis y las fiebres pronto desaparecieron. Administré luego el remedio a varias personas, con el mismo éxito, y comprobé que cumplía mejor su propósito si administraba una copita con el remedio cada cuatro horas en los intervalos entre los accesos [...] No me mueve ninguna otra razón para dar a conocer este valioso específico que el deseo de que el mismo tenga una oportunidad justa para ser puesto a prueba de una forma imparcial en toda una variedad de circunstancias y situaciones, para que el mundo pueda cosechar todos los beneficios que de él pueden derivarse [...] Con la más profunda sumisión y respeto se despide de su Señoría su más humilde y obediente servidor,

Edward Stone

Oxfordshire, 25 de abril de 1763.

Con esta prometedora carta, el reverendo inglés Edward Stone presentaba sus avances científicos ante

el presidente de la Royal Society (Jeffreys, 2004). La corteza de sauce, descrita como analgésico ya por la civilización egipcia, había sido utilizada por el médico romano Celso para aliviar lo que él describía como los cuatro signos clásicos de la inflamación (rubor, calor, dolor y tumor). Posteriormente, su recomendación por médicos tan influyentes como Dioscórides, Plinio el Viejo y Galeno, hicieron que su uso como tratamiento para el dolor moderado fuera ampliamente conocido en el mundo civilizado. Sin embargo, tras varios siglos en el olvido, es a finales del siglo XVIII cuando, de forma fortuita, se recupera su conocimiento. El desarrollo posterior de las grandes compañías farmacéuticas surgidas en toda Europa, permitió que un químico alemán llamado Felix Hoffman preparara una forma modificada del ácido salicílico aislado de la corteza de sauce, creando así el principio activo más conocido y utilizado en los últimos siglos. A pesar de que se han introducido numerosos fármacos con posterioridad, el ácido acetilsalicílico, comercializado por Bayer como Aspirina es el analgésico más consumido y se utiliza como patrón de referencia para evaluar nuevos fármacos. Se estima que diariamente se consumen cerca de 200 millones de aspirinas a nivel mundial, y todavía a día de hoy, después de más de un siglo en el mercado, siguen atribuyéndosele nuevas propiedades terapéuticas. El ácido acetilsalicílico encabeza la serie de los analgésicos conocidos como AINE, donde se engloba un grupo de fármacos químicamente heterogéneo caracterizado por compartir propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas.

La utilización de opioides para aliviar el dolor es una farmacoterapia milenaria aún muy usada en la actualidad.

La adormidera es la fuente del opio crudo, del que, en 1805, el farmacéutico alemán Friedrich W. Ser-türner aisló un alcaloide bencilisoquinoleínico al que denominó morfina en honor a Morfeo, el dios griego de los sueños. Los primeros indicios del cultivo de la amapola del opio, de acuerdo con algunos datos arqueológicos, se sitúan en Sumeria en los años 3000-4000 antes de Cristo. Desde Oriente Medio se propaga hacia el resto de Asia y Europa mediterránea. La cultura griega sintetizó el conocimiento del dolor y sus remedios; la propia palabra opio procede del término griego opos, jugo. En La Odisea, siglo VIII aC., Homero cita el uso de una sustancia proveniente de Egipto para eliminar el sufrimiento que posteriormente ha sido identificada como opio. En el siglo XVI Paracelso promovió el uso del láudano, bebida que contenía opio a la que calificó como "piedra de la inmortalidad". En el siglo XVII en Inglaterra y en Holanda el opio era considerado como una panacea para todos los males.

Acompañando a su uso médico, se conoce desde hace siglos el consumo de opio con fines lúdicos. En el siglo XVI ya hay descritos casos de dependencia física y psicológica. Paralelamente, se fue desarrollando un interés económico en torno al mismo. En el siglo XIX existía un sistema comercial bien definido que desencadenó la denominada Guerra del Opio entre China e Inglaterra. En China el abuso del opio era un grave problema y en Inglaterra se usaba profusamente para combatir diversos dolores e, incluso, para tranquilizar a niños y bebés (Esteve de Sagrera, 2005).

El opio es el látex desecado obtenido tras realizar incisiones en la cápsula inmadura de la planta herbácea *Papaver somniferum*. Aunque el opio contiene otros muchos alcaloides, como codeína, tebaína, noscapina o papaverina, la morfina es el más abundante y representativo de la droga. La estructura de la morfina se determina en 1902 y esto permite desarrollar compuestos semisintéticos y sintéticos, con la finalidad de mejorar las propiedades analgésicas y eliminar sus efectos indeseables.

La similitud entre los términos opiáceo y opioide causa con frecuencia cierta confusión por lo que conviene aclararlos. Al hablar de opiáceos se hace referencia a los alcaloides del opio. Por extensión, también se denominan opiáceos los productos químicos derivados de la morfina. Los opioides son aquellas sustancias, endógenas o exógenas, con efecto análogo a la morfina, que presentan actividad intrínseca sobre receptores opioides del SNC o del tracto GI.

De lo dicho se puede apreciar que todos los opiáceos son opioides pero solo algunos opioides son opiáceos, por lo que lo más correcto sería utilizar el término analgésicos opioides para referirnos a esos compuestos, ya que este los incluye a todos.

El tratamiento del dolor a lo largo de la historia ha sido una combinación de factores culturales, sociales y científicos. Debido al carácter subjetivo que presenta existe una gran dificultad para valorarlo de forma adecuada desde una posición objetiva. Por ello, es fundamental el conocimiento y el correcto manejo de las escalas y evaluaciones apropiadas. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada o similar a la asociada a un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño” (Blanco et al., 2004). A día de hoy, el dolor crónico está considerado una enfermedad en sí misma y no sólo un síntoma. Su prevalencia en la actualidad es tan elevada, que cuando el reverendo Stone se mostraba ilusionado ante el descubrimiento que había hecho, nunca se pudo imaginar lo que realmente se estaba fraguando.

2. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

La transmisión del dolor es el resultado del balance entre numerosos sistemas de transmisores, tanto excitatorios como inhibitorios, periféricos y centrales, que convergen en la médula espinal. Ante una lesión tisular, se genera una reacción instintiva, que activa el SNC y prepara al organismo para la huida y/o búsqueda de ayuda para aliviarlo. Los nociceptores son estimulados directa o indirectamente por sustancias algógenas como pueden ser algunos iones (K+, H+), neurotransmisores (histamina y serotonina), mediadores (prostaglandinas, bradicinina...), metabolitos (ácido láctico, ATP, ADP) y péptidos (sustancia P y CGRP). Tras alcanzarse el umbral de excitación, el impulso eléctrico generado se propaga al SNC a través del asta posterior de la médula espinal. La señal es conducida desde el tálamo a las diferentes áreas de la corteza cerebral: el lóbulo parietal concentra la localización e interpretación del dolor, el lóbulo temporal se encarga de mantener la memoria, el lóbulo frontal evalúa la respuesta emocional mientras que el sistema límbico está involucrado en la respuesta afectiva y autónoma (Marhuenda, 2005). Múltiples factores ambientales, físicos, culturales y psicológicos pueden modificar la percepción sensorial del dolor, ya sea aumentándola o disminuyéndola (Tabla 1).

Existen distintos criterios a la hora de hacer una clasificación del dolor. Podemos clasificarlo en base a su evolución en dolor agudo o dolor crónico, en base a su etiología en dolor nociceptivo o neuropático y en base a su localización en dolor somático o dolor visceral. En la práctica clínica estas definiciones no son excluyentes, sino que muchas veces se complementan.

DOLOR AGUDO. Hace referencia al dolor de corta duración, que se presenta de forma rápida y generalmente se asocia a un desencadenante lesivo concre-

Tabla 1. Factores que modifican el umbral del dolor

FACTORES QUE AUMENTAN EL UMBRAL DEL DOLOR	FACTORES QUE DISMINUYEN EL UMBRAL DEL DOLOR
Sueño reparador	Insomnio
Reposo	Cansancio
Comprensión	Tristeza
Reducción de la ansiedad	Ansiedad
Estado de ánimo elevado	Aburrimiento
Entretenimiento	Aislamiento
Solidaridad	

to. Aunque también tiene un importante componente psicológico, en la mayor parte de las ocasiones es fácil de controlar.

DOLOR CRÓNICO. Se define como el que se extiende más de 3 meses desde su aparición o que se extiende más allá del período de curación de una lesión tisular, o bien está asociado a una condición médica crónica. Comprende un amplio abanico de sensaciones, constituye una enfermedad en sí mismo y su remisión completa es difícil de alcanzar en todas las personas que lo padecen.

DOLOR NEUROPÁTICO. Es el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Su intensidad suele ser desproporcionada y persiste en ausencia de estímulo. Se presenta como una sensación basal quemante, punzante, dolorosa, espasmódica u opresiva que no tiene utilidad beneficiosa para el organismo, por lo que se considera un “dolor patológico” (Mesas, 2012).

DOLOR NOCICEPTIVO. Está causado por la activación de los nociceptores en respuesta a un estímulo lesivo concreto. Es una respuesta fisiológica a la agresión desencadenante, que alerta al organismo del peligro al que se ve sometido. A su vez, engloba el dolor somático y el dolor visceral.

DOLOR SOMÁTICO. Aparece cuando se lesionan los tejidos de la piel, los músculos o las articulaciones. Se caracteriza por ser bien localizado y suele acompañarse de inflamación.

DOLOR VISCERAL. Se origina por una lesión o disfunción en alguna víscera y suele estar mediado por receptores de estiramiento, isquemia e inflamación. Puede ser difuso cuando afecta a neuronas que llevan información de varios órganos y suele verse acompañado de síntomas vegetativos.

3. TRATAMIENTO DEL DOLOR

El tratamiento farmacológico del dolor ha experimentado una gran evolución en las últimas décadas, debida, en parte, a la consideración de dolor como un objetivo terapéutico, y no como un mero síntoma o consecuencia de una enfermedad. La respuesta de los fármacos al dolor depende del mecanismo fisiopatológico que la origine. De cara a unificar criterios y proporcionar una herramienta útil para el abordaje del dolor, en 1982 una comisión interdisciplinar de expertos de la OMS diseñó una herramienta conocida como “escala analgésica” que propone un tratamiento coordinado para abordar el dolor oncológico, pero que ha sido trasladado por los profesionales para el alivio de dolencias

de diversa índole. En 2006, esta escala analgésica fue reevaluada, debatiéndose su origen, su vigencia, sus éxitos y sus limitaciones, y se constató que su difusión ha mejorado sustancialmente el tratamiento del dolor. En los últimos años la escalera ha ido creciendo y ha sufrido diferentes modificaciones, pretendiendo abarcar todo tipo de dolor. A los tres escalones iniciales se ha sumado un cuarto escalón para el tratamiento del dolor intenso. Además se han diseñado rampas paralelas y soportes específicos para situaciones especiales. El amplio surtido de analgésicos disponibles a día de hoy, junto a un mejor conocimiento de los mecanismos etiopatológicos que causan el dolor, permite un abordaje integral y una mejora en la calidad de vida del paciente (Romero et al., 2008). De hecho, entre el 85 y el 90% de los pacientes, podrán ser controlados siguiendo este protocolo. El porcentaje restante, necesitará la colaboración de una Unidad de Dolor. La idea de la OMS es proponer un tratamiento escalonado, comenzando con fármacos de potencia analgésica baja que se irá incrementando si el dolor no remite hasta llegar a la administración de opioides potentes (Figura 1). El tratamiento ha de seguir un ascenso progresivo preestablecido, sin omitir ningún escalón. Solo en pacientes que refieran un intenso dolor inicial (p.ej, pacientes cancerosos) está indicado pasar directamente al tercer escalón, con el fin de evitar sufrimiento del paciente con dolor mal controlado.

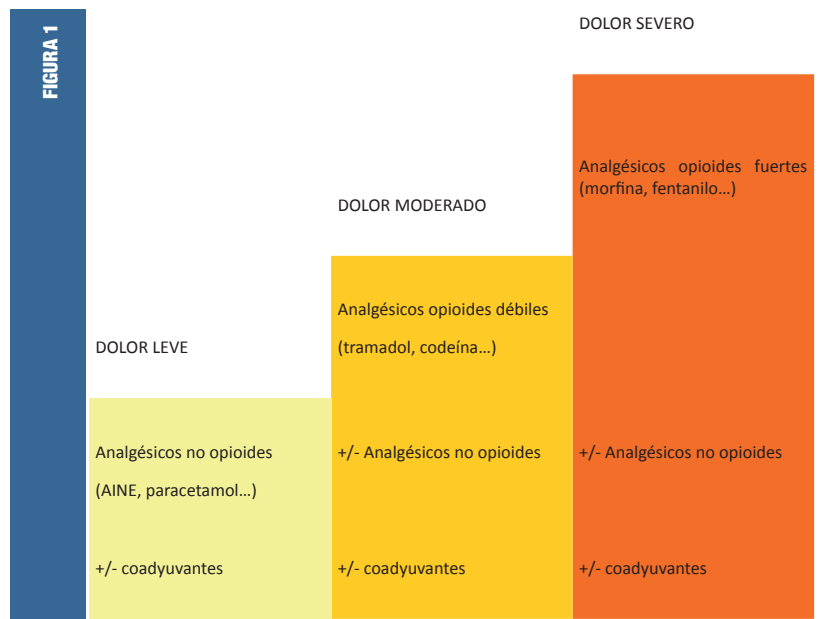


Figura 1. Escala analgésica propuesta por la OMS para el tratamiento

3.1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

En el primer escalón para el abordaje del dolor estaría el grupo farmacológico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), fármacos que comparten en diverso grado propiedades analgésicas y antipiréticas y cuyas ventajas radican en una actuación directa sobre la causa del dolor, repercutiendo menos sobre la conciencia y el estado general.

El uso de los AINE está muy extendido en la población en general, ya que además de los fármacos disponibles para prescripción facultativa, existen numerosas presentaciones de venta libre en farmacias, para las que no se requiere receta médica. Esto ha propiciado un aumento considerable de su consumo en la última década, con una tendencia ascendente (Figura 2).

La elección del analgésico ha de realizarse de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta su sintomatología y sus características particulares. Debido al carácter subjetivo del dolor, la valoración ha de realizarse con escalas verbales que tratan de reflejar la intensidad y cuantificar esa percepción subjetiva para adaptar el tratamiento más adecuado. Como cuestionario de partida, deberíamos plantearnos conocer:

- 1- ¿Qué síntomas presenta?
- 2- ¿Cuándo comenzaron?
- 3- ¿Dónde se localizan?
- 4- ¿Cuál es su intensidad?
- 5- ¿Está tomando algún medicamento?
- 6- ¿Tiene alguna enfermedad?

El mecanismo de acción de los AINE convencionales consiste en una inhibición estereoespecífica y competitiva, reversible o no, de las dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1, constitutiva y COX-2, preferentemente inducible). Con esta inhibición se consigue una disminución en la síntesis de prostaglandinas que sensibilizan a los nociceptores frente a la inflamación periférica. Su actividad analgésica en el ámbito periférico es de intensidad leve o moderada, sin llegar a igualar en potencia antiálgica a los analgésicos opioides. Los AINE son especialmente eficaces en todos los dolores asociados a procesos inflamatorios con una mayor síntesis de prostaglandinas: bursitis, artritis, dismenorreas, dolores articulares, musculares y vasculares, dolor postoperatorio, dolor canceroso, dolor postraumático... ya que disminuyen el efecto hiperalgésico de los prostanoïdes.

Conjuntamente a su acción periférica, poseen un efecto a nivel de sistema nervioso central, posiblemente a nivel de médula espinal y por mecanismos no bien conocidos actualmente. Las lesiones inflamatorias inducen la liberación de prostaglandinas en la médula, lo que facilita la transmisión de las fibras aferentes del dolor hacia neuronas de recambio en el asta dorsal (Ritter et al., 2020).

Los analgésicos antitérmicos (A/A) pueden ser considerados un subgrupo dentro de los AINE, con un perfil farmacológico y toxicológico muy similar pero sin actividad antiinflamatoria. Su efecto inhibitor sobre la COX es débil, aunque son capaces de inhibir la síntesis de NO tanto a nivel central como periférico.

La actividad analgésica se verá condicionada por el grado de difusión del fármaco hacia el sistema

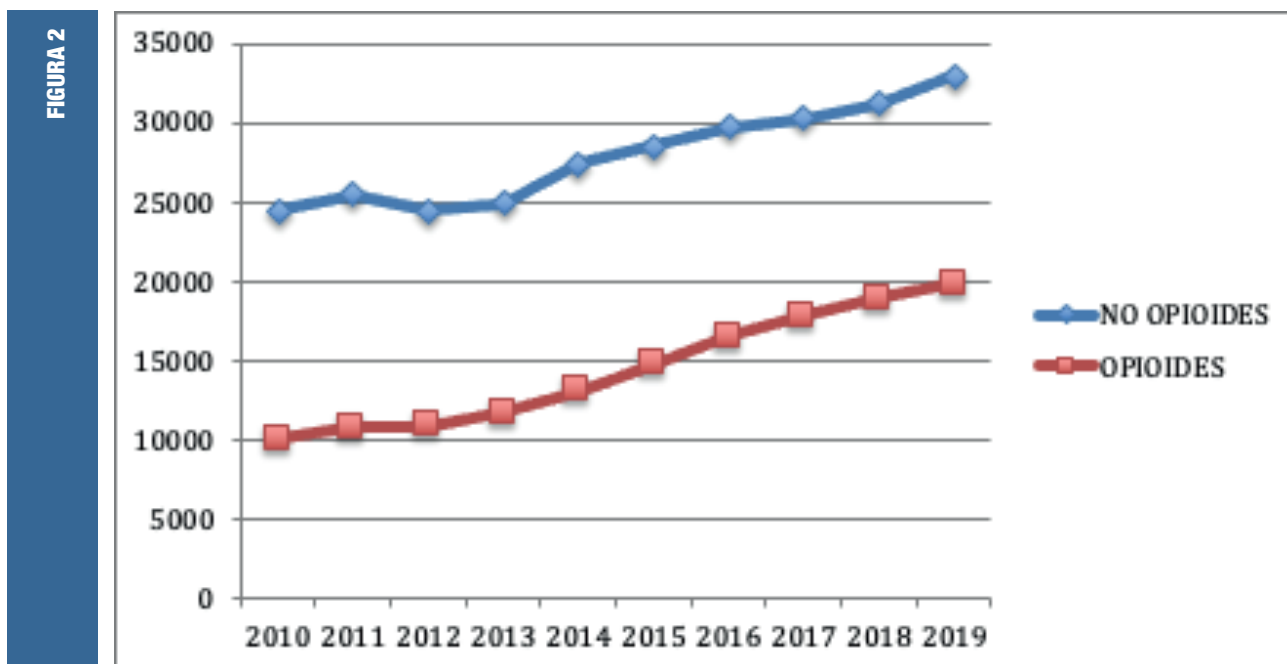


Figura 2. Evolución del consumo global de analgésicos opioides y no opioides en España durante la última década, expresado como DHD (Dosis diaria definida por mil habitantes y día).

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas y dosificación vía oral recomendada más habitual en adultos para conseguir efecto analgésico de algunos de los AINE más utilizados en la terapéutica actual.

FÁRMACO	DOSIS RECOMENDADA	BIODISPONIBILIDAD (%)	UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	t _{1/2} (h)	Vd (L/Kg)	Metabolismo pre-sistémico	Aclaramiento (mL/Kg/min)
ÁCIDO ACETIL-SALICÍLICO	500 mg/4-6 h	> 80	50	0,2-0,3	0,15		9
PARACETAMOL	325-650 mg/4-6 h	70 - 90	< 20	1,5 - 3	0,95	20%	5
IBUPROFENO	400 mg/6-8 h	> 80	99	2 - 3	0,15	-	0,75
NAPROXENO	Dosis inicial de 500 mg seguidos de 250 mg/6-8 h	99	99	14	0,16	5%	0,13
METAMIZOL	575 mg/4-6 h	> 90	40 - 60	6 - 9	0,2	-	-
DICLOFENACO	50 mg/8-12 h	54	> 99	1 - 2	0,2	40%	4,2
MELOXICAM	7,5 mg/24 h	89	> 99	20	-	11%	0,11
CELECOXIB	200 mg/24 h	40 - 80	97	11	7	-	-

nervioso central. Diversos estudios bioquímicos demuestran un efecto serotoninérgico indirecto, al estimular las vías descendentes que inhiben la transmisión de las señales nociceptivas en la médula espinal (CGCOF, 2015).

En general todos los AINE se absorben rápidamente por vía oral y se metabolizan en el hígado, siendo eliminados en la orina sus metabolitos inactivos. Su unión a proteínas plasmáticas se aproxima, para muchos de ellos, al 90%. Las propiedades farmacocinéticas de algunos de los AINE más frecuentes en terapéutica se reflejan en la tabla 2 (Lorenzo et al., 2012).

La mayoría de los efectos adversos de estos fármacos derivan del bloqueo temporal de la síntesis de prostaglandinas y de la inhibición inespecífica de la COX. Tras la administración oral de un AINE se produce un daño estructural en el epitelio gástrico debido a la reducción de múltiples factores encargados de proteger la mucosa. Se observa disminución en la producción de moco epitelial, en la liberación de bicarbonato, en el flujo sanguíneo, en la proliferación epitelial y en la resistencia de la mucosa a erosiones, actividades derivadas de la actividad de la COX-1. Por ello, cuando a finales del siglo pasado aparecieron los inhibidores selectivos de COX-2 (coxibs) se

postularon como la alternativa ideal para lograr un efecto analgésico y antiinflamatorio sin complicaciones gástricas. Estudios posteriores demostraron un incremento en los eventos aterotrombóticos asociados a estos fármacos, particularmente del rofecoxib, motivo por el cual la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) procedió a la suspensión de su comercialización. Sin embargo, los problemas a nivel cardiovascular no son exclusivos de los coxibs, ya que algunos AINE convencionales también se relacionan con un incremento del riesgo aterotrombótico en tratamientos prolongados. A pesar de ello, la AEMPS considera que los fármacos que siguen comercializados tienen un perfil de seguridad alto y el cociente beneficio/riesgo sigue siendo muy favorable siempre que se respeten sus condiciones de uso autorizadas.

La nefrotoxicidad inducida por AINE también está directamente relacionada con la inhibición en la síntesis de prostaglandinas, derivando en un aumento del tono vascular y efectos antinatriurético, antirreninémico y antidiurético (CGCOF, 2015).

Existen diversos criterios de clasificación para este grupo tan heterogéneo, aunque el más aceptado parece aquel que toma su estructura química como base.

Derivados del ácido salicílico

Los salicilatos puros (ácido salicílico, salicilamida, diflunisal...) inhiben la ciclooxigenasa de forma inespecífica y reversible. Presentan un buen perfil analgésico y antipirético, pero no antiinflamatorio. Su acetilación da lugar a los acetilsalicilatos, que son inhibidores selectivos e irreversibles de la ciclooxigenasa. Entre ellos está el acetilsalicilato de lisina, el benorilato, el salsalato y su representante más conocido, el ácido acetilsalicílico, con actividad analgésica, antiinflamatoria, antipirética y a bajas dosis también antiagregante plaquetaria. El acetilsalicilato de lisina, que es la sal soluble micronizada del ácido acetilsalicílico, se absorbe más rápidamente y tiene mejor tolerancia gástrica, por lo que está especialmente indicado en el tratamiento de dolores agudos. El benorilato es un éster de acetilsalicílico y paracetamol, que al ser metabolizado libera los dos componentes analgésicos, potenciando así su acción y minimizando los efectos gastrointestinales. Algo similar ocurre con el salsalato o ácido salicilsalicílico, que se hidroliza en el intestino delgado liberando dos moléculas analgésicas.

Paraaminofenoles

El paracetamol, máximo representante de este grupo, no es un AINE en sentido estricto ya que aunque es un fármaco muy eficaz como analgésico y antipirético, carece de actividad antiinflamatoria. Comparte estructura química con el propacetamol y la fenazopiridina, fármacos no comercializados en España. El paracetamol es actualmente el tratamiento de elección en procesos febriles y en dolores de intensidad leve a moderada. Su discreta inhibición de la COX-1 y de la COX-2 posiciona a este fármaco como el analgésico más seguro y efectivo en pacientes con úlcera péptica, asmáticos, pacientes que estén siendo tratados con anticoagulantes orales y personas alérgicas a salicilatos u otros AINE. También es el analgésico de elección en mujeres embarazadas. Las dosis indicadas en adultos oscilan entre 325 y 1000 mg, dependiendo de la recomendación médica. Existe un reciente consenso internacional para recomendar dosis de 500 o 650 mg, ya que algunos estudios han demostrado efectos hepatotóxicos para dosis iguales o superiores a 3 g diarios (Pergolizzi et al., 2016).

Derivados del ácido propiónico

Es un grupo en el que se engloban numerosos fármacos, con acciones farmacológicas y efectos adversos muy similares, pero que difieren en su farmacocinética. Sustancias como el ibuprofeno, el flurbiprofeno, el naproxeno, el ketorolaco, el ketoprofeno y el dexketoprofeno tienen una potencia similar a los de-

rivados del ácido salicílico y presentan un mejor perfil de seguridad (Chawla et al., 2017). Poseen actividad antiinflamatoria, antitérmica, analgésica y antiagregante plaquetaria similar a la aspirina a dosis medias, pero con menos incidencia de efectos adversos. El ibuprofeno se está convirtiendo en el AINE de elección en los cuadros incipientes o predominantemente dolorosos. Su dosis eficaz en pacientes adultos es de 400 mg (Pergolizzi et al., 2016). El naproxeno es algo más potente y permite una pauta de administración de dos veces al día. Se considera el AINE con un perfil de seguridad (reacciones adversas/efecto terapéutico) más favorable.

Derivados de las pirazolonas

Pertencen a este grupo la fenilbutazona, la propifenazona y el metamizol. Los dos últimos se emplean como antitérmicos y analgésicos, careciendo de actividad antiinflamatoria a dosis terapéuticas (parece que sí la tienen a dosis supraterapéuticas), por lo que tampoco deben ser clasificados como AINE. El metamizol es un profármaco, con un mecanismo de acción complejo y todavía no bien dilucidado, pero que parece relacionado con el sistema cannabinoide. Su actividad antipirética resulta eficaz también para la fiebre inducida por mecanismos independientes de la síntesis de prostaglandinas, lo que lo separa todavía más de los AINE clásicos (Jasiecka et al., 2014). El metamizol produce además un efecto relejante de la musculatura lisa, por lo que resulta especialmente apropiado en dolores de tipo cólico. Se absorben muy bien vía oral y como reacciones adversas, además de las comunes a todos los AINE, pueden producir agranulocitosis y anemia aplásica.

Derivados del ácido acético

Tomando como estructura base el ácido acético se sintetizaron principios activos como el aceclofenaco, el diclofenaco, el sulindaco, el ketorolaco y la indometacina. El diclofenaco tiene una potencia similar a la de los derivados propiónicos e interfiere en menor grado en el proceso de agregación plaquetaria. En la actualidad es uno de los AINE más prescritos, no solo en presentaciones para administración vía oral, sino también en formas farmacéuticas diseñadas para su administración tópica, especialmente pomadas y parches (Altman et al., 2015).

Derivados del ácido enólico (oxicams)

Fueron introducidos en terapéutica a finales de los años setenta del siglo pasado y su ventaja radica en su larga vida media, lo que permite administraciones únicas diarias. Entre ellos figuran el lornoxicam, el

meloxicam, el piroxicam y el tenoxicam. El meloxicam tiene un efecto muy prolongado en el tiempo, y es un inhibidor selectivo de la COX-2, por lo que presenta una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, pero se asocia a mayor riesgo de eventos vasculares.

Coxibs

Se comercializaron como los AINE ideales, al inhibir selectivamente la COX-2. Sin embargo, en 2004, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios comunicó la suspensión de la comercialización del rofecoxib a solicitud del laboratorio titular y en coordinación con el resto de agencias del medicamento de la Unión Europea. Esta decisión se tomó tras conocer los resultados de un ensayo clínico que demostraba un incremento del riesgo de accidentes cardiovasculares graves en pacientes tratados de forma prolongada con rofecoxib. La decisión de retirada no afectó a otros integrantes de este grupo como el celecoxib, el parecoxib o el etoricoxib, que siguen comercializados a día de hoy. Deben prescribirse con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular, a las dosis más bajas efectivas y durante el menor tiempo posible. Además, están contraindicados en aquellos pacientes con enfermedad isquémica cardíaca o que hayan presentado un accidente isquémico cerebral (Bonet, 2004).

3.2. CONTRAIRRITANTES

Un grupo aparte, con un potente efecto antiálgico y comercializados exclusivamente para su administración por vía tópica está constituido por una serie de fármacos con estructuras químicas muy diferentes pero que tienen en común una anulación del dolor basada en la modulación fisiológica. Son los fármacos contrairritantes, que consiguen paliar la sensación dolorosa produciendo un cierto estímulo en la zona afectada para mitigar la percepción más intensa que existía. Su acción simula las maniobras automáticas que realizamos de manera espontánea al percibir un dolor, tal como morderse los labios o apretar fuertemente la zona afectada. Farmacológicamente, el organismo reacciona al estímulo externo de los agentes contrairritantes poniendo en marcha el mecanismo de control de apertura de la transmisión medular del dolor. Las neuronas encefalinérgicas del área gris periacueductal excitan a las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafo y estas a las del núcleo magno que conectan con la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal donde se ejerce la acción nociceptiva inhibitoria. El efecto irritante se ve potenciado por el efecto vasodilatador, con un aumento del flujo sanguíneo local. Su empleo

se limita a la vía de administración tópica y su efecto calmante se ve potenciado en presentaciones farmacéuticas que requieren de un pequeño masaje para su aplicación (CGCOF, 2015).

Dependiendo de las terminaciones cutáneas sobre las que ejerzan su acción, los fármacos contrairritantes se clasifican como:

1. Rubefacientes. Su efecto vasodilatador genera enrojecimiento y un aumento de la temperatura local. Principios activos como la trementina, el salicilato de metilo y el nicotinato de metilo forman parte de muchos preparados tópicos utilizados frecuentemente para lesiones y dolores musculares y articulares agudos.
2. Irritantes. La capsaicina y sus derivados provocan un eritema y una sensación de quemazón con o sin picor asociado al administrarse por vía tópica. Su mecanismo de acción se relaciona con la activación repetida del receptor vaniloide 1 de los canales de potencial receptor transitorio (TRPV1) presente en los nociceptores cutáneos hasta provocar su desensibilización.
3. Refrescantes. Estimulan directamente los receptores cutáneos sensibles al frío. La acción analgésica de principios activos como el mentol, el alcanfor, el cineol o el eucaliptol se ve potenciada por un efecto psicológico asociado a su poderoso y característico aroma.

3.3. ANALGÉSICOS OPIOIDES

En las últimas dos décadas se ha podido apreciar un cambio en el enfoque del uso de los opioides, pasando de una opiofobia, ocasionalmente injustificada, a una opiofilia causante en la actualidad de muchos problemas. La inflexión de este cambio de posiciones se produce en la década de los 90 a partir del momento en el que la Sociedad Americana del Dolor considera el dolor como el quinto signo vital. La salida al mercado de nuevos opioides, una potente campaña de marketing comercial y las recomendaciones de la OMS, ligando la tasa de prescripción de opioides con el grado de desarrollo asistencial de los países a la calidad en la atención al dolor, hicieron el resto. Si bien hace veinte años el problema de salud pública era el tratamiento subóptimo del dolor, actualmente podríamos estar ante un serio problema de prescripción excesiva de opioides, fundamentalmente en dolor crónico no oncológico (DCNO), con utilización a largo plazo de dosis elevadas de opioides.

En USA, el aumento desorbitado de la producción de opioides se ha visto acompañado de un incremento de la aparición de efectos secundarios y las compli-

caciones relacionadas como uso indebido, abuso y la adicción a opioides. Se habla de una epidemia silenciosa que ha multiplicado la mortalidad por sobredosis, las urgencias relacionadas con su utilización y los tratamientos por consumo de opioides.

En Europa la situación no es tan preocupante pero inquieta la constatación de un incremento en la prescripción de opioides y las complicaciones derivadas de su uso indebido y abuso.

En España también ha crecido notablemente el uso de los analgésicos en general y de los opioides en particular para el tratamiento de dolor, sobre todo del DCNO (Figura 2).

Como se ha comentado anteriormente el dolor presenta componentes sensoriales y emocionales. Los analgésicos opioides tienen un efecto analgésico único ya que pueden reducir ambos aspectos de la experiencia dolorosa. La somnolencia y la opacidad de la actividad mental, con poca o ninguna amnesia, es otro efecto común de la analgesia opioide.

Receptores opioides

En la década de los 50 del siglo pasado se plantea la posibilidad de que los efectos de los opioides se deban a su interacción con receptores específicos; se acepta esta hipótesis tras la aparición de moléculas antagonistas (naloxona). Posteriormente, los datos farmacológicos demuestran la existencia de varios tipos de receptores opioides.

En la actualidad se consideran cuatro receptores opioides: el receptor mu (μ), el receptor delta (δ), el receptor kappa (κ) y el receptor NOP (Nociceptin opioide peptide). Son receptores metabotrópicos, acoplados todos ellos a los mismos tipos de Proteínas G (Gi/Go).

La presencia de un receptor específico estereoselectivo en el tejido encefálico para sustancias de origen vegetal, con un potencial e importante papel fisiológico en la atenuación del dolor, dirigió a la comunidad científica hacia la búsqueda de un ligando endógeno. Hoy se sabe que los estímulos dolorosos pueden desencadenar la liberación de péptidos opioides endógenos en situaciones de estrés asociado a dolor y que esto atenúa su percepción. Estos ligandos endógenos se conocen colectivamente como endorfinas e incluyen diversos miembros: encefalinas (Leu-encefalina y Met-encefalina), β -endorfina, dinorfina y nociceptina (también designada como orfanina FQ).

Transmisión del dolor a los centros superiores

El dolor activa neuronas aferentes primarias (fibras A- δ y C) y como se indica en el epígrafe 2, tras alcan-

zarse el umbral de excitación, el impulso eléctrico generado se propaga al SNC a través del asta posterior (dorsal) de la médula espinal, enviando fibras largas hacia el lado contralateral de la médula espinal que hacen sinapsis con interneuronas del tracto espinotalámico (TET), porciones ventral y medial del tálamo, de las que parten proyecciones hacia la corteza somatosensitiva (Ritter et al., 2020).

Vías inhibitoras descendentes

La activación de las neuronas espinotalámicas en la médula espinal está modulada desde el SNC, por el mesencéfalo a través de las vías inhibitorias descendentes, y desde los tejidos periféricos, a través de las fibras sensoriales A- β . Ambos sistemas constituyen la base neurológica de la denominada hipótesis del control de la compuerta (Melzack et al., 2013).

Las fibras A β estimulan la liberación del péptido opioide endógeno Met-encefalina desde las interneuronas de la médula espinal. Estas fibras también parecen estar implicadas en la mediación del efecto analgésico producido por algunos tipos de estimulación tisular (acupuntura o estimulación nerviosa eléctrica) y podría explicar el alivio del dolor tras el masajeo en un tejido con una lesión leve (López-López, 2006).

Las vías inhibitorias descendentes surgen en el mesencéfalo desde la sustancia gris periacueductal (SGP), proyectando hacia los núcleos bulbares (zona rostro ventral BRRV) que, a su vez, transmitirán los impulsos a la médula espinal. Las neuronas bulbares incluyen fibras serotoninérgicas que se inician en el núcleo magno del rafe y fibras noradrenérgicas que surgen del locus coeruleus. La 5-HT y la NA liberadas por estas fibras inhiben las neuronas espinales posteriores responsables de la transmisión de los impulsos dolorosos a los centros supraespinales. Las fibras de la SGP también activan las interneuronas espinales que liberan Met-encefalina (Figura 3).

La SGP recibe impulsos de otras zonas del encéfalo como el hipotálamo, la amígdala y la corteza que seguirán el camino descendente indicado anteriormente hacia los núcleos bulbares (Figura 3).

La analgesia producida por los opioides se debe a su unión a receptores específicos localizados en regiones del encéfalo y la médula espinal implicadas en la transmisión y modulación del dolor. La activación de receptores opioides localizados en las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas también pueden mediar algunos efectos (Figura 3).

El mecanismo de acción de los opioides a nivel celular se basa en su actuación sobre las Go/Gi. En general, la activación de los receptores opioides conduce a la inhibición de la adenililciclase,

FIGURA 2

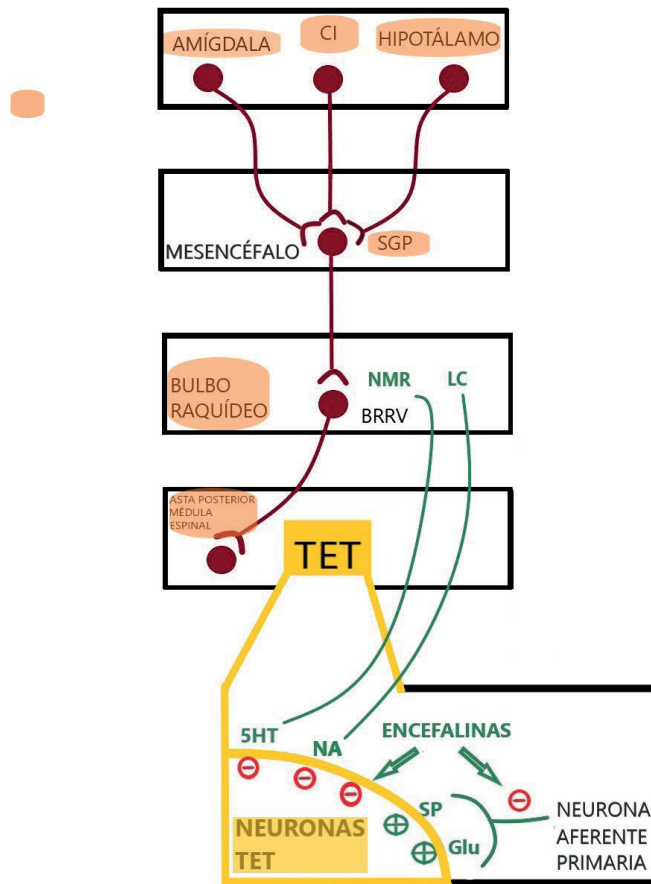


Figura 2. Representación esquemática de las vías aferentes y eferentes de la transmisión del dolor.

(CI: corteza, SGP; Sustancia Gris Periacueductal; NMR: Núcleo Magno del Rafe; LC: Locus Coeruleus; BRRV: Zona rostro ventral de los núcleos bulbares; TET: Tracto Espinotalámico; NA: Noradrenalina; SP: Sustancia P; GLU: Glutamato)

■ Regiones que expresan el receptor μ

estimulación de los canales de K^+ e inhibición de los canales de Ca^{+2} controlados por voltaje. En la membrana se reducirá la excitabilidad neuronal, ya que al aumentar la conductancia de K^+ se induce la hiperpolarización de la misma, disminuyendo la probabilidad de activar potenciales de acción. Además, la inhibición de la entrada de Ca^{+2} disminuye la liberación de neurotransmisores (glutamato, ACh, NA, 5-HT y sustancia P) (Figura 3). En conjunto el efecto es inhibitorio, aunque la actividad aumenta en algunas vías neuronales al suprimir la actividad de interneuronas inhibitorias. Todos los receptores opioides inhiben la adenililciclase y activan la MAP cinasa (Ritter et al., 2020).

La vía descendente inhibitoria probablemente sea un importante lugar de acción de los analgésicos opioides. Es posible que actúen sobre circuitos neuronales regulados normalmente por péptidos opioides endógenos y parte de la acción analgésica de los opioides exógenos podría implicar la liberación de

péptidos opioides endógenos. Los efectos analgésicos también se han apreciado en lugares fuera del SNC para ambos opioides, endógenos y exógenos (Schumacher et al., 2019).

A nivel límbico y cortical no solo reducen la sensibilidad al estímulo doloroso, también atenúan la percepción del dolor y su aspecto desagradable o angustioso; en ocasiones lo sustituyen por una sensación placentera.

Los opioides pueden funcionar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en más de un tipo de receptor, de ahí la diversidad de efectos farmacológicos que son capaces de provocar. Casi todos los disponibles actúan principalmente sobre el receptor μ , principal responsable de la analgesia, la euforia, la depresión respiratoria y la dependencia física provocada por estos fármacos. Pero no se debe obviar la complejidad de los efectos analgésicos opioides y la participación en ellos de su interacción con los receptores δ y κ .

Tolerancia, Dependencia e Hiperalgnesia inducidas por opioides

La administración frecuente de dosis terapéuticas de morfina, o sus derivados, conduce a tolerancia y, junto a ella, se desarrolla la dependencia física. En la inducción y mantenimiento de ambas parece desempeñar un papel relevante la activación persistente de los receptores μ , situación que ocurre en el tratamiento del dolor crónico grave. Se ha intentado explicar a través de los conceptos de reciclaje o de desacoplamiento de receptores (Schumacher et al., 2019). En la retirada de un medicamento opioide o con la administración de un antagonista, la dependencia física conduce al síndrome de abstinencia.

Además, la administración continuada de analgésicos opioides puede incrementar la sensación de dolor, produciendo un estado de hiperalgnesia. Se implica a la dinorfina espinal y a la activación de receptores de bradicinina y de NMDA en la aparición de hiperalgnesia opioide. Esta situación se presenta con varios fármacos opioides usados frecuentemente en terapéutica como la morfina y el fentanilo. Sería un punto adicional de controversia para la utilización de opioides en dolor crónico (Higgins et al., 2019).

A continuación se describen tres analgésicos opioides muy utilizados en España y representativos de los distintos grupos de opioides de la escalera analgésica: tramadol, morfina y fentanilo.

Tramadol

El tramadol es un analgésico de acción central con un mecanismo de acción complejo que depende de su capacidad, y la de sus metabolitos, de bloquear la recaptación de 5-HT y NA. Está incluido en el grupo de analgésicos opioides menores. En España el tramadol es el principio activo opioide más utilizado en los últimos veinte años. La prescripción de medicamentos que contienen tramadol se está acercando a la de los AINE (AEMPS, 2019).

Morfina

La morfina fue el primer alcaloide aislado del opio, y tradicionalmente ha sido considerada como el opioide mayor de referencia. Se absorbe bien por vía oral, pero presenta un fuerte efecto de primer paso por lo que su biodisponibilidad es baja y muy variable entre individuos, lo que obliga a individualizar la dosis.

Los efectos de la morfina se deben principalmente a la activación de los receptores μ y aunque también actúa sobre receptores κ y δ , su aportación al efecto analgésico no está clara.

Existen presentaciones para administración subcutánea,

intramuscular, intravenosa y oral (de liberación inmediata y prolongada). La vía a elegir dependerá del paciente y del proceso causante del dolor, siempre a criterio médico. La preferida para muchos autores es la vía oral, al ser la primera alternativa recomendada por la OMS.

Es muy eficaz en la mayoría de los tipos de dolor agudo y en el dolor secundario al cáncer; es menos efectiva para tratar el dolor neuropático y otros dolores agudos crónicos. Su posición dentro de la escalera analgésica de la OMS es en el dolor severo. La morfina es la molécula patrón para elaborar tablas de referencia para calcular dosis equianalgésicas entre los distintos opioides. Su consumo se ha estabilizado en los últimos años, a la par que ha ido aumentando el de los nuevos opioides sintéticos.

Fentanilo

El fentanilo es uno de los analgésicos opioides sintéticos más utilizados en la actualidad. Su naturaleza lipofílica facilita su paso al SNC y la absorción por las mucosas. En el mercado terapéutico español aparecieron en 2001 diversos preparados de fentanilo transmucosa (FTM) en formulaciones de administración oral e intranasal. La ausencia de efecto de primer paso y la rápida absorción transmucosa las hacen muy útiles para tratar los picos de dolor irruptivo en oncología. La indicación exclusiva del FTM se restringe a esta situación.

En febrero de 2018 la AEMPS alertó a través de una nota informativa del uso inadecuado de los medicamentos que contienen fentanilo fuera de su indicación, debido al riesgo de abuso y dependencia asociados (AEMPS, 2018).

Rotación de opioides

Esta estrategia consiste en cambiar de opioide o de vía de administración cuando no se consigue una analgesia adecuada o aparecen efectos adversos limitantes. Está basada en la variación que se observa en la respuesta individual, tanto para la analgesia como para los efectos adversos, de un opioide a otro. La mayoría de las guías la aceptan, si bien es muy limitada la evidencia de su efectividad, sobre todo en el DCNO. Es utilizada frecuentemente en un contexto de dolor oncológico (INFAC, 2014).

Corolario opioides

No todos los tipos de dolor deben ser tratados con esta clase de analgésicos y siempre es conveniente empezar de forma escalonada, en función de la patología subyacente y utilizando el fármaco más adecuado en cada caso.

En general se recomienda la vía oral. Los parches transdérmicos debieran estar reservados para pacientes en los que la vía oral esté contraindicada o no se pueda usar.

Si la prescripción de analgésicos opioides está claramente indicada, como en el dolor agudo intenso o severo, dolor postquirúrgico o en el dolor oncológico, la utilización de guías de buenas prácticas puede evitar riesgos. Se recomienda su consulta.

La percepción del riesgo asociado a los opioides en España es baja, tanto entre los profesionales sanitarios como entre los pacientes.

En otros tipos de dolor, como cefaleas, fibromialgias o lumbalgias no se ha demostrado que los opioides sean más eficaces que los analgésicos comunes y es preferible usar los AINE, solos o asociados con fármacos coadyuvantes como anticomiciales y antidepresivos duales junto a medidas higiénico-dietéticas, fisioterapia, ejercicio físico, técnicas de relajación, psicoterapias especializadas u otros procedimientos para aliviar el dolor.

3.4. COADYUVANTES

Con la finalidad de maximizar la analgesia y reducir los efectos adversos asociados a altas dosis de analgésicos se emplean los fármacos coadyuvantes. Estos fármacos no tienen un efecto analgésico por sí mismos pero complementan la actividad antiálgica al tiempo que actúan sobre otros factores asociados al dolor. Entre ellos encontramos distintos grupos terapéuticos:

Antidepresivos. Su efecto analgésico se manifiesta a dosis más bajas y con menor tiempo de latencia que el efecto antidepresivo. Los antidepresivos tricíclicos son los más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático y su consideración como analgésicos de amplio espectro está avalada por numerosos ensayos clínicos (Moisset, 2020).

Ansiolíticos. El efecto relajante muscular de las benzodiazepinas complementa su acción sedante; la reducción de la ansiedad en el paciente también contribuye a que mejore su percepción del dolor y se reduzca su nivel de estrés (Richards, 2012).

Anticonvulsivantes. Producen un bloqueo de la hiperexcitabilidad neuronal característica del dolor neuropático, por lo que son de utilidad incluso en dolores resistentes a los analgésicos convencionales (Mathieson, 2020).

Anestésicos locales. Se utilizan en dolores agudos y crónicos con finalidad diagnóstica y terapéutica al bloquear los nervios centrales y periféricos.

Glucocorticoides. Son potentes antiinflamatorios útiles en el tratamiento del dolor asociado a una compresión nerviosa y en procesos reumáticos y tumorales.

Calcitonina y bifosfonatos. Han demostrado eficacia clínica actuando de forma indirecta, al disminuir la degeneración ósea.

4. PERSPECTIVAS

El dolor cumple una función protectora alertando al organismo de la presencia de un problema de salud; pese a esto, cuando se expresa descontroladamente conlleva con frecuencia una morbilidad y un sufrimiento muy relevantes. El alivio del dolor es un imperativo ético-asistencial y se ha establecido como un objetivo prioritario de la medicina del siglo XXI. La declaración de Montreal en 2010 de la Sociedad Internacional para el alivio del dolor (IASP) reclamó el tratamiento analgésico como un Derecho Humano Fundamental (IASP, 2010).

En la actualidad, debido probablemente al aumento en la esperanza y a la demanda de una mejor calidad de vida en los países desarrollados, la prevalencia del dolor crónico es bastante elevada. Se estima que alrededor de un 20% de europeos presentan dolor crónico que provoca una importante disminución de la calidad de vida, con las correspondientes implicaciones sociales y laborales. Este porcentaje se convierte en un 70% en personas mayores de 70 años. Es por ello, que el uso de analgésicos se ha disparado en las últimas décadas. La tabla 2 refleja cómo el consumo de analgésicos opioides se ha duplicado en apenas 10 años representando un porcentaje cada vez mayor de la cuota de mercado (AEMPS, 2020). El conjunto de analgésicos se sitúa a la cabeza de los fármacos más demandados y curiosamente, solo los protectores gástricos (frecuentemente asociados a prescripciones de AINE) le hacen una ligera sombra. Cabe preguntarse si estos altos índices de consumo reflejan una sociedad con menor presencia de dolor, algo difícil de evaluar dadas las implicaciones afectivas y psicológicas que esta evaluación conlleva. En cualquier caso, la tendencia actual se basa en la administración temprana y continua de la terapia analgésica con el fin de prevenir que este molesto síntoma tenga consecuencias mayores. La elección del fármaco se realizará de forma individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta su sintomatología y sus características particulares. Así mismo, y con el fin de mejorar la biodisponibilidad y minimizar los efectos adversos, se revisarán las dosis, adecuándose a las que sean menores para cumplir con su actividad analgésica.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid: Aemps.gob; [actualizada el 13 de marzo de 2019; acceso 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>. Utilización de medicamentos analgésicos no opiodes en España durante el periodo 2010-2018.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [sede Web]. Madrid: Aemps.gob; [actualizada el 20 de junio de 2019; acceso 2 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es>. Utilización de medicamentos opiodes en España durante el periodo 2010-2018.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas. Fentanilo de liberación retardada: la importancia de respetar las condiciones de uso autorizadas. [Ref:MIJH(FV).5/2018]
4. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015;75(8):859-77.
5. Blanco E, Espinosa JM, Marcos H, Rodríguez MJ. Guía de buena práctica clínica en dolor y su tratamiento. International Marketing & Communications, S.A.; 2004.
6. Bonet R. Dolor y analgesia. *OFFARM*.2004;23(10):70-74.
7. Chawla G, Ranjan C, Kumar J, Siddiqui AA. Chemical Modifications of Ketoprofen (NSAID) in Search of Better Lead Compounds: A Review of Literature From 2004-2016. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*. 2017;15(3):154-77.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto farmacológico nº100: Dolor. Madrid;2015.
9. Esteva de Sagrera J. *Offarm*. 2005;24(10):97-110.
10. Higgins C, Smith BH, Matthews K. Evidence of opioid induced hiperalgesia in clinical populations after chronic opioid exposure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2019;122(6):e114-e126.
11. IASP Declaration of Montreal 2010. [consultado 8 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>
12. Jasiocka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet Sci*. 2014;17(1):207-14.
13. Jeffrey D. Aspirina, la extraordinaria historia de una droga maravillosa. Biblioteca Buridán; 2004.
14. López-López JA. La estimulación eléctrica del sistema nervioso central con finalidad analgésica. *Rev Soc Esp Dolor*. 2006;5:328-348.
15. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC et al. Manual de Farmacología Básica y Clínica. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2013.
16. Marhuenda E. Síndromes dolorosos. En: Bravo L, Marhuenda E. Manual de Farmacoterapia. Barcelona: Elsevier; 2005. p. 2-18.
17. Mathieson S, Lin CC, Underwood M, Eldabe S. Pregabalin and gabapentin for pain. *BMJ*. 2020;28:369.
18. Melzack R, Wall P. *Science*. 1965;150:971-9; Acevedo González JC. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2013;20(4):191-202
19. Mesas A. Dolor Agudo y Crónico. Clasificación del Dolor. Historia clínica en las Unidades de Dolor [monografía en Internet]. Barcelona: Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears; 2012 [acceso 3 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.academia.cat/files/425-11062-DOCUMENT/DolorAgutICronic.pdf>
20. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-52.
21. Opioides en el manejo del dolor. *INFAC*.2014;22(5):23-28.
22. Pergolizzi JV Jr, Raffa RB, Nalamachu S, Taylor R Jr. Evolution to low-dose NSAID therapy. *Pain Manag*. 2016;6(2):175-89.
23. Richards BL, Whittle SL, Buchbinder R. Muscle relaxants for pain management in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 18(1).
24. Ritter J, Flower R, Henderson G, Loke YK, McEWN D, Rang H. Rang y Dale Farmacología 9º ed. Barcelona: Elsevier; 2020 Cap 43 Analgésicos
25. Romero J, Gálvez R, Ruiz, S. ¿Se sostiene la Escalera Analgésica de la OMS? *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(1):1-4.
26. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK. Capítulo 31. Agonistas y antagonistas opiodes. *Farmacología Básica y Clínica LANGE* 14Ed. 2019 McGrawHill.