



Opioides en la artrosis. De las guías a la práctica clínica

Alberto Alonso Ruiz

Servicio de Reumatología del Hospital de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de marzo de 2009

Aceptado el 7 de mayo de 2009

On-line el 8 de julio de 2009

Palabras clave:

Artrosis de rodilla

Artrosis de cadera

Opioides

Tramadol

RESUMEN

Se han publicado 3 guías de tratamiento de artrosis de la rodilla y de la cadera que recogen los aspectos del tratamiento apoyados por la evidencia. Los fármacos opioides tienen un papel importante en el tratamiento sintomático. Se revisan las recomendaciones de las guías, la eficacia y la seguridad de los opioides en la artrosis y las implicaciones en la práctica clínica. El tramadol es el opioide con mayor evidencia de eficacia y seguridad, además de ser el más utilizado en la práctica clínica. Los opioides fuertes (fentanilo o buprenorfina transdérmicos, oxicodona y morfina) se pueden utilizar en el dolor grave con respuesta insuficiente a otros tratamientos. Los opioides están indicados en pacientes con artrosis que tienen dolor moderado o grave en los que hay contraindicación, respuesta incompleta o una mala tolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos. Los opioides tienen, además, un efecto sedante que facilita el sueño y pueden mejorar la limitación funcional y el estado de ansiedad. Los efectos adversos son frecuentes generalmente al inicio del tratamiento, habitualmente no graves, pero con frecuencia obligan a abandonar el tratamiento.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Opioid use in osteoarthritis: From guidelines to clinical care

ABSTRACT

Three treatment guidelines for the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) which pick up the aspects of treatment supported by evidence have been published. Opioid drugs have an important role in symptomatic treatment. The guidelines, the effectiveness, and the safety of opioid analgesics in osteoarthritis, as well as its implications in clinical practice are reviewed. Tramadol is the opioid with the biggest evidence of effectiveness and safety, besides being the most used in clinical practice. Strong opioids (transdermic brupenorphine or fentanyl, oxycodone, and morphine) can be used in severe pain that does not respond to other treatments. Opioids can be used in patients that have moderate or severe pain or in those with inadequate response or intolerance to NSAID's. The opioids also have a sedative effect that facilitates sleep and can improve functional limitations and anxiety. The side effects are frequent; they usually appear at the beginning of treatment and are rarely severe, but frequently force to stop treatment.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Knee osteoarthritis

Hip osteoarthritis

Opioids

Tramadol

Introducción

Durante los últimos años, algunos conceptos sobre el tratamiento de la artrosis se han asentado de forma firme en la literatura médica. Se han publicado documentos de consenso que intentan ayudar al médico a tratar de forma adecuada a un paciente con artrosis^{1–5}. Es necesario dejar claro que estos documentos y gran parte de los ensayos publicados se refieren a la artrosis de la rodilla y de la cadera, debido a que su diagnóstico tiene criterios bien establecidos y su historia natural es relativamente predecible. La artrosis de las manos y de la columna vertebral tiene características diferentes, su evolución es mucho más variable y su tratamiento más complejo. Así pues, en las

siguientes páginas, cuando hablamos de artrosis nos estaremos refiriendo siempre a artrosis de la rodilla o de la cadera.

De forma resumida, las guías publicadas^{1–5} han encontrado una razonable evidencia para algunos aspectos del tratamiento de la artrosis. Se recomienda la combinación de tratamientos no farmacológicos y farmacológicos, que deben individualizarse en función de los factores de riesgo, la intensidad del dolor, la discapacidad, los signos de inflamación, la localización y el grado de lesión estructural. El tratamiento no farmacológico de la artrosis de rodilla debe incluir educación, ejercicio, dispositivos de ayuda (bastones, plantillas, dispositivos de sujeción de la rodilla) y pérdida de peso. Las aplicaciones tópicas con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y capsaicina pueden ser útiles en algunos casos. La inyección intraarticular con glucocorticoides está indicada en fases de exacerbación del dolor. El sulfato de glucosamina, el condroitin sulfato, la diacereina y el ácido hialurónico tienen efectos sintomáticos y pueden modificar la

Correos electrónicos: alberto.alonsoruiz@osakidetza.net, alonsoru@teletelne.es (A. Alonso Ruiz).

enfermedad. Los fármacos fundamentales para el tratamiento sintomático son los analgésicos no opioides, los opioides y los AINE. La artroplastia se debe considerar en la artrosis con dolor refractario al tratamiento, asociado con limitación funcional y deterioro radiológico.

Sin duda, los opioides tienen un papel importante en el tratamiento de la artrosis de rodilla y de cadera. En este artículo se revisan las recomendaciones que se realizan en las guías de tratamiento sobre los opioides en la artrosis, las evidencias de su eficacia y seguridad y su uso en la práctica clínica.

Documentos publicados sobre el tratamiento de la artrosis con opioides

En 1995^{1,2} y en el 2000³ el ACR (American College of Rheumatology) publicó sus guías sobre el tratamiento de la artrosis de la rodilla y de la cadera. Se estableció un comité que se encargó de revisar estas guías utilizando la medicina basada en la evidencia, si bien no describen con detalle el proceso de revisión e incorporan la opinión de los expertos. En la **tabla 1** se resumen las recomendaciones sobre el tratamiento de la artrosis. En el año 2003, la EULAR (European League Against Rheumatism) publicó sus recomendaciones⁴. Se realizó una selección de los tratamientos posibles, se practicó una búsqueda en las bases de datos y los estudios más relevantes fueron clasificados según el grado de evidencia y el grado de recomendación. Los expertos realizaron 10 recomendaciones siguiendo el método Delphy y a cada recomendación se adjuntó su grado de evidencia. En el documento de la Sociedad Española de Reumatología (SER), publicado en el año 2005, un grupo de expertos seleccionó cuestiones sobre 9 aspectos del tratamiento de la artrosis de la rodilla, realizó una búsqueda bibliográfica y redactó 10 recomendaciones⁵. Las conclusiones de los 3 documentos sobre el tratamiento de la artrosis de la rodilla son bastantes similares y se resumen en la **tabla 1**. En los 3 documentos se realizan recomendaciones sobre el uso de fármacos opioides en la artrosis (**tabla 2**). En el documento de la ACR³ se recomienda la administración de tramadol en pacientes con contraindicación para la administración de AINE o inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB), como aquéllos con insuficiencia renal o riesgo cardiovascular, o ante el fracaso de los AINE. Otra posibilidad es el uso del tramadol junto con algún AINE. También contempla la posibilidad de utilizar opioides mayores (morfina, fentanilo) en los pacientes que continúan con dolor refractario a otros tratamientos.

En el documento publicado por la EULAR⁴ se recomiendan los analgésicos opioides con o sin paracetamol en los pacientes en que los AINE (incluyendo los COXIB) están contraindicados, son ineficaces y/o son mal tolerados. Sin embargo, considera que la evidencia de la eficacia de los opioides en la artrosis es escasa a pesar de que son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica. Se obtiene una mayor eficacia en los pacientes que tienen una respuesta incompleta a los AINE. El documento recomienda precaución con los efectos adversos de los opioides.

En el documento de la SER⁵ se recomienda la combinación tramadol/paracetamol (37,5/325 mg entre 4 y 8 tabletas al día) o tramadol 50 mg (1-2 cápsulas/6h) en pacientes con contraindicación a los AINE. El tramadol también se puede utilizar junto con los AINE en aquellos pacientes con artrosis que presentan dolor importante o brotes de dolor a pesar del tratamiento con un AINE. Se puede utilizar morfina de liberación lenta en dosis de 30 mg/día en pacientes con dolor grave refractarios a otros tratamientos. En este documento se comenta que los ensayos clínicos realizados con opiáceos en pacientes con artrosis se han realizado en grupos heterogéneos de pacientes y, en muchas ocasiones, como complemento de los AINE, con dosis distintas y

Tabla 1

Recomendaciones sobre el tratamiento de la artrosis

Recomendaciones del ACR³

- Tratamiento no farmacológico: educación del paciente, ejercicios de mantenimiento y calor, tratamiento de la atrofia del cuádriceps, ayudas para la deambulación, pérdida de peso
- Combinar tratamiento farmacológico con no farmacológico
- El paracetamol es el tratamiento de elección en pacientes con dolor leve.
- Los AINE (ibuprofeno, diclofenaco) son más eficaces que el paracetamol.
- En pacientes con dolor moderado-grave se puede valorar la inyección intraarticular de glucocorticoides.
- Se debe valorar el tratamiento tópico (capsaicina, AINE tópicos) en pacientes con comorbilidad que dificulte el tratamiento sistémico.
- En pacientes con riesgo gastrointestinal se pueden utilizar COXIB o AINE con gastroprotección.
- En pacientes con insuficiencia renal o cardiaca no se deben utilizar AINE.
- Se puede utilizar tramadol en pacientes con contraindicación para AINE. También se puede considerar el uso de opioides mayores.

Recomendaciones de la EULAR⁴

1. El tratamiento óptimo requiere la combinación de terapia no farmacológica y farmacológica (grado de evidencia 1B).
2. El tratamiento de la artrosis de rodilla debe individualizarse en función de los factores de riesgo, intensidad del dolor y la discapacidad, signos de inflamación y localización y grado de lesión estructural.
3. El tratamiento no farmacológico de la artrosis de rodilla debe incluir educación, ejercicio, dispositivos de ayuda (bastones, plantillas, dispositivos de sujeción de la rodilla) y pérdida de peso (grado de evidencia 1B).
4. El paracetamol es el analgésico oral de elección inicial y, si da resultado, se debe utilizar a largo plazo (grado de evidencia 1B).
5. Las aplicaciones tópicas (AINE, capsaicina) tienen eficacia clínica y son seguras (grado de evidencia 1B).
6. Los AINE deben ser utilizados en pacientes que no responden al paracetamol. En pacientes con un aumento del riesgo gastrointestinal deben utilizarse AINE no selectivos junto con agentes gastroprotectores eficaces, o bien COXIB (grado de evidencia 1A).
7. Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son alternativas útiles en los pacientes en que los AINE, incluyendo los COXIB, están contraindicados, son ineficaces y/o son mal tolerados (grado de evidencia 1B).
8. Los SYSADOA (sulfato de glucosamina, condroitin sulfato, diacereina y ácido hialurónico) tienen efectos sintomáticos y pueden modificar la estructura (grado de evidencia 1A).
9. La inyección intraarticular de corticoides está indicada en fases de exacerbación del dolor, especialmente si se acompaña de derrame (grado de evidencia 1B).
10. La artroplastia se debe considerar en la artrosis con dolor refractario al tratamiento, asociado con limitación funcional y deterioro radiológico.

Recomendaciones de la SER⁵

- Es recomendable probar primero la respuesta al paracetamol antes de administrar un AINE (grado de evidencia 1A).
- Los estudios disponibles indican que los AINE son superiores al paracetamol para reducir el dolor en la artrosis de rodilla (grado de evidencia 1A).
- Los COXIB son más eficaces que el paracetamol y presentan una eficacia similar a la de los AINE clásicos (grado de evidencia 1A).
- Los AINE aplicados de forma tópica y la capsaicina son eficaces para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes con artrosis de rodilla (grado de evidencia 1B).
- El sulfato de glucosamina y el condroitin sulfato son fármacos eficaces para el control del dolor y en la mejoría funcional de los pacientes con artrosis de rodilla (grado de evidencia 1A), y pueden reducir la evolución radiológica.
- El ácido hialurónico (grado de evidencia 1A) y la inyección de glucocorticoides (grado de evidencia 1B) son eficaces en la artrosis de rodilla.
- El tramadol y la morfina son eficaces en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; COXIB: inhibidores selectivos de la COX-2; EULAR: European League Against Rheumatism; SER: Sociedad Española de Reumatología; SYSADOA: fármacos modificadores de síntomas de acción lenta en la osteoartritis.

diseños no siempre rigurosos, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Además, la mayor parte de los estudios disponibles son cortos (menos de 13 semanas).

En el año 2006 la SER publicó un documento para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático⁵. Si bien se refiere al uso de los opioides no sólo en la artrosis, resulta altamente

Tabla 2

Recomendaciones de las guías sobre el tratamiento de la artrosis de la rodilla y la cadera con opioides

Recomendaciones del ACR³

- El tramadol está indicado en pacientes con contraindicación para AINE o COXIB (insuficiencia renal o riesgo vascular) o ante el fracaso de los AINE.
- El tramadol puede ser usado junto con AINE o con COXIB en el caso de que la respuesta a estos fármacos sea insuficiente.
- En los pacientes que continúan con dolor refractario a pesar del tratamiento con tramadol se puede considerar el tratamiento con opioides mayores (morfina, fentanilo).

Recomendaciones de la EULAR⁴

- Los opioides, con o sin paracetamol, se pueden administrar a los pacientes en que los AINE o los COXIB están contraindicados, son ineficaces y/o son mal tolerados.
- La respuesta a los opioides parece ser mayor en los pacientes que tienen una respuesta incompleta a los AINE.
- Se recomienda precaución con los efectos adversos de los opioides.

Recomendaciones de la SER⁵

- La combinación tramadol/paracetamol (37,5/325 mg, entre 4 y 8 tabletas al día) o tramadol 50 mg (1-2 cápsulas/6 horas) añadido a AINE resulta eficaz para el alivio del dolor en aquellos pacientes con artrosis que presentan dolor importante o brote de dolor a pesar del tratamiento con un AINE.
- El tramadol está indicado en los pacientes con contraindicación para el uso de AINE.
- La administración de tramadol permite una reducción de la dosis de naproxeno en pacientes con artrosis de la rodilla que responden a este último.
- La morfina de liberación lenta es eficaz para el alivio del dolor en pacientes con artrosis de la cadera o de la rodilla.

ACR: American College of Rheumatology; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; COXIB: inhibidores selectivos de la COX-2; EULAR: European League Against Rheumatism; SER: Sociedad Española de Reumatología

recomendable para cualquier médico que precise utilizar opioides en pacientes con dolor no oncológico. Desarrolla con detalle aspectos fundamentales de la eficacia y seguridad de los opiáceos, las consideraciones antes de iniciar el tratamiento (elección del opioide, indicaciones) y las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes (dosis, control de los efectos adversos, dependencia física, tolerancia y adicción, retirada del opioide).

Eficacia y seguridad de los opioides en la artrosis

Tal y como reflejan los documentos mencionados¹⁻⁶, los opioides pueden ser utilizados en el tratamiento de la artrosis de la rodilla o de la cadera en determinadas circunstancias. Sin duda, el fármaco que reúne más evidencias es el tramadol. Un metaanálisis publicado en 2007⁷ recoge 11 ensayos controlados en pacientes con artrosis en tratamiento con tramadol (1.019 pacientes con tramadol o tramadol más paracetamol y 920 pacientes de control). Los pacientes con tramadol tuvieron menos dolor tanto en estudios con corto o largo seguimiento, si bien también mayor número de efectos adversos leves (de cada 5 pacientes en tratamiento con tramadol, uno tuvo un efecto adverso menor) y graves. De cada 8 pacientes en tratamiento con tramadol, uno abandonó el tratamiento por algún efecto adverso. Existe evidencia de que el tramadol combinado con paracetamol reduce el dolor y mejora la funcionalidad en pacientes con artrosis que han tenido una respuesta insuficiente a los COXIB⁸. Asimismo, la administración de tramadol de liberación retardada es igualmente eficaz⁹. Además, la administración de tramadol permite reducir la dosis de naproxeno⁴.

Los opioides mayores (buprenorfina y fentanilo transdérmicos, oxicodona y morfina) son una opción posible en los pacientes con artrosis de rodilla y cadera, con dolor moderado o grave, en los que

han fracasado otros tratamientos. El tratamiento con fentanilo transdérmico en la artrosis de rodilla y cadera permite controlar el dolor en un 80% de los pacientes con fracaso con analgésicos no opioides, AINE y opioides débiles en un periodo de 1 mes, si bien hasta el 30% de los pacientes puede tener efectos adversos¹⁰. Además, el fentanilo transdérmico puede reducir el dolor y mejorar la función en pacientes con artrosis de la rodilla y de la cadera con indicación quirúrgica¹¹. La oxicodona reduce el dolor y mejora la calidad de vida en pacientes con artrosis con una rápida respuesta (14 días), manteniendo la eficacia a largo plazo en dosis de 20 mg/12 h¹². La administración de morfina cada 12 o cada 24 h puede reducir el dolor y mejorar la calidad del sueño en pacientes con artrosis¹³.

En el análisis de la evidencia es necesario tener en cuenta que los ensayos clínicos realizados con fármacos opiáceos se han realizado en grupos muy heterogéneos de pacientes, con dosis diferentes y, con frecuencia, asociados a otros fármacos. Además, el número de estudios controlados es muy escaso, si exceptuamos los realizados con tramadol. Todo esto dificulta la interpretación de los resultados. Por otra parte, la mayor parte de los ensayos se realiza con pacientes que tienen una respuesta incompleta a los AINE y a los analgésicos no opioides, lo que implica que valoramos la eficacia de estos fármacos en una población de pacientes con artrosis grave o, al menos, de mayor dificultad terapéutica. Tampoco existe evidencia sobre la superioridad o inferioridad entre los distintos fármacos opioides en la artrosis. Con respecto a los efectos adversos de los opioides en la artrosis, el mayor problema es que existe poca información sobre la tolerancia y la seguridad a largo plazo.

Consideraciones sobre la práctica clínica

A pesar de los problemas metodológicos reseñados, se pueden realizar algunas recomendaciones prácticas sobre el uso de los opioides en la artrosis. En pacientes que cumplen la indicación de tratamiento con opioides, se debe iniciar el tratamiento con tramadol y, en el caso de respuesta insuficiente, administrar buprenorfina o fentanilo transdérmicos, o bien oxicodona. Para el dolor crónico se recomienda tramadol de liberación retardada o bien opioides de administración transdérmica. Para el dolor agudo debemos utilizar tramadol, tramadol más paracetamol, oxicodona o morfina. Los opioides se pueden prescribir en la artrosis como monoterapia o asociados a analgésicos no opioides, a AINE y a fármacos adyuvantes para el dolor.

Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y los vómitos, la constipación, los mareos, el prurito y la somnolencia. Las náuseas y los vómitos generalmente se presentan al inicio del tratamiento, son transitorios y suelen ser leves o moderados. La constipación y la somnolencia se pueden mantener largo tiempo. El número de efectos adversos (generalmente leves) es alto, si bien es muy variable de unos estudios a otros probablemente por la gran variabilidad en la forma de administración. Es fundamental individualizar la dosis de opioide especialmente al inicio del tratamiento para minimizar los efectos adversos. Se debe informar al paciente de la alta frecuencia de efectos adversos, que generalmente obligan a suspender la medicación al inicio del tratamiento (mareos, náuseas, vómitos). Se recomienda administrar antieméticos de forma preventiva al inicio del tratamiento con opioides mayores. Se recomienda tener en cuenta el uso de laxantes si el paciente presenta constipación.

En conclusión, los opioides son fármacos útiles en el tratamiento de algunos pacientes con artrosis de la rodilla y la cadera (tabla 3). Están indicados en pacientes con dolor moderado o grave en los que hay contraindicación, respuesta incompleta o mala tolerancia a los AINE. Los opioides tienen un efecto sedante

Tabla 3

Opioides en el tratamiento de la artrosis de la rodilla y de la cadera

Los opioides están indicados en pacientes con artrosis que tienen dolor moderado o grave, si cumplen alguna de las siguientes condiciones:

- Contraindicación para el tratamiento con AINE o COXIB (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial mal controlada, anticoagulación, riesgo gastrointestinal alto)
- Mala tolerancia a los AINE
- Pacientes con respuesta incompleta a los AINE y a los analgésicos no opioides

Los opioides son eficaces para el control del dolor y pueden tener un efecto sedante que facilite el sueño, y, además, capacidad para mejorar la limitación funcional y el estado de ansiedad.

Es necesario vigilar y prevenir los efectos secundarios, que con frecuencia obligan a abandonar el tratamiento.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; COXIB: inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.

que facilita el sueño, además de que tienen capacidad para mejorar la limitación funcional y el estado de ansiedad. El problema más importante son los efectos adversos, que con frecuencia obligan a abandonar el tratamiento.

Bibliografía

1. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum.* 1995;38:1535–40.
2. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum.* 1995;38:1541–6.
3. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Arthritis Rheum.* 2000;43:1905–15.
4. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe PA, et al. EULAR recommendations 2003; an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trial (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145–55.
5. Blanco FJ, Benito P, Alonso A, Ballina FJ, Batlle E, Caracuel MA, et al. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Rev Esp Reumatol.* 2005;1:38–48.
6. Tornero-Molina J, Vidal-Fuentes J, Alonso-Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arboleda-Rodríguez L, Calvo-Alen J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. *Reumatol Clin.* 2006;2:S50–4.
7. Cepeda M, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2007;34:543–55.
8. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:150–6.
9. Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002;29:2196–9.
10. Le Loët X, Pavelka K, Richarz U. Transdermal fentanyl for the treatment of pain caused by osteoarthritis of the knee or hip: An open, multicentre study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2005;6:31.
11. Langford R, McKenna F, Ratcliffe S, Vojtassák J, Richarz U. Transdermal fentanyl for improvement of pain and functioning in osteoarthritis: A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1829–37.
12. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: Placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med.* 2000;160:853–60.
13. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenberg HL, Marker HW, Roth SH, et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: Results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:278–91.