

# Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático

J. Tornero-Molina<sup>a</sup>, J. Vidal-Fuentes<sup>a</sup>, A. Alonso-Ruiz<sup>b</sup>, C. Acebes-Cachafeiro<sup>c</sup>, L. Arboleya-Rodríguez<sup>d</sup>, J. Calvo-Alen<sup>e</sup>, F.M. Francisco-Hernández<sup>f</sup>, L. Mayordomo-González<sup>g</sup>, A. Ponce-Vargas<sup>h</sup>, C. Pichot-Plá<sup>i</sup>, M. Revenga-Martínez<sup>j</sup> y A. Rodríguez de la Serna<sup>k</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario. Guadalajara. España.

<sup>b</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de Cruces. Bilbao. Vizcaya. España.

<sup>c</sup>Servicio de Reumatología. Clínica Nuestra Señora de la Concepción. Madrid. España.

<sup>d</sup>Servicio de Reumatología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

<sup>e</sup>Unidad de Reumatología. Hospital Comarcal de Sierrallana. Torrelavega. Cantabria. España.

<sup>f</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. Gran Canaria. España.

<sup>g</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

<sup>h</sup>Servicio de Reumatología. Hospital General Carlos Haya. Málaga. España.

<sup>i</sup>Clínica del Dolor de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>j</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>k</sup>Servicio de Reumatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

## Introducción

Diferentes estudios, tanto en Europa como en España<sup>1,2</sup>, ponen de manifiesto que, en las enfermedades reumáticas, alrededor de un 40% de los pacientes presentan un control insatisfactorio de su dolor. Además, el dolor crónico característico de muchos de los procesos reumáticos no tiene la función biológica de defensa que caracteriza el dolor agudo. Los mecanismos patológicos del dolor crónico son complejos y conllevan cambios neurobioquímicos y estructurales en el sistema nervioso central, en los que el estímulo nociceptivo o la propia lesión o su grado pierden protagonismo.

En estas situaciones, por lo tanto, la vivencia del dolor altera los componentes de relación personal, familiar y social, produce un deterioro funcional (no sólo laboral, sino también para las actividades de la vida diaria), tiene unos costes asistenciales y laborales muy elevados, y es causa frecuente de litigio<sup>3,4</sup>.

Los fármacos opioides son los analgésicos más potentes conocidos. Su utilización en España, sin embargo, es baja con respecto a otros países europeos, probablemente debido a un desconocimiento de su farmacología y al miedo a los potenciales riesgos de su uso<sup>5,6</sup>.

Existen recomendaciones generales para la indicación de los fármacos opioides en el tratamiento del dolor crónico no maligno, pero no disponemos de guías o

disposiciones de uso específicas para las enfermedades reumáticas que, sin embargo, son la causa más frecuente de dolor crónico no maligno<sup>7-10</sup>.

Con el fin de mejorar la práctica clínica y la asistencia a los pacientes reumáticos aquejados de dolor, la Sociedad Española de Reumatología elabora el siguiente documento de consenso para alcanzar los siguientes objetivos:

1. Definir los criterios y los métodos de utilización de los fármacos opioides en las afecciones reumáticas con dolor crónico, estableciendo los objetivos del tratamiento y los criterios de respuesta adecuada.
2. Establecer los criterios de selección de pacientes y/o de la enfermedad a tratar.
3. aconsejar sobre el método más idóneo para conseguir un uso adecuado y correcto de los opioides en las enfermedades reumáticas, y recomendar las pautas de control y seguimiento oportunas.

## Evaluación del dolor. Objetivo terapéutico y criterios de respuesta

La inadecuada aproximación clínica es una de las causas de persistencia del dolor no controlado. Es preciso dedicar la atención necesaria a la evaluación sistemática de la intensidad del dolor y cómo éste afecta a la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes reumáticos. Se considera también muy útil establecer sistemas de control que permitan evaluar adecuadamente la respuesta al tratamiento analgésico.

En este sentido, el panel recomienda en todo paciente con dolor reumático crónico:

Correspondencia: Dr. J. Tornero Molina.  
Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara.  
Av. de Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara. España.  
Correo electrónico: jtornero@sescam.org

1. Medir la intensidad del dolor, tanto para la elección inicial del tratamiento analgésico como para la evaluación de la respuesta. El método de cuantificación aconsejado se puede elegir entre uno de los 2 siguientes:

- La escala analógica visual (EAV), consistente en un segmento horizontal de 10 cm de longitud, sin escala numérica, pero con 2 acotaciones en los extremos que llevan un pequeño texto: “ausencia de dolor” y “máximo dolor” a la izquierda y a la derecha, respectivamente. El paciente deberá realizar una marca y el dolor se cuantifica midiendo desde el extremo de la izquierda hasta la marca realizada.
- La escala numérica de intensidad del dolor (ENID) compuesta igualmente por una regleta horizontal de 10 cm que va acotada cada 1 cm con valores numéricos, en orden creciente, desde 0 (extremo izquierdo) hasta 10 (extremo derecho).

Los 2 métodos han demostrado fiabilidad y validez en la valoración de la intensidad del dolor<sup>11</sup> y están adaptados a nuestra población. La ENID presenta una reproducibilidad ligeramente superior a la EAV<sup>12</sup>. Además, se detecta más los errores y el incumplimiento en la EAV que en la ENID. Desde un punto de vista práctico, es conveniente dedicar un tiempo a cada paciente antes de aplicar por vez primera estas escalas, con objeto de que el paciente entienda el método y las cumplimente correctamente. Además hay que explicar a los pacientes que deben expresar la intensidad media de su dolor porque, si no, con frecuencia tienden a expresar la mayor intensidad del dolor<sup>13</sup>.

2. Uno de los problemas fundamentales de los pacientes con dolor crónico es la merma de su capacidad funcional y, por tanto, de su calidad de vida. Sin embargo, dolor y pérdida de capacidad funcional no siempre se acompañan, como han demostrado algunos estudios<sup>14</sup>. Este hecho nos lleva a considerar el análisis independiente de la intensidad o la cualidad del dolor y de la capacidad funcional. Como cuestionario genérico para medir la capacidad funcional en los pacientes reumáticos con dolor crónico, se considera útil el Brief Pain Inventory (BPI) (Cleelan, 1996), que evalúa parámetros de interferencia del dolor con la capacidad funcional y ha sido traducido y validado por diferentes países.

En las situaciones en que así proceda se aplicarán además, si el clínico lo considera necesario, los cuestionarios específicos diseñados para analizar aspectos relacionados con la merma de la capacidad funcional en enfermedades concretas cuyo síntoma principal sea el dolor crónico. También puede resultar conveniente utilizar herramientas de evaluación del componente emocional en los pacientes con dolor persistente.

3. Para estimar el grado de mejoría clínica y de satisfacción del paciente con el tratamiento, el método de apli-

cación más recomendado es la Escala de Valoración Global de la Respuesta al Tratamiento<sup>15</sup>. Se trata de una escala horizontal con un único ítem acotado desde “mucho peor” hasta “mucho mejor”, con un punto central para “igual” y 4 intermedios para “bastante mejor”, “bastante peor”, “algo mejor” y “algo peor”. El paciente selecciona la opción que se ajusta al cambio de su situación después del tratamiento.

Se considera objetivos terapéuticos del tratamiento con opioides: el control del dolor de una manera objetiva, la preservación o mejora de la capacidad funcional y el mantenimiento de una adecuada calidad de vida relacionada con la salud. Se estima que una puntuación de la intensidad del dolor inferior a 50 mm (en la EAV) o a 5 (en la ENID) se correlaciona con un adecuado control del dolor crónico y un mantenimiento de la funcionalidad.

Finalmente, se puede considerar que existe respuesta terapéutica si se alcanza alguno de los siguientes parámetros:

- Reducción de, al menos, 2 puntos en la ENID o disminución de, al menos, un 30% en la EAV de dolor.
- Evaluación por el paciente en la Escala de Valoración Global de la Respuesta al Tratamiento como “bastante mejor” o “mucho mejor”.

## Consideraciones sobre el uso de fármacos opioides en el dolor reumático crónico. Indicaciones

Existe un consenso creciente en aceptar el tratamiento con opioides en las afecciones reumáticas en que han fracasado otras alternativas terapéuticas y cuya etiología es clara y/o se sustenta en hallazgos objetivos (artritis reumatoide, aplastamientos vertebrales, artrosis evolucionada, etc.). En estos casos, los opioides tienen un papel legítimo en el control del dolor y la calidad de vida del paciente reumático, junto con otras modalidades terapéuticas propias de la reumatología.

Antes de la utilización del tratamiento con opioides, es necesario instaurar un tratamiento correcto con antiinflamatorios y analgésicos junto con los tratamientos antirreumáticos modificadores de la enfermedad según la afección a tratar. Si su uso no ha sido lo suficientemente eficaz para producir la analgesia buscada, el tratamiento con opioides es lícito y necesario.

Como ya se ha expuesto, los fármacos opioides son los analgésicos más potentes que se conoce. Una revisión sistemática de la evidencia científica realizada por la SER<sup>16-22</sup> nos permite concluir que:

- Los opioides fuertes alcanzan un mayor porcentaje de mejoría del dolor, al menos buena comparados con placebo, en pacientes con dolor crónico, de forma significativa y con un nivel de evidencia aceptable.

- Los opioides mayores por vía oral consiguen una mejoría en el índice de dolor WOMAC frente a placebo en pacientes con artrosis, de forma significativa y con un nivel de evidencia aceptable.
- Los opiáceos mayores, en administración transdérmica, consiguen un mayor porcentaje de pacientes con mejoría del dolor, al menos buena, de respondedores y de pacientes con más de 6 h de sueño ininterrumpido frente a placebo, en pacientes con dolor crónico secundario a cáncer, enfermedades del aparato locomotor u otras situaciones que produzcan dolor crónico, de forma significativa y con un nivel de evidencia bueno.
- El tramadol es un tratamiento eficaz para el dolor reumático agudo y crónico.

Los opioides son eficaces como monoterapia, aunque lo más habitual es utilizarlos conjuntamente con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (coxib) y/o fármacos adyuvantes. Asimismo, permiten reducir la dosis y el consumo de AINE/coxib y otros analgésicos.

Además de reducir el dolor, los opioides poseen otras propiedades interesantes en el control del dolor reumático crónico, como su potencial efecto sedante y su capacidad para mejorar la capacidad funcional y el estado de ansiedad asociado al dolor crónico.

Antes de iniciar el tratamiento con fármacos opioides, el panel considera importante que el paciente tenga un diagnóstico definido que justifique su dolor. Es importante, en este sentido, que se hayan agotado antes otras posibilidades de tratamiento específico con acción no sintomática. No se aconseja instaurar un tratamiento con opioides en casos de dolor de origen incierto o no convincente.

Otras consideraciones a tener en cuenta a la hora de administrar un opioide a un paciente con dolor reumático crónico incluyen:

- La intensidad del dolor debe ser superior a 50 mm en la EAV o a 5 en la ENID.
- Debe agotarse la posibilidad de empleo exclusivo de analgésicos no opioides, bien por ineficacia, bien por intolerancia.
- Se puede considerar directamente la indicación de un fármaco opioide en el tratamiento del dolor reumático crónico si existen contraindicaciones a otros tratamientos analgésicos adecuados.
- Se debe constatar de forma fehaciente la ausencia de trastornos de la personalidad y de abuso de alcohol o drogas antes de recomendar el uso de analgésicos opioides.
- El paciente debe tener capacidad de comprometerse a cumplir las recomendaciones de control e indicaciones médicas; antes del inicio del tratamiento, el paciente reumático debe recibir la información adecuada.

La elección concreta del fármaco opioide debe estar condicionada por la intensidad y el tipo del dolor, la

sensibilidad individual del paciente, la posible aparición de efectos adversos y la experiencia del médico. Se considera que los opioides menores (codeína y tramadol) estarían indicados para el dolor reumático moderado, con intensidad  $\geq 5$  en la ENID o  $\geq 50$  mm en la EAV, y en el dolor leve ( $< 4$ ,  $< 40$  mm, respectivamente) en caso de intolerancia o contraindicación a otros analgésicos. Se aconseja el uso de opioides mayores (morfina, fentanilo, buprenorfina) cuando hayan fracasado en el control del dolor los opioides menores o en los casos de dolor intenso (ENID  $\geq 7$ , EAV  $\geq 70$  mm). Los opioides están contraindicados en casos de hipersensibilidad o intolerancia conocida. Se debe tener especial precaución cuando se administren a pacientes con epilepsia, insuficiencia hepática, renal o cardiopulmonar grave, psicosis e historia de abuso de alcohol y drogas. Asimismo, se aconseja extremar la precaución cuando los opiodes se administren simultáneamente con fármacos I-MAO, neurolépticos y sustancias que disminuyan el umbral convulsivo. Finalmente, no es aconsejable el uso de opioides durante el embarazo y la lactancia, aunque se puede usarlos en períodos cortos con pauta descendente de retirada, para evitar el síndrome de abstinencia del neonato/lactante.

### Inicio y seguimiento del tratamiento con un fármaco opioide en el dolor reumático crónico

Al comienzo del tratamiento se debe individualizar la dosis del opioide, teniendo en cuenta la intensidad del dolor y las características del paciente (edad y enfermedades concomitantes). En ancianos, la eficacia y la seguridad de los opioides parecen ser similares que en los adultos jóvenes, aunque el aclaramiento de morfina es menor y los potenciales efectos de somnolencia y sedación pueden ser más intensos. Por ello se debe utilizar dosis menores y con escalada lenta, manteniendo la menor dosis eficaz. Lo mismo es aplicable para pacientes con insuficiencia renal. Se debe evitar los opioides en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño. En pacientes con EPOC se puede utilizarlos con precaución en la dosis mínima eficaz, si son necesarios.

Para alcanzar la dosis analgésica adecuada para cada paciente, se puede titular la dosis inicial con un opioide de acción rápida. Se puede comenzar por una dosis baja (incluso infraterapéutica) e ir incrementándola a razón de un 25-50% de la dosis previa, cada 3-5 días, hasta conseguir la respuesta adecuada, para minimizar los efectos secundarios. Una vez alcanzada la dosis eficaz y bien tolerada, se puede realizar la transferencia de la dosis total requerida en 24 h a un opioide de acción retardada. En ocasiones este tratamiento establecido de mantenimiento puede ser complementado con la posibilidad de tomar "dosis extra de rescate" en caso de episodios de reagudización del dolor (dolor irruptivo).

Se considera que durante el primer mes, tras el inicio de la terapia, se debería alcanzar los objetivos de eficacia, tolerabilidad y seguridad. Una vez conseguidos estos fines, se aconseja evaluar regularmente para confirmar que se ha conseguido los objetivos terapéuticos y se mantienen los criterios de respuesta. Estas revisiones periódicas deben servir también para vigilar la posible aparición de efectos secundarios y descartar conductas anómalas en el consumo.

Para mejorar la tolerabilidad del fármaco opioide, se recomienda usar, ya desde el inicio del tratamiento, medicación y medidas complementarias que reduzcan la aparición de efectos adversos. Así, se debe procurar una buena hidratación, recomendar una dieta rica en fibras y el uso de antieméticos y laxantes. Posteriormente, la aparición de una cierta tolerancia a estos efectos secundarios (salvo al estreñimiento) permitirá que el paciente tolere mejor el tratamiento incluso en dosis más altas.

Durante el inicio del tratamiento el paciente debe evitar conducir. Posteriormente, si presenta sedación, se debe recomendarle precaución en todas las actividades que entrañen un riesgo, como la conducción. También es necesario informarles de que los opioides aumentan el efecto del alcohol, por lo que deben evitar conducir si toman conjuntamente opioides y alcohol.

El perfil de acontecimientos adversos para los opioides mayores y menores es similar en los ensayos clínicos. Los más frecuentes son náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia y prurito. Los pacientes tratados con tramadol también pueden presentar cefalea. Los efectos secundarios aparecen entre los 3 y 13 días y duran entre 2 y 18 días. La incidencia de vómitos se estabiliza después de 7 días de tratamiento, mientras que los mareos, las náuseas y la somnolencia requieren 30 días. El estreñimiento se mantiene. Los acontecimientos adversos no aumentan con el tratamiento prolongado<sup>20,23-26</sup>.

La incidencia de estreñimiento, náuseas y mareos es similar en cualquier edad, pero los ancianos (mayores de 65 años) presentaron menos somnolencia y más vómitos que los pacientes más jóvenes<sup>17,24,27,28</sup>. Sin embargo, es preciso comentar que en esos estudios no se realizó profilaxis sistemática de las náuseas y los vómitos, aunque se podía administrar antieméticos y garantizar una hidratación adecuada en los pacientes que por sus características tendrían complicaciones si aparecieran náuseas o vómitos.

En los ensayos clínicos, los efectos secundarios graves aparecieron en el 2,7-7%<sup>29</sup>. La frecuencia de hipoventilación fue del 0,6%.

La dependencia física es un fenómeno fisiológico definido por el desarrollo de un síndrome de abstinencia al suspenderse bruscamente el fármaco, reducirlo de forma sustancial, realizar inadecuadamente la transferencia de dosis entre distintos opioides o por la administración simultánea de un fármaco antagonista. Se debe presumir

que los pacientes son físicamente dependientes después de unos pocos días de administración pautada del fármaco opioide. En estudios observacionales a largo plazo se detectó en un 3%, aunque se puede llegar a detectar síntomas aislados del síndrome de abstinencia en hasta el 40% de los casos<sup>24,29</sup>.

La pérdida de eficacia de un tratamiento establecido que venía siendo efectivo puede deberse a la aparición de tolerancia (fenómeno que es menos frecuente con el uso crónico de opioides en pacientes con dolor que en adictos que los usan con otros fines) o la propia progresión de la enfermedad<sup>30</sup>. En estos casos se debe recurrir al aumento de la dosis. No obstante, en ocasiones se puede producir una pérdida de eficacia por sensibilización de los receptores nociceptivos inducida por la utilización crónica de opiáceos<sup>31</sup>. Esta pseudotolerancia no responde al aumento de la dosis del fármaco. En caso de ausencia de respuesta clínica al incremento en la dosis del opiáceo que se estaba utilizando, se puede recurrir a un cambio en la vía de administración o a la utilización de otro opioide (rotación de opioides)<sup>33</sup>. En esta última situación es conveniente comenzar el nuevo opioide en una dosis equivalente aproximadamente a la mitad de la del primer opioide, pues la tolerancia al segundo será menor debido a que, como resultado de la existencia de variantes de los receptores, los opioides presentan una tolerancia cruzada incompleta<sup>31</sup>.

El desarrollo de adicción en pacientes con dolor crónico no oncológico tratados con opiáceos es infrecuente. La adicción se define como el uso compulsivo y continuado de una sustancia a pesar del daño y el empeoramiento de la calidad de vida que pueda causar<sup>32</sup>. Para minimizar el riesgo de su aparición, se aconseja realizar siempre una cuidadosa selección de la indicación del fármaco opioide y un correcto seguimiento de la terapia en cada paciente, vigilando la posible aparición de situaciones y conductas anómalas tales como: frecuente peticiones de medicación, indocilidad en las dosis prescritas, visitas frecuentes a otros médicos o servicios de urgencias requiriendo opioides o faltas en las visitas de seguimiento<sup>30,31</sup>. En ocasiones, pacientes con un insuficiente control del dolor pueden tener conductas de aumento incontrolado de las dosis o de los requerimientos de fármacos opoides que pueden ser interpretadas erróneamente como casos de adicción. Estos comportamientos de pseudoadicción cesarán al establecer el adecuado esquema de dosificación y posología.

El tratamiento con fármacos opioides en el dolor crónico reumático nunca debe anular ni diferir en exceso la instauración de otras estrategias terapéuticas oportunas, indicadas para la dolencia concreta de cada paciente.

En casos de ineficacia manifiesta, presencia de efectos secundarios inaceptables o en los que, una vez logrado el objetivo terapéutico, el clínico considere posible interrumpir la terapia con opioides, se procederá a la



suspensión del tratamiento. Con el fin de evitar en lo posible la aparición de síntomas clínicos de abstinencia, debido a la dependencia física que producen estos fármacos, es aconsejable que la reducción de la dosis sea progresiva. El descenso gradual de los opioides, además de prevenir este cuadro, también puede ayudar a que los pacientes que tengan un cierto grado de dependencia psicológica acepten mejor la retirada del fármaco.

El tiempo hasta la interrupción puede variar entre los 10 días y unos pocos meses. Para ello, se debe tener en cuenta: el período que el paciente lleve tomando estos compuestos de forma crónica (la toma esporádica no requiere reducciones progresivas), el tipo de opioide, las dosis utilizadas y la propia experiencia del clínico<sup>31,32</sup>. Reducciones de dosis a una tasa del 25% cada semana pueden ser útiles en estas situaciones. Si aparecieran síntomas de abstinencia al suspender la administración, se recomienda volver a reinstaurar el 50% de la dosis total previa diaria.

## Bibliografía

1. Badley EM. The provision of rheumatological services. En: Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London: Mosby UK; 1995.
2. Carmona L, Ballina J, Gabriel R. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040-5.
3. Bellamy N, Bradley LA. Workshop on chronic pain, pain control, and patient outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:357-62.
4. Nurmikko TJ, Nash TP, Wiles JR. Control of chronic pain. *BMJ*. 1998; 317:1438-41.
5. Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: "Are we killing off morphine?". *Palliative Medicine*. 2005;19:179-84.
6. Woolf AD, Zeidler H, Haglund U, Carr AJ, Chaussade S, Cucinotta D, et al. Musculoskeletal pain in Europe: its impact and a comparison of population and medical perceptions of treatment in eight European countries. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:342-7.
7. Kalso E, Allan L, Dellempijn P, Faura CC, Ilias WK, Jensen f, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2003;7:381-6.
8. American Academy of Pain Medicine. Long-term controlled substances therapy for chronic pain. Sample agreement, 2001. Disponible en: <http://www.painmed.org/productpub/statements/sample.html>
9. Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. *The England Pain Society*; 2004.
10. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain—a consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manag*. 2003;8 Suppl A:A3-28.
11. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. En: Turk DC, Melzack R, editors. *New York: Guilford Press*; 2001. p. 15-34.
12. Ferraz MB, Quresma MR, Aquino LRL, Atra E, Tugwell A, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1990;17:1022-4.
13. Turk DC, Okifuji A. Assessment of patients reporting of pain: an integrated perspective. *Lancet*. 1999;353:1784-8.
14. Turk DC. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for patients with chronic pain. *Clin J Pain*. 2002;18:355-65.
15. Guy W. *ECDEU assessment manual for psychopharmacology* (DHEW Publications No. ADM 76-338). Washington: US Government Printing Office; 1976.
16. Shen H, Aeschlimann A, Reisch N, Gay RE, Simmen BR, Michel BA, et al. Kappa and delta opioid receptors are expressed but down-regulated in fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1402-10.
17. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2004;26:1774-82.
18. Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC, Offenbergl 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.
19. Griessinger N, Sittl R, Jost R, Schaefer M, Likar R. The role of opioid analgesics in rheumatoid disease in the elderly population. *Drugs Aging*. 2003;20:571-83.
20. Allan L, Hays H, Jensen NH, De Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ*. 2001;322:1154-8.
21. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2003;25:150-68.
22. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31:2454-63.
23. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain*. 1999;15:179-83.
24. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic non-cancer pain. *J Pain*. 2001;2:197-204.
25. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E. Long-term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain*. 2003;4:298-306.
26. Sorge J, Stadler T. Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clin Drug Invest*. 1997; 14:157-64.
27. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:374-80.
28. Sorge J, Stadler T. Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clin Drug Invest*. 1997;14: 157-64.
29. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX. 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.
30. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage*. 1996;11:203-17.
31. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Eng J Med*. 2003;349:1943-53.
32. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet*. 1999;353:2229-32.
33. The use of opioids for the treatment of chronic pain: a consensus statement from American Academy of Pain Medicine and American Pain Society. Disponible en: <http://www.ampainsoc.org/advocacy/opioids.htm>