

ARTICULO DE REVISION

FARMACOLOGIA DEL DOLOR CRONICO

Univ. José Antonio Viruez Soto
Estudiante de 5to Curso de Medicina - UMSA
Auxiliar de Docencia Titular de la Cátedra de Farmacología - UMSA
Miembro Titular del SCEM - UMSA

Asesor: Dr. Nelson Rodríguez Castro
Jefe de la Cátedra de Farmacología - UMSA
Médico-Anestesiólogo del Hospital de la Mujer

RESUMEN

El dolor es la causa más común que conduce al paciente a la consulta médica y más aún si es de tipo crónico por la necesidad de tratamiento a largo plazo que éste requiere, situación por la cual todo el personal de salud debe poseer conocimientos claros y útiles sobre éste tema. El presente documento se basa en la recolección de datos a partir de fuentes reconocidas sobre el asunto, seleccionando la información para ser directamente utilizada por el mencionado personal. En nuestro medio, se cuenta con una cantidad adecuada de fármacos para el tratamiento del dolor crónico, incluyendo fármacos antidepresivos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos y opioides; los cuales, utilizando criterios de selección científicamente aceptados, pueden controlar ésta entidad nosológica. Cabe recordar que el alivio del dolor es sobretodo el principal deber médico ya que de otra manera, dicha profesión no tendría razón para existir.

Palabras Clave. - Dolor, Farmacología, Tratamiento

ABSTRACT

Pain is the most common reason that leads the patient to the medical consult and a lot more if it is a chronic pain by the necessity of the long term treatment that it requires; situation that forces all the personal of health to have clear and useful knowledge about the topic. The present document is based on the data collection from recognized sources on the subject, selecting the information to be used directly for the mentioned personal. In our means, there is a suitable amount of drugs for the treatment of the chronic pain, including antidepressant, anticonvulsant, antiarrhythmic and opioid drugs that, using criteria of a scientifically accepted selection, can control this pathology. It's possible to remember that the lightening of pain is the most important obligation of a doctor, otherwise, his profession would not be right to exist.

Key Words. - Pain, Pharmacology, Treatment

INTRODUCCION

El dolor es indiscutiblemente el síntoma más común que induce al paciente a la consulta, el mismo que puede ser de tipo agudo, descrito como útil, protector, unifactorial, que se acompaña de ansiedad

y se constituye en señal de alarma; o de tipo crónico, descrito a la vez, como inútil,

destrutivo, multifactorial, que desencadena depresión y generalmente tiene un componente somatopsicosocial; diferencias relevantes no tan sólo en cuanto a tiempo se refieren, sino que además de poseer mecanismos totalmente diferentes, poseen gran significación clínica, terapéutica y pronóstica; que conduce al personal médico-asistencial a poseer conocimientos sobre

ambos cuadros clínicos para decidir una conducta adecuada, a partir del gran arsenal terapéutico y particularmente farmacológico existente en nuestros días, para tratar al paciente que padece de dolor. Tomando en cuenta que en literatura existe abundante material acerca del dolor de tipo agudo, éste artículo se refiere particularmente al dolor de tipo crónico y a su tratamiento farmacológico.

ETIOLOGIA Y FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR CRONICO

El dolor se define como la sensación protectora básicamente desagradable referida al cuerpo, que representa el sufrimiento producido por la percepción psíquica de una lesión real, amenaza de lesión o fantasía de lesión, constituyendo una respuesta que el sistema nervioso genera al producirse lesión tisular^(1,2). Por un lado, se acepta que el dolor puede deberse a la pérdida preferencial de fibras inhibitorias de grueso calibre que según el modelo del "Gate Control" facilitarían la transición de la percepción dolorosa al facilitarse la actividad de las fibras C, que son inhibitorias de la neurona inhibitoria; por el otro lado se acepta que la Alodinia no se produce por sensibilización de fibras nociceptivas, sino por un mecanismo central de organización somatotópica de neuronas de segundo orden, las cuales al no recibir influencia nociceptiva de fibras C recibirían señales de fibras A-Beta de bajo umbral. Ya que la teoría de la Compuerta de Entrada o "Gate Control" se compone de 4 sistemas, el Sistema de Control de Entrada, Sistema Sensitivo Discriminador, Motivacional Afectivo y Central de Control; se atribuye ésta sensación desagradable a una alteración del primero. La modulación del dolor es bidireccional, los circuitos de modulación del dolor no solo producen analgesia, sino que también son capaces de acentuar el dolor. Algunos ejemplos de dolor crónico son el síndrome doloroso del miembro fantasma, avulsión del plexo braquial, causalgia, siringomielia, neuralgia postherpética, dolor talámico y esclerosis múltiple; entre otros^(3,4).

BASES DE LA TERAPIA ANTIALGICA

Gran parte de la terapia antiálgica se basa en la liberación de péptidos opioides que actúan sobre receptores a los que se atribuye una función determinada, tal como el receptor opioide Mu, que estimulado por Betaendorfinas, Morfina y Derivados; produce

analgesia, bradicardia, depresión respiratoria, euforia, hipotermia, miosis y vértigo; el receptor opioide delta que estimulado por sus agonistas Betaendorfinas y Leu-Enk comparte las 3 primeras funciones del anterior; el receptor opioide Kappa con sus agonistas Nalorfina – Dinorfina y Etilcetociclazocina, produce analgesia espinal y miosis; por último el receptor opioide Epsilon que estimulado por las Betaendorfinas tiene una función común al receptor Mu y por ende, al receptor Delta. Cabe añadir que los receptores Delta y Kappa, están vinculados a la dependencia física y la tolerancia a éstos fármacos, respectivamente; y que el receptor Sigma ya no se considera un receptor opioide, sino del tipo de la Fenciclidina⁽³⁻⁶⁾.

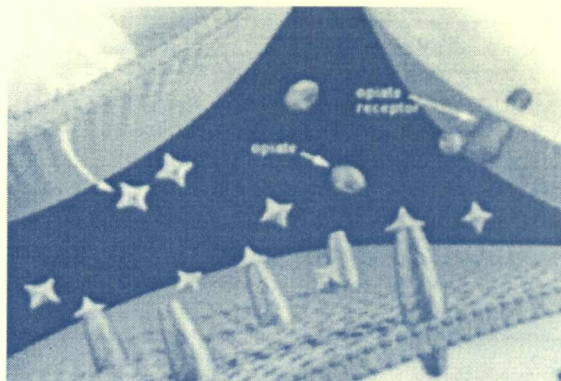


Gráfico No.1 Interacción Molécula Opioide – Receptor Opioide.

Fuente de Dominio Público:

TERAPIA ANTIALGICA DEL DOLOR CRONICO

Cuanto más precoz sea la iniciación del tratamiento antiálgico, más efectivo resultará éste, pudiendo ser invasivo con técnicas como

el bloqueo, la analgesia circumscripción, la acupuntura-electroacupuntura y otras; o no invasivo-conservador como la terapia farmacológica, TENS (estimulación eléctrica transcutánea), psicoterapia, hipnosis, etc; con los cuales es posible aliviar el dolor actuando en diferentes niveles anatómicos, a nivel periférico por acupuntura o a nivel central con la administración de fármacos opiáceos^(3,7-10); puede ser preciso enviar al paciente a una clínica del dolor, pero en algunos casos, el simple tratamiento farmacológico puede aliviarles mucho. Se debe tomar en cuenta que cada persona responde diferente al tratamiento debido a

que el umbral del dolor varía mucho, incluso entre poblaciones relacionadas ^(4,11).

TERAPIA FARMACOLOGICA DEL DOLOR CRONICO

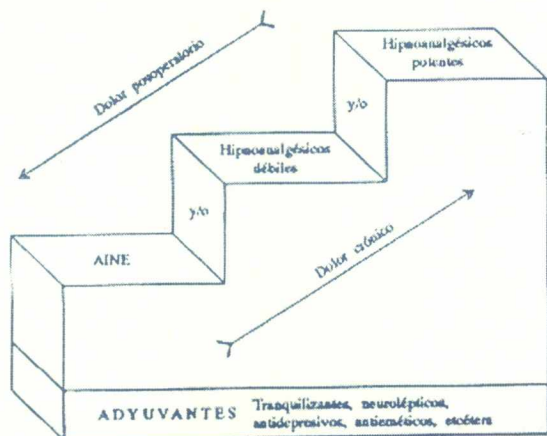


Gráfico No.2 Principio General a seguir en la elección de los Analgésicos

Fuente: Tratado sobre Dolor. Memo Byk – Revista de Medicina y Farmacología Clínica. No. 1. Santiago de Chile: Lord Cochrane. p. 27

Fármacos Antidepresivos.- Alivian el dolor crónico de los pacientes que no sufren depresión, en situaciones en las que el dolor forma parte de la somatización de ésta y cuando se encuentran ambas situaciones, como es el caso del trastorno depresivo asociado a artritis reumatoide o fibromialgia. Los fármacos tricíclicos que alivian el dolor tienen efectos secundarios importantes como agranulocitosis, arritmias, disfunción sexual, hipotensión postural, sedación, visión borrosa y otros; siendo responsables de muchos de éstos, la Amitriptilina y la Imipramina. Desgraciadamente no está demostrado que ciertos Inhibidores selectivos de la recaptación de Serotonina como la Fluoxetina, cuyos efectos secundarios son menos frecuentes y menos graves, posean acción analgésica ^(3, 4,12-15).

Fármacos Anticonvulsivantes.- Se utilizan principalmente en los pacientes con dolores neuropáticos, añadiendo que la Fenitoína y la Carbamazepina fueron los primeros agentes que demostraron alivio del dolor en la neuralgia del trigémino; y que de hecho, parecen ser especialmente útiles en los dolores que tienen carácter lancinante. Los efectos adversos no poseen una gran relevancia terapéutica ya que no suelen ser utilizados en tratamientos a largo plazo. Un anticonvulsivante de nueva generación, la

Gabapentina, también se reporta eficaz en muchas clases de dolores neuropáticos ^(4,16).

Fármacos Antiarrítmicos.- Bloquean los impulsos de los nociceptores aferentes primarios que aparecen espontáneamente cuando éstos se encuentran lesionados. La Mexiletina y la Lidocaína, en dosis bajas, también son eficaces en los dolores neuropáticos. La inyección intravenosa de Propofol (Isopropilfenol-anestésico general) y Lidocaína disminuye la intensidad del dolor moderado o severo, y no así asociada a Fentanilo. Sus efectos adversos tampoco tienen gran relevancia clínica, por poseer un adecuado margen de seguridad ^(3, 4,17).

Fármacos Opiáceos.- El efecto analgésico que producen éstos fármacos es posible por la mediación de las aminas biógenas Serotonina y Noradrenalina que activan un sistema de modulación nociceptiva endógena entre el tronco cerebral y el asta dorsal, donde inhiben la transmisión del estímulo doloroso por la vía ascendente paleoespinal. El efecto analgésico depende de la afinidad por los receptores endorfinicos ^(4,18,19). El componente afectivo del efecto analgésico de la morfina con certeza debe implicar otros lugares del cerebro, como el sistema límbico. Es importante señalar que algunos opiáceos tienen propiedades mixtas, agonistas-antagonistas, como el Butorfanol y la Pentazocina, además del Tramadol, que posee acción mixta opiáceo/adrenérgica. En algunos síndromes de desaferentación, el dolor puede resistir la acción de los opioides, como ocurre en el dolor post-herpético, desgarras nerviosos, dolor del miembro fantasma y causalgia, por mecanismos dependientes al óxido nítrico. Los narcóticos analgésicos también se pueden utilizar en la medicación preanestésica debido a sus propiedades analgésicas, tranquilizantes y ansiolíticas. Se reconocen algunas relaciones entre concentraciones elevadas de encefalinas y receptores opioides en el hipotálamo, con la secreción de Prolactina, hGH, TSH, Gonadotropinas y ADH. Se ha demostrado que las anfetaminas potencian las acciones de los opioides, y de esta manera pueden ser adyuvantes muy útiles en pacientes con dolor crónico. Es importante mencionar que la necesidad de incrementar la posología no indica necesariamente tolerancia ya que puede reflejar progresión de la enfermedad de base ^(4,20-25).

Se amplió la utilidad de éstos fármacos desde que existen nuevas vías para administrarlos, siendo la más importante, la administración por vía medular a través de un catéter colocado a nivel intratecal o epidural, que gracias al contacto directo del opiáceo con la médula espinal proporciona analgesia regional con una dosis total bastante baja, además con ésta técnica se pueden reducir al mínimo los efectos secundarios como la depresión respiratoria, náuseas y sedación; además, la administración epidural de morfina parece menos capaz de inducir picores o depresión respiratoria peligrosa que la administración intratecal. Al administrar simultáneamente Morfina supraespinal y espinal, se obtiene un efecto sinérgico que permite reducir las cantidades necesarias para obtener igual efecto analgésico que si la morfina se administra en una sola localización^(4,16,24). Los fármacos opiáceos también pueden administrarse por vía intranasal (Butorfanol-ausente en el medio), rectal y trascutánea (fentanilo), evitándose así las molestias e incomodidades inherentes a la necesidad de poner inyecciones frecuentes a los pacientes que no puede tomar el medicamento por vía oral. La Clonidina (agonista adrenérgico alfa2-selectivo) administrada por vía epidural está aprobada en el tratamiento del dolor del cáncer neuropático y es efectiva en aproximadamente 50% de los casos refractarios a los opioides epidurales. Actualmente se busca la síntesis de opioides que no atraviesen la barrera hematoencefálica, puesto que de éste modo, los efectos analgésicos serían periféricos y se minimizarían los efectos adversos^(4, 16, 25,26).

Los efectos secundarios inmediatos suelen ser náuseas, vómitos y somnolencia, pero la consecuencia más seria es la depresión respiratoria, siendo útil monitorizar la función respiratoria del paciente, además de contar con Naloxona (antagonista de los opioides) a mano para actuar en cualquier contrariedad, más aún en pacientes con alteraciones respiratorias; sin olvidar que éstos fármacos pueden tener efectos sobre el P-R, por lo cual, no está por demás realizar electrocardiografías de control^(3,4). Todos los opiáceos deprimen el centro respiratorio en forma semejante a la morfina, excepto la Meperidina que afecta la frecuencia respiratoria en menor intensidad. El estreñimiento es un efecto secundario

prácticamente constante con el uso de los opiáceos y debe tratarse de forma expectante. Los opiáceos se deben utilizar con cautela en pacientes con traumatismos en la cabeza, edema cerebral, delirium tremens, disritmias cardíacas y trastornos de la función renal. Debe darse una gran atención a los pacientes geriátricos, ya que ellos son más susceptibles de los efectos depresivos respiratorios de éstos medicamentos además de la retención urinaria inducida por los opiáceos; por lo cual dosis más bajas o intervalos más largos son requeridos, siendo usualmente efectivos terapéuticamente por el metabolismo y eliminación disminuidos en ésta edad. La acumulación de Norpetidina (metabolito de la Petidina), produce hiperexcitabilidad y convulsiones refractarias a la Naloxona; más aún en insuficiencia renal^(4, 23,27-30).

Varias investigaciones han demostrado que la administración de opioides a intervalos fijos (una dosis regular a una hora regular) es más eficaz para lograr el alivio del dolor que la dosificación a libre demanda⁽²⁴⁾. Antes de embarcarse en un tratamiento prolongado con opiáceos hay que ensayar otras posibilidades y es necesario explicar al paciente las limitaciones y los riesgos de éstas drogas. Cuando los pacientes ambulatorios son tratados con opiáceos por vía oral a largo plazo, conviene que se utilicen compuestos de acción prolongada, como la Metadona, el Levorfanol o la Morfina de Liberación Lenta ya que gracias al perfil farmacológico de estos fármacos se obtiene un alivio prolongado del dolor. Al momento de administrar opioides, si no aparecen efectos sedantes en el momento de máxima acción, el médico no debe dudar en repetir la dosis inicial para aliviar satisfactoriamente el dolor. Un método moderno es el uso de la analgesia regulada por el paciente (ARP) que utiliza un dispositivo que libera continuamente una dosis basal de un opiáceo, y prevé que la sobredosificación sea imposible, utilizándose temporalmente en la asistencia domiciliar de los pacientes con dolores refractarios, como los del cáncer metastático. El dolor relacionado con el cáncer y otras enfermedades terminales, debe tratarse de manera adecuada, y hacer a un lado las consideraciones acerca de la tolerancia y la dependencia física con la finalidad de que el paciente se sienta tan cómodo como sea posible, el médico no debe esperar a que el dolor se vuelva agónico, ningún paciente

debe desear la muerte a causa de la resistencia del médico de prescribir suficientemente efectivas de opioides. Muchos médicos y enfermeras muestran ciertos reparos hacia el uso de los opiáceos, ante el temor exagerado a que los pacientes se vuelvan adictos a los narcóticos, en realidad, haciendo un uso médico correcto de ellos, es muy remota la posibilidad de que esto ocurra^(4,22,31).

Combinaciones de Opiáceos a Inhibidores de la Ciclooxygenasa.- Se obtienen efectos aditivos y se pueden usar para atenuar la intensidad de los efectos secundarios dependientes de la dosis. La mezcla de Paracetamol y de un Opiáceo en proporciones constantes entraña un riesgo especial ya que si se administran dosis más altas por la mayor intensidad del dolor o por el menor efecto de los opiáceos debido al aumento de su tolerancia, pueden alcanzarse concentraciones de Paracetamol que sean hepatotóxicas. Además como se conoce, hay numerosos trabajos clínicos que avalan la superioridad o equivalencia con otros AINES nuevos y antiguos, como el Diclofenaco; pudiendo utilizarse también éste en asociaciones con opiáceos^(4,32).

El médico de atención primaria debe contar con fármacos para realizar el tratamiento definitivo o provisional del dolor, hasta derivar

al paciente a consultas especializadas⁽³³⁾, por lo cual, en la **tabla 1**, se menciona los fármacos y sus formas medicamentosas más accesibles en nuestro medio para tratar el dolor de tipo crónico:

Tabla N° 1: Fármacos y sus formas medicamentosas más accesibles en nuestro medio para tratar el dolor de tipo crónico

DISCUSION

En la práctica médica, no existe un síntoma más común que el dolor, el cual provoca sufrimiento al paciente y lo lleva a la consulta, augurando su pronto alivio. Todo el personal médico-asistencial, sobre todas las cosas, tiene la obligación de reducir al mínimo el sufrimiento del paciente, estando obligado a poseer conocimientos adecuados del tema, sobre su Fisiopatología y principalmente sobre su Farmacología. Actualmente, en nuestro medio existe una marcada incidencia y prevalencia de patologías tales como las afecciones oncológicas y traumatológicas, afecciones que conducen comúnmente a la ablación de una extremidad u otros tipos de secuela; para derivar posteriormente en la aparición del dolor de tipo crónico. En muchas ocasiones, éstas patologías se presentan en situaciones en las cuales solamente existe Nivel Primario de Atención en Salud y aunque en otras, se presentan en Niveles Superiores

Tabla N° 1

Fármaco	Dosis y Vía de Administración
Antidepresivos	
Amitriptilina	150mg/día (hasta 300mg/día) Vía Oral
Imipramina	200mg/día (hasta 400mg/día) Vía Oral
Anticonvulsivantes	
Fenitoína	300mg/día Vía Oral
Carbamazepina	200-300mg/6 horas Vía Oral
Clonazepam	1mg/6horas VO
Narcóticos	
Morfina	10mg/4 horas Vía Parenteral y 60mg/4 horas Vía Oral
rfina de Liberación Lenta	30-200mg/6-8 horas Vía Oral
Metadona	20mg/6-8 horas Vía Oral
Fentanilo	2,5 – 10mg/72 horas Vía Parche Transdérmico*
Tramadol	50-100mg/4-6 horas Vía Oral
Codeína	30-60mg/4 horas Vía Oral

* Dosis por vía transcutánea, ya sería demasiado tóxica por vía parenteral.
Modificado de Harrison, Principios de Medicina Interna. p. 73.

de Complejidad, requerirán, todas ellas, uniformemente la misma conducta terapéutica, la cual incluirá sin lugar a dudas, el tratamiento farmacológico.

CONCLUSIONES

El mejor tratamiento del dolor crónico es, en todo caso, impedir su aparición más que esperar a tratarlo; pero en su presentación se deben implementar medidas agresivas intentando realizar el tratamiento etiológico de la entidad causal, obviamente si la tiene; además de implementar medidas lo menos invasivas posibles, destacando entre ellas el tratamiento farmacológico generalmente a dosis-respuesta; el cual debe ser eficaz y correctamente fundamentado, contando para

ello con información clara y útil sobre los fármacos Antidepresivos, Anticonvulsivantes y Opiáceos, la cual debe ser utilizada adecuadamente y asociada a otras conductas, como la Psicoterapia, TENS, etc.; dependiendo del caso. El alivio del dolor es nuestro deber, y toma aún mayor importancia cuando se reconoce que la mayoría de pacientes, al no sentir dolor, no se consideran enfermos. Finalmente se debe reconocer algo, que el personal de salud pasa por alto muchas veces: La Medicina debe dedicarse primordialmente al alivio del dolor y del sufrimiento del prójimo, ya que sobre todas las cosas, el médico, debe al paciente la razón de su profesión.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Ergueta Collao J. Dolor. En: Ergueta Collao J. Fisiopatología Clínica. 1ra edición. La Paz: Gramma; 1989. p. 9-30.
2. Guyton AC, Hall JE. Sensaciones Somáticas: II. Sensaciones de Dolor, de cefalea térmica. En: Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 10ma edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 669-682.
3. Hinojosa WE. Dolor. En: Hinojosa WE. Fisiopatología Clínica. 1ra edición. Buenos Aires: Grupo Guía; 2004. p. 3-13.
4. Fields HL, Martin JB. Dolor: Fisiopatología y Tratamiento. En: Harrison. Principios de Medicina Interna. 15va edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2001. p. 69-75.
5. Bennett JC, Goldman L. Dolor. En: Cecil. Tratado de Medicina Interna. 20va edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 1997. p. 117-125.
6. Rodes J, Guardia J. Dolor. En: Rodes J, Guardia J. Medicina Interna. Primera Edición. Barcelona: Masson. 1997. p. 91-101.
7. Ceraso OL. Terapéutica del Dolor. Bagó Informa. 1981 Enero-Junio; 31:40-52.
8. Reyes B, Corona T, Estañol B. Fisiopatología del Dolor. Rev Med IMSS. 1990 Mayo-Agosto; 28:121-123.
9. Rangel GW, Cáceres LE. Procedimientos de Analgesia Regional en el Manejo del Dolor Crónico. Medunab. 2001 Septiembre; 11:135-140.
10. International Association for the Study of Pain [Homepage en la Internet] [Actualizado el 9 de Agosto, 2006]. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/>.
11. Bilbeny N. El Alivio del Dolor, Un desafío Multidisciplinario. Revista Perfil Medico. 1995 Noviembre; 2:12-26.
12. Lozano JG, Hernández BM. Artritis Reumatoidea y Trastorno Depresivo Mayor. Medunab. 2003 Diciembre; 18(6):164-167.
13. Barrera MI, Cortés JF, Guerrero H, Aguirre A. La Fibromialgia: ¿Un Síndrome Somático Funcional o una Nueva Conceptualización de la Histeria? Análisis Cualitativo. Salud Mental. 2005 Diciembre; 28(6):41-49.

14. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS. Fármacos Utilizados en los Trastornos del Humor. Barcelona: Pharma; 2004. p. 414-416.
15. Flores J. Fármacos Analgésicos Opioides. En: Flores J. Farmacología Humana. 3ra edición. Barcelona: Masson; 1997. p. 435-452.
16. Kaiser Permanente. Medicamentos para el Dolor Crónico. 2000. Disponible en: <http://www.permanente.net/homepage/kaiser/pdf/7346.pdf>
17. Croston J, Espinoza V, de Henríquez L, de Jimenes L. Modificación del Dolor Producido con la Inyección Intravenosa Periférica de Propofol al Combinarlo con Lidocaína o Fentanyl. Revista Médica de Panamá. 1992 Septiembre; 17:199-202.
18. Martín MI, Goicoechea C. Fármacos Analgésicos Opioides. En: Velásquez. Farmacología Básica y Clínica. 17va edición. Barcelona: Editorial Médica Panamericana; 2004. p. 217-232.
19. Velasco M, Velasco F, Lujan M. Sensation and Perception of Pain: Interdisciplinary Neurophysiological, Surgical and Pharmacological Approach. Arch de Invest Med México. 1987 Abril-Junio; 18:91-99.
20. Rang HP, Dale MM. Farmacología. 2da edición. Madrid: Churchill Livingstone; 1995. p. 765-793.
21. Brito F. Posibles Mecanismos de Eficacia o Falta de Eficacia de los Compuestos Opioides sobre el Dolor Crónico por Deaferentación. Rev Med Hosp Gen Mex. 2000 Abril-Junio; 63:112-123.
22. Bevan JA. Fundamentos de Farmacología. 2da edición, México. Harla; 1978. p. 235-240.
23. Farreras V, Rozman C. Medicina Interna. 15va edición. Madrid: Elsevier; 2004. p. 1331-1332.
24. Katzung BG. Farmacología Básica y Clínica. 6ta edición. México: El Manual Moderno; 1996. p. 559-579.
25. Clark WG, Brater DC, Johnson AR. Goth-Farmacología Médica. 13va edición. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1995. p. 318-333.
26. Martin T, Eisenach J. Pharmacology of Opioid and Non-Opioid Analgesics in Chronic Pain States. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2001; 299:811-817.
27. Litter M. Farmacología Experimental y Clínica. 6ta edición. Buenos Aires: El Ateneo; 1980. p. 385-415.
28. Gennaro AR. Farmacia. 17va edición. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana; 1987. p. 1498-1507.
29. USPDI. Drug Information for the Health Care Professional. 14va edición. Maryland: Rand McNally; 1994. p. 2068-2073.
30. Franco ML, Seoane de Lucas A. Características del Dolor Crónico en el Anciano: Tratamiento. Rev Soc Esp Dolor. 2001 Enero-Febrero; 8:29-38.
31. Gutstein HB, Akil H. Analgésicos Opioides. En: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ma edición. México: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 577-621.
32. Diclofenaco: Un Nuevo Concepto Farmacológico. Revista Perfil Medico. 1995 Noviembre; 2:3-6.
33. García F, Herrera J, Aguilar J. Tratamiento del Dolor Crónico en Atención Primaria. Rev Soc Esp Dolor. 2000 Octubre; 7:453-459.