

Curso de Manejo de analgésicos

Bloque I. Mecanismo de acción de los analgésicos

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

### Coadyuvantes y coanalgésicos

Los coadyuvantes y coanalgésicos son medicamentos que fueron desarrollados originalmente para tratar trastornos no relacionados con el dolor en sí, pero en los que se descubrieron en un momento posterior propiedades que aliviaban el dolor. Estos fármacos se pueden administrar solos o combinados con otros analgésicos.

Entendemos por coanalgésicos aquellos fármacos con acción analgésica propia, a pesar de que su uso farmacológico primario no sea analgésico (antidepresivos y anticonvulsivos).

Los coadyuvantes analgésicos son aquellos fármacos que no presentan acción analgésica propia, pero que, administrados junto con analgésicos convencionales, contribuyen a disminuir el dolor debido a otros mecanismos (ej. corticoides).

Los coadyuvantes son aquellos fármacos sin acción analgésica propia y que no contribuyen a aumentar la analgesia en sí, pero que mejoran la calidad de vida del paciente (laxantes, ansiolíticos, antidepresivos, etc.).

Todos ellos pueden administrarse en cualquiera de los escalones de la escalera analgésica de la OMS.



Figura 30

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

132. [Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther. 2010; 27\(6\):381-399.](#)  
 133. Max B. Antidepressants as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC, eds. Progress in pain research and management. 1a ed. Seattle: IASP Pub; 1994:229-246.

### Antidepresivos

Los antidepresivos son los fármacos psicótrópos más ampliamente utilizados para el tratamiento del dolor. Según sus propiedades farmacológicas en el tratamiento de la depresión, se clasifican en: antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS); los llamados duales, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; los antidepresivos tricíclicos; y los antidepresivos IMAO. Los antidepresivos duales y tricíclicos son los que mayor indicación tienen en el tratamiento del dolor crónico, especialmente del dolor neuropático (DN). Algunas guías para esta afección incluso los describen como fármacos de primera línea junto a los anticonvulsivos.

### Escalera analgésica para D.N. D.R. GÁLVEZ

1° ESCALÓN	2° ESCALÓN	3° ESCALÓN	4° ESCALÓN
Antiepiléptico+ Antidepresivo	Antiepiléptico+ Antidepresivo	Antiepiléptico+ Antidepresivo	Técnicas analgésicas intervencionistas
	Opioide débil	Opioide potente	
AINE si D. Mixto	AINE si D. Mixto	AINE si D. Mixto	

En todos los escalones, si hay síntomas periféricos (alodinia, hiperalgesia): Capsaicina y\*o Lidocaína 5%.

Presentan múltiples mecanismos de acción: inhiben la recaptación de monoaminas (serotonina y noradrenalina) desde la terminal presináptica, bloquean diversos canales (colinérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos y canales iónicos como los del sodio) e inhiben los receptores NMDA en el tracto espinalámico y en el asta posterior de la médula espinal<sup>133,134</sup>.

Un hecho importante de los antidepresivos es que su efecto analgésico es independiente de sus efectos antidepresivos, siendo las dosis analgésicas inferiores a las empleadas en el tratamiento antidepresivo.

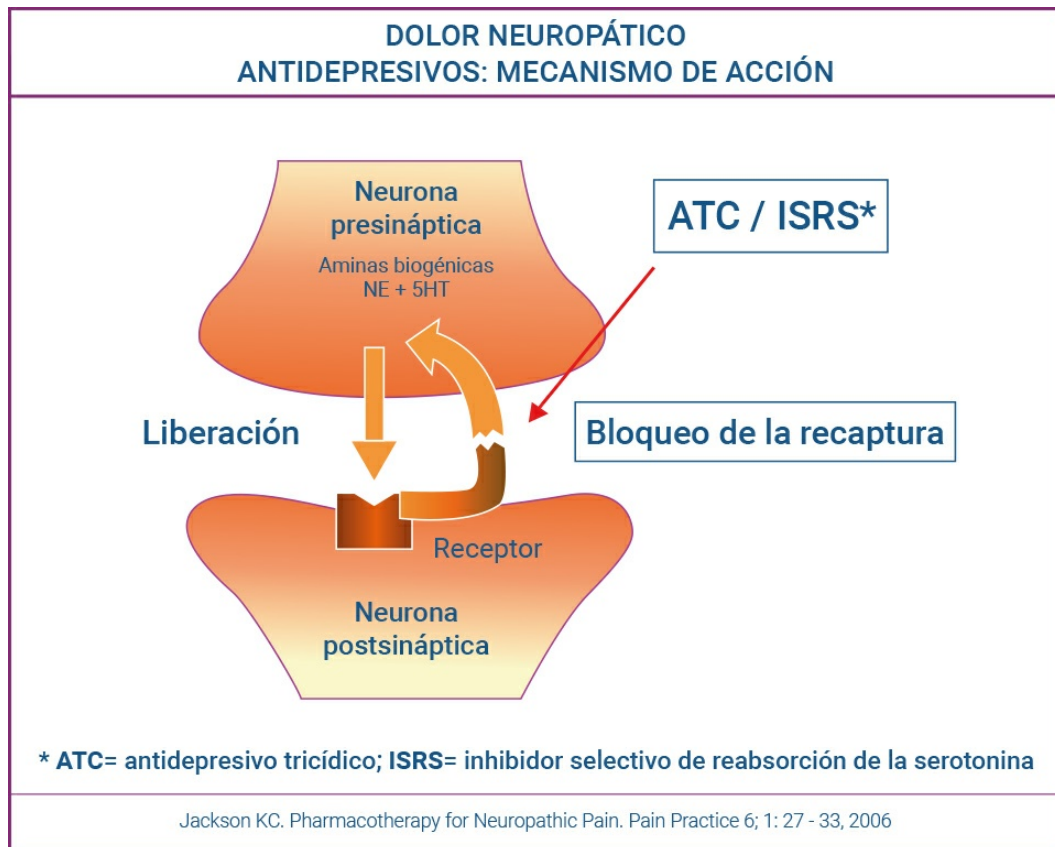
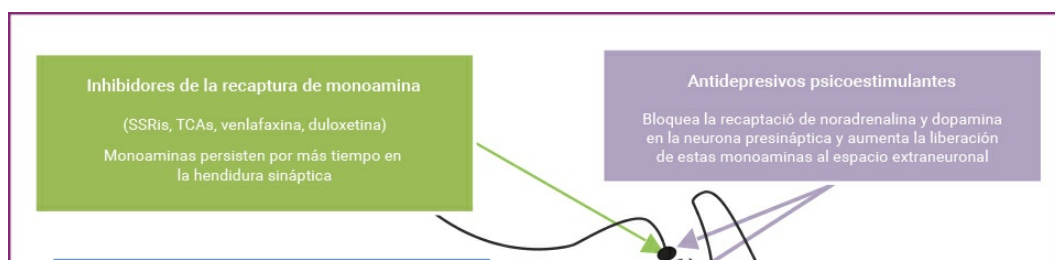


Figura 32: Dolor Neuropático



## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

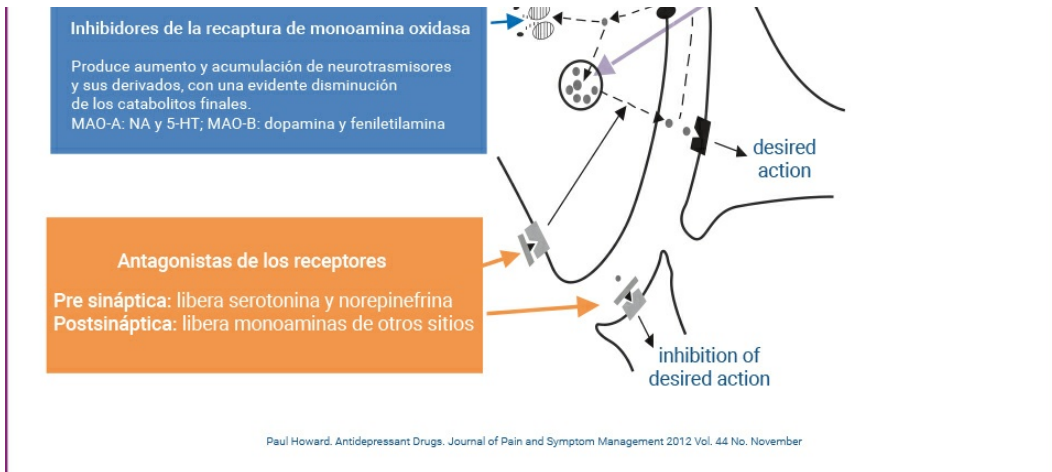


Figura 32.2: Dolor Neuropático

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

135. [Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 20\(3\):1-75.](#)
136. [Max M, Culnane M, Schafer S, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology. 1987; 37\(4\):589-589.](#)
137. [Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol. 2006; 13\(11\):1153-1169.](#)

### Amitriptilina

Es el antidepresivo tricíclico mejor estudiado. Forma parte del grupo de las aminas terciarias y actúa inhibiendo por igual la recaptación de serotonina y de noradrenalina. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética<sup>135,136</sup>.

Entre sus ventajas se incluyen un bajo coste, una tasa de respuesta similar a la de los nuevos ligandos alfa 2-delta, y un amplio perfil de indicaciones en cuadros dolorosos. En cuanto a sus desventajas, sabemos que sus eventos adversos suelen ser molestos y principalmente de tipo anticolinérgico (sequedad bucal, estreñimiento, vértigo, visión borrosa, arritmias cardíacas y retención urinaria).

La amitriptilina es el antidepresivo que mayor afinidad tiene por los receptores muscarínicos, seguida de la clorimipramina, la doxepina, la imipramina, la nortriptilina y la desimipramina. Las aminas terciarias (amitriptilina, imipramina y clorimipramina) se asocian con mayor frecuencia a eventos adversos (sedación extrema e hipotensión ortostática). Además, deben emplearse con cuidado en pacientes geriátricos con enfermedades cardiovasculares, ya que puede prolongar el intervalo QT. De todas formas, está indicado como tratamiento de primera línea en el dolor neuropático<sup>137</sup>.

Las dosis analgésicas de este fármaco son inferiores a las empleadas para el tratamiento antidepresivo. Por regla general, la dosis analgésica de amitriptilina es de 75 - 150 mg/24 h. El tratamiento se inicia a dosis bajas (10 - 15 mg al día) para facilitar la tolerabilidad, y se aumenta de forma progresiva a lo largo de varias semanas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento. Su respuesta terapéutica tampoco es inmediata, y suele presentarse al cabo de una a cuatro semanas tras el inicio del tratamiento.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

### **Imipramina**

La imipramina es otra amina terciaria que presenta las mismas ventajas y desventajas que la amitriptilina, aunque se han llevado a cabo menos estudios con este fármaco.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

138. [Goldstein D, Lu Y, Detke M, Lee T, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005; 116\(1\):109-118.](#)
139. [Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Response profile. Pain Med. 2007; 8\(5\):397-409.](#)

### Duloxetina

Se trata de un fármaco que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión mayor y la polineuropatía diabética. Es un antidepresivo dual, por lo que inhibe tanto la recaptación de serotonina como la de noradrenalina y, en menor medida, de dopamina. No tiene afinidad por los receptores colinérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos, opioides, de glutamato o de GABA, ni por los sitios de unión de los canales de sodio, potasio o calcio; de ahí su perfil de efectos secundarios más favorable, motivo por el cual su dosificación también resulte simple. Es metabolizada por el citocromo P450, específicamente por las isoenzimas CYP2D6 y CYP1A2. La administración de 60 - 120 mg/24 h de duloxetina ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa frente al placebo en la mejoría de pacientes con neuropatía diabética. Puede emplearse como alternativa a los antidepresivos tricíclicos cuando no se toleren los efectos secundarios de estos, sobre todo en pacientes mayores. Su efecto secundario más habitual son las náuseas, que se presentan en aproximadamente un 14 % de los pacientes, aumentando esta proporción al aumentar la dosis diaria administrada.

Este efecto secundario es menos frecuente si se inicia el tratamiento a una dosis de 30 mg día y se aumenta progresivamente la dosis cada semana hasta alcanzar los 60 mg/día. Otros efectos secundarios de este fármaco son la sequedad bucal, las alteraciones del sueño y el estreñimiento. También puede producir somnolencia y mareo, con una duración típica de entre 5 y 14 días. Como recomendación, cabe destacar que no se debe usar en personas con enfermedad hepática, insuficiencia renal avanzada o consumidores habituales de alcohol. Se debe suspender paulatinamente, ya que puede provocar ansiedad si se retira bruscamente<sup>138,139</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

140. [Rowbotham M, Goli V, Kunz N, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain. 2004; 110\(3\):697-706.](#)

### **Venlafaxina**

La venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS) a dosis bajas, y un inhibidor de la recaptación selectiva de noradrenalina (IRSN) a dosis altas. Es metabolizada por el citocromo P450. Ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la neuropatía diabética frente a un placebo. Entre sus efectos adversos se incluyen las náuseas, la somnolencia, la dispepsia, el insomnio, la sudoración y la impotencia<sup>140</sup>.



## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

141. [Goldenberg D. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumat. 2007; 21\(3\):499-511.](#)  
142. [Harden RN. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Neurologist. 2005; 11\(2\):111-122.](#)

### Otros ISRS

Algunos estudios han demostrado la superioridad de la fluoxetina a una dosis de 20 mg/día frente a un placebo para controlar el dolor asociado a la fibromialgia. Otros ISRSs, como el citalopram y la paroxetina, demostraron una eficacia limitada en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa<sup>141,142</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

143. [Vinik A, Strotmeyer E, Nakave A, Patel C. Diabetic Neuropathy in Older Adults. Clin Geriatr Med. 2008; 24\(3\):407-435.](#)

### Anticonvulsivos

Se emplean en el tratamiento del DN, sobre todo en el caso de dolores lancinantes, como los que se presentan en la neuralgia del trigémino. También se emplean en neuropatías diabéticas e isquémicas, en la neuralgia postherpética, etc. A menudo se usan en monoterapia o junto con antidepresivos.

El estado hiperexcitable del DN se debe a la disminución del umbral (sensibilización) y a descargas ectópicas de las neuronas conductoras de estímulos dolorosos en las astas posteriores medulares debido a una alteración de los canales de sodio y calcio. Conociendo este estado fisiopatológico, se puede comprender mejor el mecanismo de acción de los anticonvulsivos, que actúan bloqueando los canales de Na<sup>+</sup>, y disminuyendo o bloqueando las descargas repetitivas de alta frecuencia en la membrana axonal.

Otros anticonvulsivos, como la gabapentina, modulan los neurotransmisores: aumentan los niveles del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, y disminuyen los de glutamato, un neurotransmisor excitatorio.

Del mismo modo, la pregabalina es un análogo del GABA que está relacionada estructuralmente con la gabapentina. Se une a la subunidad auxiliar de los canales de calcio voltaje-dependientes, reduciendo con ello la entrada de calcio en las terminaciones nerviosas y, consecuentemente, disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitadores<sup>143</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

144. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Garcia-Ramos G, Hernandez-Jimenez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. Revista de investigación clínica. 2006; 58(2):126-138.

### **Carbamazepina**

Disminuye la conducción en los canales de sodio. Es eficaz para el tratamiento de la neuralgia postherpética; sin embargo, sus variados efectos secundarios han relegado su uso, siendo su principal indicación el tratamiento de la neuralgia del trigémino y del glossofaríngeo con crisis lancinantes. Sus efectos secundarios más comunes son: mareo, somnolencia, diplopía, fatiga, náuseas, visión anormal e hiponatremia. Por ello, se deben monitorizar los niveles de sodio durante el tratamiento con este fármaco. Efectos secundarios menos frecuentes de este fármaco son la aparición del síndrome de Stevens- Johnson, la agranulocitosis, la anemia aplásica y la toxicidad hepática.

La oxcarbazepina ha sido usada con éxito para el tratamiento de varios síndromes neuropáticos; no obstante, comparte los efectos secundarios más frecuentes de la carbamazepina<sup>144</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

141. [Goldenberg D. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumat. 2007; 21\(3\):499-511.](#)
144. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Garcia-Ramos G, Hernandez-Jimenez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. Revista de investigación clínica. 2006; 58(2):126-138.

### Lamotrigina

Ha demostrado cierta eficacia para tratar la neuralgia del trigémino resistente a la carbamazepina. Su mecanismo de acción está relacionado con el bloqueo de los canales resistentes a la tetrodotoxina y con la inhibición de la liberación de glutamato de las neuronas presinápticas. También ha demostrado resultar en una mejoría del dolor en pacientes con neuropatía diabética<sup>141,144</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

145. [Keskinbora K, Pekel A, Aydinli I. Gabapentin and an Opioid Combination Versus Opioid Alone for the Management of Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Open Trial. J Pain Symptom Manage. 2007; 34\(2\):183-189](#)
146. [Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA. 1998; 280\(21\):1831-1836.](#)

### Gabapentina

Se trata de un derivado del GABA que no interactúa con los receptores de este ni altera su síntesis o liberación. Fue aprobado en 1993 como fármaco antiepiléptico indicado para el tratamiento de pacientes con epilepsia parcial. Actualmente está indicada para el tratamiento del dolor neuropático. El fármaco se une a la subunidad alfa-2-delta de los canales del calcio voltaje-dependientes. La modulación de estos canales interrumpe los procesos que cursan con hiperexcitabilidad neuronal al inhibir la liberación de glutamato. Inhibe presinápticamente la transmisión de glutamato, predominantemente en la lámina superficial, y postsinápticamente la transmisión exagerada mediada por los receptores NMDA.

El efecto antinociceptivo de la gabapentina puede involucrar la inhibición de la liberación de aminoácidos excitatorios de las terminales presinápticas. Con respecto a su farmacocinética: se elimina totalmente a través de la orina (excreción renal) en forma de fármaco sin metabolizar. Se trata de un fármaco seguro, dado que no presenta interacciones medicamentosas. Sus efectos adversos incluyen edema, somnolencia y mareo, que se pueden yugular realizando un ajuste de dosis escalonado. En pacientes ancianos, este fármaco puede exacerbar el déficit cognitivo. Se ha comprobado su eficacia clínica en la neuralgia postherpética y diabética, así como en diversas neuropatías periféricas. Su uso se asocia con una mejoría en los patrones de sueño, en varios componentes del estado de ánimo y en la calidad de vida general<sup>145,146</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

147. Ben-Menachem E. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. *Epilepsia*. 2004; 45(Supl. 6):13-18.
148. Errante LD, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure*. 2003; 12(5):300-306.
149. Horga JF, Horga A. Pregabalin: new therapeutic contributions of calcium channel alpha2delta protein ligands on epilepsy and neuropathic pain. *Rev Neurol*. 2006; 42(4):223-37.
150. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and-fixed-dose regimens. *Pain*. 2005; 115(3):254-263.
151. Freeman R, Durso-De Cruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*. 2008; 31(7):1448-54.

### Pregabalina

Ha sido aprobada por la EMA para el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos. Su última indicación aprobada se relaciona con el tratamiento de los cuadros de ansiedad crónica generalizada.

Se trata de un análogo del GABA relacionada estructuralmente con la gabapentina. Aunque presenta una estructura similar al GABA, no actúa sobre los receptores gabamínérgicos o benzodiacepínicos. No se metaboliza a GABA ni a agonistas gabamínérgicos, ni tampoco incrementa las concentraciones de GABA en tratamientos agudos o presenta un comportamiento GABA-mimético<sup>147,148</sup>.

Su mecanismo de acción se centra en el bloqueo de los canales de calcio dependientes del voltaje, uniéndose de modo específico y con elevada afinidad a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de estos canales. Al reducir la captación presináptica de calcio, disminuye la liberación de neurotransmisores de la señal dolorosa (glutamato y sustancia P) en el asta posterior de la médula.

La administración de pregabalina se realiza por vía oral, con o sin alimentos. Su consumo junto con alimentos no genera efectos clínicamente significativos sobre la cantidad total de pregabalina absorbida.

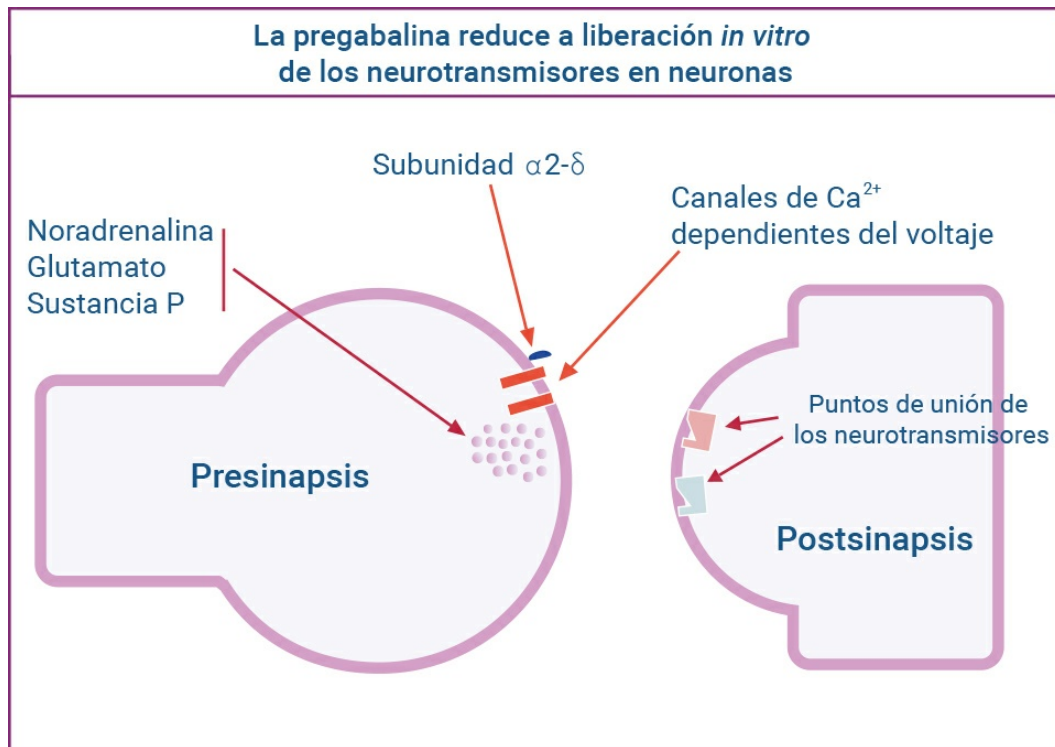


Figura 33: Mecanismo de acción de los opioides (I)

La biodisponibilidad del fármaco tras su administración por vía oral es del 90 %. El estado de equilibrio se alcanza en un plazo de 24 - 48 horas tras su administración repetida. La farmacocinética de la pregabalina es lineal y predecible, y la variabilidad entre personas escasa.

No se une a proteínas plasmáticas, y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Su metabolismo hepático es casi nulo, por lo que el fármaco se excreta casi intacto a través la orina, siendo su semivida biológica de 6,3 horas en pacientes con una función renal normal<sup>149</sup>.

La pregabalina ha demostrado presentar una actividad antialodínica y antihiperalgésica en diferentes modelos de dolor neuropático, con un perfil antinociceptivo similar al de la gabapentina, pero a dosis de dos a cuatro veces menores. Se han publicado diversos ensayos clínicos controlados con placebo en los que se observó una evidente mejoría en la intensidad del dolor de los pacientes tratados<sup>150,151</sup>.

Con este fármaco es frecuente la aparición de mareos y somnolencia (en alrededor del 30 % y el 23 % de los pacientes, respectivamente) que pueden llegar a ser persistentes en un 31 % y 45 % de los sujetos que los padecen, respectivamente. Asimismo, se ha observado una asociación del fármaco con un incremento del riesgo de lesiones accidentales en ancianos. También son frecuentes (entre el 1 % y el 10 % de pacientes) el edema, el aumento de peso, la disfunción sexual, los trastornos visuales, el pensamiento anormal, la confusión, la ataxia, la astenia, la sequedad bucal y el estreñimiento. Estos efectos son menos llamativos si se comienza el tratamiento ajustando la dosis y aumentándola paulatina y lentamente<sup>147-149</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

152. McKenna TJ. Glucocorticoid Therapy. En: Pinchera A, ed. Endocrinology and Metabolism. 4ª ed. Berkshire: McGraw-Hill; 2001: 329-336.  
 153. Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. Rev Med Universitaria Navarra. 2009; 53(9):9-18.  
 154. Neira F, Ortega L. Revisión del tratamiento con corticoides en el dolor de espalda según la medicina basada en la evidencia. Rev Soc Esp Dolor. 2009; 16(6):352-369.  
 156. Posner JB. Back pain and epidural spinal cord compression. Med Clin North Am. 1987; 71(2):185-205.

### Corticoides

Son potentes antiinflamatorios que se emplean tanto en el dolor oncológico como en el no oncológico. Gracias a su acción antiinflamatoria y antiedematosa, alivian el dolor al disminuir la compresión ejercida sobre las estructuras nerviosas. A diferencia de los AINE, inhiben la liberación de prostaglandinas y no su síntesis, actuando sobre la fosfolipasa 2 e impidiendo su conversión a ácido araquidónico.

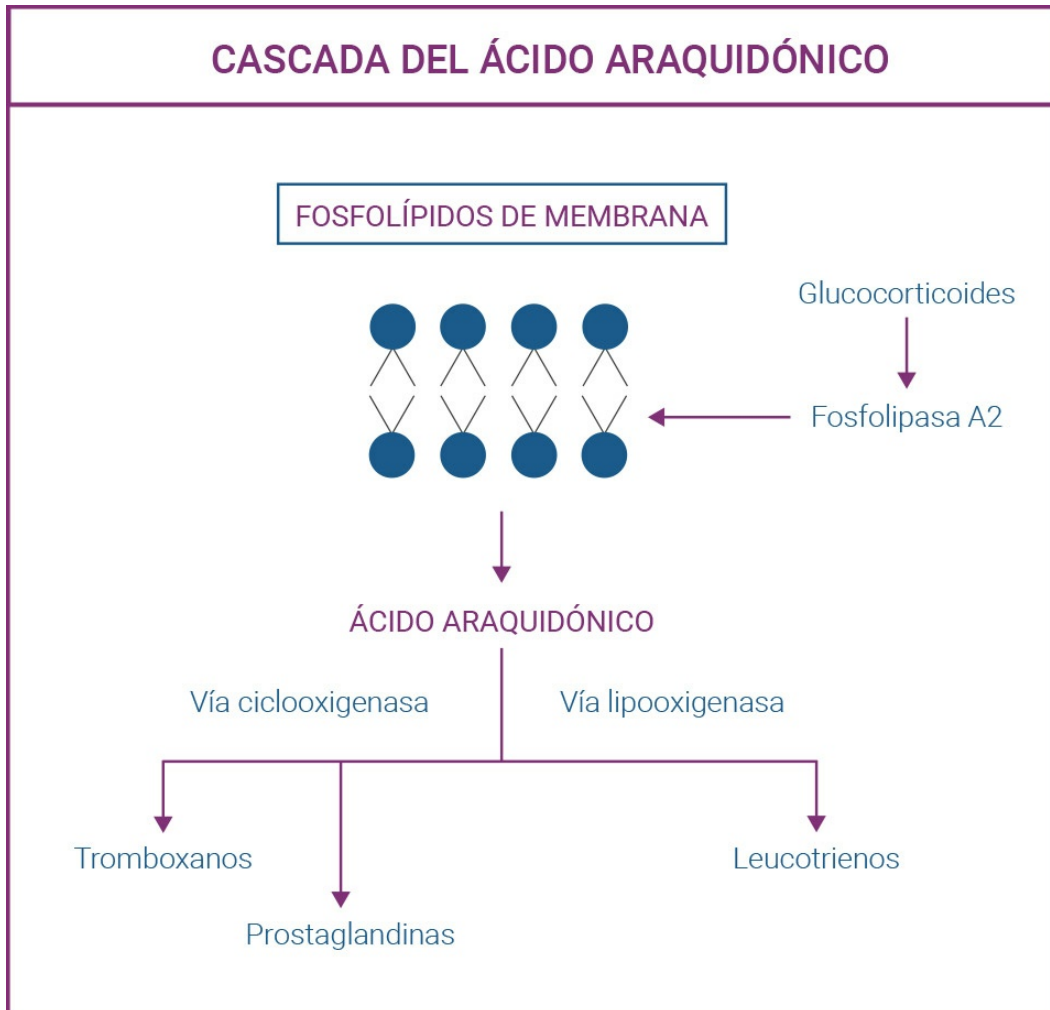


Figura 34: Cascada del ácido araquidónico

Los corticoides empleados con más frecuencia en el tratamiento del dolor son derivados sintéticos del cortisol, que es el principal glucocorticoide producido por la corteza suprarrenal. Los corticoides pueden ser administrados por diferentes vías<sup>152</sup>.

La mayoría de los corticoides se absorben bien a través del tracto gastrointestinal (duodeno y yeyuno), y generalmente tardan unos 30 minutos en ser detectados en la circulación. La administración oral suele ser la vía elegida para tratamientos crónicos con este tipo de fármacos. Su absorción puede ser muy variable. Si se busca una acción local, los esteroides administrados intraarticularmente deben ser relativamente insolubles para disminuir la absorción sistémica y mantener concentraciones elevadas en el espacio intraarticular. Los corticoides que se suelen emplear con esta intención son: hidrocortisona, prednisolona y, especialmente, triamcinolona. La dexametasona, no obstante, inyectada intraarticularmente, puede provocar síndrome de Cushing debido a su absorción sistémica<sup>153</sup>.

La vía de administración intramuscular está limitada por la falta de capacidad del músculo para metabolizar los corticoides. Tanto su grado de absorción como su efecto son errantes, y dependen de las distintas características farmacológicas de cada corticoide. Así, el acetato de triamcinolona administrado por esta vía se absorbe muy lentamente, y su efecto puede perdurar durante semanas. Por el contrario, las preparaciones solubles (fosfato de hidrocortisona o hemisuccinato de hidrocortisona) se absorben en cuestión de minutos; es decir, son de absorción rápida<sup>153</sup>.

Una de las vías más empleadas para la administración de corticoides para el tratamiento del dolor, especialmente del dolor lumbar, es la vía epidural. El primer artículo relativo a este tipo de administración se remonta a 1953. La razón fundamental por la que se ha utilizado la vía epidural para su administración ha sido la de administrar el fármaco directamente en las raíces de los nervios afectados e intentar, de este modo, disminuir la inflamación y los efectos indeseables de este grupo farmacológico. No obstante, el uso de esta vía de tratamiento puede no estar exenta de efectos secundarios, y son varias las publicaciones que notifican casos de síndrome de Cushing en pacientes tratados con estos fármacos<sup>154</sup>.

A este nivel, los corticoides inhiben la vasodilatación, disminuyen la trasudación líquida y el edema, y reducen tanto el exudado celular como el depósito de fibrina en la zona inflamada. Los mecanismos responsables de estas acciones son una reducción de la acumulación de leucocitos y una disminución de su actividad en el lugar de la inflamación. Con ello se produce un descenso en la liberación de histaminas por parte de basófilos y mastocitos, una reducción de la activación de los macrófagos y de la liberación de metabolitos tóxicos de oxígeno, y una inhibición de la síntesis y la secreción de interleucina en los macrófagos<sup>154</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

Aunque recientemente se ha suscitado gran controversia con respecto al uso de corticoides por esta vía, su empleo puede desempeñar un papel interesante en el tratamiento de los dolores agudos de espalda y, sobre todo, en aquellos que se acompañan de un fuerte componente inflamatorio y radiculopatías; en especial la vía de administración mediante infiltración epidural transforaminal, en cuyo caso la dexametasona es el corticoide más indicado<sup>154-156</sup>.

Entre sus efectos secundarios pueden describirse los derivados de la posible supresión del funcionamiento fisiológico del eje hipofisario-suprarrenal, la inducción de un síndrome de Cushing independientemente de la vía de administración empleada, y efectos derivados de la inmunosupresión, tales como procesos infecciosos. También pueden provocar osteoporosis, esofagitis, úlcera gastroduodenal, hipertensión arterial o hiperglucemia<sup>152,153</sup>.

En el momento de suspender el tratamiento con corticoides, los pacientes pueden presentar síntomas habituales que acompañan a la insuficiencia suprarrenal primaria, que se manifestaría en forma de debilidad, letargo, dolor corporal difuso, pérdida de peso, cefalea y, ocasionalmente, fiebre. Estos síntomas pueden percibirse desde el inicio de la retirada del fármaco. Con el objetivo de disminuir la aparición de este cuadro, la retirada de los corticoides ha de realizarse de forma gradual.

Existen grandes diferencias entre los diversos preparados de corticoides artificiales disponibles; no obstante, siempre se debe respetar el principio de emplear la mínima dosis necesaria durante el menor tiempo posible. Los aspectos a considerar son: 1) La potencia relativa del preparado y la duración de su acción (corta, intermedia o larga); 2) sus efectos glucocorticoide y mineralcorticoide; 3) la vía de administración; 4) la duración del tratamiento (agudo o crónico); 5) la cadencia o pauta; 6) la dosis a emplear; y 7) la hora del día en la que se vaya a administrar la dosis<sup>152,156</sup>.

### Escalera analgésica para D.N. D.R. GÁLVEZ

CORTICOIDE	POTENCIA ANTIINFLAMATORIO	RETENCIÓN DE SODIO Y AGUA	EQUIVALENCIA ORAL EN MG	DURACIÓN DE LA ACCIÓN
Cortisol	1	1	20	Corta (t½ 8-12 hs)
Cortisona	0,8	0,8	25	Corta (t½ 8-12 hs)
Prednisona	4	0,8	5	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Prednisolona	4	0,8	5	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Metilprednisolona	5	0,5	4	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Triamcinolona	5	0	4	Intermedia (t½ 12-36 hs)
Betametasona	30	0	0,6	Larga (t½ 36-72 hs)
Dexametasona	30	0	0,5	Larga (t½ 36-72 hs)
Aldosterona	0	300	*	
Desoxicorticosterona	0	20	*	*
Fludrocortisona	10	125		Intermedia (t½ 12-36 hs)

Tabla 35



## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

157. [Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. Headache. 2003; 43\(Supl. 1\):S16-24.](#)
158. Torres JC. Toxina botulínica A: mecanismo de acción en el manejo del dolor. Rev Iberoamericana del Dolor. 2007; 4:32-40.
159. [Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localization and quantitation of distinct membrane acceptors for types A and B on motor nerves. J Cell Biol. 1986; 103\(2\):521-534.](#)
160. [Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. Med Sci Monit. 2003; 9\(2\):40-48.](#)

### Otros fármacos

#### Toxina botulínica

La toxina botulínica (TB) es una de las toxinas biológicas más potente conocida en la actualidad. Se genera por la bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum*. Se usa desde 1977 como agente terapéutico en el tratamiento de numerosos trastornos neuromusculares. Tiene una alta afinidad por la unión neuromuscular, que es el punto donde las terminaciones nerviosas motoras contienen las vesículas de acetilcolina. La TB se inyecta en el vientre muscular y actúa tanto sobre la placa motora como sobre las fibras colinérgicas del sistema nervioso autónomo. La toxina es endocitada por la neurona presináptica de la unión neuromuscular, e inhibe la exocitosis de la acetilcolina a la hendidura sináptica.

Este proceso se lleva a cabo en tres pasos:

- **Unión:** Se produce la unión irreversible entre la TB y los receptores colinérgicos presinápticos. Existen distintos receptores proteicos para las diferentes neurotoxinas.
- **Internalización:** Consiste en la entrada de la TB en las terminales presinápticas a través de un proceso de endocitosis.
- **Bloqueo neuromuscular:** Es el tercer y último paso en el que, una vez internalizada, la toxina actúa mediante peptidasas, dividiendo a una o más de las proteínas SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*) de cada neurotoxina, e inhibiendo el acoplamiento y la fusión entre vesículas y receptores<sup>157,158</sup>.

La inhibición de la liberación de acetilcolina paraliza la célula muscular y provoca un estado de denervación química. Como respuesta a dicha denervación química, el axón de las motoneuronas alfa emite hacia la célula muscular nuevas ramificaciones dendríticas de las que solo sobrevive una a los pocos meses. La reacción de los axones a la denervación química explica la pérdida de efecto de la TB y, en la práctica clínica, se traduce en un efecto terapéutico transitorio que habitualmente dura entre 3 y 4 meses<sup>158</sup>.

El uso de la TB-A como tratamiento en los padecimientos neuromusculares se ha asociado a un efecto analgésico importante. Este efecto analgésico de la TB-A se debe a una doble acción:

- **Indirecta:** Modifica la actividad muscular excesiva o disfuncional, y disminuir el espasmo muscular. Los trastornos musculares distónicos mejoran con la administración de la toxina al inhibir la transmisión colinérgica de las motoneuronas alfa a nivel de la placa motora, así como la función de las motoneuronas gamma, que disminuyen el input aferente de las fibras sobre el arco reflejo de tracción.
- **Directa:** Modifica la actividad de las mismas fibras nociceptivas. Varios estudios han demostrado que la TB puede reducir la liberación de neuropeptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. También suprime la liberación de glutamato y otros neurotransmisores, así como de moduladores de la función neural, como la adrenalina y la noradrenalina<sup>159,160</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

161. De Rungs D, Víctor A, Robles M. Baclofeno un agonista GABA B y su administración para mejorar el comportamiento del dolor neuropático en ratas. Revista Mexicana de Anestesiología. 2016; 39(1):20-29.
162. [Knotkova H, Pappagallo M. Adjuvant Analgesics. Med Clin North Am. 2007; 91\(1\):113-124.](#)

### **Baclofeno**

Es un fármaco relajante muscular y antiespasmódico. Se administra habitualmente por vía oral o infusión espinal en aquellos pacientes que presentan espasticidad de origen espinal (lesión medular, esclerosis múltiple o enfermedades de la médula espinal) o cerebral.

Aunque no se conoce bien su mecanismo de acción, se cree que el fármaco actúa sobre la médula, bloqueando la vía aferente de la transmisión sináptica espinal. El baclofeno es un medicamento GABAérgico que actúa como un agonista en los receptores GABA-B específicos. Existen varios tipos de receptores GABA: inotrópicos, como el GABA-A, y metabotrópicos, como el GABA B y el GABA C. La unión de un agonista al receptor presináptico GABA-B disminuye la entrada de calcio en la célula, causando con ello una menor liberación de glutamato, aspartato y monoamina<sup>161,162</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

163. [Mathias CJ, Witkinson A, Lewis PS, Peart WS, Sever PS, Snell ME. Clonidine lowers blood pressure independently of renin suppression in patients with unilateral renal artery stenosis. Chest. 1983; 83\(Supl. 2\):357-359.](#)
164. Buvanendran A, Reuben S, Kroin J. Recent advances in nonopioid analgesics for acute pain management. *Techniques in Regional Anaesthesia and Pain Management*. 2007; 11(1):19-26.

### Clonidina

Fue sintetizada a principios de la década de los 60, e inicialmente se utilizó como descongestivo nasal tópico, observándose entonces que causaba hipotensión, sedación y bradicardia. Por este motivo se inició su uso en el tratamiento de la hipertensión arterial. Sus propiedades antinociceptivas tras su administración por vía epidural se demostraron inicialmente en el dolor postoperatorio.

Se une a los receptores alfa-2 adrenérgicos presentes en el SNC y a los imidazolinos del cerebro. Actúa sobre los receptores alfa-2 adrenérgicos de la médula espinal para estimular la liberación de acetilcolina, lo que a su vez actúa sobre los subtipos muscarínicos y nicotínicos, resultando en una mejoría del dolor postoperatorio y neuropático. La clonidina se puede administrar por distintas vías: oral, intravenosa, epidural y parche transdérmico<sup>163,164</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

163. [Mathias CJ, Witkinson A, Lewis PS, Peart WS, Sever PS, Snell ME. Clonidine lowers blood pressure independently of renin suppression in patients with unilateral renal artery stenosis. Chest. 1983; 83\(Supl. 2\):357-359.](#)

### **Bifosfonatos**

Estos fármacos son útiles para el tratamiento del dolor inducido por metástasis óseas, en especial el ácido alendrónico administrado por vía intravenosa. En la actualidad también se utilizan en el tratamiento del Síndrome de Dolor Regional complejo. Inhiben la resorción ósea, y reducen la formación y disolución de cristales de hidroxapatita dentro y fuera del sistema esquelético. Se cree que su mecanismo de acción en el alivio del dolor es doble, y que se centra en dos mecanismos: inhibición de la prostaglandina E2 y apoptosis de los fagocitos activados (osteoclastos y macrófagos). Esto causa una disminución en la liberación de citoquinas proinflamatorias en el área de la inflamación.

Se ha demostrado que el alendronato administrado por vía oral (40 mg/día durante 2 meses) puede conllevar una mejoría en el dolor y la movilidad articular. Su biodisponibilidad tras la ingesta por vía oral es de menos del 10 %, siendo aún menor si se ingiere junto con alimentos; por lo que se debe consumir con el estómago vacío. Sus efectos secundarios incluyen náuseas, dispepsia, estreñimiento o diarrea, dolor musculoesquelético, fiebre y erosión esofágica (se controla bien consumiendo abundantes líquidos y permaneciendo de pie durante la primera media hora después de su ingesta), siendo su complicación más grave la osteonecrosis mandibular<sup>163</sup>.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

### Fuentes Bibliográficas

- Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980; 137(5):535-544.
- Vesalius A, Huard P, Imbault-Huart M, Andrés Vesalio. *Iconografía Anatómica*. Barcelona: Laboratorios Beecham; 1983.
- Rey R. Pain in the Renaissance. En: Rey R, ed., *The History of Pain*. Massachusetts: Harvard University Press; 1998:50-53.
- López Piñero J, Navarro V, Portela E. *La Revolución Científica*. 6a ed. Madrid: Biblioteca Historia; 1989:158-160.
- Rey R. The "Anodyne" Remedies: From the Ligature to "Sweet Vitriol". En: Rey R, ed. *The History of Pain*. Massachusetts: Harvard University Press; 1998:64-69.
- Merskey H. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl*. 1986; 3(Supl. 3):S1-226.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Classification of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. International Association for the Study of Pain. Task force on taxonomy. *IASP press*. 1994.
- Soucase B, Monsalve V, Soriano JF. Afrontamiento del dolor crónico: el papel de las variables de valoración y estrategias de afrontamiento en la predicción de la ansiedad y la depresión en una muestra de pacientes con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005; 12(1):8-16.
- Lorca GJ, Muriel C, González Tablas MM, Díez MA. Relación entre características del dolor crónico y niveles de depresión. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007; 14(1):26-35.
- Marcelo G. Pain and sleep: two biological present conditions. *Boletín El Dolor*. 2005; 14(1):30-32.
- Bonica JJ. Neurophysiologic and Pathologic Aspects of Acute and Chronic Pain. *Archives of Surgery*. 1977; 112(6):750-761.
- Blanco C. Sir Charles Sherrington y la naturaleza de lo mental. *Contrastes. Revista Internacional de Filosofía*. 2014; 19(2):207-227.
- Arendt-Nielsen L, Nie H, Laurson M, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010; 149(3):573-581.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: An experimental approach. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4(4):313-321.
- Suokas A, Walsh D, McWilliams D et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartil*. 2012; 20(10):1075-1085.
- Gwilym S, Filippini N, Douaud G, Carr A, Tracey I. Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: A longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010; 62(10):2930-2940.
- Goicoechea C, Martín M. Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatología Clínica*. 2006; 2(1):S5-S9.
- Marchand F, Perretti M, McMahon S. Role of the immune system in chronic pain. *Nat Rev Neuroscience*. 2005; 6(7):521-532.
- Tsuda M, Inoue K, Salter M. Neuroepithelial pain and spinal microglia: a big problem from molecules in 'small' glia. *Trends Neurosci*. 2005; 28(2):101-107.
- Inglis JJ, Nissim A, Lees DM, Hunt SP, Chernajovsky Y, Kidd BL. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7(4):R807-16.
- Ventafredda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987; 59(4):850-856.
- Torres LM. De la escalera analgésica al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002; 9(1):289-290.
- Schneider T, Minto C. Pharmacokinetics and pharmacodynamic principles of drug action. En: Evers A, Merlyn M, ed. *Anesthetics Pharmacology: Physiological Principles and Clinical Practice*. 1a ed. Edimburgo: Churchill Livingstone; 2004:3-21.
- Wilson K. Implicaciones psicológicas del dolor crónico. En: Prithivi Raj P, ed. *Tratamiento Práctico Del Dolor*. 3a ed. Madrid: Harcourt; 2002:332-345.
- Rivera-Ordóñez A. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Revista Mexicana de Anestesiología*; 29(1):36-40.
- Hours JE, Redín A, Pueyo MG, Ferreres I, Garrido C. Estudio de la utilización de analgésicos en el tratamiento de procesos dolorosos ocasionales, leves y moderados, en farmacias comunitarias (estudio FANAL). *Pharmaceutical Care España*. 2007; 9(1):10-8.
- González Iglesias J. Historia de la Anestesia. Madrid: Editores Médicos; 1995.
- Haeger K. Historia de la cirugía. Madrid: Editorial Raíces; 1993.
- Furst D. Are there differences among nonsteroidal anti-inflammatory drugs? Comparing acetylated salicylates and nonacetylated nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Rheum*. 1994; 37(1):1-9.
- Hardman J, Limbird L, Molinoff P, et al. *Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996:661-669.
- Day R. A Randomized Trial of the Efficacy and Tolerability of the COX-2 Inhibitor Rofecoxib vs Ibuprofen in Patients with Osteoarthritis. *Arch Intern Med*. 2000;160(12):1781-1788.
- Pepper G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. New perspectives on a familiar drug class. *Nurs Clin North Am*. 2000; 35(1):223-244.
- Vane J. Inhibition of Prostaglandin Synthesis as a Mechanism of Action for Aspirin-like Drugs. *Nat New Biology*. 1971; 231(25):232-235.
- Crofford LJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. En: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, eds. Kelley.
- Ferreira S. Prostaglandins: Peripheral and Central Analgesia. *Adv Pain Res Ther*. 1983; 5(1):627-634.
- Ferreira S. The Role of Interleukins and Nitric Oxide in the Mediation of Inflammatory Pain and its Control by Peripheral Analgesics. *Drugs*.1993; 46(Supl. 1):1-9.
- Flossmann E, Rothwell P. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007; 369(9573):1603-1613.
- Rostom A, Dubé C, Lewin G, et al. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Cyclooxygenase-2 Inhibitors for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2007; 146(5):376-389.
- Brooks P, Day R. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Differences and similarities. *N Eng J Med*. 1991; 324(24):1716-1725.
- Peña Forcada E, Saiz Cantero C, Romero Atanes M, Sánchez Sánchez M, Sarrion Bosque A. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos. *SEMERGEN - Medicina de Familia*. 2008; 34(10):502-506.
- Brooks P. Use and Benefits of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Am J Med*. 1998;104(3A):9S-13S.
- Lanas A. Aspectos relevantes sobre efectos secundarios gastrointestinales asociados a los AINE: Últimas novedades presentadas en gastroenterología. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 3(1):10-4.
- Lanas A, García-Rodríguez L, Arroyo M et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006; 55(12):1731-1738.
- Hernández-Díaz S, García-Rodríguez L. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 2001; 110(Supl. 3):20S-27S.
- Jouzeau J, Terlain B, Abid A, Nédélec E, Netter P. Cyclo-Oxygenase Isoenzymes. *Drugs*. 1997; 53(4):563-582.
- Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis. *VIGOR Study Group*. *N Engl J Med*. 2000; 343(21):1520-1528.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase. *JAMA*. 2006; 296(13):1633-1644.
- Catella-Lawson F, Crofford L. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med*. 2001; 110(Supl. 3):28S-32S.
- Johnson A. Do Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Affect Blood Pressure? A Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 1994;121(4):289-300.
- Cannon C, Curtis S, Bolognese J, Laine L. Clinical trial design and patient demographics of the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) Study Program: Cardiovascular outcomes with etoricoxib versus diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2006; 152(2):237-245.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Actualización sobre los riesgos de tipo aterotrombótico de los coxibs y AINE tradicionales. Nota informativa 2006/10. Fecha de publicación: 26 de octubre de 2006. Consultado el 19 de marzo de 2018.
- Antman E, Bennett J, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert K. Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update for Clinicians: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115(12):1634-1642.
- Musu M, Finco G, Antonucci R, et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15(12):1461-1472.
- Dinchuk J, Car B, Focht R, et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature*. 1995; 378(6555):406-409.
- Hao C, Breyer M. Physiological Regulation of Prostaglandins in the Kidney. *Annu Rev Physiol*. 2008; 70(1):357-377.
- Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010; 77(11):956-961.
- Praga M, Sevillano A, Atuñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30(9):1472-1479.
- Muriithi A, Nasr S, Leung N. Utility of Urine Eosinophils in the Diagnosis of Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):1857-1862.
- Farré M, Abanades S, Álvarez Y, Barral D, Roset PN. Paracetamol. *Dolor*. 2004; 19(1):5-15.
- Forrest J, Clements J, Prescott L. Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. *Clin Pharmacokinet*. 1982; 7(2):93-107.
- Roca-Vinardell A, Ortega-Alvaro A, Gibert-Rahola J, Micó J. The Role of 5-HT1A/B Autoreceptors in the Antinociceptive Effect of Systemic Administration of Acetaminophen. *Anesthesiology*. 2003; 98(3):741-747.
- Routeledge P, Vale J, Bateman D, Jones A, Judd A, Thomas S, et al. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ*. 1998; 317(7173):1609-1610.
- Rumack B. Acetaminophen Hepatotoxicity: The First 35 Years. *J Toxicol: Clin Toxicol*. 2002; 40(1):3-20.

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

64. [Prescott L. Paracetamol, alcohol and the liver. Br J Clin Pharmacol. 2001; 49\(4\):291-301.](#)
65. [Treggiari M, Kleger G, Roux-Lombard P, et al. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. Intensive Care Med. 2004; 30\(3\):401-407.](#)
66. Flórez J. Farmacología Humana. 5a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2008.
67. Buitrago-González T, Calderón-Ospina C, Vallejos-Narváez Á. Dipirona: ¿Beneficios subestimados o riesgos sobredimensionados? Revisión de la literatura. Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas. 2014; 43(1):173-195.
68. Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. The Management of Pain. 2a ed. Malvern: Lea & Febiger; 1990.
69. Pérez J, Abejón D, Ortiz JR, Pérez JR. El dolor y su tratamiento a través de la historia. Rev. Soc. Esp. del Dolor. 2005; 12(6):373-384.
70. López JM. La medicina en la historia. Madrid. 1a ed. Madrid: La Esfera de los Libros; 2002:717.
71. [Cox BM, Ophelm KE, Teschemacher H, Goldstein A. A peptide-like substance from the pituitary that acts like morphine: Purification and properties. Life Sci. 1975; 16\(12\):1777-1782.](#)
72. Villarejo M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. Educación e Investigación Clínica. 2000; 1(2):106-137.
73. Mucio S, Miller C, Sánchez E, León M. El receptor ORL-1 y su péptido endógeno, la nociceptina/orfanina FQ: Nuevos miembros de la familia de los opioides. Salud Mental. 2001; 24(6):43-54.
74. Salvador E, Aliaga L. Combinación de opioides. Rev Soc Esp Dolor. 2016; 23(3): 159-163.
75. [Snyder S. Opiate Receptors and Internal Opiates. Sci Am. 1977; 236\(3\):44-57.](#)
76. Valdivielso A. Farmacocinética y farmacodinamia de los opiáceos. Dolor. 1997; 12(Supl. 3):13-16.
77. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacología. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2004:562-583.
78. Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, eds. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002:85-109.
79. [Smith H. The Metabolism of Opioid Agents and the Clinical Impact of Their Active Metabolites. Clin J Pain. 2011; 27\(9\):824-838.](#)
80. [Pergolizzi Jr J, Labsetwar S, Puenpatom R, Joo S, Ben-Joseph R, Summers K. Exposure to Potential CYP450 Pharmacokinetic Drug-Drug Interactions among Osteoarthritis Patients: Incremental Risk of Multiple Prescriptions. Pain Practice. 2010; 11\(4\):325-336.](#)
81. Smith H. Opioid Metabolism. Mayo Clin Proc. 2009; 84(7):613-624.
82. Mather L. Clinical pharmacokinetics of analgesic drugs. En: Raj PP, ed. Practical Management of Pain. 2ª ed. St Louis: Mosby Elsevier; 1992.
83. [Gudin J. Opioid Therapies and Cytochrome P450 Interactions. J Pain Symptom Manage. 2012; 44\(Supl. 6\):S4-S14](#)
84. [Lowenstein E, Hallowell P, Levine F, Daggett W, Austen W, Laver M. Cardiovascular Response to Large Doses of Intravenous Morphine in Man. N Engl J Med. 1969; 281\(25\):1389-1393](#)
85. [Rosow C, Moss J, Philbin D, Savarese J. Histamine Release during Morphine and Fentanyl Anesthesia. Anesthesiology. 1982; 56\(2\):93-96.](#)
86. Vega R. Opioides: Neurobiología, usos médicos y adicción. Elementos. 2005; 60(12):11-23.
87. Collado F, Torres LM. Farmacología de los opioides. Rev. Soc. Esp. Dolor. 1999; 6(Supl. 4):3-16.
88. Aliaga L. Tratamiento del dolor: Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Permanyer; 2002:85-112.
89. Isla A, Cortázar JF, Arizmendi L, et al. Avances en el tratamiento farmacológico del dolor crónico: opioides. Gac Med Bilbao. 2007; 104:141-147.
90. Torres LM, Martínez J, Contreras D. Fentanilo TTS: 3 años de experiencia clínica en Unidades de Dolor. Rev Soc Esp Dolor. 2002; 9:217-228.
91. [Skaer TL. Transdermal opioids for cancer pain. Health Qual Life Outcomes. 2006; 31\(4\):24.](#)
92. [Fine P, Streisand J. A Review of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate: Potent, Rapid and Noninvasive Opioid Analgesia. J Palliat Med. 1998; 1\(1\):55-63.](#)
93. [Portenoy R, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A Randomized, Placebo-controlled Study of Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Pain in Opioid-treated Patients With Cancer. Clin J Pain. 2006; 22\(9\):805-811](#)
94. [Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch E. Nasal administration of opioids for pain management in adults. Acta Anaesthesiol Scand. 2002; 46\(7\):759-770](#)
95. [Nalamachu S, Hassman D, Wallace M, Dumble S, Derrick R, Howell J. Long-term effectiveness and tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet for the treatment of breakthrough cancer pain. Curr Med Res Opin. 2011; 27\(3\):519-530.](#)
96. Porta-Sales J, Garzón C, Juliá J, Casals M. Dolor irruptivo en cáncer. Med Clin (Barc). 2010; 135(6):280-285.
97. Vara FJ, García EJ, Garzón N, Centeno C. El uso de metadona en el tratamiento del dolor del enfermo terminal. Libro de Abstract del V Congreso de la Sociedad Española de Dolor. Arán Ediciones; 2002:118-9.
98. [Davis M, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer. 2001; 9\(2\):73-83.](#)
99. [La Rosa C, Mather L, Morgan D. Pethidine binding in plasma: effects of methodological variables. Br J Clin Pharmacol. 1984; 17\(4\):411-415](#)
100. [Paech M, Anaes C, Moore J, Evans S. Meperidine for Patient-controlled Analgesia after Cesarean Section Intravenous Versus Epidural Administration. Anesthesiology. 1994; 80\(6\):1268-1276.](#)
101. Torres LM. Uso, indicaciones y experiencia con Buprenorfina en parche transdérmico. Dolor. 2003; 18(2):109-114.
102. Aizpurua I, Ayerdi M, Fernández J, et al. Buprenorfina transdérmica. Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Osakidetza. 2003; 76.
103. Gupta S, Sathyan G. Advances in the long-term Management of Chronic Pain: Recent Evidence with OROS Hydromorphone, a Novel, Once-Daily, Long-Acting Opioid Analgesic. Providing Constant Analgesia with OROS Hydromorphone. J Pain Symptom Manage. 2007; 33(Supl. 2):S19-S24.
104. [Sathyan G, Xu E, Thippahawong HS, et al. Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. BMC Clin Pharmacol. 2007; 7:3.](#)
105. [Hale M, Tudor I, Khanna S, Thippahawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS® hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: Results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. Clin Ther. 2007; 29\(5\):874-888.](#)
106. [Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. Journal Pain. 2008; 9\(12\):1144-1154.](#)
107. [Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. J Pharmacol Exp Ther. 1992; 260\(1\):275-85.](#)
108. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacologie du tramadol. Drugs. 1997; 53(Sup. 2):18-24.
109. Gentilli ME, Chauvin M. Tramadol et prise en charge de la douleur. Conférences d'Actualisation. 2004; 715-722.
110. Sousa A, Ashmawi H. El efecto analgésico del tramadol no está mediado por receptores opiáceos en el dolor en ratones en el postoperatorio inmediato. Brazilian Journal of Anesthesiology (Edición en Español). 2015; 65(3):186-190.
111. [5- Ruoff G, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/Acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. Clin Ther. 2003; 25\(4\):1123-1141](#)
112. [Perrot S, Krause D, Crozes P, Naïm C. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol \(325 mg/37.5 mg\) combination treatment compared with tramadol \(50 mg\) monotherapy in patients with subacute low back pain: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. Clin Ther. 2006; 28\(10\):1592-1606](#)
113. [Candiotti K, Gitlin M. Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution?. Curr Med Res Opin. 2010; 26\(7\):1677-1684](#)
114. [Schröder W, Vry J, Tzschentke T, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. Eur J Pain. 2010; 14\(8\):814-821](#)
115. [Hartrick CT, Rozek RJ. Tapentadol in pain management: A mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. CNS Drugs. 2011; 25\(5\):359-70.](#)
116. [Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, et al. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. Drugs Today \(Barc\). 2009; 45\(7\):483-96.](#)
117. Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Tapentadol HCl. Drugs Future. 2006; 31(1):1053-61.
118. [Schroder W, Tzschentke T, Terlinden R et al. Synergistic Interaction between the Two Mechanisms of Action of Tapentadol in Analgesia. J Pharmacol Exp Ther. 2011; 337\(1\):312-320.](#)
119. [Christoph T, De Vry J, Tzschentke T. Tapentadol, but not morphine, selectively inhibits disease-related thermal hyperalgesia in a mouse model of diabetic neuropathic pain. Neurosci Lett. 2010; 470\(2\):91-94.](#)
120. [Steigerwald I, Müller M, Davies A et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. Curr Med Res Opin. 2012; 28\(6\):911-936](#)
121. [Baron R, Likar R, Martín-Mola E et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release \(PR\) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. Pain Pract. 2015; 16\(5\):580-599.](#)

## Clasificación de los analgésicos: Coadyuvantes y coanalgésicos

122. [Baron R, Martin-Mola E, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Safety of Tapentadol Prolonged Release \(PR\) Versus a Combination of Tapentadol PR and Pregabalin for the Management of Severe, Chronic Low Back Pain With a Neuropathic Component: A Randomized, Double-blind, Phase 3b Study. Pain Pract. 2014; 15\(5\):455-470](#)
123. [Gálvez R, Schäfer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol Prolonged Release Versus Strong Opioids for Severe, Chronic Low Back Pain: Results of an Open-Label, Phase 3b Study. Adv Ther. 2013; 30\(3\):229-259](#)
124. [Cepeda M, Fife D, Kihm M, Mastrogianni G, Yuan Y. Comparison of the Risks of Shopping Behavior and Opioid Abuse Between Tapentadol and Oxycodone and Association of Shopping Behavior and Opioid Abuse. Clin J Pain. 2014; 30\(12\):1051-1056](#)
125. [Langford R, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson A. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. Br J Pain. 2016; 10\(4\):217-221.](#)
126. [Dart R, Surratt H, Le Lait M, et al. Diversion and Illicit Sale of Extended Release Tapentadol in the United States. Pain Medicine. 2015; 17\(8\):1490-1496.](#)
127. [Tzschenk TM. NA and 5-HT reuptake inhibitors and alpha-2 agonists. En: Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application. Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C and Sundermann B, eds. 1a ed. Weinheim: Wiley-VCH; 2002:264-284.](#)
128. [Wild J, Grond S, Kuperwasser B et al. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. Pain Pract. 2010; 10\(5\):416-427.](#)
129. [Afilalo M, Etropolski M, Kuperwasser B, et al. Efficacy and Safety of Tapentadol Extended Release Compared with Oxycodone Controlled Release for the Management of Moderate to Severe Chronic Pain Related to Osteoarthritis of the Knee. Clin Drug Investig. 2010; 30\(8\):489-505](#)
130. [Buynak R, Shapiro D, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert Opin Pharmacother. 2010; 11\(11\):1787-1804](#)
131. [Schwartz S, Etropolski M, Shapiro D et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin. 2011; 27\(1\):151-162.](#)
132. [Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. Adv Ther. 2010; 27\(6\):381-399.](#)
133. [Max B. Antidepressants as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC, eds. Progress in pain research and management. 1a ed. Seattle: IASP Pub; 1994:229-246.](#)
134. [Barutell C, Ribera MV. Medicación coadyuvante. Dolor. 2000; 15\(1\):199-206.](#)
135. [Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 20\(3\):1-75](#)
136. [Max M, Culnane M, Schafer S, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. Neurology. 1987; 37\(4\):589-589](#)
137. [Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eur J Neurol. 2006; 13\(11\):1153-1169.](#)
138. [Goldstein D, Lu Y, Detke M, Lee T, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain. 2005; 116\(1\):109-118.](#)
139. [Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Response profile. Pain Med. 2007; 8\(5\):397-409](#)
140. [Rowbotham M, Goli V, Kunz N, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain. 2004; 110\(3\):697-706](#)
141. [Goldenberg D. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumat. 2007; 21\(3\):499-511.](#)
142. [Harden RN. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Neurologist. 2005; 11\(2\):111-122](#)
143. [Vinik A, Strotmeyer E, Nakave A, Patel C. Diabetic Neuropathy in Older Adults. Clin Geriatr Med. 2008; 24\(3\):407-435](#)
144. [Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Garcia-Ramos G, Hernandez-Jimenez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. Revista de investigación clínica. 2006; 58\(2\):126-138.](#)
145. [Keskinbora K, Pekel A, Aydinli I. Gabapentin and an Opioid Combination Versus Opioid Alone for the Management of Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Open Trial. J Pain Symptom Manage. 2007; 34\(2\):183-189](#)
146. [Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA. 1998; 280\(21\):1831-1836](#)
147. [Ben-Menachem E. Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. Epilepsia. 2004; 45\(Supl. 6\):13-18](#)
148. [Errante LD, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. Seizure. 2003; 12\(5\):300-306](#)
149. [Horga JF, Horga A. Pregabalin: new therapeutic contributions of calcium channel alpha2delta protein ligands on epilepsy and neuropathic pain. Rev Neurol. 2006; 42\(4\):223-37](#)
150. [Freyhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible-and-fixed-dose regimens. Pain. 2005; 115\(3\):254-263](#)
151. [Freeman R, Durso-De Cruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. Diabetes Care. 2008; 31\(7\):1448-54.](#)
152. [McKenna TJ. Glucocorticoid Therapy. En: Pinchera A, ed. Endocrinology and Metabolism. 4ª ed. Berkshire: McGraw-Hill; 2001: 329-336.](#)
153. [Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. Rev Med Universitaria Navarra. 2009; 53\(9\):9-18](#)
154. [Neira F, Ortega L. Revisión del tratamiento con corticoides en el dolor de espalda según la medicina basada en la evidencia. Rev Soc Esp Dolor. 2009; 16\(6\):352-369.](#)
155. [Conn A, Buenaventura RM, Datta S, Abdi S, Diwan S. Systematic review of caudal epidural injections in the management of chronic low back pain. Pain Physician. 2009; 12\(1\):109-135](#)
156. [Posner JB. Back pain and epidural spinal cord compression. Med Clin North Am. 1987; 71\(2\):185-205](#)
157. [Dolly O. Synaptic transmission: inhibition of neurotransmitter release by botulinum toxins. Headache. 2003; 43\(Supl. 1\):S16-24](#)
158. [Torres JC. Toxina botulínica A: mecanismo de acción en el manejo del dolor. Rev Iberoamericana del Dolor. 2007; 4:32-40.](#)
159. [Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. I. Ultrastructural autoradiographic localitation and quantitation of distinct membrane receptors for types A and B on motor nerves. J Cell Biol. 1986; 103\(2\):521-534](#)
160. [Thant ZS, Tan EK. Emerging therapeutic applications of botulinum toxin. Med Sci Monit. 2003; 9\(2\):40-48](#)
161. [De Rungs D, Víctor A, Robles M. Baclofeno un agonista GABA B y su administración para mejorar el comportamiento del dolor neuropático en ratas. Revista Mexicana de Anestesiología. 2016; 39\(1\):20-29.](#)
162. [Knotkova H, Pappagallo M. Adjuvant Analgesics. Med Clin North Am. 2007; 91\(1\):113-124](#)
163. [Mathias CJ, Witkinson A, Lewis PS, Peart WS, Sever PS, Snell ME. Clonidine lowers blood pressure independently of renin supression in patients with unilateral renal artery stenosis. Chest. 1983; 83\(Supl. 2\):357-359](#)
164. [Buvanendran A, Reuben S, Kroin J. Recent advances in nonopioid analgesics for acute pain management. Techniques in Regional Anaesthesia and Pain Management. 2007; 11\(1\):19-26.](#)