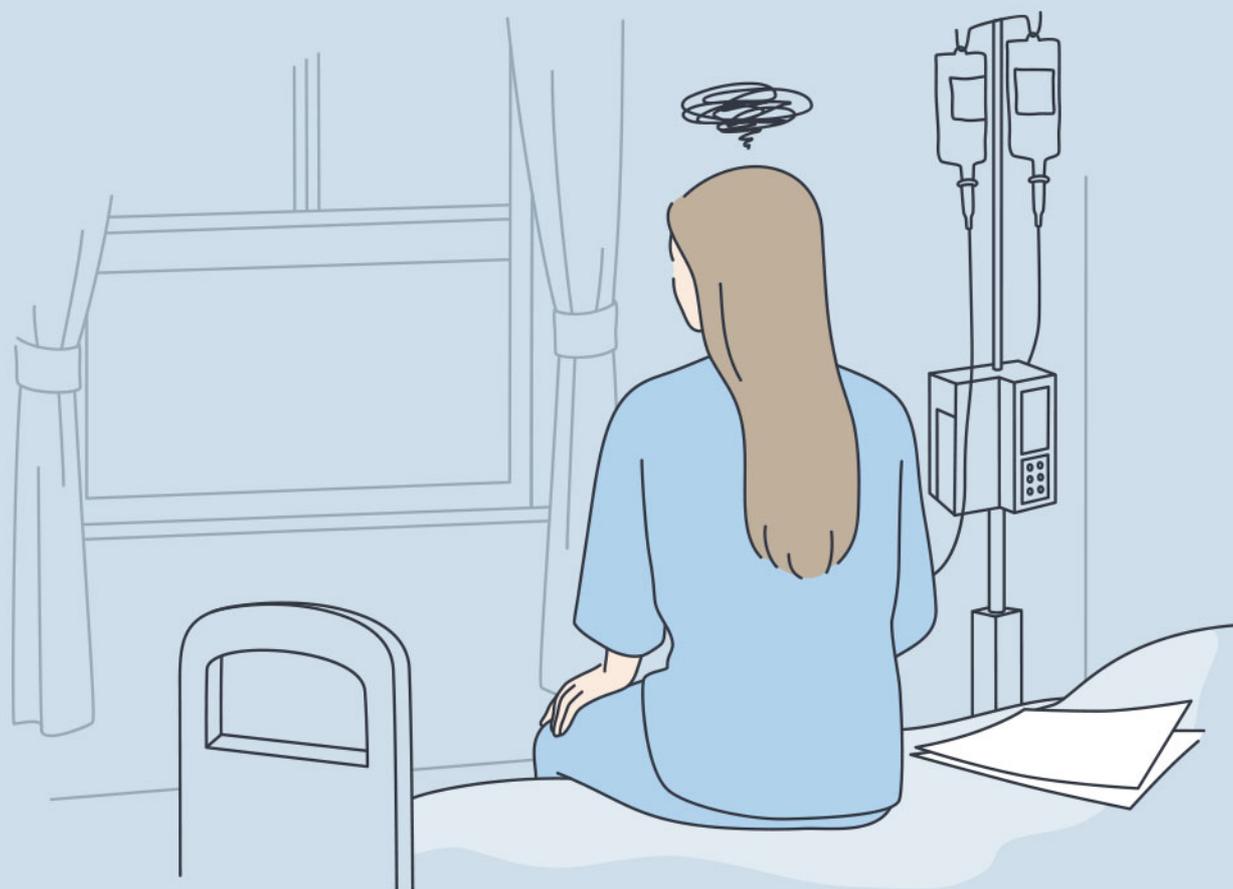


El dolor y su farmacoterapia

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción: definición y clasificación

- Clasificación del dolor

III. Epidemiología

IV. Fisiopatología del dolor

- Dolor nociceptivo
- Dolor neuropático
- Dolor oncológico
- Otras patologías dolorosas

V. Aspectos clínicos

VI. Tratamiento

- Antiinflamatorios no esteroideos
- Analgésicos
 - > Paracetamol
 - > Metamizol
- AINE y otros analgésicos tópicos
- Analgésicos opioides
- Tratamiento no farmacológico
- Estrategias terapéuticas
 - > Dolor agudo
 - Dolor agudo osteomuscular
 - Dolor en el parto
 - Dolor dental
 - > Dolor crónico no oncológico
 - Dolor neuropático
 - Migraña
 - Fibromialgia
 - > Dolor oncológico

VII. El papel asistencial del farmacéutico

VIII. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Desde el año 2004, cada día 17 de octubre se viene celebrando el **Día Mundial contra el Dolor**, efeméride que es impulsada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), que tiene por objetivo destacar la necesidad urgente de encontrar un mejor alivio para el sufrimiento físico de los pacientes que sufren esta patología. El dolor crónico es uno de los problemas de salud más subestimados en el mundo pese a que tiene consecuencias muy serias, tanto en la calidad de vida de quienes lo padecen, como para los sistemas de salud puesto que suponen una carga muy importante para los mismos.

La prevalencia del dolor es muy elevada, siendo una de las causas más frecuentes de consulta en atención primaria. Se estima que, en Europa, del 20 al 30% de la población sufre dolor crónico. El dolor está definido como una *experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial*. Por tanto, el dolor es una experiencia compleja que tiene una constitución múltiple: un componente sensorial/discriminativo, relacionado con su localización, su calidad, su intensidad y sus características físicas; un componente afectivo/emocional que refleja las consecuencias del dolor para cada persona; y, un componente cognitivo/evaluator que permite al individuo darle un significado a la sensación dolorosa.

En todo el mundo existe una preocupación creciente por asegurar el uso adecuado, equitativo y homogéneo de los analgésicos opioides. De este modo, dicho uso estará garantizado para quien necesite estos fármacos, sobre la base de una buena indicación clínica, y al mismo tiempo se minimizarán los riesgos inherentes a su uso. A este interés han contribuido, sin ninguna duda, los hechos acaecidos en los últimos años en EE. UU., ampliamente tratados en los medios de comunicación, relacionados con un exceso de indicaciones inadecuadas de los analgésicos opioides e incluso la

derivación hacia un uso posterior de heroína como sustitutivo de estos fármacos. Todo esto ha condicionado un incremento, se podría decir que *explosivo*, de las personas adictas que demandan tratamiento por ello y también de los fallecimientos relacionados. Esta *epidemia silenciosa* ha llegado hasta el punto de exigir la puesta en marcha de acciones específicas por parte del Gobierno Federal para frenar este preocupante fenómeno. En España también se han publicado recomendaciones en este sentido (Álvarez *et al.*, 2017).

Cada año, la IASP realiza una campaña específica para concienciar de esta patología que, en el 2021, se centra en el dolor de espalda. Esta campaña tiene como objetivo guiar y apoyar a los profesionales sanitarios y a los pacientes proporcionándoles información que les ayude a comprender lo que se sabe actualmente sobre la epidemiología, la fisiopatología y el manejo del dolor de espalda.

Por todo ello, el Día Mundial representa una fecha oportuna para concienciar al Gobierno, las Administraciones y las instituciones públicas y privadas, acerca de la importancia y la necesidad de dedicar recursos a la investigación y al tratamiento del dolor; así como para contribuir a concienciar a la población de la importancia de ampliar la educación sanitaria para reducir el impacto de las patologías dolorosas. El Consejo General de Colegios Farmacéuticos se quiere unir a su celebración mediante la publicación de este nuevo Punto Farmacológico, que representa una revisión monográfica sobre el dolor en su amplio concepto, exponiendo de forma resumida el conocimiento sobre su clasificación, fisiopatología, aspectos clínicos y epidemiológicos, y centrandolo el foco sobre las distintas opciones farmacológicas disponibles para su tratamiento; se aborda, por último, el papel asistencial que el farmacéutico puede desarrollar para con los pacientes con dolor y la población general.

INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

En 1979, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*IASP*, por sus siglas en inglés) definió el **dolor** como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. En 2020, la *IASP* propuso modificar esta definición por la siguiente: “**el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial**”.

Esta nueva definición se propuso teniendo en cuenta las siguientes consideraciones: el dolor es una experiencia personal influenciada en diferentes grados por factores biológicos, psicológicos y sociales; no es lo mismo el dolor y la nocicepción: el dolor no puede ser inferido solamente por la actividad de las neuronas sensoriales; las personas aprenden lo que es el dolor a través de sus propias experiencias; aunque el dolor normalmente cumple una función adaptativa, puede tener efectos adversos sobre la funcionalidad y el bienestar social y psicológico de los pacientes; la manera más habitual de expresar el dolor es la descripción verbal, pero la incapacidad para comunicarse no niega la posibilidad de que una persona experimente dolor.

Esta definición indica que el dolor es una experiencia compleja y, por tanto, tiene una constitución múltiple. El dolor tiene un **componente sensorial/discriminativo** que está relacionado con su localización, su calidad, su intensidad y sus características físicas. También presenta un **componente cognitivo/evaluador** que permite al individuo darle un significado a la sensación dolorosa. Por último, también tiene un **componente afectivo/emocional** que refleja las consecuencias específicas del dolor para cada persona en particular: el temor a que éste sea consecuencia de una enfermedad grave, la amenaza de que le impida realizar su trabajo, etc. (López

Timoneda, 2012).

El dolor se puede deber a la activación de diferentes tipos de receptores: receptores nociceptivos, encargados de responder a estímulos mecánicos (presión, corte); los receptores térmicos (frío, calor); o los receptores químicos (inflamación, isquemia). Dicha activación se produce a través de la transmisión de impulsos nerviosos conducidos por fibras nerviosas de tipo A δ (mielínicas) y C (amielínicas) (**Tabla 1**). La activación prolongada y repetida de fibras aferentes nociceptivas puede incrementar la sensibilidad a estímulos dolorosos, siendo uno de los principales responsables en el desarrollo de *hiperalgesia* y *alodinia*. La activación de receptores NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) podría tener una importante implicación en estos fenómenos de hipersensibilidad (Díaz *et al.*, 2019).

Clasificación del dolor

La clasificación del dolor la podemos hacer atendiendo a su evolución temporal o a su etiología, entre otros.

Considerando su duración, el dolor puede ser **agudo**, que suele aparecer como consecuencia de un desencadenante (por ejemplo, tras un traumatismo), y generalmente dura lo mismo que la lesión. Frente a él, el dolor **crónico** persiste mucho más que el tiempo normal de curación previsto; es decir, tras la resolución de la lesión causal. Este último tipo suele ser un síntoma de una enfermedad que perdura y evoluciona, no habiéndose resuelto con los tratamientos efectuados cuando se tiene una expectativa de que esto ocurra; también se define como el dolor que dura más de 3-6 meses, a pesar de estar siendo tratado con estrategias adecuadas.

Tabla 1. Vías del dolor y características principales (Díaz *et al.*, 2019).

Vía	Fibras	Tipo de dolor	Estímulo preferente	Neurotransmisor principal
Haz espinalático	A δ (mielínicas)	Agudo	Mecánicos térmicos	Glutamato
Haz paleoespinalático	C (amielínicas)	Crónico	Químicos	Sustancia P y glutamato

Según los criterios de la *Clasificación Internacional de Enfermedades*, establecidos en mayo de 2019 por la Organización Mundial de la Salud, el **dolor crónico** se subdivide en:

- > dolor crónico **primario**: caracterizado por la alteración funcional o estrés emocional no explicable por otra causa, siendo un dolor multifactorial, ya sea debido a causas biológicas, psicológicas o sociales;
- > dolor crónico **oncológico**: causado por el propio cáncer o la metástasis, o también puede ser causado por su tratamiento (dentro de este grupo se encuentra también la polineuropatía crónica dolorosa inducida por quimioterapia o el dolor crónico posterior a la radioterapia);
- > dolor crónico **postquirúrgico o posttraumático**: dolor que se desarrolla o aumenta de intensidad después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular y que persiste más allá del proceso de curación;
- > dolor crónico **neuropático**: causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso, ya sea tanto del sistema central como periférico;
- > dolor crónico **orofacial y cefalea**: comprende todos los trastornos de dolor provocado por lesiones en boca y cara y por dolor de cabeza o cefalea que se padecen al menos en un 50% de los días, durante al menos 3 meses;
- > el dolor **visceral** crónico: se origina en los órganos internos de la zona de la cabeza, del cuello, así como en las cavidades torácica, abdominal y pélvica; y
- > el dolor **musculoesquelético**: es aquel que surge de los huesos, articulaciones, músculos, columna vertebral, tendones o tejidos blandos.

Según el mecanismo neurofisiológico subyacente, se distingue entre el dolor **nociceptivo**, que se origina por activación o estimulación

de los nociceptores somáticos y viscerales; el dolor **no nociceptivo**, que puede originarse por una lesión nerviosa (dolor neuropático), por mecanismos psicológicos (dolor psicógeno) o por otros de origen desconocido no relacionados con la nocicepción; el dolor **mixto**, que tiene un componente nociceptivo y neuropático debido a una misma etiología; y el dolor **benigno/ maligno**, términos que se utilizan para diferenciar el dolor de causa oncológica (maligno) del que tiene otro origen (benigno o no maligno).

Adicionalmente, el **dolor nociceptivo** se clasifica en somático (superficial o profundo) o visceral. El subtipo **somático** se refiere en general a una lesión o enfermedad que afecta al tejido musculoesquelético o piel; al existir campos sensoriales pequeños con alta densidad de receptores, el dolor suele estar bien localizado. El dolor somático, por su parte, puede ser **superficial**, si se asienta sobre piel y mucosas y se localiza con precisión, o **profundo**, el cual, procedente de músculos, huesos, articulaciones y ligamentos, es menos preciso y produce reacciones de carácter defensivo o adaptativo (cambios posturales, etc.). Por otro lado, el dolor **visceral** es un dolor sordo, difuso y mal localizado, cuyo punto de partida son las vísceras huecas (aparato digestivo, vejiga urinaria, uréteres, etc.) o parenquimatosas (hígado, riñones, etc.), que generalmente es referido a un área de la superficie corporal, acompañándose con frecuencia por una intensa respuesta refleja motora y autonómica.

La forma más común de dolor es el nociceptivo y, dentro de éste, lo son particularmente los **dolores osteomusculares y articulares**, que tienen un sentido fisiológico trascendental, ya que son un elemento defensivo del organismo. La percepción de estos estímulos negativos o nocivos (nocicepción) es absolutamente indispensable para la supervivencia del individuo, ya que la ausencia de ellos impediría adoptar cualquier tipo de medida, preventiva, paliativa o reconstructiva frente a cualquier agresión externa o trastorno interno, más allá de los automatismos fisiológicos básicos. Para entender fácilmente este extremo, basta con imaginar los desastrosos efectos que tendría no percibir el dolor producido por el fuego o por una fractura ósea, entre otras situaciones.

EPIDEMIOLOGÍA

El dolor es indudablemente una de las causas más frecuentes de consulta en atención primaria. Se estima que, en Europa, el dolor crónico afecta aproximadamente al 20-30% de la población, siendo la causa más frecuente el dolor de origen osteomuscular que engloba principalmente a patologías degenerativas y a las lumbalgias. Este tipo de molestias dolorosas son especialmente frecuentes entre las personas que no realizan habitualmente ningún tipo de ejercicio físico; si bien su realización de forma incontrolada también puede llevar a los mismos resultados que la ausencia completa, o sea, a lesiones musculares, articulares y tendinosas. Este tipo de dolores suelen tener un carácter agudo, aunque los dolores que más afectan al estilo de vida y a la actividad cotidiana de las personas son los dolores de carácter crónico.

Según la Encuesta Europea de Salud en España en 2020, los problemas de salud crónicos padecidos por las personas mayores de 15 años son distintos en hombres que en mujeres, pero ambos comparten entre los más frecuentes el dolor de espalda crónico lumbar (el 17,1% de las mujeres y el 10,1% de los hombres). De forma similar, se estima que más del 20% de la población adulta de Estados Unidos sufren algún tipo de dolor crónico no oncogénico (INE, 2020). Pero esos porcentajes crecen cuando se refieren a población de mayor edad: los estudios realizados con mayores de 65 años indican que el 80-85% de ellos sufren de enfermedades que están relacionadas con el dolor (25-50% de ellos tienen un dolor moderado, tasa que crece hasta un 45-80% para los que viven en residencias).

El dolor crónico constituye, por tanto, un problema particularmente grave desde el punto de vista epidemiológico. La prevalencia del dolor crónico musculoesquelético generalizado o extenso en la población general se estimó en un 10-15% según un estudio realizado en diversos países europeos (Branco *et al.*, 2010),

mientras que los datos obtenidos en España en el estudio EPISER2019 muestran que el 8,1% de la población encuestada presentan dolor musculoesquelético generalizado el día que realizó la entrevista, de los cuales el 5,1% reúne los requisitos para calificarlo como crónico (duración > 3 meses), y una mayor parte de ellos refieren dolor a la palpación en varias zonas del cuerpo (Font *et al.*, 2020). El perfil de pacientes más comúnmente afectado es el de mujeres con edades comprendidas entre 51 a 57 años, que viven con sus familias en un entorno urbano y que suelen presentar sobrepeso. La duración del dolor crónico no maligno –no oncológico– oscila de 6 a 14 años y su importancia es potenciada por el hecho de que dos terceras partes (67%) de los pacientes con dolor crónico no consiguen un control adecuado del mismo y un 70% ha cambiado el tratamiento en varias ocasiones por este motivo. Para los pacientes mayores de 65 años con dolor no canceroso, la prevalencia de la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria es del 49%.

En lo referente a los dolores no nociceptivos, un estudio transversal realizado sobre una población de 23.529 pacientes atendidos en atención primaria en España concluyó que la prevalencia específica de dolor neuropático entre los pacientes que acudían a consulta era del 11,8% (Pérez *et al.*, 2009). Por su parte, utilizando los criterios de la Academia Americana de Reumatología (ACR) para el dolor en la exploración física, la prevalencia calculada de la fibromialgia a partir del estudio EPISER2016 fue del 2,45% de la población española, con un claro predominio en mujeres (4,5% en mujeres vs. 0,3% en hombres; razón de probabilidades u *odds ratio* de 10,16), que representan más del 90% de las personas afectadas, y un pico de prevalencia entre 60 y 69 años (con una frecuencia casi 7 veces mayor que la observada en el grupo etario de 20-29 años) (Font *et al.*, 2020).

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

Según se ha sugerido, en función de los mecanismos fisiopatológicos implicados, el dolor puede clasificarse en dolor **nociceptivo**, que se origina por activación o estimulación de los nociceptores somáticos y viscerales, y dolor **no nociceptivo**, que puede originarse por una lesión nerviosa (dolor **neuropático**), por mecanismos psicológicos (dolor **psicógeno**) o por otros de origen desconocido no relacionados con la nocicepción.

DOLOR NOCICEPTIVO

El dolor nociceptivo se genera por la estimulación de los nociceptores por diferentes agentes entre los que se encuentran estímulos mecánicos, estímulos térmicos y agentes químicos. Entre los agentes químicos conocidos pueden citarse: neurotransmisores (serotonina –estímulo potente–, noradrenalina, acetilcolina, histamina –estímulo leve–), metabolitos celulares (adenosín trifosfato o ATP, adenosín difosfato o ADP, iones potasio K^+ , isquemia, prostaglandinas¹, cininas – producidas por escisión proteolítica de precursores plasmáticos inactivos como la bradicinina–) y sustancias exógenas, como la capsaicina.

Los **nociceptores** son terminaciones nerviosas situadas en diversos órganos y tejidos, con capacidad para discernir entre sucesos potencialmente lesivos y aquellos de carácter inocuo, y con capacidad de enviar información al sistema nervioso central (SNC). Los principales órganos sensoriales de los estímulos nociceptivos son los llamados nociceptores polimodales (NPM), un tipo de fibras nerviosas carentes de mielina, sensibles al dolor, al calor y a la presión.

Tras la estimulación de los nociceptores, éstos producen y liberan mediadores químicos de acción rápida que generalmente son aminoácidos (ácido glutámico) o pequeños péptidos (cadenas de hasta 25 aminoácidos), como la sustancia P (11 aminoácidos), considerada

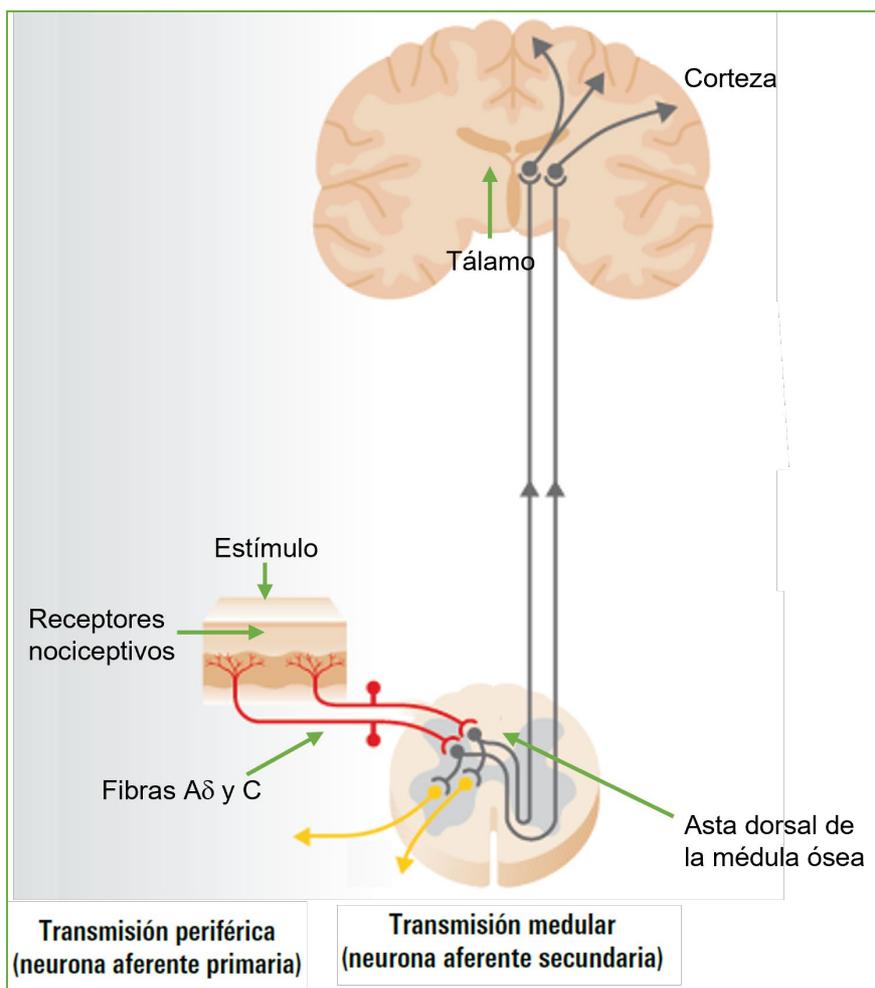
como el principal neurotransmisor nociceptivo en las fibras de tipo C (amielínicas). La liberación de estos mediadores químicos induce modificaciones del flujo iónico – fundamentalmente, salida de potasio y entrada de calcio– que conducen a la despolarización de la membrana neuronal. Si el nivel de despolarización es adecuado, se generará un potencial de acción, que se propaga en sentido aferente (desde la periferia hacia las estructuras nerviosas superiores). El impulso nociceptivo recorre los nervios periféricos, llega a las capas superficiales del asta dorsal espinal y asciende por alguna de las múltiples vías medulares, pasando por el cerebro medio, para acabar en el tálamo, desde donde se distribuye hacia la corteza cerebral (Figura 1).

El estímulo nociceptivo activa tanto los sistemas ascendentes de transmisión del dolor como los sistemas endógenos inhibitorios de la transmisión nociceptiva (opiáceo, α_2 -adrenérgico, colinérgico, etc.) situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. La integración de la transmisión excitatoria e inhibitoria a estos tres niveles determina las principales características de la transmisión y percepción del dolor y permite al sistema nervioso discriminar entre estímulos lesivos y otros inocuos.

El impulso nociceptivo es transmitido por diversos tipos de conducciones nerviosas. La velocidad de transmisión del impulso varía según el grado de mielinización de estas conducciones, puesto que la mielina actúa como un aislante eléctrico: por cada micra (μm) de grosor de la capa de mielina, se ha estimado un valor de 6 metros por segundo. Dado que el diámetro neuronal es de 2 a 20 μm , la velocidad de conducción fisiológica de los estímulos dolorosos está comprendida entre 12 y 120 m/s; en casos especiales, el diámetro neuronal alcanza valores tan bajos como 0,2 μm , lo que implica velocidades de transmisión de apenas 0,8 m/s. Este tipo especial de neuronas juega un papel decisivo en la transmisión de los impulsos que dan origen al **dolor lento**, y son denominadas fibras C.

¹ Pese a carecer de efecto álgico directo, las prostaglandinas potencian los efectos de la serotonina y la bradicinina.

Figura 1. Transmisión y modulación del dolor.



Las fibras con mayor grosor en la capa de mielina (entre 1 y 6 μm) son denominadas fibras A δ (A delta), que conducen los impulsos causantes del **dolor rápido** (la velocidad de transmisión es de 6 a 35 m/s). Este último tipo de fibras son las únicas activadas en los procesos en los que hay un intenso estímulo cutáneo como, por ejemplo, el que se produce por el pinchazo de un alfiler.

Según el tipo de fibra por la que se trasmite el impulso nociceptivo, el acceso al tálamo se produce por vías medulares diferentes:

- > El **complejo ventrobasal del tálamo**, formado por los núcleos laterales y posteriores, recibe conexiones neuronales procedentes del sistema de **conducción rápida**. En estos núcleos están representados topográficamente la cara, la cabeza y el cuerpo, lo que implica un

elevado grado de especialización y selectividad en la ulterior interpretación de los impulsos dolorosos a nivel de la corteza cerebral.

- > Las neuronas que siguen el sistema ascendente múltiple de la médula transmiten los **impulsos lentos** (dolor lento); pasan por la formación reticular y terminan en el **núcleo medial y en el intralaminar del tálamo**. A diferencia de los otros núcleos talámicos antes indicados, estos últimos no muestran ninguna organización topográfica, lo que indica que no existe, o bien no se conoce, reciprocidad entre áreas determinadas de estos núcleos y una localización orgánica específica. A partir de ellos, irradian fibras aferentes en dirección a la corteza, al sistema límbico (relacionado con las emociones y la memoria) y a los

ganglios basales (implicados en el control de los movimientos voluntarios). Por todo lo anterior, el tálamo aparece como el gran discriminador de los estímulos dolorosos que ascienden por la médula.

Además de los estímulos nociceptivos aferentes (periféricos), existen vías descendentes de los centros superiores que participan en la transmisión ascendente. Uno de los elementos esenciales de este sistema de control de apertura o control de barrera es el **sistema inhibitorio descendente**, a través de cual el cerebro es capaz de modular, parcialmente, la percepción de estímulos dolorosos. En particular, el estrés y el propio dolor parecen activar estas vías inhibitorias descendentes. Este sistema tiene especial interés desde el punto de vista farmacológico, puesto que su activación produce analgesia efectiva. Estos sistemas se activan en presencia del estímulo nocivo o lesión periférica, implican a diversos neurotransmisores y constituyen importantes dianas terapéuticas. Los mejor caracterizados son el sistema opiáceo, el noradrenérgico, el serotoninérgico, el gabaérgico y el colinérgico. Todos ellos son independientes, aunque actúan simultánea y sinérgicamente, lo que, desde una perspectiva farmacológica, parece justificar de algún modo la utilización de combinaciones de varios medicamentos en cuadros de dolor muy intenso. En definitiva, considerando los mecanismos neuroquímicos implicados en la transmisión y modulación del dolor nociceptivo, las estrategias para conseguir analgesia podrán ser: inhibición de la transmisión excitatoria o activación los sistemas moduladores inhibitorios de la nocicepción.

Por otro lado, los **procesos inflamatorios** están relacionados con el dolor nociceptivo puesto que la inflamación provoca una irritación de las fibras nerviosas del área lesionada, tanto por el propio agente causal como por la liberación de varios mediadores químicos implicados en el proceso inflamatorio, los cuales pueden tener un origen celular o plasmático. La respuesta inflamatoria siempre va acompañada por la liberación de diversos prostanoideos: el más frecuentemente encontrado es la prostaglandina E₂ (PGE₂) y, en menor medida, la prostaciclina (PGI₂); además, durante los pro-

cesos más inmediatos de la inflamación, los mastocitos liberan PGD₂. Todos ellos tienen un potente efecto vasodilatador y potencian el efecto de la bradicinina y de la histamina sobre la permeabilidad vascular.

Cualquier lesión muscular suele manifestarse con dolor de carácter agudo y de intensidad variable porque en los músculos existe una gran cantidad de receptores nerviosos para el dolor. Se suele hablar de macrotrauma cuando se supera la máxima tensión soportable por las estructuras óseas, musculares, ligamentos o tendones; suelen ser repetidos y consecuencia generalmente de movimientos muy violentos. Los microtraumas son alteraciones microscópicas, normalmente consecuencia de una actividad deportiva o laboral repetida a lo largo de un cierto periodo que conllevan la aparición de sobrecargas musculares y suficientemente intensos como para superar la capacidad de autorreparación de los tejidos; la forma más común es la tendinitis. Los esguinces y las torceduras son los motivos más comunes de dolor muscular y de limitación del movimiento, que pueden ir acompañados por la rotura parcial o completa de un ligamento. Las contusiones o magulladuras también pueden implicar la rotura de tejidos blandos y de vasos sanguíneos, lo que conduce a la formación de hematomas. Finalmente, las distensiones pueden implicar la rotura parcial de algún músculo.

Por su parte, el dolor articular puede estar causado por diferentes factores. Una de las causas más comunes es la inflamación de las bolsas serosas (cavidades con forma de saco, que están llenas de líquido sinovial y situadas en las zonas orgánicas donde existe fricción entre elementos móviles, como es el caso de las localizaciones donde los tendones y los músculos rozan algún hueso), por un exceso de actividad muscular o por golpes repetidos o exceso de presión externa. No obstante, es importante tener en cuenta que el dolor articular puede ser causado por otras muchas patologías, tanto de carácter crónico como agudo, tales como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Sin embargo, respecto al dolor muscular, probablemente la forma más común es el dolor lumbar, lumbago o lumbalgia, que se estima puede llegar a afectar a tres cada cuatro personas en algún momento de su vida;

la lumbalgia afecta más frecuentemente a personas sedentarias, que por cualquier motivo interrumpen bruscamente su inactividad física.

DOLOR NEUROPÁTICO

A diferencia del dolor nociceptivo, el dolor neuropático no aparece como respuesta a la estimulación de nociceptores periféricos. De hecho, en un alto porcentaje de casos, el dolor no coincide con lesiones neurológicas y cuando las hay, es frecuente el retraso en el tiempo entre el daño neurológico y el inicio del dolor (semanas, meses e incluso años). En la mayoría de los casos está mal localizado y su alivio con analgésicos convencionales (incluyendo a los opioides) es mínimo o incluso nulo. Así, ni la intensidad ni el carácter crónico de este dolor no se relacionan directamente con una etiología específica.

Los pacientes con dolor neuropático presentan dolor persistente o paroxístico que es independiente de estímulos. Puede cursar como descargas de tipo lancinante o quemante, en función de la actividad del sistema nervioso simpático:

- > La actividad espontánea de las fibras nociceptoras de tipo C es la responsable del dolor quemante persistente, así como de la sensibilización de las neuronas del asta posterior de la médula.
- > La actividad espontánea de las fibras mielínicas de tipo A (que normalmente transmiten sensaciones inocuas) se relaciona con parestesia independiente del estímulo y, tras la sensibilización central, genera las disestesias y el dolor.

Numerosos síndromes dolorosos de distinta etiología cursan con dolor neuropático, destacando los siguientes orígenes:

- > Metabólico: diabetes mellitus (neuropatía diabética), insuficiencia renal crónica, etc.
- > Traumático: síndrome del túnel carpiano, neuropatías compresivas, dolor post-amputación, etc.

- > Quirúrgica: radiculopatías, cicatrices, poslaminectomía, neuromas, etc.
- > Infecciosa: neuropatía posherpética, tabes dorsal, aracnoiditis, etc.
- > Isquémica: ictus, síndrome talámico, trombosis venosa o arterial, etc.
- > Hereditaria: neuropatías sensitivo-motoras-autonómicas, etc.
- > Degenerativa (autoinmune): esclerosis múltiple, etc.
- > Iatrogénica: fármacos antineoplásicos, radioterapia, contrastes radiológicos, etc.
- > Otros: distrofia simpático-refleja (SDR) y causalgia².

Neuropatía diabética

El término neuropatía diabética agrupa a un colectivo diverso de síndromes de alta prevalencia entre los pacientes diabéticos, que comparten como característica una lesión de las fibras nerviosas que puede afectar a todo el cuerpo (con mayor frecuencia a las de piernas y pies, así como manos y brazos), y es consecuencia de la hiperglucemia crónica. La neuropatía diabética es un importante problema de salud pública, dado que supone la complicación microvascular más común de la diabetes mellitus. Se han descrito prevalencias desde un 10% hasta un 90% de los pacientes, habiéndose descrito como causa directa del 50-70% de las amputaciones no traumáticas realizadas en ellos.

Aunque un control estricto de la hiperglucemia permite controlar el desarrollo de complicaciones microvasculares en el diabético, no previene por completo la aparición de la neuropatía, lo que sugiere la implicación de otros mecanismos metabólicos en su patogénesis,

² La causalgia -también conocida como síndrome de dolor regional complejo tipo 2 (CRPS2)- es una forma del síndrome de dolor regional complejo que se desarrolla después de un daño a un nervio periférico y se caracteriza por dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia, no necesariamente limitado al área del nervio lesionado, así como, ocasionalmente, edema, alteraciones del riago sanguíneo cutáneo o disfunción sudo motora en el área dolorosa.

entre los que cabrían ciertos componentes genéticos. Por tanto, se considera que la neuropatía periférica es el resultado de una serie compleja de interacciones metabólicas, vasculares y neurotróficas. Los mecanismos patogénicos más importantes implicados en su aparición son:

- > Glucosilación de proteínas y lípidos. El proceso de glucosilación avanzada³ afecta, entre otros, a los constituyentes proteicos de la mielina, provocando modificaciones en su composición. Los macrófagos identifican esta mielina y actúan atacándola y provocando la desmielinización segmentaria, mediante un proceso de digestión. La glucosilación también afecta a otras proteínas del citoesqueleto axonal, como la tubulina, los neurofilamentos y la actina, que una vez alteradas conducen a un enlentecimiento de conducción axonal, así como a la atrofia y a la degeneración axonal.
- > Incremento en la actividad de la vía de polioles y alteración funcional de la ATPasa de Na⁺/K⁺. Tiene como resultado final la producción de sorbitol y fructosa, con depleción compensatoria de mioinositol y taurina. La depleción del mioinositol se asocia con alteraciones del potencial redox celular, provocando a su vez la reducción concomitante de la actividad de la ATPasa de Na⁺/K⁺, que explica en parte las alteraciones de velocidad de conducción nerviosa.
- > Alteraciones hemodinámicas. Ciertas isoformas de la proteincinasa C (PKC) han sido implicadas como mediadores de la disfunción vascular inducida por diabetes. En este sentido, el daño tisular podría ser reproducido con activadores de PKC.
- > Estrés oxidativo. La asociación del estrés oxidativo con la activación de la vía de los

polioles resulta de la deficiencia de NADPH, que es utilizado en la interconversión de glucosa en sorbitol y fructosa y, por tanto, no puede estar disponible para su papel como cofactor en el reciclamiento de glutatión a partir de glutatión oxidado.

Una vez que se produce la lesión del nervio, el dolor puede surgir tanto de forma dependiente como independientes de estímulos: se convierte en una patología especialmente resistente al tratamiento. El dolor dependiente de estímulos parece estar relacionado con una sensibilización de las neuronas del asta dorsal mediada por glutamato, por estimulación de los receptores NMDA. El dolor neuropático independiente de estímulos directos parece estar ligado a alteraciones neuronales, como la acumulación de canales de sodio, la expresión de receptores α -adrenérgicos en los axones deteriorados, la penetración de axones neuronales simpáticos en los ganglios de la raíz dorsal y la desinhibición de las neuronas del asta dorsal. Concretamente, esa desinhibición podría estar relacionada con un descenso de los niveles de ácido gamma aminoburírico (GABA) y con una regulación a la baja de los receptores de GABA y de opioides endógenos en las neuronas del asta dorsal y a la pérdida de la inhibición en las interneuronas de dicho asta (Cuéllar, 2015).

Neuropatía posherpética

Como el segundo ejemplo de situaciones de dolor neuropático más frecuentes, la neuralgia posherpética es debida al virus de la varicela-zóster (VVZ). Este virus es capaz de producir dos entidades clínicas distintas: la varicela y el herpes zóster. La varicela, una infección universal y sumamente contagiosa, suele ser una enfermedad benigna de la infancia caracterizada por la presencia abundante de exantemas vesiculosos. Sin embargo, al reactivarse el VVZ latente (más frecuente a partir de 60 años), el herpes zóster se presenta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y generalmente asociado a un intenso dolor.

La neuralgia posherpética es, pues, la complicación crónica de la infección por el VVZ más común y consiste en la persistencia de dolor de 1 a 3 meses después de la resolución de las

³ La glucosilación avanzada conduce a la asociación de azúcares de tipo reductor (glucosa, fructosa o galactosa) con los grupos amino libres de las proteínas, lípidos o ácidos nucleicos, para formar productos tales como *bases de Schiff* e iminas, que a su vez experimentan reacciones no enzimáticas de deshidratación, fragmentación y entrecruzamiento, dando lugar de forma irreversible a otros productos que se depositan en tejidos periféricos, incluidos los sistemas nerviosos central y periférico.

lesiones dérmicas. A veces es constante, pero en otras ocasiones se desencadena por estímulos como el tacto, el frío o el calor; incluso la presión de la ropa o de las sábanas pueden desencadenar los ataques de dolor. Generalmente, es un problema autolimitado en el tiempo, tendiendo a disminuir de manera progresiva hasta desaparecer. Menos de un cuarto de los pacientes presentan dolor tras 6 meses desde la aparición de las lesiones y menos del 5% presentan dolor 1 año después de la reactivación del VVZ. Su frecuencia aumenta con la edad, siendo muy rara en personas jóvenes y afectando a más de un 50% de los pacientes en los mayores de 50 años.

La población adulta con cáncer, en especial los afectados por la enfermedad de Hodgkin u otros linfomas, y los receptores de un trasplante de médula ósea tienen un riesgo significativamente más elevado de contraer una infección por VVZ. El 30% de los casos de infección por VVZ en postrasplantados aparecen en el primer año (50% de ellos en los primeros 9 meses); el 45% de ellos sufren una diseminación cutánea o visceral. La tasa de mortalidad es del 10%, siendo la neuralgia posherpética, las cicatrices y la sobreinfección bacteriana especialmente frecuentes en las infecciones por VVZ sufridas en los primeros 9 meses siguientes al trasplante. En los pacientes con linfomas la incidencia de infección por VVZ es 10 veces superior a la de la población general; además de ese mayor riesgo de sufrir un herpes zóster progresivo, hasta un 40% de estos pacientes onco-hematológicos desarrollan diseminación cutánea de la enfermedad, con una probabilidad un 5-10% mayor de desarrollar adicionalmente neumonitis, meningoencefalitis hepatitis y otras complicaciones graves.

DOLOR ONCOLÓGICO

El dolor en el paciente oncológico suele ser un dolor **continuo** y **constante**, que en muchas ocasiones sufre **periodos de agudización** en relación con la expansión del proceso tumoral. Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica, el dolor es el síntoma principal

en el 40% de los pacientes oncológicos en tratamiento y el 75% en enfermedad avanzada (SEOM, 2015). Además, se ve agravado por una serie de factores, entre los que sobresalen el insomnio, la fatiga, la anorexia, el miedo a la muerte, la rabia, la tristeza, la depresión o el aislamiento, conformando en conjunto un síndrome de dolor complejo (López Timoneda, 2012).

El dolor que presentan los enfermos neoplásicos puede clasificarse en tres grupos: a) directamente relacionado con la invasión tumoral, debido a la compresión o infiltración nerviosa por células malignas, a la obstrucción de vísceras huecas o a la oclusión de vasos sanguíneos (con el consiguiente aumento de la isquemia local, inflamación o necrosis tisular, o aumento de la presión intracraneal); b) relacionado con el tratamiento antineoplásico efectuado, ya sea dolor posquirúrgico, dolor posradioterapia o dolor posquimioterapia; y c) dolor no relacionado con el cáncer ni con su terapia, como el dolor miofascial, la neuralgia postherpética, o las molestias por drenajes o catéteres, entre otros.

OTRAS PATOLOGÍAS DOLOROSAS

La **fibromialgia** constituye la causa más frecuente de **dolor crónico difuso** en la población general. Considerada un síndrome complejo, se la conoce también en ocasiones con el nombre de fibromiositis, fibrositis, reumatismo muscular o síndrome de fibromialgia. Se puede definir como un trastorno crónico de la modulación del dolor –posiblemente por presencia de trastornos degenerativos o inflamatorios de origen musculoesquelético– que condiciona la aparición del mismo, de manera difusa y generalizada, que se acompaña característicamente de otras manifestaciones, entre las que destaca la astenia intensa, un sueño no reparador y un cortejo sintomático muy variopinto.

La fibromialgia implica una alteración de la modulación y amplificación del dolor, donde el umbral para cualquier estímulo está

disminuido y, además, su efecto se ve amplificado. El rasgo clave de la fibromialgia es la persistencia del dolor, que habitualmente afecta a grandes áreas corporales. Junto al dolor, los pacientes con fibromialgia presentan otros síntomas como cefalea, fatiga, trastornos del sueño, cuadros digestivos (como colon irritable), ansiedad y parestesias, generalmente en ambas manos. También puede aparecer incontinencia urinaria, movimientos periódicos anormales y trastornos cognitivos, manifestados habitualmente como una dificultad para concentrarse y para recordar cosas.

Actualmente, no se dispone de un conocimiento profundo de la etiología de esta patología. De todas las teorías disponibles la que parece aportar un mayor grado de explicación es la que adjudica a la fibromialgia una condición de síndrome de hiperexcitabilidad central. Asimismo, son numerosas las anomalías que pueden asociarse con la fibromialgia. A nivel **bioquímico**, los pacientes con fibromialgia manifiestan una clara disminución en los niveles plasmáticos y en líquido cefalorraquídeo de serotonina: la asociación del estado de hiperexcitabilidad con bajos niveles de serotonina guarda una estrecha relación con el número de *puntos sensibles*, la sensación de dolor sin causa aparente y las alteraciones del sueño. En los pacientes también se detecta una elevación en las concentraciones de glutamato en la ínsula, en la amígdala, en la corteza cingular y en el líquido cefalorraquídeo, junto con la de otros metabolitos excitatorios, como la sustancia P y el factor de crecimiento neuronal. A nivel **neuroendocrino**, los pacientes con fibromialgia parecen presentar una disfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y en el eje *locus coeruleus*-noradrenalina, ambos

componentes críticos de la respuesta de adaptación al estrés y que son estimulados por la hormona liberadora de corticotropina (secretada por el hipotálamo, la amígdala y otras estructuras cerebrales). Otra alteración endocrina que se ha observado es la existencia de niveles bajos de somatropina en estos pacientes (Fernández-Moriano, 2021a).

Por otra parte, la **migraña** es el tipo de cefalea primaria más frecuente en la práctica clínica habitual –supone algo más del 50% de los casos consultados en unidades especializadas en cefalea– y mejor estudiado. Se define como un *trastorno paroxístico con gran carga genética y se caracteriza por la aparición de crisis de dolor de cabeza recurrente e intenso que suelen durar entre 4 y 72 horas si no se tratan o se tratan sin éxito*. Las crisis de migraña se producen en personas constitucionalmente predispuestas, de forma recurrente, y se desencadenan en el hipotálamo (parte del cerebro responsable de la regulación hormonal, los ciclos de sueño, el hambre y la temperatura corporal), favorecidas o no por factores desencadenantes.

El **dolor** asociado a la esta enfermedad neurológica suele ser, de forma característica, unilateral (localizado habitualmente en un lado o mitad de la cabeza), aunque a veces tiene localización bilateral, de intensidad moderada-grave, de carácter pulsátil (“latido dentro de la cabeza”), que empeora con el esfuerzo físico, se asocia a náuseas y vómitos, y se acompaña de fotofobia y fonofobia (hipersensibilidad a la luz y al ruido, respectivamente); de forma más infrecuente también puede aparecer dolor cervical, intolerancia a los olores y dificultad para pensar con claridad (Fernández-Moriano, 2019).

ASPECTOS CLÍNICOS

Si bien en el apartado anterior ya se han citado ciertos datos epidemiológicos de las principales enfermedades alérgicas, hay consenso en torno a la idea de que éstas constituyen una auténtica **epidemia no infecciosa en los países desarrollados en el siglo XXI**. En líneas generales, se trata de patologías que tienen un impacto muy significativo en la calidad de vida de los pacientes, en relación con el grado de severidad de sus manifestaciones: a mayor gravedad, pueden tener efectos psicológicos, provocar trastornos del sueño e interferir con las relaciones sociales y laborales, suponiendo una carga económica relevante no solo para el afectado, sino también para su familia y para la sociedad en general.

Cuantificar el dolor, dada su complejidad, diversidad y el carácter intensamente subjetivo de su percepción, constituye un reto muy difícil de afrontar. Esta dificultad para conseguir evaluarlo hace que se recurra a instrumentos que sean fácilmente comprensibles y que tengan una alta fiabilidad y validez, que generalmente toman forma de escalas validadas: analógica, verbal, numérica, gráfica, etc. En la **Figura 2** se recogen algunas de las **escalas** más utilizadas en la valoración de dolor (Vicente *et al.*, 2018), particularmente las siguientes:

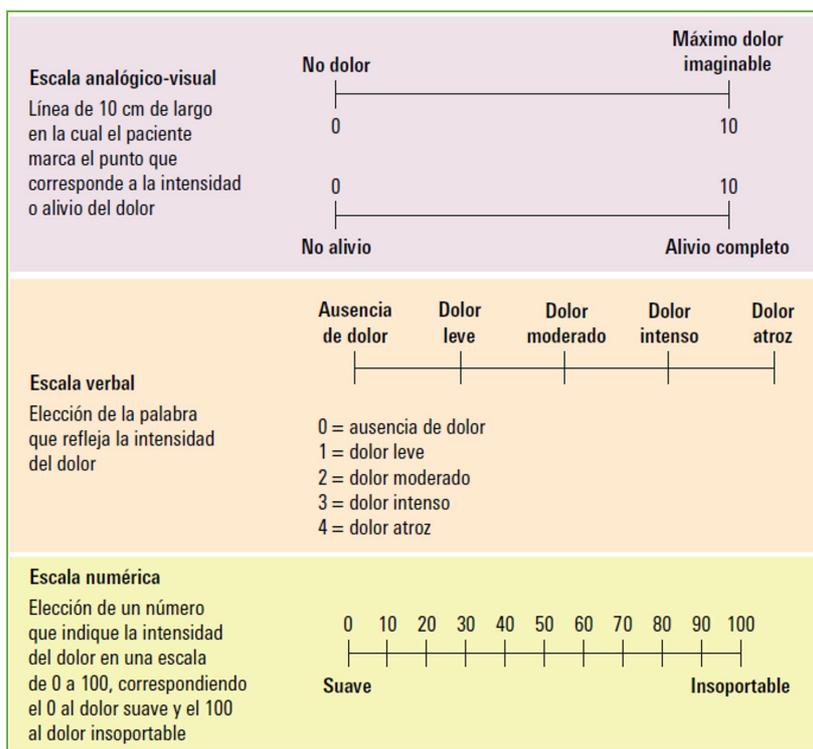
- > La escala analógica visual o EVA permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Es posiblemente la técnica más empleada para la medición del dolor⁴. Consiste en una línea horizontal de 10 cm de longitud, en cuyos extremos figuran las expresiones mínimas y máximas del síntoma, en este caso, “sin dolor” y “máximo dolor”. El paciente debe marcar sobre la línea el punto que mejor refleje la intensidad del dolor que

en esos momentos padece, o bien el grado de alivio conseguido tras la administración de un fármaco o un procedimiento analgésico. Si bien es cierto que, con estas escalas, los pacientes suelen sobredimensionar su valoración de la experiencia dolorosa y el factor emocional del dolor, se reconocen como un instrumento altamente confiable y válido para la medición del dolor, particularmente si es de intensidad grave. La escala EVA se usa ampliamente en el ámbito clínico (sobre todo en ensayos clínicos) y ha demostrado su utilidad para comparar la intensidad del dolor en el mismo paciente con diferencias temporales, o en grupos de pacientes que reciben distintos tratamientos analgésicos.

- > La escala verbal simple, posiblemente el método más sencillo, consiste en una línea en la que se han interpuesto unos intervalos que emplean términos referidos, de forma gradual, a la intensidad del dolor o a la respuesta a fármacos analgésicos. Tiene el inconveniente de la distinta comprensión del significado de tales palabras (que dependen de la capacidad verbal del sujeto), y de que no se conoce la distancia semántica que existe entre tales palabras, las cuales consideran solo las variaciones cuantitativas del dolor (intensidad) y no los factores psicológicos.
- > La escala numérica consiste en asignar una puntuación numérica del 0 al 10 o del 0 al 100 –siendo el 0 sin dolor y el 10 o el 100 el peor dolor posible– para poder realizar el tratamiento estadístico de los resultados.

⁴ Las escalas analógicas visuales son utilizadas –debidamente adaptadas– para la cuantificación de otros síntomas de carácter marcadamente psicológico, tales como ansiedad, irritabilidad, etc.

Figura 2. Escalas más utilizadas en la valoración de dolor.



Junto con las escalas, también se utilizan de forma habitual los cuestionarios. Algunos de los más empleados en la práctica clínica son: el Cuestionario de Dolor de McGill (MPQ), el Cuestionario de Dolor en español, el Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor crónico (CAD), el Cuestionario DN4 (DN4) o el Inventario Multidimensional del Dolor de West Haven-Yale (WHYMPI), entre otros.

A modo de ejemplo, el *cuestionario de McGill* (MPQ, por sus siglas en inglés) consiste en un método que intenta integrar la valoración de los tres aspectos fundamentales del dolor – sensorial, afectivo y evaluativo– mediante la selección de descriptores, una escala de intensidad del dolor y un esquema del cuerpo humano que permite la localización anatómica

del dolor por el paciente. Este cuestionario permite obtener datos tanto cualitativos como cuantitativos. A los pacientes se les pide que escojan un adjetivo de cada 20 subclases de grupos de adjetivos; cada palabra está asociada a una puntuación específica y los índices de dolor se calculan para la puntuación total, así como para cada dimensión. No obstante, el MPQ también tiene algunas limitaciones; por ejemplo, su extensión, el hecho de que las respuestas estén fuertemente condicionadas por la riqueza verbal del paciente, la sobredimensión de los aspectos sensoriales en relación con los afectivos (a pesar de que se ha comprobado que los cambios en el aspecto afectivo del dolor pueden ser más interesantes), o los términos que utiliza, no siempre comprensibles por todos los niveles culturales.

TRATAMIENTO

En el tratamiento del dolor, dirigido a la búsqueda de la analgesia, se emplean una amplia variedad de fármacos con mecanismos de acción muy diversos. Habida cuenta de la imposibilidad de abarcarlos todos, en esta revisión solo se hace referencia a las características farmacológicas de los grupos terapéuticos más usados habitualmente: analgésicos y antiinflamatorios no esteroídicos (AINE), analgésicos y antiinflamatorios tópicos y analgésicos opioides.

La **analgesia** se define como la *eliminación de la sensación de dolor mediante el bloqueo de las vías de transmisión del impulso nociceptivo* (por ejemplo, con el empleo de anestésicos locales u opioides) *o inhibición de los mediadores dolorosos* (por ejemplo, a través de antiinflamatorios no esteroideos o corticoides) *a través de la utilización de sustancias exógenas*.

En 1986, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó por primera vez la Escala analgésica, también denominada Escala del dolor

de la OMS, a través de la cual describía un protocolo de tratamiento y control del dolor oncológico (pero que se emplea en todo tipo de pacientes que presentan dolor crónico) basado en 3 escalones principales: el primero, para el dolor breve, basado en el uso de fármacos no opioides; el segundo nivel, para el dolor moderado, en el que se incorporan los analgésicos opioides débiles y se mantienen los fármacos del primer escalón; y, por último, el tercer nivel, para el dolor grave, en el que se sustituyen los opioides débiles por los opioides fuertes y se siguen manteniendo los fármacos del primer escalón. En cualquiera de los escalones se pueden emplear fármacos coadyuvantes junto con los medicamentos principales para mejorar la respuesta analgésica; entre ellos se valora el uso de antidepresivos, anticonvulsionantes (antiepilépticos), neurolépticos, ansiolíticos, esteroides, corticoides, relajantes musculares, calcitonina, antieméticos, antiespasmódicos y anestésicos locales.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los **antiinflamatorios no esteroideos o AINE** son en la mayor parte de los casos la primera opción terapéutica para el tratamiento del dolor en la población general. Los AINE convencionales inhiben de forma inespecífica las dos isoformas fisiológicas de la **ciclooxigenasa** (COX-1 o constituyente, y COX-2 o inducible). Esta inhibición **disminuye la síntesis de prostaglandinas** (PG) y, en consecuencia, la inflamación periférica. Sin embargo, las prostaglandinas también participan en la transmisión de la señal nociceptiva, por lo que estos fármacos tienen un mecanismo de acción tanto central como periférico. La inhibición inespecífica de las COX induce alteraciones en la coagulación de tipo hemorrágico, alteraciones gastrointestinales, renales, etc. Sin embargo, una inhibición específica de la COX-2 (coxibs) es una alternativa para evitar algunos de los efectos indeseables mencionados, aunque los coxibs parecen presentar un riesgo cardiovascular incrementado sobre los AINE convencionales.

En relación con el efecto inhibitorio de la síntesis de PG, se distinguen 4 **mecanismos** específicos (Cuéllar, 2018):

- > Inhibidores de tipo 1 (ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, celecoxib, etc.): inhibición reversible, simple y competitiva, mediante la competición con el sustrato – ácido araquidónico– por la zona activa de la COX (COX-1 y COX-2, con mayor o menor selectividad hacia cada isoforma). El desacoplamiento del fármaco de la COX permite la recuperación funcional de su actividad enzimática.
- > Inhibidores de tipo 2 (indometacina, flurbiprofeno, ácido meclofenámico, etc.): se trata, en realidad, de una variante parcial de los anteriores, ya que la inhibición que producen es también reversible – aunque en este caso es dependiente del tiempo y competitiva– mediante su unión

a la zona activa de la COX en una primera fase, formando un complejo inhibitorio enzimático reversible que, si es retenido durante el tiempo suficiente, provoca un cambio conformacional de tipo no covalente en la enzima, que la inactiva funcionalmente de forma irreversible.

- > Inhibidores de tipo 3 (paracetamol): inhibición reversible, de carácter débil y no competitivo. Las características de este fármaco se abordarán más adelante.
- > Inhibidores de tipo 4 (ácido acetilsalicílico -AAS): inactivación química irreversible de la enzima, que implica la pérdida de su actividad catalítica. La capacidad de síntesis de PG no podrá ser recuperada hasta que la célula sintetice nuevas moléculas de enzima. Esta es la forma en que el ácido acetilsalicílico y algunos derivados actúan, pero no los salicilatos no acetilados. Provocan una reacción de acilación -acetilación, en este caso- de la cadena peptídica de la enzima, concreta-

mente en la serina (en posición 530), alterando definitivamente la conformación molecular, con pérdida de la actividad ciclooxigenasa, pero no de la hidroperoxidasa; en cualquier caso, con el primer bloqueo es suficiente. Hay que tener en cuenta que el AAS es rápidamente desacetilado por las esterasas plasmáticas, siendo transformado en el salicilato correspondiente, por lo que su mecanismo de acción es doble: inactivador irreversible e inhibidor reversible competitivo.

En conjunto, todos los AINE cumplen la *regla de las tres A*: son **analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios**. Dado que su mecanismo de acción se centra en la inhibición de la síntesis de PG, evitan la sensibilización de las terminaciones nociceptivas por dichas moléculas. Estas PG, además, se encuentran incrementadas en el choque febril pirogénico y tienen un efecto vasodilatador y quimiotáctico.

Tabla 2. Clasificación de los AINE según la vida media, la potencia antiinflamatoria y la acción sobre las isoformas de la COX.

Clasificación de los AINE por su vida media		
< 5 horas	5-15 horas	> 15 horas
<ul style="list-style-type: none"> > Ácido acetilsalicílico > Ibuprofeno > Diclofenaco > Ácido mefenámico > Ketoprofeno > Indometacina 	<ul style="list-style-type: none"> > Diflunisal > Flurbiprofeno > Naproxeno > Calecoxib 	<ul style="list-style-type: none"> > Piroxicam > Rofecoxib > Tenoxicam
Clasificación de los AINE por su potencia antiinflamatoria		
Analgésicos y antiinflamatorios moderados		Analgésicos y antiinflamatorios potentes
<ul style="list-style-type: none"> > Derivados del ácido propiónico: ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno. > Derivados del ácido antranílico, como el ácido mefenámico. > Derivados del ácido arilacético: aceclofenaco, diclofenaco. 		<ul style="list-style-type: none"> > Salicilatos > Indometacina
Clasificación de AINE por su acción sobre las isoformas de la COX		
Inhibidores no selectivos		Inhibidores selectivos COX-2
<ul style="list-style-type: none"> > Salicilatos > Derivados del ácido propiónico > Derivados del ácido antranílico 		<ul style="list-style-type: none"> > Selectividad exclusiva → coxibs: rofecoxib, parecoxib, celecoxib, etoricoxib > Selectividad preferencial → oxicams: meloxicam, piroxicam

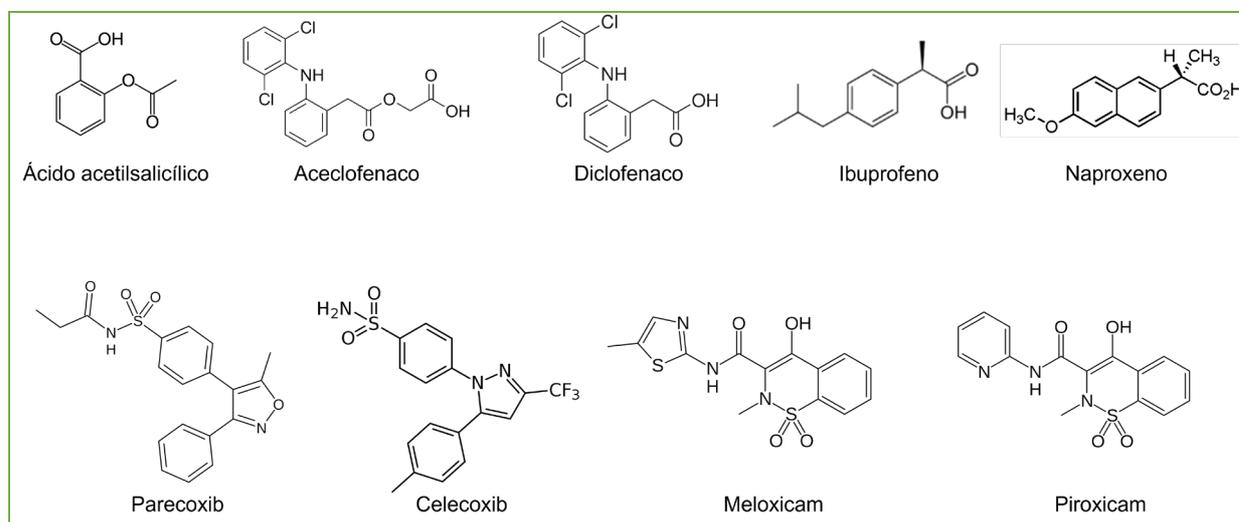
Los AINE forman un amplio grupo de sustancias, aunque en las dos últimas décadas su número ha ido descendiendo de forma sustancial. Bien por motivos de seguridad, bien por no aportar ninguna ventaja terapéutica diferencial, un buen número de estos principios activos ha desaparecido del arsenal farmacéutico. Existen muchas clasificaciones de los AINE, siendo las más usadas aquellas que los dividen según su vida media, su potencia antiinflamatoria o su acción sobre las isoformas de la COX (Tabla 2).

Actualmente, los AINE más empleados son (Figura 3):

- > Salicilatos: el **ácido acetilsalicílico** es un inhibidor no selectivo de ambas isoformas de la COX; a dosis bajas (100 mg/día) inhibe irreversiblemente la COX de las plaquetas, produciendo un efecto antiagregante plaquetario. Está contraindicado en el último trimestre del embarazo (por el riesgo de hemorragia fetal), en niños y adolescentes (por riesgo de síndrome de Reye), en asmáticos y pacientes con EPOC (por riesgo de broncoespasmo).
- > Derivados del ácido acético: **aceclofenaco**, **diclofenaco**, **indometacina**.
- > Derivados del ácido propiónico: **ibuprofeno**, **ketoprofeno**, **naproxeno**, **flurbiprofeno**.
- > Derivados del ácido antranílico o fenamatos: **ácido mefenámico**.
- > Coxibs (inhibidores selectivos de COX-2): **parecoxib**, **celecoxib**, **etoricoxib**.
- > Oxicams: **meloxicam**, **piroxicam**.

Estos fármacos presentan un cierto tipo de asimetría molecular que condiciona la aparición de dos isómeros ópticos, R y S, de los que solo este último es biológicamente activo. En la práctica, la mayoría de los medicamentos comercializados de este grupo están formados por una mezcla al 50% de ambos estereoisómeros (mezcla racémica), con lo que su actividad es, al menos, la mitad de la que correspondería si el total correspondiese al isómero S. Aunque, en condiciones fisiológicas, existe un cierto grado de interconversión química de isómeros R en S, y viceversa, normalmente es demasiado pequeño como para tener incidencia biológica. En otras palabras, no parece que la parte correspondiente al isómero inactivo (R) sea responsable de ninguna merma del efecto farmacológico del isómero S y, por tanto, su exclusión no parece determinar una mejora significativa de los perfiles de eficacia y seguridad de este tipo de fármacos. En definitiva, el empleo de enantiómeros puros S, como el dexibuprofeno o el dexketoprofeno, no parece ser clínicamente ventajoso frente a las formas racémicas, ibuprofeno y ketoprofeno.

Figura 3. Estructuras químicas de algunos de los antiinflamatorios no esteroideos más relevantes.



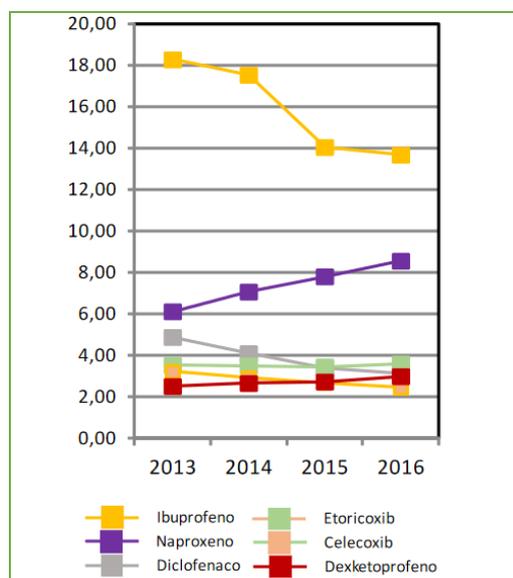
Hay numerosos análisis que comparan la eficacia de algunos AINE, en dosis y vías de administración diversas, y permiten visualizar con cierto grado de rigor la eficacia analgésica. Entre estos análisis destaca el estudio *The 2007 Oxford League table of analgesic efficacy* (Bandolier, 2007), una clasificación de analgésicos para el tratamiento del dolor agudo que contiene información obtenida de revisiones sistemáticas de estudios clínicos en pacientes con dolor de moderado a intenso. El parámetro final es el NNT (*number needed to treat*), esto es, el número de pacientes que necesita recibir el medicamento para conseguir un alivio del dolor de al menos un 50% comparado con el placebo durante un periodo de 4-6 horas. De acuerdo con ello, los analgésicos más efectivos son los que tienen un valor de NNT más bajo. Un NNT de 2 significa que por cada 2 pacientes que reciben el fármaco, al menos uno consigue una reducción $\geq 50\%$ en la intensidad de su dolor debido al tratamiento (el otro paciente también puede sentir alivio, pero en este caso no llegaría al nivel del 50%). Entre los fármacos que obtuvieron un NNT menor de 2 están: etoricoxib, valdecoxib, ibuprofeno, ketorolaco, diclofenaco y proxicam.

Según los datos publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en 2017 sobre la utilización de medicamentos con AINEs en España durante el periodo 2013-2016, se observa un descenso

del 12,13% del consumo de estos fármacos de 2013 a 2016, medido en DHD (número de dosis diarias definidas por 1.000 habitantes/día). El grupo de mayor consumo han sido los derivados del ácido propiónico (26,79 de DHD en 2016), que implican el 70,72% del consumo total de AINE en 2016. El segundo grupo más utilizado ha sido el de los coxibs (16,02% del consumo de 2016), seguido de los derivados del ácido acético (10,88% del total en 2016). En cuanto a principios activos (Figura 4), el ibuprofeno es el AINE más empleado con un 36,09% del total de consumo de AINE en el año 2016, seguido por el naproxeno (22,60%) y por etoricoxib (9,50%).

Desde el punto de vista de la seguridad, los efectos adversos de los AINE son bastante comunes, destacando por su frecuencia y gravedad las complicaciones digestivas, y específicamente, las relacionadas con la aparición de lesiones en la mucosa gastroduodenal. Como se ha indicado previamente, los AINE son el primer escalón en el tratamiento del dolor y algunas presentaciones pueden adquirirse sin receta médica, pero no por ello son inocuos. La toxicidad digestiva por AINE no se limita al tracto digestivo alto, estimándose que un 15-50% de las complicaciones por AINE aparecen a nivel del intestino delgado o del colon. Con todo, en la mayoría de los pacientes, las lesiones inducidas por los AINE sobre la mucosa digestiva son superficiales y autolimitadas.

Figura 4. Antiinflamatorios no esteroideos más consumidos en España entre 2013 y 2016. Tomada de (AEMPS, 2017).



El espectro clínico de dichas lesiones incluye una combinación de hemorragias subepiteliales, erosiones (lesiones limitadas a la mucosa) y ulceraciones (cuando la lesión penetra hasta la submucosa); este cuadro clínico se conoce como *gastropatía por AINE*. Tras la administración por vía oral de un AINE, se produce en pocos minutos un daño ultraestructural del epitelio de la superficie gástrica; algunas horas después pueden ser apreciadas endoscópicamente hemorragias y erosiones en el epitelio gastrointestinal. No obstante, en la mayoría de las personas se produce una adaptación de la mucosa en respuesta al uso crónico de los AINE. Además, existen otros factores ajenos a los fármacos que pueden agravar el riesgo de complicaciones gastrointestinales con los AINE, como la existencia de historial previo de complicaciones digestivas por AINE o de úlcera péptica, edad superior a 75 años y combinaciones con otros fármacos, en especial otros AINE, antiagregantes, corticoides o anti-depresivos de tipo ISRS, como la fluoxetina. Como es obvio, la combinación de 2 o más factores incrementa notablemente el riesgo, hasta el punto de que 2 factores combinados lo multiplican por 2,5, 3 factores juntos lo hacen por 10, y 4 lo hacen por 25 (Cuéllar, 2018).

Una de las estrategias para prevenir la aparición de efectos adversos gastrointestinales graves, en especial cuando existe algún factor de riesgo, consiste en la utilización de agentes antisecretores gástricos y, en particular, inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol (20 mg/24 h), el lansoprazol (30 mg/24 h), etc. El tratamiento gastroprotector debe iniciarse a la vez que se indica el tratamiento con AINE y debe mantenerse hasta 7-14 días después de finalizado el tratamiento con AINE. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada.

Dado que la ciclooxigenasa tiene un papel determinante en la síntesis de PGI₂ (prostaciclina), se ha sugerido que su inhibición podría estar relacionada con un **incremento del riesgo aterotrombótico** y las patologías relacionadas en pacientes tratados crónicamente con AINE y, en particular, con los coxibes (principalmente, infarto de miocardio, pero también se ha notificado ictus y problemas vasculares arteriales periféricos en algunos estudios). Se

ha comprobado que tal riesgo puede suponer, para la mayoría de los pacientes, unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1.000 años-paciente en tratamiento. Para la población de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular, aunque en términos relativos el riesgo es similar (un RR cercano a 2), en términos absolutos es mayor.

Por este motivo, en 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), a solicitud del laboratorio titular y en coordinación con el resto de las agencias de la Unión Europea, suspendió la comercialización de los medicamentos a base de rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®), aduciendo los resultados de un ensayo clínico en el que se demostraba que el rofecoxib en tratamientos prolongados incrementaba el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) en comparación con placebo. Sin embargo, este problema no es único con los coxibes, ya que varios AINEs convencionales también han sido relacionados con un incremento del riesgo antitrombótico en tratamientos prolongados. En este sentido, tratamientos crónicos con 150 mg/día de diclofenaco se han asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos coxibes. Con todo, la AEMPS considera que el balance global entre los beneficios terapéuticos de los AINE y sus riesgos continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.

De forma similar, la **nefrotoxicidad** está directamente relacionada con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas (se asocia incluso con fármacos que la inhiben débilmente, como el paracetamol o el metamizol) y puede llegar a ser clínicamente relevante cuando el volumen de sangre circulante efectivo esté comprometido. Las consecuencias de esta inhibición consisten en un aumento en el tono vascular, un efecto antinatriurético, antirrenínico y antidiurético. La toxicidad renal puede manifestarse clínicamente como fracaso renal agudo, nefritis intersticial, hiperpotasemia secundaria e hipoaldosteronismo hiporrenínico, retención de sodio y agua (aunque esto suele ser transitorio y sin trascendencia clínica) e hipertensión arterial.

ANALGÉSICOS

En el primer escalón terapéutico, según la escala analgésica de la OMS, además de los AINE, también se encuentran fármacos analgésicos asignados al grupo N02 de la clasificación ATC de la OMS, como el paracetamol y el metamizol. Estos fármacos son los denominados **analgésicos antitérmicos (A/A)**: tienen una acción inhibitoria débil sobre las isoformas de la COX y se ha postulado que inhiben también la síntesis del óxido nítrico (NO) tanto a nivel central como periférico. Sus efectos adversos gastrointestinales, así como sus efectos sobre la coagulación, son algo menos relevantes que con los AINE convencionales, pero pueden producir sedación ligera e hipotensión, así como cuadros de hepatotoxicidad. Los más utilizados en el tratamiento del dolor agudo son el metamizol y el paracetamol.

> Paracetamol

El paracetamol es un derivado de paraaminofenol (**Figura 5**), con actividad analgésica y antipirética:

- > **Efecto analgésico**: su mecanismo de acción no está totalmente esclarecido, pero parece estar mediado fundamentalmente por la inhibición de la ciclooxigenasa a nivel central, especialmente la COX-2, disminuyendo la síntesis de prostaglandinas. Presenta, además, cierto efecto periférico al bloquear la generación del impulso nervioso doloroso. Se ha postulado también un posible efecto periférico por inhibición de la síntesis de prostaglandinas, activación del receptor de cannabinoides CB1, modulación de las rutas de señalización serotoninérgicas u opiáceas, inhibición de la síntesis de óxido nítrico o hiperalgesia inducida por la sustancia P.
- > **Efecto antipirético**: el paracetamol actúa sobre el centro termorregulador hipotalámico, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y los efectos del pirógeno endógeno, dando lugar a vasodilatación periférica, aumento del flujo sanguíneo a la piel e incremento de la sudoración, que contribuyen a la pérdida de calor.

A igualdad de dosis se considera que el paracetamol tiene una potencia analgésica y antipirética similar al ácido acetilsalicílico (AAS). Los efectos son máximos a las 1-3 h posadministración y se prolongan durante 3-4 h. A diferencia del AAS y otros AINE, no presenta una actividad antiinflamatoria apreciable (salvo en algunas patologías no reumáticas, aunque no demasiado importante). Una ventaja frente a los AINE es que no solo no inhibe la síntesis de prostaglandinas a nivel gástrico, sino que parece aumentarla, por lo que no da lugar a efectos gastrolesivos. De igual manera, carece de efectos antiagregantes plaquetarios.

En España, la hepatitis tóxica constituye el 14% de los casos de lesión hepática que ingresan en un hospital (elevación de transaminasas por encima de 400 UI/dl). Un estudio prospectivo multicéntrico sobre los ingresos de pacientes con fracaso hepático agudo en 17 hospitales de Estados Unidos señalaba a los medicamentos como la causa más frecuente de fallo hepático agudo (incluyendo los casos de intoxicación por paracetamol: 39%), superando incluso a los producidos por los virus de hepatitis A y B (Ostapowicz *et al.*, 2002).

La mayor parte (> 85%) del paracetamol absorbido es metabolizado en el hígado mediante conjugación catalizada por UDP-glucuronosil transferasas (UGT) y sulfotransferasa (SULT), con conversión a metabolitos glucuronidados y sulfatados, que son eliminados con la orina. Aproximadamente, un 10% es oxidado por el citocromo CYP2E1 (en menor medida, por CYP1A2 y 3A4) formando un metabolito tóxico altamente reactivo, la N-acetil-para-benzoquinona-imina (NAPQI). La hepatotoxicidad de ese metabolito se produce cuando está presente en cantidades excesivas, consecuencia de un agotamiento de las reservas de glutatión reducido (GSH), de modo que el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial conducen al agotamiento en los depósitos de adenosin trifosfato (ATP) y, en consecuencia, al deterioro de los procesos celulares generadores de energía. En concreto, NAPQI se une a diversas proteínas mitocondriales y agota las funciones antioxidantes nativas y también altera la subunidad α de la ATP-sintasa mitocondrial, conduciendo a una deficiente pro-

ducción de ATP. En condiciones normales y a dosis terapéuticas (hasta 4 g/día), el procesamiento del metabolito tóxico NAPQI se realiza mediante una conjugación rápida con glutatión hepático, formando mercaptato no tóxico y compuestos de cisteína que se excretan en la orina. Cuando se utilizan dosis excesivas, las vías mayoritarias de glucuronidación y sulfonación se saturan, empujando a la mayoría del paracetamol a transformarse en NAPQI por la vía CYP2E1, lo que agota las reservas de glutatión y provoca la acumulación tóxica del metabolito.

A pesar de que la hepatotoxicidad acumulada por paracetamol sigue un curso relativamente predecible de insuficiencia hepática, su presentación clínica puede variar. La terapia con N-acetilcisteína (NAC) se considera como la terapia principal, pero el trasplante hepático puede representar un procedimiento que puede salvar la vida a algunos pacientes. El paracetamol es el fármaco que con mayor frecuencia se relaciona como causa de hepatotoxicidad en Reino Unido y Estados Unidos.

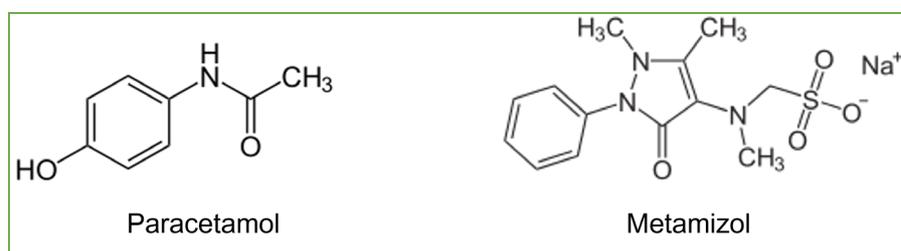


Figura 5. Estructuras químicas del paracetamol y metamizol.

> Metamizol

El metamizol es de los pocos representantes que queda en el mercado del grupo de las pirazolonas (Figura 5). Se usa fundamentalmente como analgésico y antitérmico, aunque también tiene cierta actividad antiinflamatoria y antiespasmódica, que pueden completar a las anteriores en determinadas condiciones patológicas, con especial relevancia en dolores asociados a espasmos de musculatura lisa, como la dismenorrea o los temibles cólicos renales, en los que se genera una elevada cantidad de PG.

Entre las posibles reacciones adversas asociadas al uso de metamizol se encuentra la aparición de agranulocitosis y, aunque la frecuencia es muy baja, es una reacción adversa grave que puede llegar a producir la muerte del paciente. En 2018, la AEMPS publicó una nota informativa, tras la revisión de casos de agranulocitosis notificados y el consumo de metamizol en España, recomendando utilizar estos medicamentos solo para tratamientos de corta duración (7 días como máximo), dentro de sus

indicaciones autorizadas y a las dosis mínimas eficaces. Si fuera necesario un tratamiento más prolongado, se deben realizar controles hematológicos periódicos, adoptando especial precaución en caso de pacientes de edad avanzada (AEMPS, 2018).

Como es sabido, los neutrófilos son los glóbulos blancos más abundantes en sangre y juegan un papel crítico en la prevención de infecciones como parte del sistema inmunitario innato. La neutropenia (reducción de neutrófilos por debajo de un recuento absoluto de 500 células/pl) se considera una reacción adversa grave –agranulocitosis– y se manifiesta habitualmente con fiebre, escalofríos e infecciones, muchas de las cuales son de muy difícil tratamiento, pudiendo ser fatales, aunque el tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos (filgrastim, etc.) puede acelerar la recuperación de los niveles normales de neutrófilos.

AINE Y OTROS ANALGÉSICOS TÓPICOS

Se trata de agentes capaces de aliviar el dolor mediante su aplicación local –tópica– en la zona de la piel que recubre el área dolorida. *Grosso modo*, se pueden clasificar en dos grupos: los contrairritantes y los AINE. La principal ventaja de su uso tópico reside en la mayor seguridad, ya que la incidencia de efectos adversos sistémicos es en general muy baja, con especial relevancia en lo que se refiere a los gastrointestinales. Se describen, pues, pocas reacciones adversas, entre las que destacan el eritema local moderado, la dermatitis, irritaciones locales o picor en el punto de aplicación; por lo general, desaparecen al suspender el tratamiento.

Básicamente, los AINE tópicos contienen los mismos principios activos que se emplean de forma sistémica y se han citado anteriormente, aunque se puede apreciar la persistencia en forma tópica de algunos derivados que dejaron de estar disponibles en formas de uso por vía sistémica, especialmente de aquellos que, aun siendo potentes antiinflamatorios, se asociaron a problemas significativos de toxicidad o, simplemente, por estrictos motivos comerciales.

Como es lógico, la administración tópica de AINE da lugar a concentraciones sanguíneas muy bajas del fármaco, muy inferiores en cualquier caso a las conseguidas tras la administración sistémica (supone, en término medio, menos del 5% de esta). Asimismo, las concentraciones en las zonas inflamadas y, en particular, en el fluido sinovial de las articulaciones son también inferiores (aunque no en la misma proporción); sin embargo, los niveles alcanzados en meniscos o en cartílagos llegan a ser entre 4 y 7 veces superiores a los posteriores a una administración oral y, particularmente, las conseguidas en las vainas de los tendones son varios cientos de veces mayores que las plasmáticas tras la aplicación tópica. La concentración máxima en líquido sinovial se alcanza de forma relativamente lenta, entre 3 y 6 h tras la aplicación tópica local, aunque permanece elevada durante más tiempo (más de 12 h), equilibrándose con la plasmática posteriormente (Cuéllar, 2018).

En un metaanálisis realizado a partir de 39 estudios clínicos con AINE tópicos para el do-

lor musculoesquelético crónico en adultos (en osteoartritis), incluyendo información de 10.857 participantes, se demostró que el diclofenaco tópico y el ketoprofeno tópico fueron significativamente más eficaces que el vehículo para aliviar el dolor; alrededor del 60% de los participantes experimentaron una notable reducción del dolor. Con diclofenaco tópico, el NNT para el éxito clínico en 6 ensayos (2.343 participantes) fue de 9,8 (IC_{95%} 7,1-16), mientras que, con ketoprofeno tópico, el NNT para el éxito clínico en 4 ensayos (2.573 participantes) fue de 6,9 (IC_{95%} 5,4-9,3) (Derry *et al.*, 2016).

Por otro lado, se conoce como fármacos **contrairritantes** a un conjunto extremadamente heterogéneo de sustancias capaces de reducir el dolor aprovechando los mecanismos fisiológicos de modulación de la sensación dolorosa. La contrairritación consiste básicamente en aplicar un estímulo externo pequeño con el fin de anular o mitigar la percepción de otro más intenso. Los medicamentos contrairritantes pueden ser clasificados básicamente en 3 grandes grupos, según las terminaciones nerviosas cutáneas sobre las que actúan preferentemente:

- > Los **rubefacientes** producen dolor (irritación) y calor; de hecho, son los contrairritantes más potentes y, posiblemente, los más útiles. Dan lugar a un efecto vasodilatador y, consecuentemente, a una sensación marcada y muy localizada de calor en la piel y enrojecimiento. Los más empleados son la esencia de mostaza (cuyo principal principio activo vasodilatador es el isotiocianato de alilo), la esencia de trementina, el salicilato de metilo (y otros salicilatos como el de dietilamina o el de trolamina) y el nicotinato de metilo.
- > Los **irritantes** producen esencialmente dolor localizado en la zona de aplicación. El más característico es la capsaicina que, aplicada por vía tópica, desencadena una irritación local, que se manifiesta sintomáticamente como eritema y una sensación de quemazón, a veces con picor. Se trata de un agonista de elevada selectivi-

dad por el receptor vaniloide 1 de los canales de potencial receptor transitorio (TRPV1): su efecto inicial es la activación de los nociceptores cutáneos que expresan TRPV1, produciendo dolor áspero y eritema causados por la liberación de neuropéptidos vasoactivos. Tras la exposición a capsaicina, los nociceptores cutáneos pierden parte de su sensibilidad a diversos estímulos. Respecto a su eficacia en pacientes con dolor crónico, el NNT en dolor neuropático con capsaicina al 0,075% fue de 5,7 (IC_{95%} 4,0-10), mientras que en dolor crónico de origen musculoesquelético la capsaicina al 0,025% se relacionó con un NNT de 8,1

(IC_{95%} 4,6-34), siendo la concentración utilizada determinante tanto para la eficacia como para la incidencia y gravedad de los efectos adversos (Chung *et al.*, 2016)

- > Por último, los **refrescantes** actúan estimulando los receptores cutáneos del frío (*corpúsculos de Krause*), produciendo una sensación de frescor en la piel. Muchos de ellos tienen un aroma característico, de carácter agradable, que refuerza psicológicamente la acción analgésica. Algunos de los más típicos son: mentol, alcanfor, cineol y eucaliptol.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Las **encefalinas** son péptidos de tamaño variable (desde 5 hasta 31 aminoácidos) pero con importantes puntos en común: actúan como transmisores inhibitorios que se unen a receptores específicos situados en las membranas de las neuronas encefalinérgicas, las cuales forman parte del control de apertura o barrera que modula la transmisión del dolor. Su estimulación es capaz de anular la liberación de neurotransmisores excitatorios, bloqueando así la transmisión del impulso doloroso. Esos receptores fueron identificados como diana de los analgésicos opioides (morfina, etc.), de ahí que a las encefalinas también se las denomine como **opioides internos, endorfinas o morfinas endógenas**.

Aunque se han descrito numerosos receptores opioides en el organismo, la farmacología del dolor en este ámbito se reduce básicamente a tres tipos: mu (μ), delta (δ) y kappa (κ). La ubicación de los receptores a los que se unen con mayor o menor afinidad los diferentes fármacos opioides determina su espectro concreto de acciones farmacológicas (Tabla 3).

En base a lo anterior, los efectos farmacológicos de los fármacos opioides dependen básicamente de 3 factores: afinidad por los receptores (fuerza de la unión fármaco-receptor), actividad intrínseca sobre los receptores (efecto estimulante o agonista) y perfil de receptores (combinación específica de receptores sobre los que actúan). Una elevada afinidad y nula actividad supone, de hecho, un efecto antagonista frente a los ligandos endógenos (opioides) y los fármacos opioides con menor afinidad pero mayor actividad; existe una situación intermedia, que es la de los agonistas parciales, que presentan elevadas afinidades y actividades intrínsecas moderadas (Figura 6). Así pues, se suele clasificar a los fármacos opioides en:

camente de 3 factores: afinidad por los receptores (fuerza de la unión fármaco-receptor), actividad intrínseca sobre los receptores (efecto estimulante o agonista) y perfil de receptores (combinación específica de receptores sobre los que actúan). Una elevada afinidad y nula actividad supone, de hecho, un efecto antagonista frente a los ligandos endógenos (opioides) y los fármacos opioides con menor afinidad pero mayor actividad; existe una situación intermedia, que es la de los agonistas parciales, que presentan elevadas afinidades y actividades intrínsecas moderadas (Figura 6). Así pues, se suele clasificar a los fármacos opioides en:

- > Los **agonistas puros** (de tipo morfina): actúan fundamentalmente sobre receptores μ y presentan una potente acción analgésica y euforizante, pero tienen una elevada capacidad para producir adicción. En este grupo se incluyen prácticamente todos los analgésicos opioides utilizados en clínica: junto a la morfina, la codeína, la dihidrocodeína, la oxicodona, la hidromorfona, el fentanilo, el tapentadol y el tramadol.

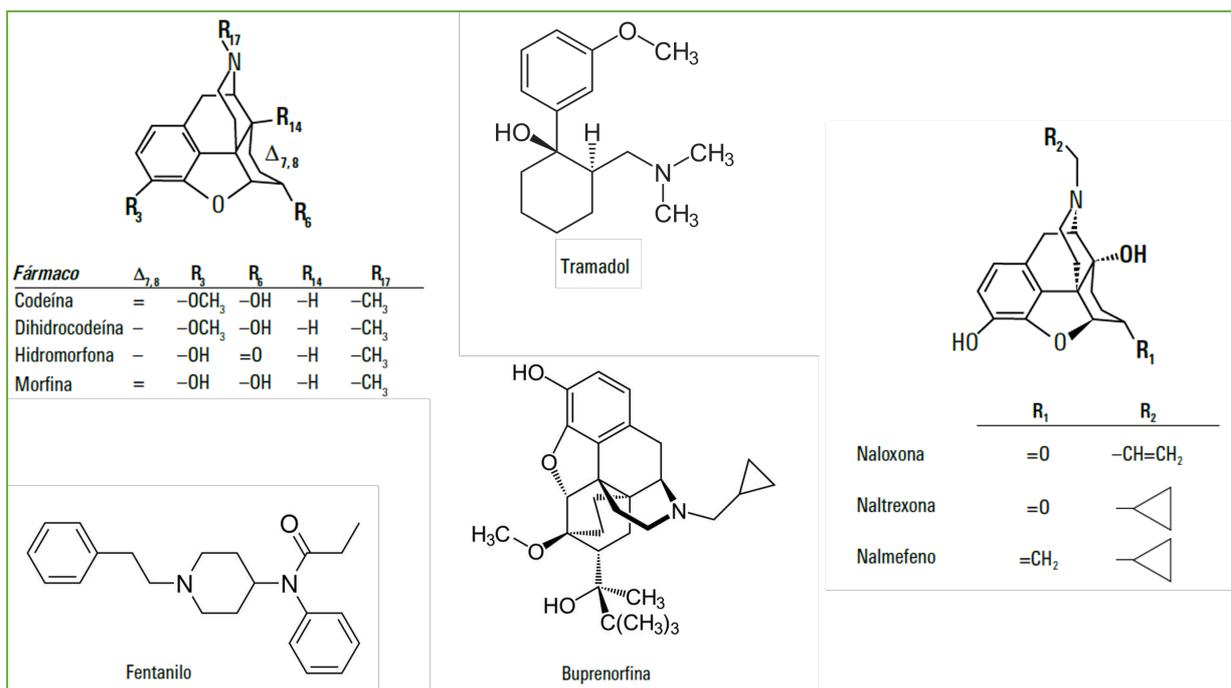
Tabla 3. Principales receptores opioides implicados en la farmacología del dolor.

Tipo	Localización	Consecuencias de su activación	Subtipos descritos
Receptor μ (22% de todos los receptores opioides)	Principalmente en neuronas de la médula espinal, el área gris periacueductal, el tálamo y la corteza cerebral	Analgesia supraespinal, depresión respiratoria, euforia, sedación, reducción de la motilidad gastrointestinal, miosis y dependencia física	μ_1 y μ_2
Receptor δ (35% de todos los receptores opioides)	Mayoritariamente en bulbo olfatorio, corteza cerebral, núcleo accumbens, amígdala y núcleo pontino	Analgesia supraespinal y –sobre todo– espinal, inhibición de la motilidad gastrointestinal y depresión respiratoria (aunque este aspecto es controvertido)	δ_1 y δ_2
Receptor κ (42% de todos los receptores opioides)	Más común en el sistema límbico, hipotálamo, área gris periacueductal y médula espinal	Analgesia espinal, sedación, disnea, dependencia, disforia e inhibición de la liberación de la hormona anti-diurética (vasopresina, ADH)	κ_{1a} , κ_{1b} , κ_{2a} y κ_{2b}

- > Los **agonistas parciales** ejercen un grado de acción euforizante y depresora respiratoria inferior a la de la morfina. El fármaco de referencia es la buprenorfina, capaz de desplazar a la morfina de los receptores μ , actuando como antagonista en casos de dependencia elevada.
- > Los **antagonistas puros** son fármacos con alta afinidad por todos los receptores opioides, pero sin actividad intrínseca, al menos, con las dosis convencionales. Son capaces de competir con los agonistas puros y antagonizar sus efectos. La naloxona se utiliza en casos de sobredosis, la naltrexona en tratamientos de deshabitación

de heroína, la metilnaltrexona, naloxegol y la naldemedina (principio activo recientemente comercializado) se utilizan en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides y, el nalmefeno en la deshabitación alcohólica (Fernández-Moriano, 2021b). Durante años estuvieron comercializados algunos otros opioides con diferentes perfiles farmacológicos, como los agonistas-antagonistas (pentazocina), pero fueron retirados por presentar un balance eficacia-riesgo desfavorable con relación a los agonistas puros.

Figura 6. Estructuras químicas de algunos de los analgésicos opioides más relevantes.



De forma general, entre las acciones farmacológicas ejercidas por los opioides como grupo destacan:

- > **Analgésia:** se debe a la alteración de la percepción del dolor –a través del bloqueo del impulso doloroso mediado por la sustancia P– a nivel de la sustancia gelatinosa de la médula espinal y de los centros superiores del SNC, como el núcleo trigémino espinal, las zonas grises periacueductal y periventricular, el núcleo medular del rafe y el hipotálamo.
- > **Anestesia:** normalmente es producida con dosis superiores a las requeridas para producir analgesia y, en general, precisa del aporte adicional de otras sustancias para mantenerla (benzodiazepinas, habitualmente).
- > **Depresión respiratoria:** clásicamente atribuida a los opioides, es debida a un efecto directo sobre los centros respiratorios cerebrales, mediante una reducción de la sensibilidad y de la respuesta frente al incremento de la presión parcial de CO₂ (pCO₂) en sangre, deprimiendo

los centros nerviosos que regulan el ritmo respiratorio. La falta de respuesta ante el incremento de pCO₂ hace que esta siga aumentando hasta provocar un efecto vasodilatador cerebral, con el consiguiente aumento de la presión del líquido cefalorraquídeo.

- > El **efecto antitusivo** es también independiente del analgésico, y se produce con dosis iguales, o incluso inferiores, a este último. Se debe a una acción depresora directa sobre el centro medular de la tos.
- > La producción de **náuseas** está relacionada con una estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora de la médula, aunque también puede ser una consecuencia indirecta de la hipotensión ortostática producida por los opioides. Sin embargo, como actúan deprimiendo el centro del vómito, raramente los opioides producen vómitos, muy especialmente después de varias dosis.
- > **Miosis** (contracción de la pupila del ojo): tiene un origen claramente colinérgico, ya que es antagonizable por atropina. Es-

te mismo efecto parece ser responsable de la reducción de la presión intraocular. Por el contrario, algunos opioides derivados de la petidina pueden producir **mi-driasis** (dilatación pupilar), al desarrollar efectos anticolinérgicos.

- > Los opioides actúan sobre la musculatura lisa de numerosos órganos, como el estómago, el intestino, las vías urinarias o las biliares. Su efecto da lugar a una reducción de la actividad, pero a través de un aumento del tono muscular del músculo liso que llega hasta el espasmo, con el consiguiente bloqueo. Estos **espasmos musculares lisos** provocan el típico estreñimiento de los opioides, así como espasmos en las vías urinarias y biliares.

Los datos publicados por la AEMPS en 2019 sobre la utilización de opioides en España durante el periodo 2010-2017 muestran un aumento del 78% del consumo de estos fármacos entre ambos años. En cuanto a principios activos concretos, la combinación de tramadol con paracetamol es la más consumida, con un 34,84% del consumo total de opioides en el año 2017, seguido por el tramadol solo (22,53%) y el fentanilo (16,28%).

La reacción adversa que aparece con mayor frecuencia en los tratamientos prolongados es el **estreñimiento**, que debe ser prevenido de forma sistemática utilizando medicación laxante adecuada a su intensidad y la reacción del paciente. Las náuseas y los vómitos se relacionan también habitualmente con los analgésicos opioides; se han citado incidencias desde un 10% hasta un 40% de los pacientes, generalmente en tratamientos agudos o al principio de tratamientos prolongados, ya que se genera tolerancia con relativa facilidad.

Asimismo, en los tratamientos crónicos, la sedación y las alteraciones de tipo cognitivo (desorientación, pérdida de memoria, etc.) pueden llegar a ser muy limitantes, aunque hay personas en las que se crea tolerancia relativa con rapidez y, pasadas las primeras dosis, se recuperan.

En el perfil toxicológico de los opioides destaca la **depresión respiratoria**, especialmente cuando se utilizan los opioides en analgesia posoperatoria. Es una reacción prácticamente no detectada con la administración oral, que tiene su origen principal en casos de mala dosificación por otras vías o incluso de abierta sobredosis, si bien los pacientes con historial de dificultades respiratorias (enfisema, EPOC, etc.) deberán ser objeto de una vigilancia especial en este sentido.

Otro efecto conocido de los opioides es la generación de **dependencia física** y la **adicción**. La primera consistente en la aparición de un síndrome de abstinencia, con toda su expresión física, cuando se interrumpe la dosificación del opioide crónicamente administrado, se reduce bruscamente la dosis o se administra un antagonista opioide en el curso de la administración crónica de un agonista puro. Aparece con probabilidad a lo largo de un tratamiento prolongado, pero no tiene por qué constituir un problema grave si se advierte al paciente de que no suspenda ni reduzca la dosis del opioide por su cuenta; cuando se decida suprimir el tratamiento, se rebajará lentamente la dosis. Por su parte, la adicción implica la aparición de un cuadro psicológico y conductual en el que el sujeto se esfuerza por conseguir nuevas dosis del opioide que le permitan seguir sintiendo sus efectos.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En muchas ocasiones, ante un cuadro de dolor agudo leve o moderado que está causado por pequeñas lesiones osteomusculares es habitual recurrir a medidas no farmacológicas previamente o incluso al mismo tiempo que al tratamiento farmacológico. En este sentido, es muy frecuente recurrir a la **fisioterapia**, que utiliza el ejercicio físico para incrementar la circulación sanguínea a un nivel más profundo de lo que la aplicación local de calor permite. Esto es útil para recuperar la funcionalidad perdida o reducida por una lesión, pero si se realiza sin ningún control o por profesionales no cualificados se corre el riesgo de perjudicar más de lo que puede beneficiar.

La aplicación de **frío o de calor**, dependiendo la selección de uno u otro del tipo y extensión de la lesión traumática, es otra de las medidas extrafarmacológicas más empleadas. Con ambas opciones se busca prevenir o frenar la aparición de las molestias a través de mecanismos fisiológicos, actuando sobre el calibre de los pequeños vasos sanguíneos superficiales, el aporte de sangre a la zona lesionada, la relajación de los músculos afectados y el bloqueo del dolor. En particular, al aplicar frío se consigue una reducción de la respuesta inflamatoria, del flujo sanguíneo y del dolor; por ello, está especialmente recomendado en pequeños accidentes traumáticos y lesiones deportivas muy recientes o inmediatas, en las que la previsible reacción inflamatoria podría agravar las consecuencias de la propia lesión. Por su parte, la aplicación de calor en la zona dolorosa permite incrementar el flujo sanguíneo y reducir la rigidez muscular. La estimulación leve de las terminaciones nerviosas de la piel por el calor produce un efecto contrairritante, y, además, facilita la recuperación de la elasticidad del colágeno de la piel y de los tejidos subcutáneos; por ello, la aplicación de calor está especialmente recomendada en los cuadros en los que el componente inflamatorio no sea el más importante, predominando factores de tipo irritativo o neurálgico (lum-

balgia), o con entumecimiento o contracturas musculares.

En ocasiones la combinación alternante de frío y calor, en forma de baños de contraste, puede resultar muy útil frente a ciertas lesiones con un fuerte componente inflamatorio que respondan mal a otras medidas. Este tipo de tratamiento produce un efecto de bombeo que ayuda a eliminar los productos de desecho provocados por la inflamación (Moseley, 2002).

En cierto sentido, el **masaje** debe ser considerado como un tratamiento basado en el calor, ya que la fricción sobre la piel incrementa la temperatura de los tejidos y, por consiguiente, aumenta la circulación local. También facilita el drenaje linfático, mejorando las condiciones de recuperación de los tejidos dañados. Asimismo, ayuda a relajar los músculos con espasmos. No obstante, si el masaje es aplicado de forma inmediata a la lesión en zona en la que se ha producido algún derrame interno, puede reactivarlo o incrementarlo.

Por otra parte, en el dolor crónico, la terapia psicoemocional juega un papel clave. Existen varios tipos de tratamiento psicológico, pero entre todos ellos destaca el **tratamiento cognitivo conductual** (TCC): terapia que pretende ayudar a los pacientes a identificar pensamientos maladaptativos relacionados con la enfermedad y dotarles de estrategias de comportamiento que les permitan controlar sus vidas, manteniendo la mayor funcionalidad. El TCC se basa en combinar varias técnicas, tales como técnicas de relajación, reestructuración cognitiva, resolución de problemas, control de estímulos, etc. Una revisión sistemática de la evidencia disponible (Bernardy *et al.*, 2018) concluyó que los pacientes que reciben la terapia TCC pueden tener una mejora de mayor magnitud en términos de dolor, funcionalidad física y estado anímico que aquellos pacientes que reciben los cuidados usuales, están en lista de espera o están siendo tratados mediante otros métodos activos no farmacológicos.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

DOLOR AGUDO

Para el tratamiento del dolor agudo, además de fármacos pertenecientes a los grupos terapéuticos descritos previamente, disponemos de los **anestésicos locales** que se aplican sobre o cerca de terminaciones nerviosas, nervios/troncos o bien en la médula espinal a nivel epidural o subaracnoideo, interrumpiendo temporalmente (de forma reversible) la transmisión de la conducción nerviosa sensorial, motora y simpática. A este grupo pertenecen la lidocaína, la mepivacaína, la levobupivacaína, la bupivacaína y la ropivacaína, entre otros. Se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor agudo posoperatorio, bien por infiltración/perfusión de la herida quirúrgica o por vía espinal; en este último caso, pueden inducir hipotensión, bloqueo motor, sedación y, ocasionalmente, secuelas neurológicas.

Todos los analgésicos disponibles presentan efectos adversos, a veces importantes, que limitan su uso. Para prevenir su aparición es habitual recurrir a la **analgesia multimodal o balanceada** que consiste en utilizar coadyuvantes o fármacos que de por sí no son analgésicos, pero que mejoran la eficacia/seguridad de los analgésicos. Un ejemplo característico es la asociación de morfina y antieméticos (como droperidol, metoclopramida u ondansetrón) para prevenir los vómitos asociados al opioide. El concepto de analgesia multimodal está actualmente muy extendido en la práctica clínica.

En resumidas cuentas, resulta fundamental conocer la causa del dolor agudo antes de comenzar a tratarlo. Se debe elegir un analgésico con un balance eficacia/riesgo bien documentado (para lo que es conveniente atenerse a las guías clínicas internacionales o nacionales), personalizar la dosis, la vía y la pauta de administración y, si se cambia la vía de administración, se debe ajustar convenientemente la dosis.

Dolor agudo osteomuscular

En los cuadros dolorosos agudos leves o moderados causados por pequeñas lesiones os-

teomusculares (golpes, torceduras, estiramientos musculares, etc.) es habitual recurrir a los **AINE** orales y tópicos, así como a los **contrairritantes** tópicos. En la práctica clínica, el criterio principal para seleccionar un AINE es la duración de acción, buscando dar el mínimo número posible de tomas diarias para comodidad del paciente y para facilitar el cumplimiento del tratamiento.

En dolores agudos derivados de pequeños traumatismos, torceduras y esguinces, la aplicación de AINES tópicos a lo largo de una semana de tratamiento parece producir resultados clínicamente satisfactorios, aunque la eficacia no es uniforme para todos los fármacos disponibles. En este sentido, los AINE con eficacia más contrastada se consideran keto profeno, ibuprofeno y piroxicam, mientras que los preparados con bencidamina o indometacina no parecen resultar diferentes al placebo en cuanto a eficacia. La principal ventaja de los AINES tópicos reside en la mayor seguridad, ya que la incidencia de efectos adversos es en general muy baja, con especial relevancia en lo referente a los gastrointestinales.

Dolor en el parto

La analgesia epidural es una forma eficaz de aliviar el dolor durante el trabajo de parto. El grado de intensidad del dolor durante y después del parto está influido por múltiples factores, como la edad, la preparación, la personalidad, el nivel cultural, los embarazos previos, las patologías asociadas y la evolución del parto, entre otros. Frente a lo que afirman determinadas corrientes seudonaturalistas, no hay evidencia de que el dolor durante el esfuerzo del parto sea beneficioso para la madre o para el feto; sino más bien al contrario: el dolor, el miedo y la ansiedad son capaces de desencadenar una serie de respuestas reflejas que pueden producir efectos nocivos sobre la madre, el feto y el desarrollo del parto. Por consiguiente, el alivio del dolor está plenamente justificado en las parturientas, desde cualquier ángulo que se contemple. Las técnicas de analgesia o anestesia regional en obstetricia, que se realizan mediante la administración en el espacio epidural y/o

subaracnoideo de anestésicos locales, opioides y otros coadyuvantes, son muy más eficaces y presentan un margen amplio de seguridad para la madre y el niño.

Dolor dental

Se caracteriza por su gran agudeza e intensidad. En general, los AINE resultan eficaces en el tratamiento del dolor dental, y la utilización tópica de anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína o benzocaína) o analgésicos de uso tópico estomatológico (bencidamina) puede también aliviar la odontalgia y otras molestias de la cavidad oral.

El temor al dolor dental es una barrera importante para los niños que necesitan atención odontológica. Por ello, se ha sugerido que el uso de analgésicos preoperatorios podría reducir el malestar posoperatorio y aliviar el dolor intraoperatorio. Un metaanálisis de dos ensayos clínicos comparando paracetamol con placebo mostró un cociente de riesgos (CR) no significativo para los comportamientos posoperatorios relacionados con dolor de 0,81 (IC_{95%} 0,53-1,22; $p = 0,31$), lo que parece indicar la ausencia de beneficio al tomar el paracetamol antes de la cirugía (52% informó dolor en el grupo placebo versus 42% en el grupo de prueba). Sin embargo, sí hubo un beneficio estadísticamente significativo, con respecto a la gravedad del dolor posoperatorio, para la administración del ibuprofeno en niños antes de una ortodoncia, con una diferencia de medias de -19,12 (IC_{95%} -29,36 a -8,87; $p=0,0003$) en una escala analógica visual (0 a 100) (Ashley *et al.*, 2012).

DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Bajo el término de dolor crónico benigno solemos incluir fundamentalmente al dolor neuropático, fibromialgia y migraña. En todos estos casos, el objetivo primario del tratamiento es el alivio del dolor y del sufrimiento, así como la corrección del déficit funcional para restablecer la actividad laboral, lo que requiere en la mayoría de los casos un enfoque terapéutico multidisciplinar.

Dolor neuropático

El dolor neuropático es un síntoma resultante de un daño neurológico central o periférico. En España se estima su prevalencia entre un 6-8%. Tiene importantes repercusiones en el desarrollo de otras patologías como ansiedad y depresión, y supone un deterioro de la calidad de vida, así como elevados costes económicos. Según se sugirió en apartados anteriores, los mecanismos fisiopatogénicos más importantes en el desarrollo del dolor neuropático son la generación ectópica de impulsos en la membrana axonal dañada y la sensibilización central a estos estímulos nociceptivos. En su diagnóstico resulta esencial una anamnesis y exploración física y neurológica minuciosa que descarten que se trata de un dolor nociceptivo. Puede acompañarse de pruebas complementarias como estudios neurofisiológicos, test sensoriales cuantitativos y técnicas de imagen. Sin embargo, muchas de estas pruebas solo están disponibles en centros médicos especializados.

Los agentes farmacológicos mejor estudiados y utilizados en el dolor neuropático son los **anticonvulsivantes** y los **antidepresivos**. Entre los primeros, cabe citar como algunos de los más experimentados a la carbamazepina, la oxcarbazepina, la lamotrigina, la gabapentina y la pregabalina; de hecho, estas dos últimas constituyen los agentes más habitualmente empleados a día de hoy para tratar este tipo de dolores. Por su parte, entre los antidepresivos más empleados se encuentran la amitriptilina, la clomiprina, la doxepina, la imipramina, la nortriptilina, la duloxetina y la venlafaxina (Saarto *et al.*, 2014).

En el caso de la pregabalina, el agente antiepiléptico más empleado en el dolor neuropático (tanto en el diabético como en el posherpético), actúa uniéndose de forma selectiva y con una elevada afinidad a una subunidad auxiliar específica ($\alpha 2\delta$) de los canales de calcio dependientes de voltaje presentes en la membrana neuronal. Esto conduce a un bloqueo de dicho canal iónico, con la consiguiente reducción de la entrada de calcio en la célula neuronal. Por ello, aunque la membrana neuronal experimente un proceso de despolarización (por estímulo externo procedente de otras neuronas), no habrá incremento de las con-

centraciones intraneuronales de calcio. El incremento de la concentración de Ca^{2+} intracelular determina el proceso de liberación de los neurotransmisores en las neuronas; al no producirse ese incremento, se reduce la liberación neuronal de neurotransmisores, que es especialmente marcada en el caso de que la neurona haya sido estimulada anteriormente. El resultado es un bloqueo o amortiguación de la dispersión tanto de la señal excitatoria neuronal como de la señal dolorosa de origen neuropático.

Un amplio metaanálisis realizado con 229 estudios clínicos aleatorizados, controlados y doblemente ciegos sobre farmacoterapia oral y tópica del dolor neuropático (Finnerup *et al.*, 2015) ha demostrado que las opciones farmacológicas disponibles tienen efectos clínicos modestos. En concreto, los NNT fueron de 6,4 ($\text{IC}_{95\%}$ 5,2-8,4) con los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, principalmente duloxetina; de 7,7 ($\text{IC}_{95\%}$ 6,5-9,4) con pregabalina; de 7,2 ($\text{IC}_{95\%}$ 5,9-9,2) con gabapentina; y de 10,6 ($\text{IC}_{95\%}$ 7,4-19,0) con capsaicina. Entre ellos, quizá el agente más estudiado sea la duloxetina, para la que otro metaanálisis, realizado a partir de 8 estudios clínicos con dosis diarias de 60 mg y 120 mg, ha probado su efectividad en el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética periférica, aunque a dosis diarias menores no lo es (Lunn *et al.*, 2014).

Finalmente, otro metaanálisis (Saarto *et al.*, 2014) encontró resultados algo mejores; en concreto, los antidepresivos tricíclicos tenían un NNT de 3,6 ($\text{IC}_{95\%}$ 3-4,5), mientras que para la venlafaxina era de 3,1 ($\text{IC}_{95\%}$ 2,2-5,1). Los resultados parecen ser mejores en la neuropatía diabética que en la neuralgia posherpética; igualmente, los datos sugieren que los antidepresivos tricíclicos no son efectivos para las neuropatías asociadas al VIH. Por otro lado, el número necesario de pacientes a dañar (NND) por efectos adversos graves –eventos que provocan la suspensión del tratamiento– fue de 28 ($\text{IC}_{95\%}$ 17,6-68,9) para la amitriptilina y de 16,2 ($\text{IC}_{95\%}$ 8-436) para la venlafaxina. El NND para los efectos adversos leves fue de 6 ($\text{IC}_{95\%}$ 4,2-10,7) para la amitriptilina y 9,6 ($\text{IC}_{95\%}$ 3,5-13) para la venlafaxina.

Migraña

La migraña es un trastorno paroxístico con gran carga genética, caracterizado por la aparición de episodios agudos de cefalea, y que tiene una prevalencia del 12% en la población general, siendo del 17% en mujeres y 6,5% en hombres. Se diferencian tres tipos principales: i) migraña sin aura, descrita como episodios recurrentes de dolor de cabeza que duran de 4 a 72 h y presentan localización unilateral, carácter pulsátil e intensidad moderada o severa, agravándose o impidiendo la actividad física habitual; ii) migraña con aura es aquella que se presenta como crisis recurrentes de varios minutos de duración, consistentes en síntomas visuales, sensitivos o del SNC (aura) reversibles y de localización habitualmente unilateral, comienzo gradual y normalmente seguidos de cefalea; y iii) migraña crónica, descrita como el dolor de cabeza que aparece durante 15 o más días al mes durante > 3 meses, y que presenta características de cefalea migrañosa al menos durante 8 días al mes (May *et al.*, 2016). Las comorbilidades que se asocian a la cefalea migrañosa con mayor frecuencia son: epilepsia, accidente cerebrovascular, ansiedad, depresión, infarto de miocardio, fenómeno de Raynaud, síndrome de intestino irritable y trastornos del dolor como fibromialgia.

El **tratamiento no farmacológico** de las migrañas se basa en las siguientes recomendaciones: reposo en cama con aislamiento de estímulos visuales y auditivos, frío local, dieta suave e hidratación, ejercicio físico e higiene del sueño.

En cuanto al **tratamiento farmacológico**, debemos diferenciar la terapia de la crisis aguda del tratamiento profiláctico que debe establecerse en pacientes con alta frecuencia de episodios recurrentes de migraña.

En el primer caso se emplean comúnmente analgésicos, posiblemente acompañados de otros medicamentos (buscando el alivio sintomático del paciente), como son los antieméticos y coadyuvantes. Si el dolor es leve-moderado, los AINE por vía oral son de elección, principalmente ibuprofeno, arginina y ácido acetilsalicílico, aunque durante el embarazo puede administrarse paracetamol.

codeína; en aquellos pacientes que no mejoran con los AINE, y también en dolor moderado-grave, se administrarán triptanes como sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, etc.

Por su parte, el tratamiento profiláctico de la migraña tiene una importancia capital cuando las crisis son frecuentes, el dolor grave, o la respuesta al tratamiento analgésico es inadecuada. Entre los fármacos empleados en el tratamiento profiláctico destacan los β -bloqueantes como el propranolol; antiepilépticos como topiramato, valproato, etc.; antagonistas del calcio como flunarizina, cinarizina y verapamilo; toxina botulínica tipo A; y los más novedosos antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) como erenumab, galcanezumab, fremanezumab y eptinezumab. Estos últimos fármacos, cuya administración buscará contrarrestar el papel fundamental del CGRP en la fisiopatología de la migraña (pues ejerce un efecto vasodilatador), son anticuerpos monoclonales indicados en el tratamiento de la migraña en pacientes con al menos 4 episodios al mes (Fernández-Moriano, 2019).

Fibromialgia

En línea con lo descrito en la revisión publicada en el número 443 de *Panorama Actual del Medicamento*, la fibromialgia es una afección de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de dolor crónico musculoesquelético difuso y generalizado, que suele coexistir con otros síntomas, fundamentalmente fatiga y problemas de sueño, pero también pueden estar presentes otros, como parestesias, rigidez articular, cefalea, sensación de tumefacción en manos, ansiedad y depresión, problemas de concentración y memoria. Presenta una elevada prevalencia, entre el 2,5% y el 4,5% de la población española (variable según la fuente consultada) y no se dispone de pruebas específicas que confirmen el diagnóstico – complejo – de esta enfermedad eminentemente femenina, ni de protocolos de atención ade-

cuadamente consensuados, lo que enmascara el impacto real de la fibromialgia y su efecto incapacitante en los pacientes.

El grupo de medicamentos más ampliamente empleado en el tratamiento de la fibromialgia son los **antidepresivos**. Sus efectos más destacables se observan en el control del dolor, de las alteraciones del sueño y, por supuesto, de la depresión, así como sobre la calidad de vida de los pacientes. Entre los diferentes tipos de antidepresivos utilizados en fibromialgia, los que mejor estudiados y, probablemente, mejores respuestas dan, son los antidepresivos tricíclicos; y, en particular, la amitriptilina. Aunque se trata de fármacos con mecanismos de acción complejos, el responsable de su actividad analgésica es posiblemente la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, aunque con una mayor proporción de recaptación de serotonina; de hecho, los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina parecen mostrar eficacia en la reducción del dolor, las alteraciones del sueño y la depresión con una pequeña dimensión del efecto. Algunos estudios han encontrado que la duloxetina disminuye significativamente el dolor y mejora el sueño, el estado de ánimo, la calidad de vida y la capacidad funcional.

La ausencia de un tratamiento auténticamente eficaz, así como la sensación de impotencia que llegan a soportar muchos de los pacientes –frecuentemente tratados como *enfermos imaginarios*– tienden a acrecentar la afectación de su calidad de vida, su aislamiento y su desconfianza en el sistema sanitario y, en muchas ocasiones, en la propia sociedad. Desde el punto de vista de la terapéutica, la evidencia disponible para recomendar una u otra medida analgésica en fibromialgia es por lo general de calidad limitada, siendo necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados más amplios y de mayor rigor metodológico (Fernández-Moriano, 2019).

DOLOR ONCOLÓGICO

El dolor en el paciente oncológico, que puede verse agravado por diferentes factores como insomnio, fatiga, depresión, etc., suele ser un dolor continuo y constante, que en muchas ocasiones sufre periodos de agudización en relación con la expansión del proceso tumoral (López Timoneda, 2012). El dolor que presentan los enfermos neoplásicos puede clasificarse en tres grupos: a) directamente relacionado con la invasión tumoral; b) relacionado con el tratamiento antineoplásico efectuado (ya sea dolor posquirúrgico, dolor posradioterapia o dolor posquimioterapia); y d) dolor no relacionado con el cáncer ni con su terapia, como el dolor miofascial, la neuralgia posherpética, molestias por drenajes o catéteres, entre otros.

La estrategia farmacológica empleada en el alivio del dolor oncológico suele ser la recomendada por la OMS, basada en la utilización de fármacos analgésicos de forma escalonada. Los analgésicos no opioides, como el paracetamol y los AINE, son de primera elección en el

primer escalón de la analgesia. Si el dolor persiste o aumenta, deben combinarse con analgésicos opioides débiles (tramadol, etc.). Y, si persiste o aumenta a pesar de todo, adquiriendo una gran intensidad, los analgésicos opioides débiles deben sustituirse por otros más potentes, de tipo morfina, hidromorfona, oxicodona, tapentadol o fentanilo, por vía oral, subcutánea, intravenosa, transdérmica, transmucosa, sublingual o intranasal.

La **morfina** es considerada como el analgésico opiáceo de referencia *-gold standard-* en dolor canceroso moderado o intenso; en general, los datos disponibles indican que la oxicodona ofrece niveles similares de analgesia y eventos adversos que la morfina (Schmidt-Hansen *et al.*, 2015). Igualmente, la capacidad analgésica y la incidencia de efectos adversos con el uso de tapentadol son comparables a las de la morfina y la oxicodona (Wiffen *et al.*, 2015).

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los profesionales farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos de actuación y competencias, pueden contribuir de forma sustancial al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los pacientes que sufren dolor. Es importante tener en cuenta que el dolor agudo es un síntoma, por lo que se deberá estudiar la causa que lo está provocando. Sin embargo, el dolor crónico constituye una enfermedad y está considerado como un problema de salud pública a nivel mundial, siendo la causa más frecuente de sufrimiento y discapacidad, por lo que la mejora en su manejo repercutiría en una mejor calidad de vida para los pacientes que lo sufren.

Teniendo en cuenta las particularidades comentadas en la presente revisión, se comprende que el dolor es una enfermedad con un gran impacto en la vida diaria de los pacientes y, por tanto, es tratado mayoritariamente en el

ámbito ambulatorio, siendo en muchos casos necesario un tratamiento prolongado o crónico. En este contexto, la figura del farmacéutico comunitario que cobra un especial interés, ya que gran parte de los medicamentos indicados en el tratamiento del dolor disponibles en España son de dispensación en farmacia comunitaria. Además, de las casi 2.000 presentaciones comercializadas autorizadas indicadas en el tratamiento del dolor, más de 200 corresponden a medicamentos no sujetos a prescripción médica, o de dispensación libre por el farmacéutico.

Atendiendo al hecho de que cada día más dos millones de pacientes y usuarios acuden a las más de 22.000 farmacias españolas, y que en ellas se ofrecen al año más de 182 millones de consejos sanitarios, parece evidente el potencial divulgador del farmacéutico comunitario como profesional sanitario, así como su in-

cuestionable papel para canalizar hacia el médico a personas con problemas relevantes de salud, para un estudio clínico detallado. La farmacia constituye un centro accesible y ubicuo capaz de suministrar una información rigurosa y veraz.

Por otro lado, el papel del farmacéutico especialista a nivel hospitalario también tiene una indudable influencia en la consecución de los mejores resultados en salud de la farmacoterapia, orientada principalmente al tratamiento de pacientes que presentan dolor crónico en general y dolor crónico oncológico en particular. En el ámbito hospitalario la evaluación del dolor es una de las recomendaciones terapéuticas que evalúa el farmacéutico especialista. Los farmacéuticos hospitalarios trabajan en los equipos multidisciplinares del dolor con participación activa de evaluación, protocolización, dispensación y monitorización de los resultados de estas terapias.

Cabe destacar la amplia participación de los farmacéuticos de hospital en la elaboración de fórmulas magistrales y mezclas parenterales listas para su uso en las bombas del dolor que es cada vez más frecuente en el manejo ambulatorio con hospitalización domiciliaria. También, recientemente, se han incluido servicios personalizado de dosificación de medicamentos para el dolor ya que muchos se metabolizan por los citocromos 2D6-2D19 y la individualización en función de las características genéticas de los pacientes, farmacogenética, ha resultado una estrategia de éxito para mejorar el control del dolor y evitar efectos adversos.

La proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano, en todos sus ámbitos profesionales, permite que pueda ejercer una labor activa a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**. Se describen, a continuación, las principales **vías asistenciales** de actuación del profesional farmacéutico:

I. Educación sanitaria

Un aspecto particularmente relevante en la labor asistencial del farmacéutico es la labor educativa de los pacientes. La educación sanitaria en las patologías dolorosas, como en cualquier proceso crónico, es fundamental

para un buen control de éstas y, hoy en día, es un pilar más del tratamiento de estas enfermedades, enfocado al mantenimiento de una buena calidad de vida para que el paciente pueda llevar a cabo con naturalidad sus actividades cotidianas, participando de forma proactiva en su estado de salud. Habida cuenta de que la farmacia y el farmacéutico son, en muchas ocasiones, el primer establecimiento y profesional sanitario con que entra en contacto un paciente (esto es, la puerta de entrada al sistema de salud), tienen una posición privilegiada en este abordaje educativo.

Se sabe que un paciente que presenta dolor crónico y tiene la suficiente información, conoce mejor sus síntomas y, en ocasiones, puede afrontarlos sin necesidad de acudir a urgencias. Además, al comprender su situación puede intercambiar información con su médico de forma más eficiente, reduciendo el número de visitas y, por consiguiente, el gasto sanitario.

En este sentido, una revisión con metaanálisis de los estudios publicados sobre el efecto de las intervenciones educativas realizadas por los farmacéuticos en pacientes con dolor crónico, ha mostrado que son capaces de producir beneficios estadísticamente significativos en varios parámetros: una reducción media de 0,5 puntos (sobre una escala de 10) en la intensidad del dolor, una disminución de más del 50% en la incidencia de efectos adversos y una mejora de un 1 punto (sobre una escala de 10) en la satisfacción con el tratamiento (Bennett *et al.*, 2011).

II. Actuación farmacéutica y criterios de derivación

Como complemento del ineludible papel como educador sanitario, la detección por parte del farmacéutico de los casos de dolor leve y/o autolimitado, en su interacción con el paciente puede permitir una resolución directa mediante el **Servicio de Indicación**, a través de la dispensación de medicamentos no sujetos a prescripción médica, sobre todo ante adultos jóvenes, junto con el resto de recomendaciones no farmacológicas. Si se

considera preciso el empleo de algún medicamento, se recomiendan utilizar la dosis mínima eficaz del analgésico y durante un periodo de tratamiento que no debe exceder los cinco días aproximadamente. Dependiendo el origen del dolor, también se puede indicar el empleo de analgésicos y antiinflamatorios por vía tópica, que en su mayoría se trata de presentaciones que no requieren receta médica para su dispensación. No obstante, el farmacéutico deberá orientar al paciente hacia la consulta del médico en casos en que sea pertinente la investigación clínica.

Dado que el dolor tiene importantes implicaciones afectivas y culturales, no es fácil valorar la declaración de dolor que puede hacer un paciente. En cualquier caso, es importante no minusvalorar el dolor, ya que un dolor inadecuadamente tratado puede modificar por sí mismo la función cardiaca (aumento de las catecolaminas plasmáticas: taquicardia, hipertensión, infarto de miocardio), la función respiratoria (hipoventilación, hipoxemia, atelectasias, infección), la digestiva (íleo, aumento de secreciones), la genitourinaria (retención urinaria, aumento de la liberación de la hormona antidiurética -ADH-), la musculoesquelética (atrofia muscular), la circulatoria (tromboembolismo), la respuesta inmune, la función cognitiva en pacientes geriátricos, etc.

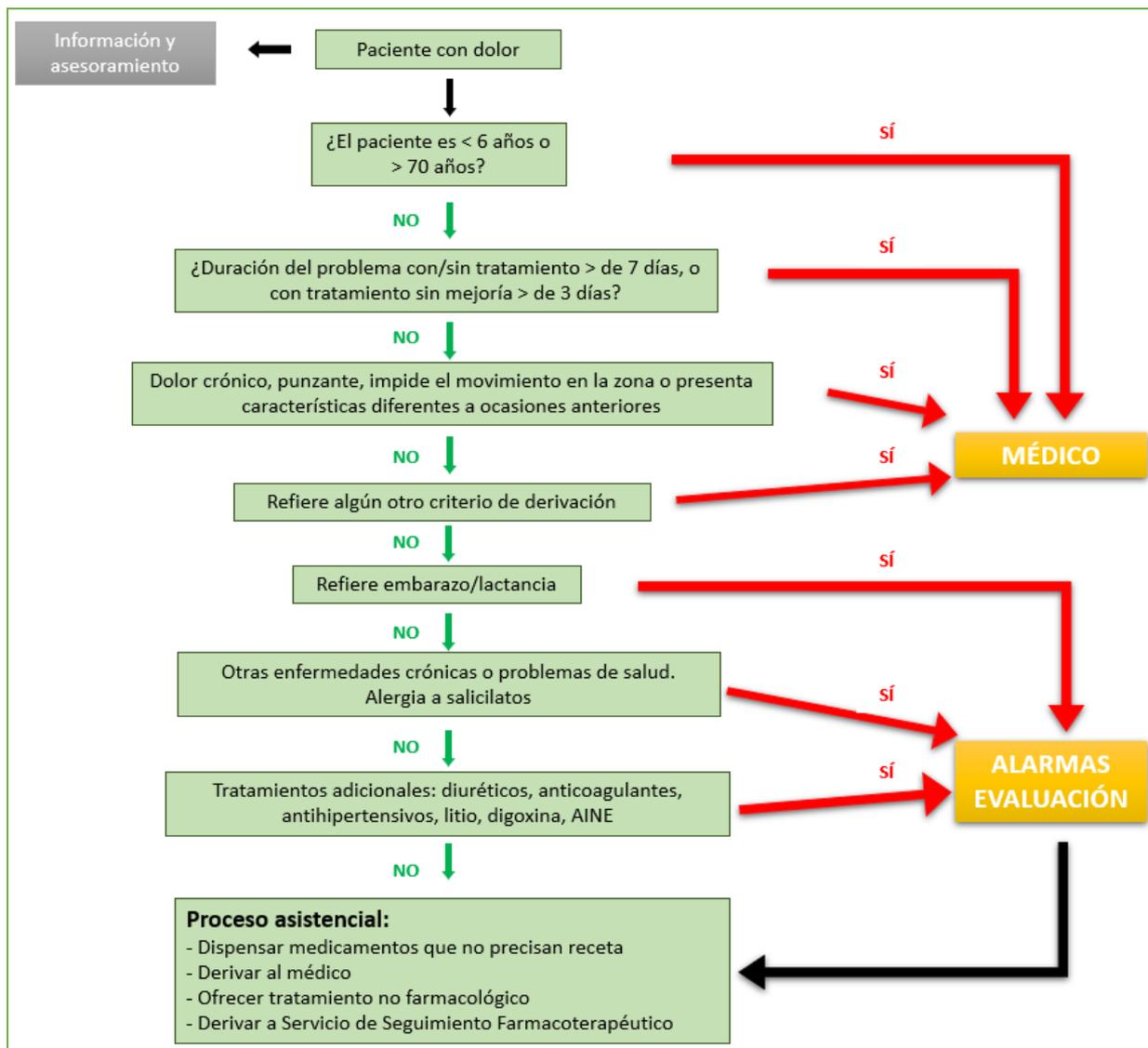
Los dolores osteomusculares o articulares agudos son una consulta frecuente en las farmacias comunitarias. Los criterios de valoración se centran básicamente en la duración del dolor, su posible origen, su intensidad y los síntomas asociados. La persistencia del dolor es un claro indicativo del tipo de lesión que lo origina y, en la mayoría de las ocasiones, de la gravedad del proceso. En general, deberá remitirse al médico a cualquier paciente que presente dolores persistentes durante más de un día, que no hayan remitido de forma sustancial tras la administración de un analgésico convencional (ácido acetilsalicílico, paracetamol o ibuprofeno, por ejemplo). Los criterios de derivación del paciente al médico son los siguientes (Ara *et al.*, 2018):

- > Niños menores de 6 años.

- > Mujeres embarazadas.
- > Personas mayores de 50 años (especialmente mujeres) en los que pudiera existir una patología metabólica (osteoporosis, osteopenia).
- > Pacientes con dolor intenso que no mejore con cambio postural o que impida la movilidad.
- > Pacientes con dolor en reposo.
- > Pacientes con dolor de espalda recurrente o crónico.
- > Pacientes en los que el dolor se acompañe de síntomas como fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos, cansancio injustificado, coloración anormal de orina o sangre en orina.
- > Pacientes con dolor lumbar leve que irradia por la pierna o brazo, acompañado o no de pérdida de fuerza muscular, sensibilidad o movilidad.
- > Pacientes en tratamiento con esteroides.
- > Pacientes con claudicación a la marcha.
- > Pacientes con patologías de espalda diagnosticadas en el pasado.

En general, la recomendación de tratamiento, salvo en las comentadas excepciones, es mediante el empleo de medicamentos no sujetos a prescripción médica, generalmente analgésicos o AINE por vía oral o vía tópica, especialmente cuando el dolor esté claramente asociado a un cuadro inflamatorio relacionado con contusiones, bursitis, etc. Esta opción puede ser especialmente interesante como primer tratamiento, cuando la administración sistémica de AINE esté contraindicada por la presencia de alguna patología (úlceras gastroduodenales, asma, etc.) o por el riesgo de interacciones con otros tratamientos actualmente en curso. Por su parte, los medicamentos contrairritantes están indicados en los dolores que no estén asociados a cuadros inflamatorios evidentes. Por este motivo, se recomienda su uso preferentemente en contracturas musculares, mialgias y lumbalgias (Cuéllar, 2015). En la **Figura 7** se detalla el protocolo de actuación farmacéutica ante pacientes que presentan dolor.

Figura 7. Protocolo de actuación farmacéutica. Adaptada de (CGCOF, 2007).



III. Optimización de la farmacoterapia

Para alcanzar los mejores resultados clínicos los pacientes que presentan dolor deben conocer bien el medicamento o medicamentos prescritos por el médico, conociendo su posología, precauciones, cómo deben administrarlo, posibles reacciones adversas e interacciones, entre otros aspectos. Como en otras patologías crónicas, conviene tener claros los objetivos de la farmacoterapia y la importancia de cumplir el tratamiento.

Consecuentemente, el abordaje del dolor debe hacerse bajo los más estrictos requisitos de seguridad, vigilando interacciones de fármacos,

adherencia al tratamiento, vías de administración de fármacos y atención social.

A través del **Servicio de Adherencia Terapéutica**, los farmacéuticos, tanto a nivel comunitario como hospitalario, pueden jugar un papel clave en la mejora de las tasas de adherencia de los pacientes con dolor, teniendo en cuenta que el dolor está presente en el 15-25% de la población y que la falta de efectividad y la incidencia de efectos secundarios sitúan las tasas de incumplimiento en los tratamientos analgésicos entre el 4% y el 48% (Dagó, 2015). En cuanto al dolor irruptivo oncológico -dolor intenso, de rápida aparición y corta duración, que altera la calidad de vida-, uno

de cada cuatro pacientes con cáncer no cumple con los tratamientos para paliarlo, lo que influye en la pérdida de calidad de vida del enfermo (López *et al.*, 2021). La labor asistencial del farmacéutico es esencial por la mayor complejidad de alcanzar una adherencia óptima en los tratamientos crónicos. Las intervenciones personalizadas orientadas, por ejemplo, a cambios de comportamiento y adaptación de las rutinas diarias para promover la administración de los fármacos siempre a la misma hora pueden mejorar significativamente el cumplimiento.

Las estrategias para asegurar una implicación activa en el tratamiento deben desarrollarse de forma personalizada, con el paciente y la familia, fomentando su confianza en los fármacos administrados y recomendando la toma de la medicación cada día preferiblemente a la misma hora y en las mismas condiciones de ingesta de alimentos. Pueden incluir información verbal y escrita y recursos interactivos, debiendo siempre recordarles que las consecuencias de la falta de adherencia pueden ir desde un empeoramiento de la calidad de vida, una falta de control de la enfermedad y una mayor probabilidad de recaídas, complicaciones o ingresos hospitalarios, hasta la aparición de efectos secundarios.

Pero, sin duda, uno de los aspectos más relevantes en que los farmacéuticos pueden y deben participar es el relativo a un adecuado **seguimiento farmacoterapéutico**, que permitirá detectar, atenuar y resolver la posible aparición de resultados negativos y problemas relacionados con la farmacoterapia. La farmacovigilancia ante

posibles reacciones adversas (con su correspondiente notificación, en su caso, al Sistema Nacional de Farmacovigilancia) o fenómenos de tolerancia o dependencia (especialmente en el caso de los analgésicos opioides), y la identificación y prevención de interacciones farmacológicas y contraindicaciones del tratamiento analgésico –y, en su caso, la activación de la ruta asistencial que asegure un cambio temprano de tratamiento– revertirán en una mejor calidad de vida de los pacientes. Para ello, junto a la recomendación de consultar las fichas técnicas autorizadas de los medicamentos, si se tiene en consideración que la información científica se actualiza constantemente, cobran especial relevancia las bases de datos que contienen información actualizada y pormenorizada sobre aspectos farmacológicos. Es el caso, por ejemplo, de la base de datos de medicamentos y productos de parafarmacia BOT PLUS, que permite, entre otras funcionalidades, la detección y evaluación de interacciones farmacológicas entre múltiples medicamentos y/o principios activos.

Por último, como complemento a lo expuesto en apartados anteriores, ya que un apropiado seguimiento farmacoterapéutico requiere tener presente algunos conceptos sobre el perfil beneficio-riesgo de las opciones de tratamiento, en la **Tabla 4** se recogen las posibles interacciones más frecuentes que pueden ocasionar los fármacos más comúnmente prescritos en pacientes con dolor:

	Grupo farmacológico	Efecto de la interacción
Interacciones más frecuentes de los AINE	Anticoagulantes orales	Posible aumento del efecto gastrolesivo y el riesgo hemorrágico. Se aconsejan controles periódicos de los índices de coagulación.
	Corticoides	Posible aumento de la toxicidad y el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	Posible disminución del efecto antihipertensivo y natriurético de los IECA.
	Betabloqueantes	Posible disminución del efecto antihipertensivo de los bloqueantes.
	Ciclosporina	Posible incremento de niveles plasmáticos de ciclosporina causando posiblemente toxicidad renal, colelitiasis, parestesias, etc.
	Antidepresivos ISRS	Posible aumento del riesgo de hemorragia en general, y gastrointestinal en particular, especialmente en ancianos y pacientes con historial de hemorragias digestivas
	Digitálicos	Posible de aumento de las concentraciones plasmáticas del digitálico (en neonatos). También hay riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y reducción de la función renal.
Interacciones más frecuentes del paracetamol	Busulfán	Riesgo de toxicidad por busulfán, al reducir el paracetamol los niveles de glutatión, sustancia con la que se conjuga el busulfán en su eliminación. Se recomienda evitar la administración de paracetamol, o limitar la exposición en caso de no ser posible, en las 72 h antes y durante el tratamiento con busulfán.
	Cloranfenicol	El paracetamol podría favorecer la acumulación del cloranfenicol por disminución de su metabolismo hepático, con riesgo de toxicidad hematológica. Se aconseja vigilar al paciente.
	Fármacos hepatotóxicos	El paracetamol a altas dosis ejerce un efecto hepatotóxico. Se recomienda evitar su administración conjunta con otros fármacos hepatotóxicos, así como con alcohol.
	Inductores enzimáticos (anticonceptivos orales estrogénicos, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina)	El paracetamol se metaboliza parcialmente por el citocromo P450, por lo que sus niveles plasmáticos y efectos terapéuticos podrían verse reducidos en caso de administración junto con un fármaco inductor potente del sistema microsomal hepático.
	Resinas de intercambio iónico	Posible disminución de la absorción de paracetamol. Distanciar la administración una hora.

Interacciones más frecuentes del metamizol	Ácido acetilsalicílico	El metamizol podría oponerse a los efectos antiagregantes plaquetarios por lo que se debe usar con precaución.
	Anticoagulantes orales	Las pirazonas podrían potenciar los efectos anticoagulantes como consecuencia del posible desplazamiento de la unión a proteínas.
	Ciclosporina	Metamizol podría reducir los niveles y efectos de ciclosporina. Monitorizar sus niveles plasmáticos.
	Clorpromazina	Riesgo de hipotermia grave.
Interacciones más frecuentes de los analgésicos opioides	Alcohol etílico	Posible potenciación mutua de la toxicidad, con aumento de la depresión central, por lo que se debe evitar la ingestión de bebidas alcohólicas.
	Antidepresivos tricíclicos	Aumento de los niveles plasmáticos de los analgésicos opioides, con posible potenciación de su acción.
	Cimetidina	Posible potenciación de la toxicidad de morfina, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
	Prometazina	Posible potenciación de los efectos depresores sobre el sistema nervioso central.
	Rifampicina	Posible disminución de los niveles plasmáticos de los analgésicos opioides, con riesgo de disminución de su actividad analgésica.

Tabla 4. Interacciones de posible aparición con el uso de los fármacos más comúnmente prescritos en la patología dolorosa.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en España durante el periodo 2013-2016 (22 de septiembre de 2017). 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antiinflamatorios-AINEs-periodo-2013-2016.pdf?x95974>.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Metamizol y riesgo de agranulocitosis. Nota informativa. 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI_MUH_FV-15-2018-metamizol-agranulocitosis.pdf?x95974.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-opioides-espana-2010-2017.html>.
- **Álvarez Mazariegos JA, Calvente Waldomar S, Fernández-Marcote Sánchez-Mayoral RM, Guardia Serecigni J, Henche Ruiz AI, Lligoña Garreta A et al.** Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides: gestión de riesgos y beneficios. 2017. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrigalcohol.pdf
- **Ara Royo I, Ayala Rodríguez F, Brandi de la Torre JM, Espada Ibáñez I, Fernández Moriano C, García Cota JJ et al.** Guía de actuación farmacéutica sobre el dolor de espalda. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- **Ashley P, Parekh S, Moles D, Anand P, Behbehani A.** Analgésicos preoperatorios para la analgesia adicional en niños y adolescentes que reciben tratamiento odontológico. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD008392
- **Bandolier.** Oxford league table of analgesics in acute pain. 2007. Disponible en: <http://www.bandolier.org.uk/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>.
- **Bennett MI, Bagnall AM, Raine G, Closs SJ, Blenkinsopp A, Dickman A, Ellershaw J.** Educational interventions by pharmacists to patients with chronic pain: systematic review and meta-analysis. Clin J Pain. 2011; 27(7): 623-30.
- **Bernardy K, Klose P, Welsch P, Häuser W.** Efficacy, acceptability and safety of cognitive behavioural therapies in fibromyalgia syndrome - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pain. 2018; 22(2): 242-60.
- **Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abelló Carbonell J, Blotman F, Spaeth M et al.** Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39(6): 448-53.
- **Chung MK, Campbell JN.** Use of Capsaicin to Treat Pain: Mechanistic and Therapeutic Considerations. Pharmaceuticals (Basel). 2016; 9(4): 66.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Indicación Farmacéutica en dolor autolimitado osteomuscular. 2007.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Dolor. Panorama Actual Med. 2015; 39 (388): 845-71.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Fármacos empleados en cuadros inflamatorios no inmunológicos. En: Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2018. p. 1-80.
- **Dagó A.** La oficina de farmacia es clave en el abordaje del paciente con dolor crónico. El Global, 7 de enero de 2015. Disponible en: <http://www.elglobal.net/noticias-medicamento/2014-12-05/autocuidado-2014/la-oficina-de-farmacia-es-clave-en-el-abordaje-del-paciente-con-dolor-cronico/pagina.aspx?idart=877278>
- **Derry S, Conaghan P, Da Silva J, Wiffen P, Moore R.** AINE tópicos para el dolor musculoesquelético crónico en adultos. Cochrane Database Syst Rev. 2016; (4): CD007400. DOI:10.1002/14651858.CD007400. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2011557773&DocumentID=CD007400>.
- **Díaz García O, Fernández del Pozo de Salamanca MB, Díez González LM.** Terapéutica del dolor. En: Trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 121-46.
- **Fernández Moriano C.** Erenumab (▼Aimovig®) y galcanezumab (▼Emgality®) en profilaxis de migraña. Panorama Actual Med. 2019; 43 (429): 1384-97.
- **Fernández Moriano C.** Fibromialgia. Panorama Actual Med. 2021a; 45(443): 435-62.
- **Fernández Moriano C.** Naldemedina (Rizmoic®) en estreñimiento inducido por opioides. Panorama Actual Med. 2021b; 45(446): 912-919.
- **Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al.** Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015; 14(2): 162-73.
- **Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M et al.** Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. Clin Exp Rheumatol. 2020; 38 Suppl 123(1): 47-52.
- **Instituto Nacional de Estadística.** Ministerio de Sanidad: Encuesta Europea de Salud en España (ESEE) 2020. 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuro-pea/EncuestaEuropea2020/ESEE2020_inf_evol_princip_resu lt.pdf
- **López R, Borrega P, Antón A, Aranda E, Carrato A, Constenla MI et al.** Management and perception of therapeutic adherence of breakthrough cancer pain by oncologists in Spain. Rev Soc Esp Dolor. 2021;28(1):19-26.
- **López Timoneda F.** Terapéutica del dolor. En: Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 81-108.
- **Lunn M, Hughes R, Wiffen P.** Duloxetina para el tratamiento de la neuropatía dolorosa, el dolor crónico o la fibromialgia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD007115.

- **May A, Schulte LH.** Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology.* 2016; 12(8): 455-64.
- **Moseley L.** Combined physiotherapy and education is efficacious for chronic low back pain. *Australian Journal of Physiotherapy.* 2002; 48: 297-302.
- **Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH et al.** Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 947-54.
- **Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Vilardaga I, Rejas J.** Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin Drug Invest.* 2009; 29(7): 441-50.
- **Saarto T, Wiffen P.** Antidepresivos para el dolor neuropático. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD005454.
- **Schmidt-Hansen M, Bennett M, Arnold S, Bromham N, Hilgart J.** Oxicodona para el dolor por cáncer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD003870
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** El dolor en el paciente oncológico. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/F_Oncovida_17_BAJA.pdf.
- **Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L.** Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor.* 2018; 25(4): 228-36.
- **Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, Bell RF.** Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015.