

# Los opioides mayores como terapéutica analgésica inicial en el dolor crónico

T.A. NAVA OBREGÓN, M<sup>a</sup>.V. RIBERA CANUDAS<sup>1</sup>, L. MORA MIQUEL<sup>1</sup>, C. DE BARUTELL FARINÓS<sup>1</sup>, A. MESAS IDÁÑEZ<sup>1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El uso de opioides en el dolor crónico no oncológico es controvertido en lo referente a su eficacia y seguridad y la posibilidad de adicción o abuso. La morfina ha sido el analgésico de elección durante muchos años. La aparición de nuevos fármacos y de nuevas formas farmacéuticas ha supuesto una mayor disponibilidad de opciones terapéuticas.

**Material y métodos:** Se ha realizado un estudio retrospectivo de todas las primeras visitas en la Unidad de Dolor del Hospital Vall d'Hebron en el período del 1/01/02 al 31/12/02, para determinar el uso de opioides mayores como primera opción terapéutica y evidenciar en qué tipo de patologías son más frecuentemente utilizados. Se valoraron EVA previo, respuesta al tratamiento, efectos indeseables y tiempo de evolución del dolor. Se revisaron 818 historias clínicas y se seleccionaron 102 (12,46%) pacientes en los que se había instaurado tratamiento con opioides mayores como primera opción.

**Resultados:** De los 102 pacientes, 46 (46%) eran mujeres y 56 (54%) hombres, con una media de edad de 60,7 años. La etiología de los pacientes tratados con opioides mayores fue: neoplasias 37 (36%), patología de columna 35 (34%), dolor neuropático 21 (20%), enfermedades reumatológicas 10 (10%). La media del tiempo de evolución del dolor fue de 32,7 meses (1-240). Se valoró el consumo de opioides menores previos, obteniendo un 36%. El EVA inicial promedio fue 8,1 (4-10) y tras el tratamiento con opioides mayores un promedio de 3,1 (0-5). Se observó que los fármacos administrados fueron: fen-

## SUMMARY

**Introduction:** The use of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain is controversial in regard to its efficacy and safety and the possibility of addiction or abuse. Morphine has been the analgesic of choice for many years. The appearance of new medicinal products and new pharmaceutical forms means that there is now a greater availability of therapeutic options.

**Material and method:** A retrospective study was made of all the first visits to the Pain Clinic of the Hospital Vall d'Hebron during the period from 1/01/02 to 31/12/02 to determine which major opioids were used as the first therapeutic option and in which type of pathologies they were most frequently prescribed. The variables considered were the score on a Visual Analogue Scale (VAS) prior to treatment, response to treatment, collateral effects and time of evolution of the pain. A total of 818 clinical records were reviewed and 102 patients (12.46%) selected as having initiated treatment with major opioids as the first choice.

**Results:** Of the 102 patients, 46 (46%) were women and 56 (54%) men, with a mean age of 60.7 years. The aetiology of the patients treated with major opioids was: neoplasias 37 (36%), back pain 35 (34%), neuropathic pain 21 (20%), and rheumatic diseases 10 (10%). The mean time of evolution of the pain was 32.7 months (1-240). Assessment of the previous consumption of minor opioids revealed that 36% had received treatment. The initial mean VAS score was 8.1 (4-10) and after treatment with major opioids the mean was 3.1 (0-5). It was noted that the drugs administered were: fentanyl TTS 50 (49%), with more

Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.  
Universidad Autónoma de Nuevo León.

Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>1</sup>Clínica del Dolor del Hospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona.

## Dirección para la correspondencia:

Dra. M<sup>a</sup>.V. Ribera

Clínica del Dolor

Hospital Vall d'Hebron

Barcelona

tanilo TTS 50 (49%), con uso más frecuente en patología neoplásica; morfina 24 (23%), con uso más frecuente en patología de columna y dolor neuropático, y buprenorfina transdérmica 29 (28%), con uso más frecuente en dolor neuropático. De los 102 pacientes revisados, 53 (52%) suspendieron el tratamiento y 49 (48%) continuaron (un 83% de estos pacientes con el mismo opioide y 17% con rotación).

Un 24% de los pacientes presentaron efectos adversos, siendo los más frecuentes somnolencia, náuseas y mareo para la buprenorfina y somnolencia para el fentanilo. Sólo en 7 pacientes fue motivo de suspensión del tratamiento (6 tratados con buprenorfina transdérmica y 1 con fentanilo TTS).

**Conclusión:** Las principales indicaciones del empleo de opioides mayores como primera opción de tratamiento han sido dolor oncológico y patología de columna. Las dosis se mantuvieron muy estables a excepción de algunos enfermos con dolor oncológico. La causa más frecuente de retirada del tratamiento fue la pérdida de seguimiento por derivación a otros servicios y los efectos indeseables, que no fueron motivo importante de suspensión de tratamiento.

**Palabras clave:** Opioides mayores. Primera opción de tratamiento. Primeras visitas Clínica del Dolor Vall d'Hebron. Año 2002.

---

## INTRODUCCIÓN

---

El uso de opioides es todavía objeto de controversia en el ámbito del tratamiento del dolor crónico, no sólo por parte del personal sanitario sino también de los propios pacientes. Una excepción la constituye el tratamiento del dolor crónico de origen oncológico<sup>1</sup>.

En este tipo de dolor el uso de opioides es una práctica que se va generalizando, constituyendo la forma más lógica de tratamiento de estos pacientes. En los enfermos con cáncer avanzado, el alivio del dolor y la mejoría del confort y calidad de vida son con frecuencia las únicas alternativas para ellos, por lo que el alivio del dolor y los cuidados paliativos son las prioridades del programa mundial del control del cáncer de la OMS<sup>2,3</sup>.

La administración regular de opioides mantiene un nivel constante del fármaco en el organismo y ayuda a prevenir el dolor recurrente. El tratamiento ideal para el dolor persistente serían los opioides de larga duración para el dolor basal, y los opioides de acción

frecuente en neoplásicas; morfina 24 (23%), con uso más frecuente en patología de columna y dolor neuropático, y buprenorfina transdérmica 29 (28%), con uso más frecuente en dolor neuropático. De los 102 pacientes revisados, 53 (52%) suspendieron el tratamiento y 49 (48%) continuaron (un 83% de estos pacientes con el mismo opioide y 17% con rotación).

A total of 24% of patients presented collateral effects, the most frequent being somnolence, nausea and dizziness for buprenorphine and somnolence for fentanyl. This was the cause of suspension of the treatment in only 7 patients (6 treated with transdermal buprenorphine and 1 with fentanyl TTS).

**Conclusion:** The main indications for the use of major opioids as the first option for treatment were oncological pain and back complaints. The dose was maintained very stable with the exception of some patients with oncological pain. The most frequent cause of withdrawal from the treatment was loss of follow-up by referral to other services and collateral effects, but this was not considered an important reason for suspension of treatment.

**Key words:** Major opioids. First-choice treatment. First visits to Vall d'Hebron Pain Clinic. Year 2002..

rápida de forma suplementaria para el dolor irruptivo<sup>4</sup>. Las formulaciones de liberación controlada podrían salvar los inconvenientes asociados a estos últimos en cuanto a su administración errática. La experiencia clínica con las formulaciones de opioides transdérmicos (fentanilo, buprenorfina)<sup>5,6</sup> indican que son efectivos en el control del dolor, así como la morfina de liberación retardada. Facilitar la conversión de los opioides de acción rápida a los de acción sostenida podría ser el paso inicial en el tratamiento<sup>7-12</sup>.

Con respecto al empleo de opioides en el tratamiento del dolor crónico de origen no maligno, existe controversia y, en realidad, poca experiencia. Se ha sugerido que su uso en ciertos pacientes podría ser muy beneficioso y su aceptación es cada vez más generalizada. Hay que remarcar que la mayoría de los trabajos publicados carecen del suficiente rigor metodológico, por lo que no podemos extraer conclusiones definitivas<sup>13,14</sup>.

Desde las publicaciones de Taub en 1982, hasta las más recientes, los estudios sugieren que los pacientes con dolor crónico no maligno muestran tras la

terapia con opioides reducción del dolor de forma mantenida, aumento del rendimiento físico y psicológico y retorno a la actividad laboral, con la correspondiente disminución de costes sanitarios y con un porcentaje de efectos tóxicos y de farmacodependencia muy por debajo de lo que cabría esperar<sup>15-24</sup>.

Es más razonable utilizar opioides en casos muy seleccionados de dolor crónico de origen no maligno que someter al paciente a múltiples terapéuticas no efectivas o no ofrecerles ningún tratamiento, pues el infratratamiento del dolor está injustificado<sup>25</sup>.

En estos casos la utilización de los opioides debe hacerse teniendo en cuenta una serie de premisas que es necesario cumplir<sup>14,26</sup>.

Actualmente, en nuestro país, existen 2 estudios de prevalencia de dolor relativamente novedosos que intentan establecer la cantidad de personas que sufren este síntoma y sus repercusiones (Baños, et al., 1996; Bassols, et al., 1999 y 2002). En el estudio de Bassols un 78,6% de personas habían sufrido dolor durante un período de 6 meses y un 84% presentaba dolor de más de 6 meses de evolución), y en el de Baños, en el que se objetivó el dolor del día anterior y de la semana anterior, la prevalencia fue de 29,6 y de 43,2% respectivamente. Existen también publicaciones referentes al consumo de opioides en España que favorecen el uso de estos fármacos en dolor crónico no oncológico<sup>27,29-31</sup>.

**Tabla 1. Primeras vistas de la Unidad del Dolor del año 2002**

<b>Dolor neuropático (22%) n = 180</b>	<b>Neoplasias (7%) n = 54</b>	<b>Patología de columna (50,4%) n = 412</b>	<b>Dolor osteoarticular y muscular (17,6%) n = 144</b>	<b>Otras patologías (3%) n = 28</b>
SDRC tipo I (9 = 22)	neo colon (n = 5)	aplastamientos vertebrales (n = 20)	artrosis (n = 74)	politraumatismo (n = 13)
SDRC tipo II (n = 17)	neo pulmón (n = 9)	canal estrecho lumbar (n = 63)	fibromialgia (n = 18)	cefaleas (n = 8)
sida (n = 5)	neo lengua (n = 4)	lumbocotalgia (n = 185)	dolor post-pttr (n = 4)	dolor psicógeno (n = 3)
dolor abdominal poslaparotomía (n = 4)	neo mama (n = 11)	sd. poslaminectomía (n = 34)	dolor post-ptc (n = 1)	dolor facial atípico (n = 3)
dolor radicular posbloqueo subaracnoideo (n = 1)	neo páncreas (n = 2)	postartrodesis (n = 9)	dolor post artrodesis de tobillo (n = 7)	dolor vascular (n = 1)
neuralgia postherpética (n = 14)	neo de próstata (n = 3)	escoliosis (n = 5)	dolor generalizado (n = 25)	
neuralgia del trigémino (n = 18)	neo de laringe (n = 2)	canal estrecho cervical (n = 2)	hombro doloroso (n = 9)	
sd. parssonage turner (n = 2)	neo gástrica (n = 2)	cervicobraquialgias (n = 26)	epicondilitis (n = 5)	
dolor postoracotomía (n = 23)	neo de cérvix (n = 1)	espondilolistesis (n = 3)	osteogénesis imperfecta (n = 1)	
dolor central (n = 15)	ca. metastásico (n = 4)	coccigodinia (n = 6)		
lupus eritematoso sistémico (n = 1)	neo de riñón (n = 1)	mielopatía cervical (n = 2)		
sd. miembro fantasma (n = 28)	linfoma hodking (n = 1)	lumbalgia (n = 49)		
neuropatías periféricas (n = 10)	neo de hígado y vías biliares (n = 2)	dorsalgia (n = 8)		
neuropatía diabética (n = 15)	mieloma (n = 1)			
glosodinia (n = 1)	neo vejiga (n = 1)			
neuromas (n = 4)	osteosarcoma (n = 5)			

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se revisaron 818 historias clínicas, correspondientes a las primeras visitas de la Clínica del Dolor del Hospital Vall d'Hebron realizadas en el período del 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre de 2002.

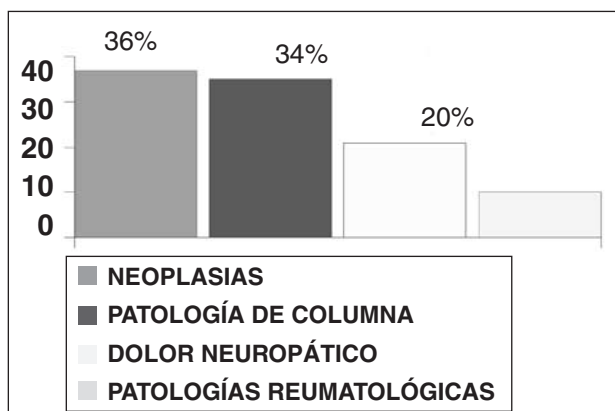
Se recogieron datos de la prevalencia de las diferentes etiologías del dolor y datos demográficos de sexo y edad, así como los antecedentes patológicos de los pacientes tratados, y también si los pacientes habían llevado tratamiento previo con opioides menores.

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar en cuántos pacientes se instauró como primer tratamiento opioides mayores, y al mismo tiempo evidenciar en qué tipo de patologías fueron más frecuentemente utilizados.

La efectividad, los efectos indeseables y las causas de pérdida o suspensión del tratamiento fueron valoradas al momento de la revisión entre 6 y 18 meses después de iniciado el tratamiento con opioides mayores. También se valoraron las dosis iniciales y las dosis de mantenimiento en los pacientes que continuaron con el tratamiento.

## RESULTADOS

De los 818 pacientes revisados 63% (n = 512) eran del sexo femenino y 37% (n = 306) del sexo masculino. La edad media fue de 58,4 años (entre 11 y 96 años).



**Figura 1.** Distribución de los pacientes por patología tratados con opioides mayores.

Los diagnósticos fueron clasificados en 5 grupos dependiendo de la etiología del dolor, correspondiendo un 50% (n = 412) a patologías de columna, 22% (n = 180) a dolor neuropático, 18% (n = 144) a dolor osteoarticular y muscular, 7% (n = 54) a neoplasias, y un 3% (n = 28) a otras patologías. La descripción de las patologías de los diferentes grupos se detallan en la tabla 1.

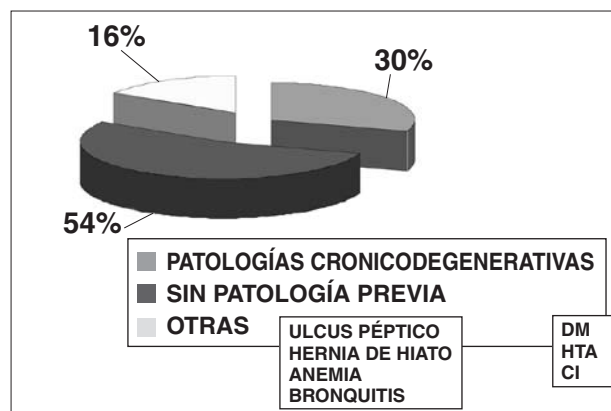
Un 12,46% (n = 102) de los 818 pacientes revisados fueron tratados con opioides mayores en la primera visita. Un 46% (n = 46) eran del sexo femenino y un 54% (n = 56) del sexo masculino, con una edad media de 60,7 años.

La etiología del dolor en estos pacientes fue diversa: neoplasias 36% (n = 37), patología de columna 34% (n = 35), dolor neuropático 20% (n = 20) y patologías reumatológicas 10% (n = 10) (Tabla 2 y Fig. 1), con una media de evolución del dolor de 32,7 meses (entre 1 y 240 meses). El promedio de la EVA inicial al tratamiento fue de 8,1, con un máximo de 10 y un mínimo de 6.

El 64% de los pacientes no habían llevado previamente tratamiento con opioides menores y un 36% ya habían sido tratados con estos fármacos. El 62,7% de los pacientes llevaban tratamiento coadyuvante con antiinflamatorios, antiepilépticos o antidepressivos, 24,5% ningún tratamiento y 12,74% sólo AINE.

Un 54% de los pacientes tratados con opioides mayores no presentaban otra patología asociada a su enfermedad de base, 30% presentaban enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial o cardiopatía isquémica) y un 16% otras patologías (ulcus, hernia de hiato, anemia, bronquitis) (Fig. 2).

Los opioides mayores que se utilizaron fueron: fentanilo TTS, buprenorfina transdérmica y morfina de liberación sostenida.



**Figura 2.** Antecedentes de patologías previas en los pacientes tratados con opioides mayores.

**Tabla 2. Pacientes tratados con opioides mayores**

Neoplasias 36%	n	Dolor neuropático 20%		Patología de columna 34%		Patologías reumatológicas 10%	
		n		n		n	
Neo de pulmón	9	Neuralgia postherpética	3	Aplastamientos vertebrales	7	Lupus eritematoso sistémico	1
Neo próstata	2	Neuralgia del trigémino	3	Canal estrecho lumbar	8	Gonartrosis	1
Mieloma	1	Sd. miembro fantasma	4	Lumbociatalgia	9	Esclerosis múltiple	1
Tumor de Pancoast	1	Fracturas costales mult.	1	Sd. poslaminectomía	6	Artrosis	6
Sarcoma de rodilla	2	Dolor postoracotomía	1	Escoliosis	2	Fibromialgia	1
Neo páncreas	2	Dolor abdominal posthepatectomía	1	Dolor radicular post- Bloqueo subaracnoideo	1		
Neo riñón	2	Dolor por SIDA	1	Cervicalgia	1		
Neo mama	6	Avulsión plexo braquial	1	Dorsalgia	1		
Neo vesical	1	Sd. Parssonage Turner	1				
Hepatocarcinoma	1	Dolor isquémico	1				
Linfoma Hodking	1	Dolor central	2				
Neo recto	2	Causalgia	1				
Neo vías biliares	1						
Neo colon	1						
Carcinoma de parótida	1						
Tumor costal	1						
Neo gástrica	1						
Neo de lengua	2						

En el momento de realizar la revisión el 48% (n = 49) de los pacientes continuaban el tratamiento y seguían siendo visitados en la unidad. De estos pacientes, el 83% continuaba con el opioide inicial y el 17% cambió a otro opioide mayor por ineficacia o efectos adversos.

En el 52% (n = 53) de los pacientes hubo pérdida de seguimiento o suspensión del tratamiento.

Entre las causas de pérdida de seguimiento se encuentran pacientes derivados a otros servicios para tratamiento quirúrgico u otras modalidades terapéuticas, o pacientes que, por ser nuestra unidad centro de referencia de los hospitales comarcales, continuaron el seguimiento en la unidad de origen.

Las causas de suspensión del tratamiento fueron: curación o alta en pacientes ingresados en los que se había instaurado tratamiento con opioides mayores después de un traumatismo torácico o politraumatismo, fallecimiento de pacientes oncológicos, ineficacia del tratamiento y efectos indeseables (Tabla 3).

En el 76% de los pacientes no se objetivaron efectos colaterales y el 24% presentó distintos efectos

**Tabla 3. Causas de pérdida de seguimiento o suspensión del tratamiento**

Derivados a otros servicios o pérdida de seguimiento	32,3% (n=33)
Efectos indeseables	6,8% (n=7)
Fallecimiento (pacientes oncológicos)	6,8% (n=7)
Curación	4,9% (n=5)
Ineficacia del tratamiento	1% (n=1)

indeseables, siendo los más frecuentes descritos en la tabla 4.

Cabe destacar que dentro del grupo de pacientes que presentaron efectos indeseables sólo un 6,8% fue motivo de suspensión del tratamiento, siendo los efectos más frecuentes somnolencia, náuseas y mareo para la buprenorfina en un 5,8%, y somnolencia para el fentanilo en un 1%. El resto de pacientes presentaron efectos leves al inicio del tratamiento, siendo tratados sintomáticamente.

Los opioides mayores que se utilizaron fueron fentanilo TTS en 48% (n = 49), morfina de liberación sostenida 23% (n = 23) y buprenorfina transdérmica 28% (n = 29).

El fentanilo fue más frecuentemente utilizado en pacientes con patología neoplásica, la morfina en pacientes con patología de columna y dolor neuropático y la buprenorfina en pacientes con patología de columna.

La dosis promedio inicial para el fentanilo fue de 33,6 µg (12,5-50) cada 72 h, y la dosis promedio al momento de la revisión fue de 54,6 µg (25-100). Para la morfina la dosis promedio inicial fue de 23 mg (20-60) cada 24 h y la dosis al momento de la revisión de 36 mg (20-180) cada 24 h. Para la buprenorfina la dosis inicial fue de 21 µg (8,5-35) y la dosis promedio al cabo de 1 año fue de 29 µg (17,5-72,2).

La efectividad del tratamiento se valoró con la escala analgésica visual (EVA), siendo de 8,1 de media al inicio y de 3,1 a la revisión (Tabla 5).

## DISCUSIÓN

El tratamiento con opioides mayores se instaura después de haber realizado una historia clínica exhaustiva y valorando si el paciente es candidato a este tipo de terapéutica, sobre todo en pacientes con dolor crónico no oncológico, en los cuales todavía existen controversias para el uso de estos fármacos, no así en dolor neoplásico, donde es ampliamente reconocido su uso. Siempre se tienen en cuenta las directrices del empleo de opioides en dolor crónico no maligno<sup>14,26</sup> y en nuestra unidad se solicita siempre consentimiento informado para el uso de opioides mayores en dolor crónico no oncológico<sup>32</sup>.

De las 818 historias revisadas un 12,6% fue tratado con opioides mayores, destacando que el 64% de estos pacientes presentaban dolor crónico no oncológico

**Tabla 4. Efectos colaterales más frecuentes**

Somnolencia
Estreñimiento
Mareo
Náuseas y vómitos
Impotencia
Alucinaciones
Ataxia
Edema generalizado
Temblor

y el 36% dolor neoplásico. Hemos querido diferenciar el dolor neuropático del dolor de la patología de columna, que tiene muchas veces componente mixto, nociceptivo y neuropático. Este tipo de patología es la de mayor prevalencia en nuestra unidad. Destacamos que de los 54 pacientes oncológicos visitados en la unidad sólo 17 llevaban tratamiento previo con opioides mayores y el resto acudió sin tratamiento a pesar de presentar EVA elevado.

Del total de pacientes que iniciaron tratamiento con opioides mayores sólo el 36% llevaba opioides menores, no siendo efectivos, acudiendo a la unidad con mal control del dolor, y el 64% restante no llevaba en ese momento este tipo de fármacos pero habían realizado diversos tratamientos con coadyuvantes, también sin efectividad, presentando un dolor muy intenso.

De los pacientes que presentaron efectos secundarios, un porcentaje muy bajo fue motivo de suspensión, en contra de lo que se piensa sobre la administración de opioides mayores. En nuestra unidad siempre se da tratamiento preventivo de los efectos colaterales para evitar suspensión por este motivo: antieméticos, ansiolíticos y laxantes si precisan.

## CONCLUSIONES

Las principales indicaciones del empleo de opioides mayores como primera opción de tratamiento han sido los pacientes con dolor oncológico y patología de columna. Las dosis a lo largo del período de tiempo revisado se han mantenido muy estables, a excepción de algunos pacientes con dolor oncológico que, por la propia evolución de la enfermedad, han requerido elevación de dosis. Las causas más frecuentes de retirada del tratamiento a lo largo del período de revisión han sido pérdida de seguimiento por derivación a otros servicios u otras modalidades terapéuticas. Cabe destacar que los efectos indeseables no fueron un motivo importante de suspensión de tratamiento, lo que debemos tener en cuenta para evitar que sea una excusa para no realizar tratamientos con opioides por esta causa.

**Tabla 5. Valoración del dolor en los pacientes tratados con opioides mayores**

EVA promedio previo al iniciar el tratamiento	EVA máximo	EVA mínimo	Eva promedio al finalizar el tratamiento
8,1	10	6	3,1

## BIBLIOGRAFÍA

1. Twycross RG. The management of pain in cancer: A guide to drugs and dosages. Primary Care & Cancer 1988.
2. World Health Organization. Cancer pain relief. Ginebra: World Health Organization 1986.
3. Stensward MD. WHO Cancer Pain Relief Program-Ten Years On. Special Report on cancer pain and palliative care. IASP Task Force on Cancer Pain. IASP Newsletter 1992;4-6.
4. Flórez J, Reig E. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: Eunsa 1993:81-102.
5. Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, et al. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;14:218-24.
6. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management. *Int J Clin Pract Suppl* 2003;133:9-14, 23-24.
7. Adriaensen H, Vissers K, Noorduyn H, Meert T. Opioid tolerance and dependence: an inevitable consequence of chronic treatment? *Acta Anaesthesiol Belg* 2003; 54(1):37-47.
8. Vallerand AH. The use of long-acting opioids in chronic pain management. *Nurs Clin North Am* 2003; 38(3):435-45.
9. Herdon CM, Kalauoakalani DA, et al. Anticipating and treating opioid-associated adverse effects. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(3):305-19.
10. Berde CB, Brennan TJ, Raja SN. Opioids: more to learn, improvements to be made. *Anesthesiology* 2003;98(6):1309-12, 1415-21.
11. Schug SA, Garrett WR, Gillespie G. Opioid and non-opioid analgesics. *Best Practice Res Clin Anesthesiol* 2003;17(1):91-110.
12. Welters I. Opioids and immunosuppression. Clinical relevance? *Anaesthesist* 2003;52(5):442-52.
13. Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;27-348(13):1279-81, 1223-32.
14. Portenoy RK. Opioid Therapy for Chronic Normalignat Pain: Current Status. En: Fields HL, Liebeskind JC (eds). *Progress in Pain Research and Management*. Vol 1. Seattle: IASP Press 1994:247-87.
15. Taub A. Opioid analgesics in the treatment of chronic intractable pain of non-neoplastic origin. En: Kitahata LM, Collins D (eds). *Narcotic Analgesics in Anesthesiology*. Baltimore: Williams & Wilkins 1982:199-208.
16. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term opioid therapy in patients with chronic non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7:69-77.
17. Kell MJ, Musselman DL. Methadone prophylaxis on intractable headaches. Pain control and serum opioid levels. *AJPM* 1993;3:7-14.
18. Jadad JR, Carrol D, Glynn CJ, et al. Morphine responsiveness of chronic pain: double blind randomized crossover study with patient controlled analgesia. *Lancet* 1992;339:1367-71.
19. Portenoy RK. Chronic opioid therapy for non malignant pain: form models to practice. *APS Journal* 1992;1: 285-8.
20. Pappagallo M, Campbell JN. Chronic opioid therapy as alternative treatment for postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1994;35:54-6.
21. Gardner JS. Oral methadone for managing chronic non malignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1996;11: 321-8.
22. American Academy of Pain Medicine and the American Pain Society. The use of opioids for the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 1997;13:6-8.
23. World Health Organization. Expert committee on drug dependence. 16<sup>th</sup> report. Technical report series 407. Ginebra: World Health Organization 1969.
24. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J of Med* 1980;302:123.
25. Marks RM, Sachar EJ. Under treatment of medical in patients with narcotic analgesics. *Annals of Internal Medicine* 1973;78:173-81.
26. De Barutell C. Empleo de opioides en dolor crónico no maligno. En: De Barutell C. *Dolor crónico no maligno*. Barcelona: Publicaciones Permanyer 1999:77-87.
27. Ribera MV, De Barutell C. Utilización clínica de los opioides. *Farmacéutico Hospitales* 1996;73:32-6.
28. Rodríguez MJ, Herrera J. Estudio del uso de opioides orales en España. En: Aliaga L (ed). *Opioides orales*. Barcelona: Editorial MCR 1992:61-6.
29. De Barutell C. Consumo de analgésicos opioides en España. Editorial. *Dolor* 1987;2:87-8.
30. JIFE. Disponibilidad de opiáceos para las necesidades médicas y científicas. Nueva York: ONU 1996.
31. International Narcotics Control Board. United Nations 1999.
32. Ribera MV, Rodríguez-Pazos M, De Barutell C. Opioides en el tratamiento del dolor crónico no maligno. *Protocolo médico-legal de consentimiento informado*. *Dolor* 2001;16:33-41.