

Efectividad de una consulta de atención farmacéutica para el control del dolor crónico severo

A. Mínguez Martí, G. Cerdá-Olmedo, J. C. Valia Vera, M. D. López Alaracón, V. Mosalve Dolz, J. de Andrés Ibáñez¹

Unidad Multidisciplinar de Tratamiento del Dolor. ¹Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Resumen

Introducción: Se analiza la efectividad de la consulta de atención farmacéutica en un programa para el control del dolor crónico severo no maligno de enfermos geriátricos, dividido en fases y realizado en la unidad multidisciplinar de tratamiento del dolor del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Material y métodos: Ciento cincuenta pacientes con indicación clínica de opioide mayor, fueron incluidos en el tercer escalón de la analgesia de la OMS, por el equipo médico y tras una rigurosa selección. La consulta de atención farmacéutica o fase II, realizó un seguimiento de la escalada de dosis, hasta conseguir la estabilización del dolor con ausencia de efectos secundarios, así como el control en la instauración del tratamiento crónico posterior.

Resultados: Al finalizar el programa, el 75% de los pacientes controlaron su dolor, precisando una media de 22,7 días para ajustar la dosis del opiáceo. La dosis media diaria fue de 22,3 mg y el estreñimiento tratado preventivamente desde el inicio. El 59% de los pacientes recibió tratamiento crónico posterior con parches de fentanilo transdérmico de 25 µg/h, un 10% continuó con solución oral de morfina y un 6% morfina de liberación controlada. El 25% de los pacientes restantes presentó incidencias relevantes, detectadas en la fase de escalada terapéutica, que motivaron la suspensión del tratamiento y el alta en la unidad por ineficacia terapéutica. A los 24 meses, el 70% de los pacientes continuaban con la dosis inicial.

Mínguez Martí A, Cerdá-Olmedo G, Valia Vera JC, López Alaracón MD, Mosalve Dolz V, de Andrés Ibáñez J. Efectividad de una consulta de atención farmacéutica para el control del dolor crónico severo. *Farm Hosp* 2005; 29: 37-42.

Este trabajo ha sido presentado de forma parcial como comunicación oral en el Congreso de Farmacia Hospitalaria celebrado en Valencia en el año 2001.

Recibido: 09-02-2004
Aceptado: 04-10-2004

Correspondencia: Ana Mínguez Martí. Unidad Multidisciplinar de Tratamiento del Dolor. Servicio de Reanimación y Terapia del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario. Avda. Tres Cruces, s/n. 46014 Valencia. e-mail: minguez_ana@gva.es

Conclusiones: La efectividad de la consulta queda reflejada al conseguir los objetivos del programa.

Palabras clave: Consulta farmacéutica. Dolor crónico no maligno. Programa de utilización racional de opiáceos. Unidad multidisciplinar del tratamiento del dolor.

Summary

Introduction: The effectiveness of a pharmaceutical care unit was assessed within a staged program for non-malignant severe chronic pain control in a multidisciplinary pain management unit at Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, Spain.

Materials and methods: One hundred and fifty patients with clinical indication for a major opioid were included in WHO's third analgesic rung by our medical team following careful triage. The pharmaceutical care unit, or phase II, monitored dosage titration for pain stabilization with absence of side effects, as well as the onset of subsequent chronic therapy.

Results: Upon program completion 75% of patients had their pain under control, having required 22.7 days on average for opiate dose titration. Mean daily dose was 22.3 mg, and constipation was prophylactically managed from the start. Fifty-nine percent of patients received subsequent chronic therapy with fentanyl transdermal patches at 25 µg/h; 10% followed suit with oral morphine solution, and 6% with controlled-release morphine. Twenty-five percent of the remaining patients had relevant events during the therapy titration stage, which led to therapy discontinuation and discharge because of lack of therapeutic effectiveness. After 24 months 70% of patients were still on initial doses.

Conclusions: The effectiveness of our unit was demonstrated by the achievement of the program objectives.

Key words: Pharmaceutical Unit. Non-malignant chronic pain. Rational opiate use program. Multidisciplinary pain management unit.

INTRODUCCIÓN

La patología osteoarticular degenerativa va frecuentemente asociada al proceso de envejecimiento. Su elevada incidencia provoca una importante demanda asistencial y de recursos, generando grandes incapacidades que son causa de la importante disminución de la calidad de vida percibida por el sujeto que la padece^{1,2}.

El enfermo en fase avanzada, presenta con frecuencia un dolor severo, sobre todo al movimiento, y pese a disfrutar en la mayoría de los casos de una amplia expectativa de vida futura, siente mermada su salud, no sólo por la percepción del dolor, sino también por la pérdida que ello implica sobre el control y autonomía de su vida¹⁻⁸.

El objetivo del tratamiento multidisciplinar del anciano con dolor crónico severo osteoarticular (DCSOA), persigue disminuir la intensidad del dolor, ampliar la actividad física cotidiana realizada por el enfermo y favorecer su rehabilitación. La mejora del cuadro algíco reduce la depresión y el estrés que frecuentemente acompañan a la enfermedad, y la rehabilitación, permite controlar o ralentizar otras patologías concomitantes y el consumo de los medicamentos necesarios para su tratamiento^{1,2,4,6-8}.

La utilización de opioides mayores en el dolor crónico severo no maligno (DCSnM), ha motivado frecuentes debates sobre la conveniencia o no de su utilización. Las reflexiones realizadas desde ámbitos sociales, políticos e incluso sanitarios, por los eventuales o potenciales efectos no deseados de su utilización crónica, han justificado y motivado la ausencia de su prescripción, pese a que la mayoría de ellos son previsibles y tratables⁹⁻¹⁴. Sin embargo, estudios de utilización de analgésicos opioides sobre grupos muy seleccionados de pacientes con DCSnM, han mostrado que mejoran el dolor y la calidad de vida del paciente¹⁵⁻²⁸. El paciente geriátrico con DCSnM, puede requerir la utilización de analgésicos potentes para cumplir estos objetivos^{8,29-32}, pero, dado el perfil del enfermo, con frecuencia pluripatológico y polimedcado, se requiere un estrecho seguimiento para garantizar una analgesia de calidad y libre de efectos secundarios.

La atención farmacéutica dispensada a enfermos con DCSOA, en el contexto de un tratamiento multidisciplinar del dolor, permite realizar un control individualizado del tratamiento asignado por el médico. El adecuado seguimiento debe potenciar la adherencia al tratamiento, a las dosis adecuadas, sin efectos yatrogénicos, identificar y tratar los efectos secundarios previsibles y detectar y corregir otras carencias que puedan incidir o distorsionar el beneficio terapéutico perseguido. De este modo, se garantiza el uso racional del medicamento y, como consecuencia de ello, se dota de una mayor calidad de vida en un enfermo frecuentemente debilitado.

Así mismo, la participación coordinada del farmacéutico con el resto del equipo clínico de atención al

paciente, es percibida por el mismo, como un valor añadido a la calidad asistencial³³⁻³⁵.

El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados de una consulta de atención farmacéutica integrada en un equipo multidisciplinar en el control del dolor crónico severo no maligno, también denominado "programa YAYO", por la edad avanzada de sus pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han evaluado los pacientes incluidos desde el inicio del programa en mayo de 2000 y hasta mayo de 2003.

El protocolo fue diseñado para ser realizado en tres fases; el circuito seguido por el paciente se representa en la figura 1.

En la evaluación efectuada al inicio del programa o fase I, el médico comprueba si el paciente presenta dolor severo, pese a tratamiento con analgésicos del segundo escalón de la OMS y si cumple con los demás criterios de indicación clínica de opioide mayor, propuestos por Schung y Large³⁶ (Tabla I). Instaurado el tratamiento, se asigna la dosis inicial del mismo pasando a evolución mediante consulta farmacéutica.

La consulta de atención farmacéutica, integrada en la fase II del programa, utiliza una adaptación de las guías prácticas propuestas por Lipman y Schung^{37,38}, para promover el uso racional de opioides en el paciente geriátrico con DCSOA (Tabla II). Para ello, se realiza la dispensación y control del tratamiento inicial, con solución oral de morfina, y un seguimiento individualizado del tratamiento pautado por el médico, con los siguientes controles de visita basal y control evolutivo de la escalada de dosis/respuesta.

Visita basal

Donde se identifica al paciente, se informa de los objetivos del programa (se obtiene su consentimiento), y se dispensa el tratamiento inicial. Esta entrevista también aporta información sobre la adherencia futura al tratamiento o, en su defecto, el apoyo familiar para el mismo, así como si el entorno social/familiar es el adecuado para el desarrollo del programa en el enfermo.

Las variables clínicas, farmacoterapéuticas y sociales necesarias para su seguimiento, son recogidas de la historia clínica del propio paciente.

Se informa de los efectos secundarios previsibles con la utilización de opiáceos (fundamentalmente estreñimiento, náuseas y vómitos), asignando un tratamiento preventivo en pacientes de especial riesgo.

Por último, se identifica al médico prescriptor, el tratamiento analgésico prescrito y se dispensa la dosis inicial del opioide, gotas de solución oral de morfina a 20 mg/ml para seguir según la receta médica e instruyendo al enfermo para los controles posteriores.

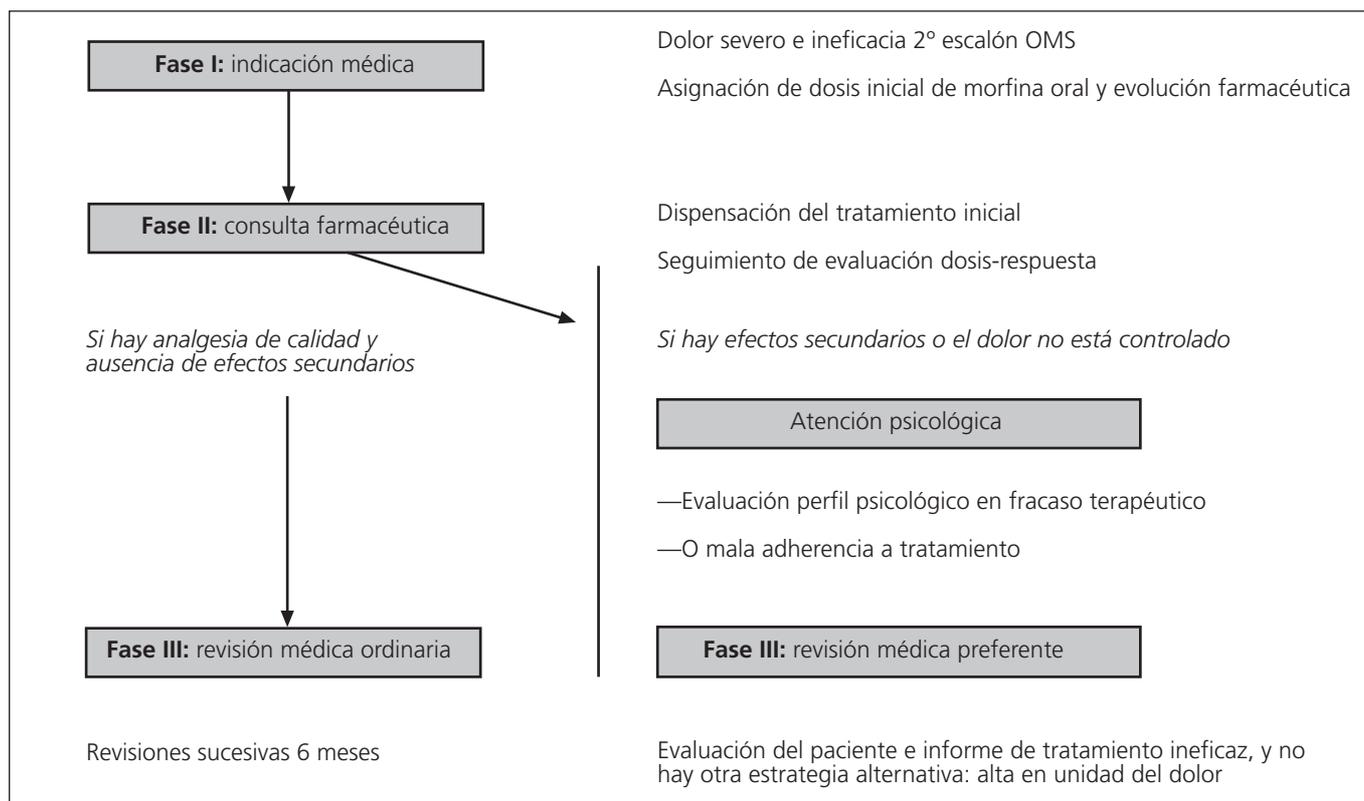


Fig. 1. Fases y circuito del paciente en el programa YAYO.

Tabla I. Criterios propuestos de inclusión

- Fracaso en el tratamiento del dolor osteoartrosico severo del segundo escalón de la OMS, a alternativas físicas y técnicas cognitivas
- No candidato a técnicas invasivas
- Visita de evaluación física y psicológica realizada por los dos especialistas
- Sin historial de abuso a otras drogas
- Decisión final de asignación de tratamiento consensuada por un equipo de dos o más clínicos
- Información y consentimiento por parte del enfermo

Tabla II. Guías propuestas para el manejo e instauración de opioides en enfermos con DCSEA

1. Identificación del facultativo responsable de la prescripción
2. Seguimiento inicialmente frecuente y después cada cierto tiempo sobre el control del dolor, status funcional, utilización y efectos secundarios
3. Revisión de medicación concomitante
4. Promoción para reinserción social y rehabilitación
5. Control sobre abuso, pérdidas de medicación, escaladas injustificadas de dosis
6. Supervisión de tratamiento o utilización de medicación en cuadros de exacerbación de dolor o escalada de dosis
7. Revisar la utilización de otras medidas no opioáceas
8. Preferencia de μ agonistas
9. Utilización vía oral con administración programada
10. Cuatro semanas de periodo de titulación de dosis y revisiones frecuentes para evaluar la eficacia clínica
11. Demostración de un aumento sustancial del control del dolor y/o función

Control evolutivo de la escalada de dosis/respuesta

El paciente notifica a las 72 horas, 7, 14, 21 y 28 días, la respuesta a los progresivos aumentos en la medicación o las eventualidades producidas durante la escalada. Los parámetros de evaluación, quedan reflejados en un impreso de seguimiento y cuando la dosis administrada produce una analgesia optima, se cita a la consulta.

Asignación de la forma farmacéutica adaptada a los requerimientos analgésicos del enfermo

En función de las dosis diarias y respuesta se seleccionará:

—*Administración transdérmica mediante parches de fentanilo a dosis de 25 μ g/hora:* cuando los requerimientos diarios de morfina oral están comprendidos entre los 35-40 mg, se realiza el paso de vía oral a transdérmica. Se instruye verbalmente al enfermo sobre la forma y se refuerza con un prospecto informativo elaborado a tal efecto.

—*Administración vía oral con morfina de liberación retardada/12 horas:* si los requerimientos diarios son tan pequeños que no permiten la reconversión a la vía transdérmica, o existe dificultad para su adminis-

tración por limitación del enfermo, se suman los mg diarios de morfina requeridos y se administran en formas de liberación controlada en pautas cada 12 horas, instruyendo al enfermo sobre la forma de realizar el cambio.

— *Administración vía oral con solución de morfina en gotas*: si los requerimientos diarios no permiten la administración transdérmica, o el enfermo requiere dosis muy bajas o pautas muy individualizadas por las características de su dolor (intervalos amplios de administración c/8 h o picos de dolor aislados, etc.).

En todos los supuestos y una vez seleccionada la forma farmacéutica adecuada al enfermo, se facilita el tratamiento crónico resultante, firmado por el médico responsable.

Concluida la fase de atención farmacéutica sin incidencias, se evoluciona y notifica el resultado del tratamiento en la historia clínica del enfermo que se encuentra informatizada y a la que el farmacéutico tiene acceso desde su consulta. Si por el contrario se observan efectos secundarios no controlados o analgesia de mala calidad, se comenta en la sesión clínica semanal, para una nueva reevaluación de la estrategia terapéutica actual y/o proponer una nueva alternativa.

En otros casos, durante el seguimiento, se detectan carencias sociales o psíquicas que se sospecha inciden en el beneficio terapéutico esperado. La interconsulta al servicio de psicología, para una valoración del perfil psicológico del enfermo, o a la asistente social, pueden confirmar el problema y su incidencia en el tratamiento, siendo la causa de retirada del paciente en el programa.

Para evaluar la efectividad de la consulta farmacéutica en el control del dolor crónico severo se han analizado las siguientes variables: la reducción de la intensidad del dolor, mediante la escala análogo visual (EVA), medida tanto en reposo como al movimiento; la adherencia al tratamiento; el número de ajustes de dosis necesarios hasta la estabilización analgésica; la forma farmacéutica instaurada según las necesidades y preferencias del enfermo; la presencia de efectos secundarios previsibles: estreñimiento, sensación nauseosa y vómitos y, la necesidad de su tratamiento; los motivos de abandonos de tratamiento y la aparición de tolerancia por la utilización prolongada.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, 150 pacientes con una edad media de $75 \pm 7,4$ años, un 78% de mujeres, fueron incluidos en el programa de tratamiento por su DCSOA.

Fase inicial

El perfil inicial de los pacientes incluidos y la valoración de su dolor, tanto en reposo como en movimiento, queda reflejado en la tabla III.

Tabla III. Perfil inicial de los pacientes

Nº patologías/paciente	4,2
Nº medicamentos/paciente	$8,5 \pm 2,9$
EVAr	$40,6 \pm 20,30$ mm
EVA _m	$80,6 \pm 1,2$ mm

EVA_r: escalera analgésica visual medida en el paciente en reposo; EVA_m: escalera analgésica visual medida en el paciente en movimiento.

Fase de control del dolor

El 75% de los pacientes incluidos en el programa, controlaron su dolor ($EVA \leq 4$), tanto en reposo como en movilización con el tercer escalón de la analgesia de la OMS.

Se precisó una media de 22,7 días para ajustar la dosis del opiáceo a las necesidades del paciente, requiriéndose una dosis de $22,3 \pm 4,5$ mg de morfina diarias.

Las formas farmacéuticas al finalizar el programa se distribuyeron de la siguiente forma, un 59% de los pacientes fue asignado a la administración transdérmica con parches de fentanilo transdérmico a dosis de 25 μ g/h, un 10% de los mismos continuó con solución oral de morfina y un 6% recibió como opioide de elección, la morfina de liberación controlada.

El 25% de los pacientes restantes con dolor severo e indicación clínica de opioide mayor, presentó incidencias relevantes detectadas en la fase de escalada terapéutica, que motivaron el abandono del tratamiento y el alta en la unidad por techo terapéutico. Los motivos de abandono quedan reflejados en la tabla IV.

A los 24 meses de la inclusión del paciente en el programa, el 70% continuaba con la misma dosis inicial de 25 μ g/h de fentanilo transdérmico, el 26% llevaba dosis de 50 μ g y el 4% dosis de 75 μ g.

Tabla IV. Causas de abandono expresadas en porcentaje del tercer escalón de la OMS

Intolerancia a opiáceos/efectos secundarios no controlados	73%
Mal control del dolor pese a sucesivos aumentos	14%
Trastornos de conducta o ambiente social conflictivo	7%
Rechazo al tratamiento	6%

DISCUSIÓN

El óptimo control del DCSnM en ancianos tratados con analgésicos potentes, requiere una cuidadosa elección del paciente y habilidad en su manejo posterior, para potenciar el beneficio del tratamiento y minimizar los efectos no deseados, motivo del carácter multidisciplinar del programa.

En nuestro trabajo, la inclusión de los pacientes y su seguimiento farmacoterapéutico, se realizaron siguiendo las recomendaciones de distintos grupos de expertos³⁶⁻³⁸. Para su desarrollo, se seleccionaron los opioides agonistas

puros: morfina por vía oral y fentanilo por vía transdérmica que, por sus características farmacológicas, son de primera elección, como también preconizan otros autores consultados¹⁵⁻¹⁹, y con la ventaja adicional, en tratamientos de larga evolución, de facilitar el cumplimiento terapéutico de los enfermos crónicos polimedicados, características que también comparten los enfermos de nuestro estudio^{39,40}.

La atención farmacéutica desarrollada mediante la titulación de pequeñas dosis iniciales del opiáceo, 3 gotas/4 horas y equivalente a 4 mg/morfina, seguida de incrementos semanales posteriores, en una lenta escalada terapéutica de casi cuatro semanas de duración, ha sido un elemento esencial para adaptar las dosis del opiáceo a los requerimientos analgésicos del paciente, disminuyendo el riesgo de efectos secundarios. Así mismo, la buena respuesta al tratamiento durante esta fase, justificó la adherencia al mismo y que al final de la titulación un 75% de los pacientes incluidos en el programa controlara su dolor con el tercer escalón de la analgesia de la OMS.

Los pequeños requerimientos de morfina, dosis media de 22,3 mg, necesarios para el control del dolor en la mayoría de los pacientes tratados, se atribuyen al efecto sinérgico de la administración conjunta de analgésicos del primer escalón y coadyuvantes de la escalera de la OMS potenciándose la analgesia con menores dosis⁴⁰.

En la fase de dolor estable, la información y la participación del enfermo en la selección de la forma farmacéutica adecuada para su tratamiento analgésico crónico, también es un factor que refuerza la eficacia del tratamiento y su adecuado cumplimiento. Así mismo, la instauración del tercer escalón sin incidencias, disminuye la demanda y frecuentación del paciente por dolor en la consulta médica, lo que permite ampliar el intervalo de revisiones médicas, efectuadas sobre este tipo de pacientes, en al menos 12 meses.

Como se ha mencionado con anterioridad, los potenciales efectos secundarios de los opioides, aunque la mayoría previsible y tratables, son una de las causas de su baja prescripción^{39,40}. El estreñimiento, efecto secundario previsible de mayor incidencia, ha sido tratado en el 90% de los pacientes incluidos y desde la visita basal de la atención farmacéutica, sin ser causa de abandono del tratamiento en ninguno de los pacientes. La sensación nauseosa y el prurito generalizado, están presentes en el 8% de los pacientes, y sólo al inicio precisaron su tratamiento, por tratarse de un efecto que presenta tolerancia con la administración crónica⁴².

Las principales causas de abandono fueron la presencia de efectos secundarios intolerables o la pobre respuesta al tratamiento, pese a los sucesivos aumentos de dosificación. Un 25% de suspensión de tratamientos, nos parece bastante elevado en nuestro programa, y aunque no tenemos referencias en otros grupos de pacientes tratados, se podrían atribuir a la edad y fragilidad del paciente, cuya manifestación es evidente con una media de más de 4 enfermedades por paciente y la ingesta de más de 8 medicamentos para su tratamiento. Es importante reflejar, que ninguno de los efectos secundarios motivaron la hospitalización del paciente.

Los vómitos incoercibles y de difícil control que se presentaron con el inicio de la administración y a dosis muy bajas y, los trastornos cognitivos de pacientes, asociados muchas veces a la ingesta concomitante de otros depresores del SNC y en enfermos muy debilitados por múltiples patologías, fueron los más relevantes. A un 7% de los pacientes que salieron del programa, se le suspendió el tratamiento por sospecha de trastornos de conducta o ambiente social conflictivo, tras una interconsulta al servicio de psicología y al asistente social.

Pese a la exhaustiva información del objetivo del programa, un 6% de los enfermos abandonó el tratamiento por temor al mismo, fenómeno descrito también por otros autores consultados⁴³ y es que, aún en la actualidad, se sigue asociando el estigma: "tratamiento de morfina significa muerte inminente o drogadicción".

La tolerancia, previsible tras la administración crónica de opioides, y también motivo de su baja prescripción es, sin embargo, en nuestro trabajo reducida. A los 24 meses del inicio del tratamiento, el 70% de los pacientes continuaba con la dosis inicial de 25 µg/h de fentanilo transdérmico, el 26% llevaba dosis de 50 µg/h y el 4% dosis de 75 µg/h. Esta reducida tolerancia se explica porque el dolor OA es un dolor estable y una vez controlado, los requerimientos analgésicos de los enfermos no aumentan significativamente. Además, la ausencia o reducción significativa del dolor en movimiento, característica de esta patología, mejora la funcionalidad en el enfermo ralentizándose la progresión de la enfermedad y estabilizándose la dosis analgésica por periodos prolongados de tiempo, a diferencia de las patologías neoplásicas en las que el avance de la enfermedad aumenta el consumo de este grupo de medicamentos⁴⁴.

Con respecto al peligro de abuso en el consumo crónico, sólo se detectó un paciente de riesgo, que tras una consulta a la unidad de deshabitación de conductas adictivas en el hospital, diagnosticó que no reunía un perfil de conducta adictiva, por lo que se estimó que el consumo superior al esperado, se debía a una pobre respuesta con las dosis prescritas para el control del dolor.

En conclusión, la implantación del programa de utilización de opioides mayores para enfermos geriátricos con DC SOA, permite reducir la intensidad de su dolor, tanto en reposo como en movimiento, en la mayoría de los pacientes.

La inclusión del paciente en tratamiento, contempla un abordaje multidisciplinar a través de una rigurosa valoración previa a su inclusión, realizada por el médico, y de un seguimiento del tratamiento, realizado por la consulta de atención farmacéutica.

La efectividad de la consulta farmacéutica queda reflejada al conseguir los objetivos del programa: una analgesia adaptada a los requerimientos individualizados del enfermo, minimizando los efectos secundarios previsible, e identificando precozmente otros problemas relacionados con el tratamiento que requieran de otras estrategias terapéuticas. Además, en los enfermos controlados, permite espaciar las revisiones médicas y dar altas a pacientes cuyo techo terapéutico no se puede mejorar.

Bibliografía

1. Phillips CJ. Pain management: health economics and quality of life considerations. *Drugs* 2003; 63: 47-50
2. Ruggieri AP. Good days and bad days: innovation in capturing data about the functional J status of our patients. *Arthritis Rheum* 2003; 15: 853-7.
3. Euller-Ziegler L. Musculoskeletal conditions in France. *Rheumatol* 2003; 67 (Supl.): 42-4.
4. Brady TJ, Kruger J, Helmick CG, Callahan LF, Boutaugh M. Intervention programs for arthritis and other rheumatic diseases. *Programas Health. Educ Behav* 2003; 30: 44-63.
5. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 573-7.
6. Hootman JM, Snizek JE, Helmick CG. Women and arthritis: burden, impact and prevention programs. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 407-16.
7. Phillips CJ. Pain management: health economics and quality of life consideration. *Drugs* 2003; 63: 47-50.
8. Allegrante JP, Marks R. Self-efficacy in management of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 747-68.
9. Schofferman J. Long-term use of opioid analgesics for the treatment of chronic pain of nonmalignant origin. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 279-88.
10. Large RG, Schug SA. Options for chronic pain of nonmalignant origin: caring or crippling. *Health Care Anal* 1995; 3: 5-11.
11. Portenoy RL. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 203-17.
12. Kyriaki D, Pither CE, Wessely S. Medication misuse, abuse and dependence in chronic pain patients. *J Psychosom Res* 1997; 43: 497-504.
13. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999; 353: 2229-32.
14. Parrott T. Using opioid analgesics to manage noncancer pain in primary care. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12: 293-306.
15. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain* 1986; 25:171-86.
16. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7: 69-77.
17. Kell M, Musselman D. Methadone prophylaxis of intractable headaches: pain control and serum opioid levels. *Am J Pain Manage* 1993; 3: 7-14.
18. Arkininstall W, Sandler A, Groghnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995; 62: 169-78.
19. Moulin DE, Lezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996; 347: 143-7.
20. Gardner-Nix JS. Oral methadone for managing chronic nonmalignant pain. *J Symptom Pain Manage* 1996; 11: 321-8.
21. Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, Collier C. Transdermal fentanyl for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 218-24.
22. Haythornthwaite JA, Menefee LA, Quatrano-Piacentini AL, Pappagallo M. Outcome of chronic opioid therapy for non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 185-94.
23. Sheather-Reid RB, Cohen ML. Efficacy of analgesics in chronic pain: a series of n-of-1 studies. *J Pain Symptom Manage* 1998; 15: 244-52.
24. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. *Spine* 1998; 23: 2591-600.
25. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
26. Potter M, Schafer S, González-Méndez E, Gjeltema K, López A, Wu J. Opioids for Chronic Nonmalignant Pain. *J Fam Pract* 2001; 50: 145-51.
27. Mullins CR, Wild TL. Pain management in a long-term care facility: compliance with JCAHO standards. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2003; 17 (2): 63-70.
28. Bannwarth B, Bertin P, Queneau P. Strong opioids for chronic non-cancer pain. *Presse Med* 2001; 30: 947-50.
29. Griessinger N, Sittl R, Jost R, Schaefer M, Likar R. The role of opioid analgesics in rheumatoid disease in the elderly population. *Drugs Aging* 2003; 20: 571-83.
30. Walker JS. Anti-inflammatory effects of opioids. *Adv Exp Med Biol* 2003; 521: 148-60.
31. Freedman GM. Chronic pain. Clinical management of common causes of geriatric pain. *Geriatrics* 2002; 57 (5): 36-41.
32. Roth SH. A new role for opioids in the treatment of arthritis. *Drugs* 2002; 62: 255-63.
33. Mínguez A, Cerdá-Olmedo G, Monsalve V, Valía JC, Vivo A, de Andrés J. Unidad de Dolor: Integración de un farmacéutico de hospital en un equipo multidisciplinar. *Farm Hosp* 1999; 23: 313-9.
34. Milap C N. Pharmacist's Role in Health Care. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 527-9.
35. Zolmierz M, Doobs R, Sesin P. Pharmacists' Pain Consult Service in a Community Hospital. *J Pain Symptom Manage* 2002; 2: 92-3.
36. Schung S, Large R. Opioids for chronic non cancer pain. *Pain clinical Updates IASP* 1995; 3: 1-4.
37. Lipman AG. Treatment of chronic pain in osteoarthritis: do opioids have a clinical role? *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 513-9.
38. Schung SA, Merry AF, Acland RH. Treatment principles for the use of opioids in pain of nonmalignant origin. *Drugs* 1991; 42: 228-39.
39. Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En Aliaga, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A (Eds.). *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. 2ª Ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2002. p. 85-112.
40. Grond S, Tadbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids. Focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokin* 2000; 38: 58-89.
41. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*. Geneva: WHO, 1986.
42. Santeularia MT, Aliaga L, Catalá E. Analgesia y opioides. En Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A. *Eds Dolor y utilización clínica de los analgésicos*. Barcelona: Editorial MCR, 1996. p. 81-96.
43. Zenz M, Wilwever-Stumpf A. Opiophobia and cancer pain in Europe. *Lancet* 1993; 341: 1075-6.
44. Mitka M. Experts debate widening use of opioid drugs for chronic nonmalignant pain. *JAMA* 2003; 14: 2347-8.