

## ¿Son útiles los opioides y adyuvantes en el dolor agudo?

### Are necessary the opioids and the adjuvants in the acute pain?

**Dra. Yakelín Pérez Guirola**

Clínica del Dolor Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba  
Especialista de II Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesora Auxiliar. Email:  
[yakeperez@infomed.sld.cu](mailto:yakeperez@infomed.sld.cu)

---

#### RESUMEN

**Introducción.** El abordaje terapéutico del dolor agudo no debe ni puede hacerse desde una sola perspectiva y es por eso que se utilizan fármacos analgésicos como opioides y otros que contribuyen de forma eficaz al alivio del dolor. **Objetivo.** Realizar una puesta al día sobre la actualidad de los opioides y adyuvantes en el tratamiento del dolor agudo y crónico. **Desarrollo.** Se realizó una actualización del tema sobre el papel de los opioides en el tratamiento del dolor, así como las ventajas y desventajas de otros fármacos adyuvantes como los antidepresivos y anticonvulsivantes. Se hace énfasis en las ventajas de explorar las combinaciones de opioides para mejorar su eficacia. Los antidepresivos tricíclicos se utilizan en el dolor neuropático en particular y en el dolor crónico en general, aunque el paciente no sufra depresión o ansiedad. Para estos tratamientos se emplean dosis menores y a menudo producen efectos más rápidos que otros medicamentos. Por su parte, los nuevos antiepilépticos han aportado beneficios considerables por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de este grupo farmacológico. Hoy, se conoce mejor sus mecanismos de acción y sus interacciones lo que ha potenciado la utilización de los fármacos antiepilépticos en entidades clínicas ajenas a la epilepsia, como es el caso de su uso en el tratamiento del dolor. **Conclusiones.** Se confirma la utilidad de los opioides como analgésicos asociados a antidepresivos, anticonvulsivantes y antiepilépticos en el tratamiento del dolor agudo.

**Palabras clave:** opioides, antidepresivos, anticonvulsivantes, dolor.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** The therapeutic approach of acute pain must not to be and not to be made from one only perspective and therefore the use of analgesic drugs like opioids and other types to achieve an effective relief of pain. **Objective:** To make a updating on the opioids and adjuvants in the treatment of chronic and acute pain.

**Development:** Authors made an updating on this subject related to the role of opioids in the treatment of pain, as well as the advantages and disadvantages of other adjuvant drugs like the antidepressants and the anticonvulsants. It is emphasized on the advantages of exploration of the combination of opioids to improve its effectiveness. The tricyclic antidepressants are used in the neuropathic pain in particular and in the chronic pain in general, although the patient has not depression or anxiety. For these treatments lower doses are used and often produce more quick effects than other drugs. Besides, the new antiepileptic drugs have offered significant benefits due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of this pharmacological group. Today, there is a great knowledge on its mechanisms of action and its interactions increasing the use of the antiepileptic drugs in clinical entities no related to epilepsy by example, in the case of treatment of pain. **Conclusions:** The usefulness of opioids is confirmed as analgesic drugs associated with antidepressants, anticonvulsants and antiepileptics in the treatment of acute pain.

**Key words:** opioids, antidepressants, anticonvulsants, pain.

---

## INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico del dolor agudo no debe ni puede hacerse desde una sola perspectiva y es por eso que se utilizan los fármacos auténticos analgésicos como los opioides y otros que contribuyen de forma eficaz al alivio del dolor: los llamados adyuvantes analgésicos.

El dolor, según la International Association for the Study of Pain (IASP) se define como una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a daño hístico real o potencial, o bien descrita en términos de la magnitud del daño.<sup>1</sup> El dolor es, por tanto, subjetivo y existe siempre que el paciente refiera que siente dolor en algún sitio.

Se considera dolor agudo, la consecuencia sensorial inmediata de la activación del sistema nociceptivo, una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo.<sup>2</sup> El dolor agudo se debe generalmente al daño hístico somático o visceral y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal.<sup>2</sup>

Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.

Son múltiples las causas de dolor por las cuales consultan los pacientes y a continuación se muestra algunas que constituyen las mas frecuentes en la población mundial.

---

Varios meta-análisis y revisiones sistemáticas confirman la utilidad de los opioides como analgésicos asociados a antidepresivos y anticonvulsivantes, entre otros coadyuvantes, en el del dolor agudo.

La posibilidad de contar con una mayor variedad de opioides para el tratamiento del dolor agudo es fundamental por las siguientes razones.<sup>3</sup>

- Selección del más adecuado a cada paciente y cada situación clínica.
- Selección del perfil del opioide siguiendo la Escalera Analgésica de la OMS.
- Versatilidad en la rotación de ellos.
- Diagnóstico más acertado de hallarnos ante un dolor opioide-sensible u opioide-resistente.
- Elección de una estrategia de coadministración de este fármaco para mantenimiento del tratamiento y rescate del dolor, en relación a la vida media del fármaco y su poder acumulativo.
- Farmacoeconomía.

En función de su eficacia o actividad intrínseca, se clasifican en opioides agonistas puros, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros.<sup>4</sup> La expectativa creada por el descubrimiento de diferentes ligandos y receptores endógenos fue tal, que cada nuevo efecto se explicó por el hallazgo de un nuevo tipo de receptor: así se postuló la existencia de receptores mu, kappa, delta, sigma, épsilon, lambda, iota, theta, omega, ómicron, entre otros y la mayoría con sus subtipos.

Tipos de analgesia opioide:

1. Central- espinal (mediada por receptores OP 1, 2, 3)

- Presináptica: consiste en el bloqueo de los canales de calcio que evitan la liberación de sustancias proalgógenas (sustancia P y otros neuropéptidos).
- Postsináptica: consiste en la estimulación de canales de potasio, con la consiguiente hiperpolarización de la membrana excitable e inhibición consecuente de la transmisión nociceptiva.
- Supraespinal (mediada por receptores OP 3).
- Facilitación y estímulo de los sistemas analgésicos descendentes inhibitorios de la transmisión nerviosa.

2. Periférica (mediada por receptores OP 1, 2, 3).

Consiste en dos fenómenos:

- Atenuación del impulso nociceptivo localmente (modula la activación del nociceptor).
- Inhibición de la liberación de la Sustancia P localmente.

Por lo tanto se puede decir que actúan:

- Periféricamente mediante activación de los receptores opioides e inhibición de nociceptores y mediadores de la inflamación.
- En la médula espinal activando receptores opioides de las terminales centrales de fibras C que contribuyen a disminuir el fenómeno de wind-up.
- A nivel de la médula espinal donde se cruzan las células de transmisión de segundo orden y evitan la transmisión ascendente del dolor.

- Dentro y alrededor de la sustancia gris periacueductal en el mesencéfalo desinhibiendo los sistemas moduladores descendentes

Los analgésicos opioides pueden ser un componente seguro y benéfico de la terapia analgésica del dolor agudo, con la adquisición de experiencia clínica en su prescripción.

Los opioides han comenzado a percibirse entre la comunidad médica como una terapéutica de baja invasividad si se la compara, con prácticas quirúrgicas recurrentes sobre la columna en pacientes con dolor lumbar, especialmente si como ocurre en muchos casos, se obtienen beneficios con dosis estables de opioides.

Se deben explorar las combinaciones de opioides para mejorar su eficacia y resultan necesarias las acciones de capacitación sobre los agentes de salud, acerca de las propiedades y tratamiento con analgésicos opioides, herramienta fundamental para disminuir los prejuicios hacia estos medicamentos

A pesar de estas recomendaciones, algunos profesionales continúan con el dilema de si prescribir o no opioides, pues mantienen la teoría que los opioides solo deben usarse en los pacientes con cáncer y en estadio terminal.

Sin embargo, varios estudios multicéntricos coinciden en afirmar que ellos constituyen la herramienta más potente disponible en la actualidad en el tratamiento del dolor<sup>5</sup> ya que presentan un amplio rango de eficacia, dosificación fácil y relación riesgo/beneficio favorable. Constituyen un método seguro para conseguir alivio rápido del dolor de intensidad moderada a severa, tienen un uso importante en el tratamiento del dolor agudo y gran utilidad en el tratamiento del dolor por cáncer.

Los opioides son analgésicos potentes y apropiados para el dolor agudo de moderado a severo.<sup>6</sup> Ninguna evidencia sustancial respalda la noción que cualquier otro opioide tenga mayor eficacia o menos efectos secundarios que la morfina (Duramorph). La morfina oral regular demora una hora en surtir efecto mientras que formulaciones de acción sostenida pueden demorar de dos a cuatro horas. Aunque el uso de morfina oral desempeña un papel en el tratamiento del dolor crónico, el tratamiento opioide oral del dolor agudo muy a menudo se ha tratado con el uso de codeína, propoxifeno (Darvon), hidrocodona (Vicodina) y oxicodona (Roxicodona). La hidrocodona generalmente se considera el analgésico narcótico oral más potente que no requiere documentación de prescripción especializada. Sin embargo, ninguna literatura compara la hidrocodona con otros opioides orales.<sup>7</sup>

En dosis terapéuticamente equivalentes, diferentes opioides son propensos a producir niveles similares de efectos secundarios tales como estreñimiento, náuseas, prurito, de presión respiratoria y cardiovascular.

El tramadol, un analgésico único que posee cualidades opioides e inhibidora de la recaptación de serotonina y noradrenalina, se ha promocionado como que tiene seguridad mejorada y un potencial de abuso disminuido. En un ensayo clínico controlado y aleatorizado que comparó dosis sencillas de tramadol e hidrocodona-acetaminofeno en 68 pacientes con dolor en el tejido blando, los autores encontraron índices de dolor significativamente inferiores en éste último grupo.<sup>7</sup> El tramadol puede causar neurotoxicidad grave en cantidades cinco veces superiores a la dosis usual.

Resumiendo, cuando se valora la eficacia, efectos secundarios y costo, la evidencia respalda un algoritmo de tratamiento para la terapia contra el dolor agudo que avala el uso de los opioides. La posibilidad de contar con nuevos opioides enriquece nuestro arsenal para el tratamiento del dolor. La versatilidad que ofrecen en cuanto a sus diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas, formas de presentación y modalidades de administración, amplía el espectro de su empleo, tanto en pruebas diagnósticas como en el más variado cortejo de cuadros dolorosos agudos y crónicos.

Diversas líneas de investigación que se desarrollan en la actualidad, se enfrasan en la búsqueda de nuevos opioides para el uso en la asistencia médica actual y así poder comprender mejor sus mecanismos de acción e injerencia en la fisiopatología del dolor y su interrelación con la liberación de sustancias proalgógenas y moduladoras analgésicas endógenas.

Entre ellos se señalan los anticonvulsivos. Entre ellos:

**Antidepresivos.** Son medicamentos para el tratamiento de las depresiones mayores. Se dividen en tres clases: los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), los tricíclicos y los antidepresivos de segunda generación que actúan sobre la recaptación de los tres principales neurotransmisores que intervienen en la depresión, es decir, la serotonina, la dopamina o la noradrenalina o dos de ellas.<sup>8</sup> Estos últimos fármacos se encuentran entre los más recetados actualmente en psiquiatría. La mayoría de los antidepresivos son eficaces también en el tratamiento de los trastornos de ansiedad, frecuentemente asociados a las depresiones.

Algunos antidepresivos se usan también para el tratamiento de otras dolencias. Así, los tricíclicos se recetan en caso de dolor neuropático, en particular y de dolor crónico, en general, aunque el paciente no sufra depresión o ansiedad. Para estos tratamientos se emplean dosis menores y a menudo producen efectos más rápidos que otros medicamentos.

#### **Clasificación de los antidepresivos:**

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Dentro de ellos se utilizan el alaproclate, citalopram, etoperidona, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, zimelidina.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (ISRD). En este grupo se señalan la amineptina, fenmetrazina, vanoxerina.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (o norepinefrina) (ISRN). En este grupo se indican la atomoxetina, maprotilina, reboxetina, viloxazina.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (o norepinefrina) (IRSN). Dentro de los más utilizados se encuentran la duloxetina, milnacipran, venlafaxina.
- Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina (o norepinefrina) (IRDN). Los más indicados son el bupropion, reboxetina.
- Antidepresivos tricíclicos (ATC). En este grupo se utilizan la amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dibenzepina, dosulepina, doxepina, imipramina, iprindole, lofepramina, melitracen, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Los de uso más frecuente son: labrofaromina, harmalina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, moclobemida, nialamide, fenelzina, selegilina, toloxatona, tranilcipromina.

- Antidepresivos tetracíclicos. Dentro de ellos, la maprotilina, la mianserina, nefazodona y la trazodona son los más indicados.
- Noradrenérgicos y antidepresivos serotoninérgicos específicos (NaASE). En este grupo se emplea la mirtazapina.
- Potenciadores selectivos de la recaptación de serotonina (PSRS). En este grupo se indica la tianeptina.

Se cree que los efectos terapéuticos de los antidepresivos modernos están relacionados con una actividad sobre los neurotransmisores. En particular, por la inhibición de las proteínas transportadoras de monoamina de la serotonina, dopamina o noradrenalina (norepinefrina) o dos de ellas al mismo tiempo. Inhibiendo de forma selectiva la recaptación de dichos neurotransmisores por esos antidepresivos, se incrementa el nivel de éstos en las sinapsis, es decir los puntos de conexión entre las neuronas o células nerviosas.<sup>9</sup>

Por el contrario, los primeros antidepresivos denominados inhibidores de la monoaminoxidasa, bloquean la oxidación de los neurotransmisores por la enzima monoaminoxidasa que los descompone.

Los antidepresivos tricíclicos utilizados mucho antes que aparecieran los antidepresivos más modernos o inhibidores selectivos previenen, al igual que éstos, la recaptación de neurotransmisores; pero de forma no selectiva, por lo que actúan entre otros sobre la serotonina, la noradrenalina y la dopamina a la vez.<sup>10</sup> Aunque estos medicamentos son claramente efectivos para tratar la depresión, la teoría actual aún deja algunas interrogantes sin respuesta sobre su indicación. Los niveles terapéuticos de concentración sanguínea se alcanzan en sólo unos pocos días y comienzan a afectar la actividad de los neurotransmisores en poco tiempo. Sin embargo, generalmente los cambios en el estado de ánimo tardan en aparecer cuatro semanas o más. Se trata de explicar con la teoría que los receptores para los neurotransmisores, es aparentemente una consecuencia del exceso de señales entre las neuronas y que por lo tanto el efecto tarda algunas semanas en efectuarse. Otra teoría, basada en investigaciones recientemente publicadas por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos sugiere que los antidepresivos podrían derivar sus efectos de la promoción de la neurogénesis en el hipocampo.<sup>11</sup> Investigaciones recientes apuntan a que los antidepresivos actuarían sobre algunos factores de transcripción llamados «genes reloj», los cuales también estarían involucrados en situaciones patológicas de abuso de drogas y posiblemente en la obesidad.<sup>11</sup>

A menudo los antidepresivos pueden causar efectos secundarios o colaterales y la incapacidad para tolerar esos efectos es la causa más común de la suspensión de un antidepresivo, aunque resulte eficaz. Aunque los fármacos más recientes tienen una menor cantidad de efectos colaterales, a veces los pacientes informan efectos secundarios severos asociados con su suspensión, particularmente con la paroxetina y la venlafaxina.<sup>12</sup>

Cierto porcentaje de pacientes no responden a estos fármacos. Algunos antidepresivos de aparición más recientes pueden mostrar su efecto en pocos días (tan pocos como 5), en tanto que la mayoría tarda cuatro o cinco semanas en mostrar un efecto óptimo deseado en el tratamiento del dolor; sin embargo, algunos estudios muestran que esos nuevos medicamentos también tendrían mayor probabilidad de producir disfunción sexual moderada a severa. Por otra parte, hay medicamentos en pruebas que parecen tener un perfil mejorado.<sup>11,12</sup>

**Anticonvulsivantes.** Debido a la multiplicidad de efectos directos e indirectos de estos fármacos, recientemente se está potenciando su utilización en el tratamiento de enfermedades ajenas a las epilepsias que, en la actualidad, no disponían de tratamientos satisfactorios y en cuyo origen se encuentran alteraciones de la transmisión del impulso nervioso y de la despolarización neuronal.<sup>13</sup> Aunque los fármacos antiepilépticos clásicos se utilizaron desde hace muchos años en trastornos no epilépticos, los nuevos antiepilépticos han aportado unos beneficios considerables respecto a las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de este grupo de fármacos. Por otra parte, se conocen mejor sus mecanismos de acción y sus interacciones con otros medicamentos, lo que ha potenciado la utilización de los fármacos-antiepilépticos en entidades clínicas ajenas a la epilepsia, como es el caso de su uso en el tratamiento del dolor.<sup>14</sup>

En condiciones normales las primeras neuronas permanecen en reposo y cuando reciben un estímulo, se despolarizan por entrada de  $\text{Na}^+$  a través de canales dependientes de voltaje.<sup>15</sup> Los axones de las primeras neuronas llegan al asta posterior de la médula donde realizan la primera sinapsis, que se encuentra altamente estructurada en el ámbito funcional, químico y topográfico, topográficamente, porque las diferentes fibras nerviosas van a conectar en regiones distintas del asta posterior -las fibras C y A $\alpha$  en la lámina II-, funcionalmente, porque la sinapsis del asta dorsal se regula por interneuronas espinales inhibitorias que liberan GABA y por neuronas inhibitorias descendentes desde la sustancia reticular (serotoninérgicas) y desde el rafe (á-adrenérgicas).<sup>16</sup>

Una vez que se produce una sensibilización periférica y el estímulo condicionado por potenciales de acción ectópicos y/o de alta frecuencia e intensidad llega al asta dorsal de la médula, se liberan transmisores excitadores como la sustancia P y el glutamato.

La activación de receptores NK1 y NK2 de la sustancia P, se ha relacionado con la hiperalgesia.<sup>17</sup> Por otro lado, el glutamato actúa sobre los receptores AMPA y kaínico, permitiendo la entrada de  $\text{Na}^+$ . Este impide que el  $\text{Mg}^{++}$  bloquee el canal del  $\text{Ca}^{++}$  del receptor NMDA y de esta manera, la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la neurona produce una despolarización mantenida y aumenta la excitabilidad. Por este mecanismo, las descargas repetidas de las fibras C, originadas en alteraciones de los canales de  $\text{Na}^+$  producen despolarización mantenida o sensibilización central, de modo que disminuye el umbral doloroso y ante pequeños estímulos periféricos, se producen amplias descargas centrales que se prolongan más tiempo que las despolarizaciones debidas al ión sodio.<sup>18</sup>

Pero la entrada de  $\text{Ca}^{++}$  en la neurona permite además la producción de óxido nítrico y la activación de algunas proteinquinasas dependientes de  $\text{Ca}^{++}$ , que actúan como segundos mensajeros proteinquinasa A, proteinquinasa C, GMP cíclico dependiente de proteinquinasa y óxido nítrico. Después de la activación, las proteinquinasas pueden fosforilar varios sustratos proteicos, como por ejemplo canales iónicos, receptores de membrana y otras enzimas que perpetúan la despolarización y contribuyen a la cronificación del dolor.<sup>19</sup>

**Gabapentina.** La Gabapentina (GBP) es un antiepiléptico que combina en su estructura el ácido gamma-aminobutírico y un anillo ciclohexano.

- Potencia la acción de la enzima succinil-semialdehído-deshidrogenasa que cataboliza el glutamato, por lo que disminuye su concentración en 20 %.
- Inhibe los potenciales generados por flujo de  $\text{Na}^+$  en los canales de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes.
- Se une a un receptor en la unidad  $\alpha 2$ - $\alpha$  de los canales de  $\text{Ca}^{++}$  tipo L.
- Aumenta las concentraciones de serotonina

La pregabalina fue aprobada en el 2004 por la FDA para el manejo del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética y neuralgia post-herpética.

Actúa en los canales de calcio presinápticos disminuyendo la entrada de calcio a la neurona hiperexcitada y reduciendo la liberación de neurotransmisores como glutamato y sustancia P.

Basados en los estudios y revisiones actuales se puede mencionar el Tapentadol, droga que se propone como representante de una nueva clase farmacológica denominada MOR-NRI (agonista del receptor mu-opioide e inhibidor de la recaptación de la noradrenalina).

El analgésico de acción central, que tiene un perfil farmacológico único, ha sido desarrollado para aliviar el dolor agudo de moderado a intenso, así como el dolor crónico intenso en adultos.

Tapentadol tiene dos mecanismos de acción, combina el agonismo del receptor mu-opioide (MOR) y la inhibición de la recaptación de la noradrenalina (NA), en una sola molécula. Dado que su perfil farmacológico es claramente diferente a otros analgésicos de acción central, un grupo internacional de expertos en neurofarmacología e investigación en dolor han propuesto que tapentadol represente una nueva clase farmacológica denominada MOR-NRI, basada en sus dos mecanismos de acción, o en relación a la disfunción sexual y otros efectos secundarios importantes.

Se concluye que se confirma la utilidad de los opioides como analgésicos asociados a antidepresivos, anticonvulsivantes y antiepilépticos en el tratamiento del dolor agudo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Ortega JL Neira F. Fisiología del dolor. Madrid: Ediciones Aran; 2001:685-734.
2. Bonica JJ. Postoperative pain. The management of pain. Filadelfia: Lea and Febiger; 1990:461-80.
3. Finkel D M. Desarrollo de Tolerancia a los Opioides ¿Mito o Realidad? Rev Arg Anest 2001;59(1):54-66.
4. Rowlinson JC. Advances in Acute Pain management. IARS 2000 Review Course Lectures. 65-72.
5. Twycross R. G. Opioids. In: P. D. Wall and R. Melzack. Textbook of Pain. Churchill- Livingstone Ed. London- 3th Ed. 1994. pp. 954.
6. Ripamonti C, De Conno F, Groff L. Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioids agonists in cancer pain: comparison of two clinical experiences. Ann Oncol 1998;9:79-83.
7. Grond S, Meuser T, Pietruck C. Nociceptin and ORL1 receptor: pharmacology of a new opioid receptor. Anaesthetist 2002;51(12):996-1005.

8. Stein C. Endogenous peripheral antinociception in early inflammation is not limited by the number of opioid-containing leukocytes but by opioid receptor expression. *Pain* 2004;108 (1-2):67-75.
9. De Leo JA, Tanga FY, Tawfik V L. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance/hiperalgesia. *Neuroscientist* 2004;10(1):40-52.
10. Collins J V. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458.
11. McQuay H. Review: tricyclic antidepressants, capsaicin, gabapentin, and oxycodone are effective for postherpetic neuralgia. *Evid Based Med*. 2002. pp. 55-63.
12. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
13. Schneider C, Yale SH, Larson M. Principles of pain management. *Clin Med Res* 2003;1:337-340.
14. Grilo RM, Bertin P, Scotto di Fazano C. Opioid rotation in the treatment of joint pain. A review of 67 cases. *Joint Bone Spine* 2002;69:491-494.
15. Perrot S, Javier RM, Marty M, Le Jeune C, Laroche F. CEDR. Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1117-23.
16. Charles P. Taylor. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin Calcium channel  $\alpha_2\text{-}\delta$  [Cava2-d] ligands. *Pain* 2009;142:13-16
17. Davies A, Hendrich J, Van Minh AT, Wratten J, Douglas L, Dolphin AC. Functional biology of the alpha 2 delta subunits of voltage-gated calcium channels. *Trends Pharmacol Sci* 2007;28:220-8.
18. Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Krystal JH. Increased occipital cortex
19. GABA concentrations in depressed patients after therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry* 2002;159:663-5.

Recibido: 1 de agosto de 2011.

Aprobado: 28 de septiembre de 2011.