



# VALIDEZ DE LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS EN REUMATOLOGÍA

JOANA ATXOTEGI SAENZ DE BURUAGA

Sección de Reumatología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

## RESUMEN

El dolor es un síntoma habitual en los pacientes oncológicos. Se caracteriza por ser fundamentalmente nociceptivo con evidencia de la eficacia de los fármacos opioides en su control. Con frecuencia, tiene un carácter temporal en un alto porcentaje de pacientes. Las enfermedades reumáticas son la causa más frecuente de dolor crónico no maligno. Existen diferentes mecanismos de dolor osteoarticular (somático, neuropático, miofascial). El tratamiento de este grupo de enfermedades suele ser crónico, y los fármacos opioides poseen una eficacia variable dependiendo del tipo de enfermedad. La escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (EA OMS) se diseñó como herramienta para aliviar el dolor oncológico de manera adecuada y eficaz. En 1986, la OMS publicó unos protocolos de tratamiento de dolor oncológico cuyo componente central era la escalera, con sus 3 peldaños. La EA OMS se fundamenta en el uso de fármacos que, mediante una escalada sencilla, permiten controlar el dolor en el 70-95% de los casos de dolor oncológico. Varios estudios respaldan la eficacia de la EA OMS, a pesar de sus problemas metodológicos. La EA OMS fue diseñada para aliviar el dolor oncológico; sin embargo, su uso se ha generalizado para tratar todo tipo de dolor, incluido el de tipo osteoarticular. En pacientes con enfermedades reumáticas, la EA OMS se utiliza para modular las decisiones terapéuticas encaminadas a controlar el dolor, si bien no está claro que se deba usar de la misma manera que en el dolor oncológico, ya que tan importante o más que la intensidad del dolor es conocer el tipo de enfermedad que presenta el paciente. Además, en pacientes con dolor osteoarticular existen situaciones en las que no es adecuado seguir el orden establecido en la EA OMS, y en algunos casos, seguir rigidamente esta escalera puede estar contraindicado.

**Palabras clave:** Dolor oncológico. Dolor osteoarticular. Escala analgésica de la OMS.

## ABSTRACT

Pain is a common symptom in oncologic patients. Pain mechanism is characterized by being nociceptive, and there is evidence of opioids' efficacy in its control. Its treatment is usually temporary in most patients. Rheumatic diseases are the most frequent cause of chronic non malignant pain. There are different types of mechanism of musculoskeletal pain (somatic, neuropathic, miofascial). The treatment of this group of diseases is normally chronic and opioid drugs have a variable efficacy depending on the type of disease. The WHO Ladder was designed as a tool to achieve cancer pain relief, on a simple and effective method. In 1986 the World Health Organization (WHO) released a set of guidelines about the cancer pain relief and one of the central components of the guidelines was the "three-step analgesic ladder". The WHO Ladder is based on the use of some drugs that by a simple method of escalation allows the control of pain between the 70-95% of cases of cancer pain. There are some studies which have validated its effectiveness, in spite of their methodological limitations. Although the WHO analgesic ladder was designed to get cancer pain relief, its use has been generalized to the management of any kind of pain, including musculoskeletal type. In patients with rheumatic diseases, the WHO ladder is used to modulate therapeutic decisions in accordance to control pain. It is not clear that may use on the same way of in cancer pain, because more important than the intensity of the pain is to know the type of disease that suffer the patient. In addition, in some patients with musculoskeletal pain there are situations in which is not adequate to follow the normal order of WHO analgesic ladder; and in some cases, it would be contraindicated.

**Key words:** Cancer pain. Musculoskeletal pain. WHO analgesic ladder.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades reumáticas son la causa más prevalente de dolor crónico no maligno<sup>1,2</sup>. En el 40% de los pacientes, el dolor está insuficientemente controlado<sup>3</sup>. La escalera analgésica de la Or-

ganización Mundial de la Salud (EA OMS) fue diseñada para aliviar el dolor oncológico y es un método simple, bien validado y efectivo que permite controlar el dolor en el 70-95% de los casos. Sin embargo, es una herramienta también utilizada para el tratamiento de otros tipos de dolor. En pa-



cientes con enfermedades reumatólogicas, la EA OMS se usa para modular las decisiones terapéuticas encaminadas a obtener una analgesia adecuada; si bien, probablemente, no se debe usar de la misma forma que en los pacientes oncológicos.

## DESCRIPCIÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

En 1986, la OMS publicó unos protocolos con el título “Alivio del dolor oncológico”, uno de cuyos componentes centrales era la EA OMS, con sus 3 peldaños. En 1993, se distribuyeron 250.000 ejemplares de estos protocolos en más de 22 idiomas, con lo que se convirtió en la segunda publicación más traducida de la OMS. Como se aprecia en la figura 1, la escalera está formada por 3 escalones y cada uno de estos por diferentes grupos de fármacos.

El primer escalón se basa en el uso de analgésicos no opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con o sin fármacos adyuvantes asociados. Se aplica en el dolor de intensidad leve. En pacientes con determinadas enfermedades concomitantes, como la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia renal, así como en determinados tipos de dolor (p. ej., el dolor neuropático) es usual saltar directamente al segundo escalón.

El segundo escalón está formado por fármacos del primer escalón, junto con opioides débiles, fundamentalmente el tramadol. Este escalón se aplica al dolor de intensidad moderada o bien ante la persistencia del dolor después de haber aplicado las pautas analgésicas del primer escalón. Es el escalón menos sólido, ya que fundamentalmente se basa en el uso del tramadol y, además, existe escasa evidencia de su beneficio frente al primer escalón<sup>4</sup>.

En el tercer escalón se administran opioides fuertes, junto con analgésicos no opioides, AINE y fármacos adyuvantes. Se suele aplicar a pacientes con dolor de intensidad alta o bien ante la persistencia del dolor después de haber aplicado las pautas analgésicas del segundo escalón.

Diferentes grupos de fármacos se combinan de distinta forma y constituyen cada escalón de la EA OMS. Los AINE se utilizan habitualmente para tratar enfermedades osteoarticulares, en el alivio del dolor oncológico, como tratamiento de la cefalea y

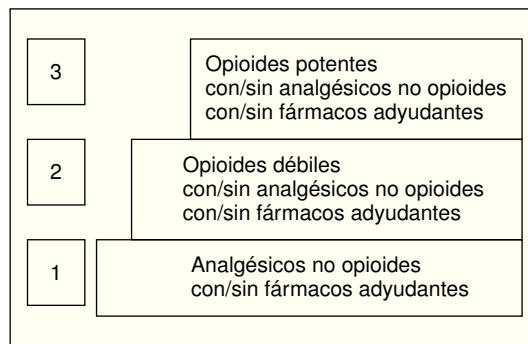


Figura 1>

Escalera analgésica de la OMS (1986).

la migraña, en la dismenorrea y en la analgesia posquirúrgica. A pesar de la gran variedad de AINE, no hay evidencia sólida de que uno sea más eficaz que el resto; sin embargo, existen diferencias de efectividad de carácter idiosincrásico. Los AINE de vida media corta son de elección en el control de procesos agudos o intermitentes, mientras que los de vida media larga aportan mayor comodidad y mejoran el cumplimiento en procesos crónicos. Los efectos adversos en relación con el uso de AINE son muy variados: pueden elevar las transaminasas, provocar broncoespasmo, interferir con la agregación plaquetaria, desencadenar reacciones cutáneas; si bien, el más frecuente es la toxicidad gastrointestinal (dispepsia, úlcera, sangrado). Sin embargo, cada vez es más habitual la toxicidad renal y cardiovascular. Los inhibidores específicos de la COX-2 (COXIB) son un grupo terapéutico que engloba los fármacos que inhiben la enzima ciclooxygenasa-2, sin inhibir la enzima ciclooxygenasa-1. El celecoxib y el etoricoxib tienen una eficacia similar al resto de los AINE, pero con menores efectos adversos digestivos. Además, carecen de efecto antiagregante. Están indicados en pacientes con antecedentes de *ulcus* gastroduodenal o gastropatía por AINE, en pacientes anticoagulados, mayores de 65 años y en la administración conjunta con glucocorticoides. Existe cierta evidencia de su efecto protrombótico en pacientes con factores de riesgo (cardiopatía isquémica, riesgo vascular). El paracetamol y el metamizol son analgésicos muy utilizados y conocidos por todos. Ambos están indicados en el tratamiento del dolor leve y poseen menos toxicidad gastrointestinal que los AINE.

Los fármacos opioides son los analgésicos conocidos más potentes<sup>5</sup>. Actúan en receptores como distribuidos por el sistema nervioso central y periféri-

co. Están indicados en el tratamiento del dolor moderado-intenso. Además de controlar el dolor, mejoran la funcionalidad y producen sedación. Son eficaces en monoterapia, si bien se usan habitualmente de manera conjunta con los analgésicos no opioides, los AINE o los fármacos adyuvantes. A pesar de que el consumo de opioides es bajo en nuestra sociedad, son efectivos en la mayoría de los pacientes con dolor reumático crónico. La relación riesgo-beneficio es favorable, con unos criterios de uso adecuado. También son efectivos en el control del dolor neuropático. Entre sus efectos adversos destaca el desarrollo de estreñimiento, náuseas y vómitos, somnolencia, mareo y rara vez confusión o depresión respiratoria. Es necesario prescribirlos con precaución y monitorizar cuidadosamente a los pacientes con determinadas enfermedades asociadas (epilepsia, insuficiencia hepática, renal o cardiopulmonar grave, depresión o psicosis) y cuando se administran conjuntamente con fármacos que puedan potenciar la aparición de efectos adversos (antidepresivos).

Tres conceptos son importantes cuando utilizamos un opioide: dependencia física, tolerancia y adicción. La dependencia física se caracteriza por el desarrollo de un síndrome de abstinencia con irritabilidad, escalofríos, piloerección, rinorrea, sudación, lagrimo, bostezos, artromialgias, molestias abdominales, náuseas y vómitos. La tolerancia es un fenómeno infrecuente que consiste en la necesidad de un aumento progresivo de la dosis para controlar el dolor, no relacionado con el empeoramiento de la enfermedad subyacente. La adicción consiste en el uso compulsivo, ansioso y continuado de un opioide. Su presentación es muy infrecuente.

Es necesario hacer una adecuada selección de pacientes que puedan beneficiarse plenamente del tratamiento con opioides. El dolor ha de ser convincente, grave, recurrente o persistente y con un diagnóstico definido que lo justifique. Suele existir una falta de respuesta a los tratamientos previos o incluso intolerancia a éstos. Es necesario que el paciente no presente trastornos de personalidad ni historia de abuso de alcohol o drogas, y debe haber un compromiso, por su parte, de cumplir todas las recomendaciones médicas.

Los fármacos opioides se clasifican en fuertes (morphina, fentanilo, buprenorfina) y débiles (codeína). El tramadol puede incluirse en ambos grupos

según la dosis utilizada. La codeína es un agonista puro con escasa potencia analgésica que normalmente se administra de manera conjunta con el paracetamol. El tramadol es, sin duda, el más representativo de los opioides débiles. Su principal ventaja es que posee un margen amplio de dosis.

El fentanilo y la buprenorfina se administran en forma de parches transdérmicos. El primero es un agonista puro que necesita receta de estupefacientes. La buprenorfina es un agonista parcial generalmente bien tolerado, si bien en ocasiones desencadena reacciones locales en la zona de aplicación del parche. El patrón oro entre los opioides fuertes es la morfina, utilizada para tratar el dolor intenso. Aunque existen múltiples vías de administración, la más usada y recomendable es la oral. Es necesario individualizar las dosis y es recomendable una monitorización cuidadosa debido a su variable biodisponibilidad.

Los fármacos adyuvantes son aquellos que, administrados de manera conjunta con analgésicos, potencian su efecto. Los anticonvulsionantes (carbamacepina, gabapentina, pregabalina) se han utilizado clásicamente en el dolor neuropático. Los antidepresivos (tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de la serotonina) son eficaces en el tratamiento del dolor crónico osteoarticular, con evidencia variable según el tipo de antidepresivo y la enfermedad. Existe evidencia de su eficacia en la fibromialgia y en el dolor lumbar crónico. También son eficaces en el control del dolor neuropático<sup>6</sup>.

## VALIDACIÓN DE LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS

La EA OMS es una herramienta diseñada para el control del dolor oncológico y está constituida por 3 escalones, que dependiendo de la intensidad del dolor, progresan desde los analgésicos no opioides a los opioides débiles y finalmente a los opioides fuertes. Para determinar la eficacia de la escalera, la OMS financió varios estudios en diversos países con distintos sistemas de salud. La EA OMS permitió un buen control del dolor en el 71-100% de los 1.405 pacientes recogidos en centros oncológicos en Japón<sup>7</sup>. Unos resultados similares se obtuvieron en Italia<sup>8</sup> y el Reino Unido<sup>9</sup>.

Zech et al<sup>10</sup> revisaron los resultados del tratamiento del dolor oncológico en 2.118 pacientes, durante

10 años, en un servicio de anestesiología, tratados según la EA OMS. El control del dolor fue adecuado en el 76%, aceptable en el 12% e inadecuado en el 12% restante de los pacientes. El paso de un escalón a otro se realizó, fundamentalmente, por fracaso terapéutico (en probable relación con la progresión de la enfermedad), más que por la aparición de efectos adversos. Hasta un 62% de éstos se mantuvo con morfina, lo cual lleva a pensar que este escenario no es extrapolable a pacientes no oncológicos. De este estudio se puede concluir que el uso de la EA OMS permite un adecuado control del dolor a largo plazo en pacientes oncológicos.

En 1995, Jadad et al<sup>11</sup> publicaron una revisión sistemática de los estudios que evaluaban la efectividad de la escalera en pacientes oncológicos. Se identificaron 14 estudios, de los cuales 6 fueron excluidos por problemas metodológicos (4 por duplicación de publicación, 1 por omisión del método para realizar el estudio y 1 por un inadecuado estudio estadístico). Se revisaron 8 estudios con un total de 3.985 pacientes<sup>8-10,12-16</sup>. Todos eran retrospectivos, con un número muy variable de pacientes (entre 13 y 2.118) y un porcentaje alto de abandonos. Estos estudios facilitaban información sobre el curso y el tratamiento del dolor oncológico. Mediante la aplicación de la EA OMS, el 88% de los pacientes alcanzaba una analgesia adecuada, pero no se especificaba si estos niveles de analgesia eran mejores que los alcanzados previamente a la introducción de la escalera. Sin embargo, existían problemas metodológicos importantes: no se aportaba información acerca del tiempo y las circunstancias en las que se llevó a cabo la valoración y en su mayoría se trataba de estudios retrospectivos con pequeño tamaño muestral y con un breve tiempo de seguimiento. Los autores concluyen que los problemas metodológicos comentados impiden alcanzar conclusiones definitivas acerca de la validez de la escalera.

Es necesario tener en cuenta que, a pesar de la utilidad y el adecuado uso de la EA OMS, existen factores de distinta índole que pueden influir negativamente en la implementación de una analgesia adecuada. El escaso conocimiento y entrenamiento en el uso de opioides, el miedo a los efectos adversos, la infravaloración de la repercusión del dolor y la regulación restrictiva de determinados fármacos son los factores más importantes que limitan el uso de los opioides (tabla 1)<sup>17-19</sup>.

## ADAPTACIÓN DE LAS PAUTAS DE LA ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS AL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN PACIENTES REUMATOLÓGICOS

La EA OMS ha tenido un protagonismo progresivo en las decisiones de los reumatólogos para el tratamiento de sus pacientes. Sin embargo, esta herramienta no se ha validado para tratar el dolor osteoarticular. A pesar de su evidente utilidad, es preciso puntualizar los aspectos diferenciales que deben servir de guía en las decisiones terapéuticas.

### ¿Es una escalera diseñada para el tratamiento del dolor oncológico aplicable al dolor osteoarticular?

El dolor oncológico se caracteriza por ser fundamentalmente nociceptivo, con evidencia clara de la eficacia de los opioides en su control. Generalmente, su tratamiento tiene un carácter temporal. El dato fundamental para el tratamiento de estos pacientes es la intensidad del dolor. El dolor osteoarticular tiene un mecanismo muy variable, la respuesta a los opioides es escasa en algunos pacientes, según el tipo de enfermedad, y el tratamiento es con frecuencia crónico (tabla 2).

En muchos pacientes con dolor osteoarticular, el control del dolor es el aspecto fundamental, como en el tratamiento de una fractura vertebral aguda o en el dolor lumbar o cervical crónico, y resulta muy útil el uso de la EA OMS. Sin embargo, en el amplio grupo de las enfermedades inflamatorias articulares crónicas (artritis reumatoide, espondiloartropatías) el tratamiento se basa en inducir una remisión completa o parcial de la actividad inflamatoria, utilizan-

**Tabla 1> Obstáculos en el abordaje del dolor oncológico**

Inadecuado conocimiento del abordaje del dolor por parte del profesional sanitario
Baja prioridad otorgada al abordaje del dolor oncológico
Regulación restrictiva de fármacos y disponibilidad limitada de éstos
Miedo a la adicción, tolerancia y a los efectos adversos de los opioides
Reticencias del paciente a tomar medicación opioide para el dolor

Tabla 2&gt;

## Diferencias entre el dolor oncológico y osteoarticular

Dolor oncológico	Dolor osteoarticular
Mecanismo del dolor nociceptivo conocido y preciso	Tipo de dolor variable (somático, neuropático)
Clara evidencia de la eficacia de los opioides	Variable eficacia de los opioides dependiendo de la enfermedad
Tratamiento temporal en un muy alto porcentaje de pacientes (remisión o muerte)	Frecuentemente tratamiento crónico

do glucocorticoides y fármacos de acción lenta. En este grupo de pacientes, el control del dolor debe ser una consecuencia del tratamiento adecuado de la enfermedad y casi nunca el tratamiento prioritario. Los analgésicos se deben utilizar en momentos concretos de la enfermedad. Los analgésicos más utilizados son los AINE, el paracetamol y el tramadol, según la intensidad y la situación clínica del paciente. En la artrosis periférica, los AINE son el fármaco fundamental y es dudoso que el simple uso de analgésicos puros permita un adecuado control del dolor y la limitación funcional del paciente.

Los síndromes miofasciales y la fibromialgia tienen una altísima prevalencia y no se conoce ningún tipo de tratamiento completamente eficaz. A ello se le añade la dificultad en la valoración de la respuesta basada en el recuento de los puntos dolorosos, así como en la utilización de la escala visual analógica. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios orientados a controlar los trastornos del sueño y la disminución del dolor.

**¿Es la intensidad del dolor el dato más importante para decidir el tipo de analgesia de nuestros pacientes?**

La medición de la intensidad del dolor continúa siendo un desafío sin resolver. Sólo existen escalas subjetivas en que el paciente es interrogado acerca del grado de dolor que presenta, y dicha valoración subjetiva se plasma en escalas semicuantitativas. Decidir el tratamiento analgésico sólo según estas escalas en el dolor osteoarticular es, cuando menos, poco adecuado. Es conocido que los pacientes con fibromialgia presentan puntuaciones muy altas en las escalas analógicas de dolor, generalmente superiores a las obtenidas en enfermedades articulares inflamatorias. Sin embargo, existe escasa evidencia de que se beneficien de opioides, como la morfina o los parches de fentanilo y buprenorfina.

Por otra parte, pacientes con una limitación funcional progresiva pueden referir escaso dolor a pesar de la gravedad de la enfermedad.

**¿Tiene sentido preservar los pasos de la escalera analgésica en los pacientes con dolor osteoarticular?**

En el dolor oncológico, subir de forma reglada en la EA OMS es conceptualmente adecuado y eficaz. Sin embargo, en pacientes con dolor osteoarticular hay situaciones en que no resulta adecuado seguir el orden establecido en la EA OMS y, en algunos casos, seguir rígidamente la escalera puede estar contraindicado.

Puede ser recomendable saltar del primer al tercer escalón. Los pacientes con una fractura vertebral aguda son habitualmente tratados mediante reposo en cama, calcitonina y analgésicos. Es cada vez más habitual pautar morfina oral así como buprenorfina o fentanilo en parches para controlar el dolor intenso que presenta el paciente.

Existen otras situaciones en las que alcanzar el tercer escalón es poco habitual. La artrosis periférica se caracteriza por dolor articular, rigidez, limitación funcional, crepitación y, en ocasiones, derrame articular. La artrosis es el resultado de los trastornos mecánicos y biológicos que desestabilizan el acoplamiento entre la degradación y la síntesis de los condrocitos, la matriz extracelular y el hueso subcondral, con grados variables de inflamación. Los AINE son los fármacos fundamentales en el tratamiento de los pacientes con artrosis. Analgésicos no opioides, como el paracetamol, el metamizol o el tramadol, son útiles para el control del dolor en la artrosis. Los pacientes que no obtienen un control adecuado del dolor y la limitación funcional con AINE, analgésicos no opioides o técnicas de inyección intra y periarticular con glucocorticoides, generalmente son subsi-

Tabla 3&gt;

## Estudios que han validado la escalera analgésica de la OMS

Estudio	Número de pacientes	Pacientes con analgesia adecuada (%)	Comentarios
Ventafredda, 1987 <sup>8</sup>	1.229	71	Estudio retrospectivo
Walter et al, 1988 <sup>9</sup>	13	69	Sólo se informaron los resultados recogidos a la semana del comienzo del tratamiento
Takeda, 1990 <sup>14</sup>	205	97	25 pacientes fueron dados de alta con analgesia adecuada
Zech et al, 1995 <sup>10</sup>	2.118	88	Se administraron dipirona, diclofenaco, flurbiprofeno y naproxeno, como analgésicos no opioides y tramadol como opioide débil

diarios de tratamiento quirúrgico en lugar de alcanzar el tercer escalón de la EA OMS.

En la fibromialgia no es recomendable alcanzar el tercer escalón. Se trata de una enfermedad crónica que ocasiona dolor osteoarticular generalizado, en cuya exploración encontramos múltiples puntos de dolor miofascial, y resultan normales todas las exploraciones complementarias realizadas. Aunque su etiología es desconocida, en la actualidad se considera que existe una alteración funcional de la modulación del dolor en el sistema nervioso central. El dolor es el aspecto fundamental de la enfermedad, responde escasamente a los analgésicos y su tratamiento se debe basar en fármacos psicotropos. Los antidepresivos tricíclicos o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han demostrado ser efectivos en el tratamiento del dolor y en la alteración de la calidad del sueño. El tramadol es un fármaco útil para el tratamiento de los pacientes con fibromialgia; sin embargo, no existe evidencia de la eficacia de los fármacos opioides fuertes en el tratamiento de esta enfermedad.

## CONCLUSIONES

La EA OMS fue diseñada para tratar el dolor de los pacientes oncológicos y publicada en 1986. Está constituida por 3 escalones que, dependiendo de la intensidad del dolor, progresan de los analgésicos no opioides a los opioides débiles y, finalmente, a los opioides fuertes. Se han publicado varios estudios que, a pesar de sus problemas metodológicos, muestran que es una herramienta eficaz para controlar el dolor oncológico en más del 70% de los casos.

A pesar de la utilidad y el adecuado uso de la EA OMS en el control del dolor en general, un elevado

número de pacientes oncológicos y con enfermedad osteomuscular continúa con dolor. Diversos factores pueden influir negativamente en la implementación de una analgesia adecuada.

El dolor osteoarticular tiene aspectos diferenciales con respecto al dolor oncológico, que obliga a abordar su tratamiento de forma distinta al de los pacientes oncológicos. El dolor osteoarticular tiene un mecanismo muy variable, la respuesta a los opioides es escasa en algunos pacientes, según el tipo de enfermedad, y el tratamiento es con frecuencia crónico.

En las enfermedades inflamatorias articulares, el tratamiento se basa en inducir una remisión completa o parcial de la actividad inflamatoria. El control del dolor debe ser una consecuencia del tratamiento adecuado de la enfermedad.

La EA OMS fue diseñada para tratar el dolor de los pacientes oncológicos y se basa exclusivamente en la intensidad del dolor para ascender de un peldaño al siguiente. Decidir el tratamiento analgésico en el dolor osteoarticular exclusivamente en función de su intensidad es poco adecuado.

En el dolor oncológico, resulta recomendable subir de forma reglada en la escalera analgésica. Sin embargo, en pacientes con dolor osteoarticular existen situaciones en las que no es adecuado seguir el orden establecido en la EA OMS y, en algunos casos, alcanzar el tercer escalón.

En resumen, la EA OMS es una herramienta orientativa y útil, pero que debe adaptarse a las características de la enfermedad reumatólogica, administrando una adecuada combinación de fármacos y teniendo en cuenta la causa del dolor, además de su intensidad.

# Bibliografía

1. Kalso E, Allan L, Dellemijn P, Faura CC, Ilias WK, Jensen F, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2003;7:381-6.
2. Jovey RD, Ennis J, Gardner-Nix J, Goldman B, Hays H, Lynch M, et al. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic noncancer pain-A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society, 2002. *Pain Res Manag*. 2003;8 Suppl A:A3-28.
3. Carmona L, Ballina J, Gabriel R. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040-5.
4. Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1994;12:2756-65.
5. Tornero-Molina J, Vidal-Fuentes J, Alonso-Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arboleya-Rodríguez L, Calvo-Alen J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 1:S50-4.
6. Alonso-Ruiz A, Pereda-Testa CA, Uson-Jaeger J, Sánchez-Magro I, Neira-Álvarez M, Carmona-Ortells L. Fundamentos y evidencias de los antidepresivos y anticonvulsivos en el dolor reumático. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 1:S18-22.
7. Takeda F. Results of a field-testing in Japan of the WHO draft interim guideline on relief of cancer pain. *Pain Clin*. 1986;1:83-9.
8. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987;59:850-6.
9. Walter VA, Hoskin PJ, Hanks GW, White ID. Evaluation of WHO analgesic guidelines for cancer pain in a hospital-based palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*. 1988;3: 145-9.
10. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995;63:65-76.
11. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA*. 1995;274:1870-3.
12. Goisis A, Gorini M, Ratti R, Luliri P. Application of a WHO protocol on medical therapy for oncologic pain in an internal medicine hospital. *Tumori*. 1989;75:470-2.
13. Ventafridda V, Caraceni A, Gamba A. Field-testing of the WHO guidelines for cancer pain relief. En: Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V, Callaway MV, editors. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press; 1990. p. 451-64.
14. Takeda F. Japan's WHO cancer pain relief program. En: Foley KM, Bonica JJ, Ventafridda V, Callaway MV, editors. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press; 1990. p. 475-83.
15. Wenk R, Díaz C, Echevarría M. Argentina's WHO cancer pain relief program: a patientcare model. *J Pain Symptom Manage*. 1991;6:40-3.
16. Siguan SS, Damole AA, Mejarito AG. Results of cancer pain treatment at Southern Islands Medical Center, Cebu, Philippines. *Philippine J Surg Specialties*. 1992;47:173-6.
17. Woolf AD, Zeidler H, Haglund U, Carr AJ, Chaussade S, Cucinotta D, et al. Musculoskeletal pain in Europe: its impact and a comparison of population and medical perceptions of treatment in eight European countries. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:342-7.
18. Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: are we killing off morphine? *Palliat Med*. 2005;19:179-84.
19. Mercadante S. Special report. World Health Organization guidelines: problem areas in cancer pain management. Disponible en: <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v6n2/department8.htm>