



Revisar

# El tratamiento farmacológico del dolor crónico: de las pautas a la práctica clínica diaria

Gianmarco Marciano<sup>1,†</sup>, Cristina Voca<sup>1,†</sup>, Mauricio Evangelista<sup>2</sup>, Caterina Pallería<sup>1</sup>, Lucía Muraca<sup>3</sup>, Cecilia Galati<sup>4</sup>, Francisco Monea<sup>4</sup>, Liberata Sportiello<sup>5,6</sup>, Giovambattista De Sarro<sup>1,4</sup>, Annalisa Capuano<sup>5,6</sup> y Luca Gallelli<sup>1,4,7,\*</sup>

- <sup>1</sup> Unidad Operativa de Farmacología y Farmacovigilancia, Hospital "Mater Domini", 88100 Catanzaro, Italia
  - <sup>2</sup> Departamento de Anestesia, Reanimación y Terapia del Dolor, Universidad Católica del Sagrado Corazón, 00100 Roma, Italia
  - <sup>3</sup> Departamento de Atención Primaria, ASP 7, 88100 Catanzaro, Italia
  - <sup>4</sup> Centro de Investigación FAS@UMG, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Magna Graecia, 88100 Catanzaro, Italia
  - <sup>5</sup> Italia Centro Regional de Campania para Farmacovigilancia y Farmacoe epidemiología, 80138 Nápoles, Italia
  - <sup>6</sup> Departamento de Medicina Experimental, Sección de Farmacología "L. Donatelli", Universidad de Campania "Luigi Vanvitelli", Via Costantinopoli 16, 80138 Nápoles, Italia
  - <sup>7</sup> Medifarmagen Srl, Universidad de Catanzaro y Hospital Mater Domini, 88100 Catanzaro, Italia
- \* Correspondencia: gallelli@unicz.it; Tel.: +39-0961712322 † Estos autores contribuyeron igualmente a este trabajo.

**Abstracto:** De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, el dolor crónico es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial. Hoy en día existen varios tipos de dolor: nociceptivo, neuropático y nociplásico. En la presente revisión narrativa evaluamos las características de los fármacos utilizados para cada tipo de dolor, según guías, y sus efectos en personas con comorbilidad para reducir el desarrollo de eventos adversos graves.



**Cita:** Marciano, G.; Voca, C.; Evangelista, M.; Pallería, C.; Muraca, L.; Galati, C.; Monea, F.; Sportiello, L.; De Sarro, G.; Capuano, A.; et al. El tratamiento farmacológico de Dolor crónico: de las pautas a la práctica clínica diaria. *Farmacia* **2023**, *15*, 1165. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041165>

Editor académico: Wojciech Leppert

Recibido: 28 de enero de 2023

Revisado: 30 de marzo de 2023

Aceptado: 4 de abril de 2023

Publicado: 6 de abril de 2023



**Derechos de autor:** © 2023 por los autores. Licenciario MDPI, Basilea, Suiza. Este artículo es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Palabras clave:** dolor nociceptivo; dolor neuropático; dolor nociplásico; tratamiento farmacológico; interacciones medicamentosas; pautas

## 1. Introducción

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) describe el dolor crónico como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con un daño tisular real o potencial.<sup>[1]</sup> El dolor crónico que dura al menos 3 meses puede afectar la esfera social, psicológica y física de un sujeto, lo que lleva a un deterioro grave tanto de su autonomía como de su estado de ánimo.<sup>[2]</sup> Los factores sociales (p. ej., trabajo, estilo de vida y estatus económico y religioso), la autopercepción, las alteraciones del estado de ánimo y las enfermedades físicas son factores de riesgo para el dolor crónico.<sup>[3]</sup> Según las recomendaciones de la IASP, el dolor crónico se clasifica en nociceptivo (que implica daño tisular o potencial de daño tisular), neuropático (que involucra una enfermedad o lesión que afecta el sistema nervioso) y nociplásico (sin evidencia de daño tisular o nervioso, pero con una sobrerregulación persistente del sistema nociceptivo). )<sup>[3,4]</sup>.

En cuanto a los tipos (mecanismos) de dolor, las opciones de fármacos para el dolor crónico incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (para tratamientos cíclicos de corta duración), opioides y fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC).

### 1.1. AINE

En pacientes con dolor nociceptivo crónico (p. ej., tendinitis, osteoartritis o dolor de espalda), se puede considerar un ciclo más corto de AINE.<sup>[5–7]</sup> Al evaluar sus diferencias farmacodinámicas, el ibuprofeno y el naproxeno son inhibidores no selectivos de la COX, y el celecoxib y el diclofenaco son fármacos semiselectivos de la COX-2, mientras que el etoricoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2.<sup>[8,9]</sup>

Se ha informado que el paracetamol, un AINE atípico sin efectos antiinflamatorios, es ineficiente en pacientes con dolor lumbar crónico persistente.<sup>10]</sup>.

### 1.2. Opioides

Los opioides se pueden utilizar en pacientes con dolor nociceptivo o neuropático (Tabla 1) pero no en pacientes con dolor nociplásico [11,12] (Cifras<sup>1</sup>).

**Tabla 1.** Características de los opioides [11,12]. IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

Características	Opioides
Débil	Codeína, tramadol, hidrocodona y dihidrocodeína
Fuerte	Morfina, oxicodona, fentanilo, buprenorfina, hidromorfona, metadona y tapentadol Naloxona y naltrexona
Antagonista	Actividad alta: codeína, metadona, hidrocodona, hidromorfona y morfina
dolor nociceptivo	Actividad baja: tramadol, oxicodona y fentanilo
dolor neuropático	Tramadol, oxicodona, fentanilo, buprenorfina y tapentadol
Metabolismo de CYP2D6	Codeína, tramadol, oxicodona e hidrocodona
Metabolismo de CYP3A4	Buprenorfina, hidrocodona, metadona, oxicodona, tramadol y fentanilo Buprenorfina, codeína, hidromorfona, morfina, oxicodona, tapentadol y tramadol
Conjugación hepática	agonista completo del receptor (morfina, oxicodona, fentanilo, hidromorfona, hidrocodona, metadona, tapentadol y tramadol)
Mecanismo de acción	agonista del receptor k (oxicodona) μAgonista parcial del receptor y antagonista del receptor k (buprenorfina) Actividad de IRSN (tapentadol y tramadol)
excreción renal	Buprenorfina (30%), codeína (90%), fentanilo (75%), hidrocodona (6,5% del fármaco original, cuota más alta que incluye metabolitos), hidromorfona (90%), metadona (30%), morfina (90%) , oxicodona (80%), tapentadol (99%) y tramadol (90%)
excreción hepática	Buprenorfina (70%), codeína (10%), fentanilo (9%), hidrocodona (datos no disponibles), hidromorfona (62% de la dosis oral eliminada por primer paso; 1% en las heces), metadona (50%), morfina (10%), oxicodona (20%) y tramadol (10%)

### 1.3. Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

En pacientes con dolor neuropático, tanto los antidepresivos como los antiepilépticos representan el tratamiento de primera línea.<sup>13]</sup>.

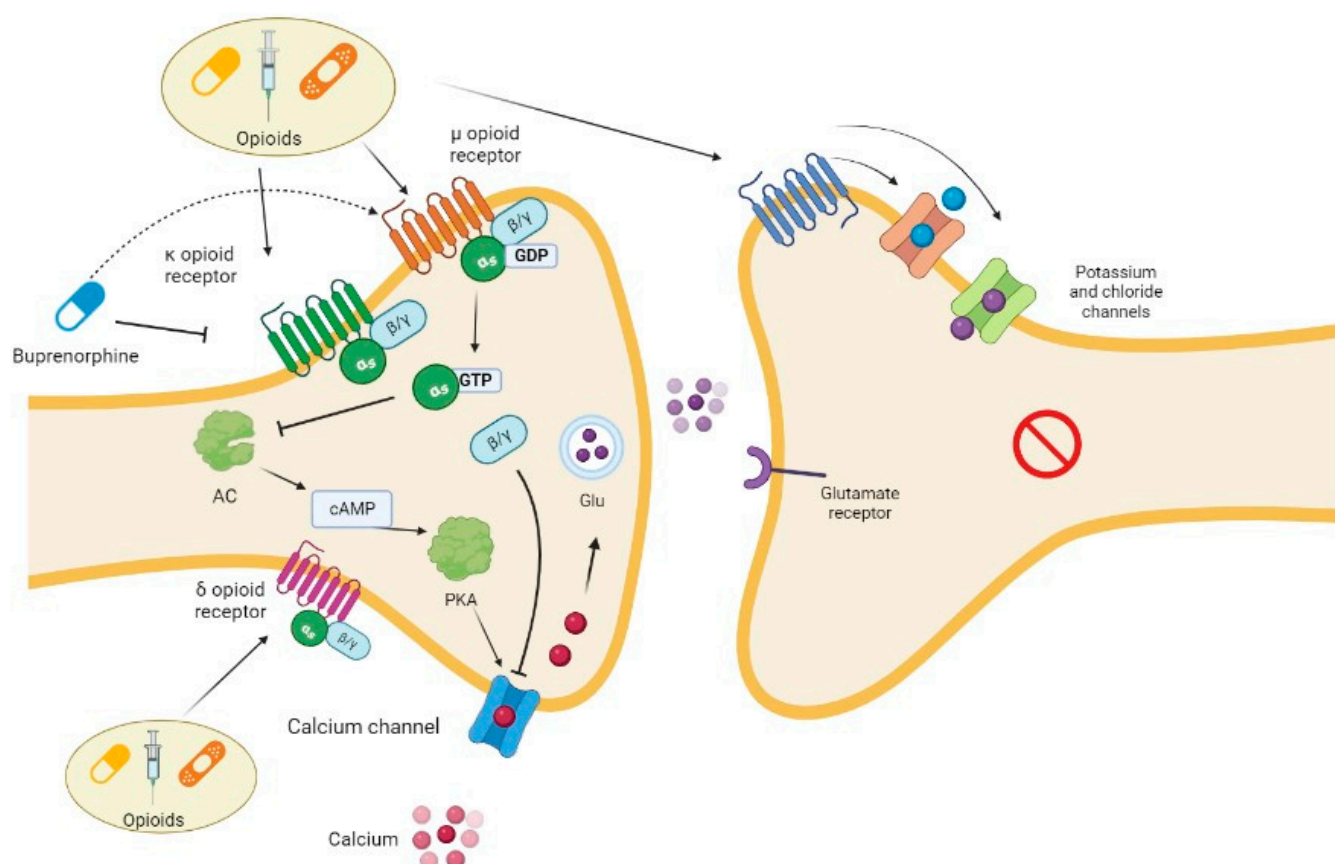
Entre los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina (25 a 125 mg/día) muestra el mejor número necesario a tratar para un alivio del 50% del paciente (con un NNT de 3,6), mientras que la duloxetina (30 a 60 mg/día) tiene un NNT de 6,4.<sup>14]</sup>.

La venlafaxina no se usa comúnmente porque tiene baja actividad en la vía de la noradrenalina con una dosis inferior a 150 mg por día.<sup>15]</sup>. El mecanismo de acción de los antidepresivos se resume en la figura.<sup>2</sup>.

La gabapentina y la pregabalina actúan sobre la subunidad α-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje. El resultado de esta acción es la reducción de la liberación de sustancia P, glutamato y noradrenalina.<sup>16]</sup>. Los mareos y la somnolencia son eventos adversos comunes que pueden provocar el abandono. Ambos fármacos se excretan por vía renal y su dosis debe ajustarse cuidadosamente de acuerdo con la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).<sup>16,17]</sup>.

La gabapentina tiene importantes desventajas en comparación con la pregabalina, ya que muestra más efectos adversos (leucopenia, hipertensión, vasodilatación y reacciones cutáneas) y tiene un esquema de dosificación/titulación complejo, lo que reduce el cumplimiento.<sup>16,18–20]</sup>.

Entre los antiepilépticos, la carbamazepina se puede utilizar para el tratamiento del dolor neuropático crónico.<sup>12]</sup>, aunque, por lo general, se prescribe comúnmente para la neuralgia del trigémino [21]. La carbamazepina se asocia con varios efectos secundarios: alteraciones hematopoyéticas, hiponatremia, efectos neurológicos (mareos, somnolencia, dolor de cabeza y diplopía), síntomas gastrointestinales, efectos secundarios cutáneos, fatiga y aumento de las enzimas hepáticas. Además, se asocia con riesgo teratogénico durante el embarazo. Además, induce CYP3A4 y autoinduce su propio metabolismo, que está mediado por la misma isoforma.<sup>22,23]</sup>.



**Figuras 1.** Mecanismo de acción de los opioides. Los opioides se unen a ellos  $\mu$ ,  $\kappa$  y receptores  $\delta$  a nivel presináptico, realizando diferentes acciones. Después de la interacción con un receptor, la subunidad  $\alpha$  de la proteína G inhibe la vía de AC, lo que resulta en una reducción de la actividad del canal de calcio y luego la liberación de glutamato. El mismo canal se inhibe mediante la subunidad  $\beta\gamma$ . La buprenorfina es un fármaco particular ya que tiene actividad agonista parcial sobre  $\mu$  y actividad receptora y antagonista de los receptores  $\kappa$ . Los opioides también ejercen una actividad estimulante sobre los canales de calcio y cloro, lo que produce hiperpolarización a nivel postsináptico. AC, adenilato ciclasa; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; PKA, proteína quinasa A.

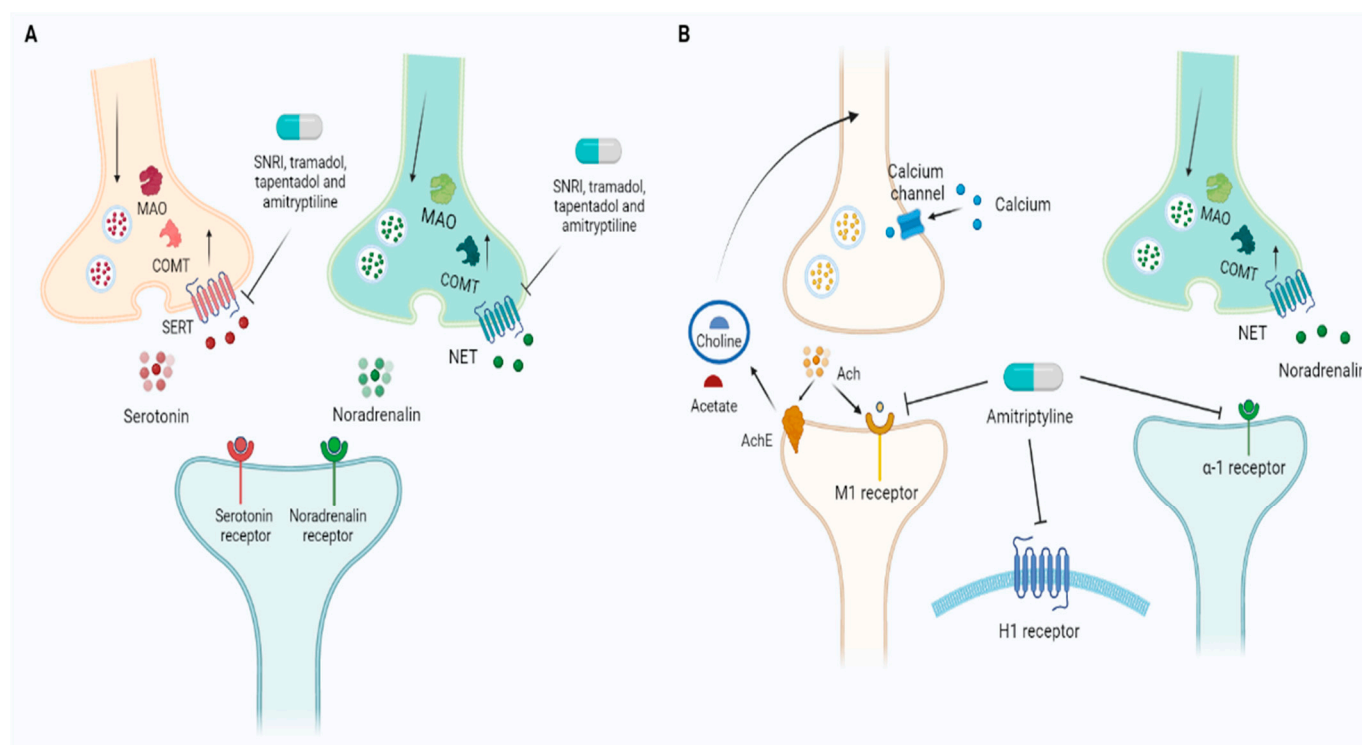
Los fármacos antiepilépticos (es decir, gabapentina y pregabalina) están indicados para el dolor neuropático, incluida la neuralgia posherpética, la neuropatía periférica diabética y la lesión de la médula espinal (con un rango NNT de 2,9 a 7,7).<sup>14</sup> Un parche tópico de lidocaína al 5% (NNT = 4,4) y capsaicina al 9% (NNT = 10,6) puede reducir tanto la alodinia como el dolor espontáneo.<sup>24,25</sup>

Para el tratamiento del dolor nociplásico, los fármacos más utilizados con actividad neuropática son, por ejemplo, pregabalina y duloxetina.<sup>26</sup> Los mecanismos de acción de otros fármacos utilizados para el tratamiento del dolor neuropático se resumen en la Figura 3.

#### 1.4. Relajantes musculares

Los relajantes musculares (p. ej., ciclobenzaprina, tizanidina, tiocolchicosido, baclofeno, eperisona, metaxalona y metocarbamol) inhiben las motoneuronas y aumentan la actividad de los canales de calcio y la centodulina con un aumento del flujo sanguíneo en las áreas con contracción muscular. Además, cada relajante muscular tiene un mecanismo de acción particular: la eperisona es un antagonista de la sustancia P; la ciclobenzaprina actúa mediante la inhibición de las neuronas motoras  $\alpha$  y  $\gamma$ ; tizanidina es un  $\alpha$ agonista; el baclofeno es un agonista de los receptores B del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA); y el tiocolchicosido es un agonista de los receptores GABA y de glicina.

En los ensayos clínicos, estos medicamentos muestran una buena eficacia clínica, aunque las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y las interacciones medicamentosas (IDD) pueden limitar su uso.<sup>27–29</sup> (Mesa2), reduciendo la adherencia al tratamiento farmacológico.



**Figuras 2.** Antidepresivos utilizados para el tratamiento del dolor. **(A)** La amitriptilina y los IRSN inhiben SERT y NET, bloqueando la recaptación de serotonina y noradrenalina y aumentando la disponibilidad de los dos neurotransmisores en la hendidura sináptica. La misma acción la comparten dos fármacos opioides, no antidepresivos, a saber, tramadol y tapentadol. **(B)** Sin embargo, la amitriptilina se asocia con varios efectos secundarios según su acción inhibitoria de las vías colinérgicas, adrenérgicas e histaminérgicas. Ach, acetilcolina; AchE, acetilcolinesterasa; COMT, catecol-O-metiltransferasa; MAO, monoaminoxidasa; NET, transportador de noradrenalina; SERT, transportador de serotonina; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

**Tabla 2.** Posibles interacciones medicamentosas en pacientes con dolor crónico que utilizan analgésicos o medicamentos antiinflamatorios.

Medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor	Drogas que interactúan	Comentario
Anticonvulsivos (pregabalina y gabapentina)	Fármacos depresores del SNC (p. ej., opioides) [19,30] y alcohol	Riesgo de depresión respiratoria. Si es posible, evite el uso concomitante o reduzca la dosis.
Gabapentina	Antiácidos que contienen aluminio y magnesio [19,30]	Reducción de la biodisponibilidad de gabapentina.
Amitriptilina	Inhibidores e inductores de CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2 [31] etanol [32]	Son posibles variaciones relevantes en la biodisponibilidad.
	Fármacos que aumentan el QT ácido valproico	Aumento de la concentración de amitriptilina. Riesgo de arritmias [31].
	Medicamentos antihipertensivos	Aumento de la concentración de amitriptilina. Riesgo de una mayor disminución de la presión arterial debido al antagonismo del receptor $\alpha$ -1, pero se han descrito casos de hipertensión. [31,33].
	Fármacos anticolinérgicos	Aumento de los efectos secundarios relacionados con las acciones anticolinérgicas de la amitriptilina [31,33]. Aumento de la depresión del SNC [31].
	Drogas depresoras del SNC y alcohol	

Tabla 2. Cont.

Medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor	Drogas que interactúan	Comentario
duloxetina	L-DOPA y fenilbutazona	Puede producirse una reducción del vaciamiento gástrico: por este motivo, la L-DOPA y la fenilbutazona pueden inactivarse. Además, la coadministración de L-DOPA puede facilitar las arritmias y la hipotensión. <sup>[31]</sup> . Sin embargo, la coadministración de L-DOPA y amitriptilina se ha asociado con una mejor eficacia molecular en la enfermedad de Parkinson. <sup>[34]</sup> . Posible aumento del intervalo QT y aumento de la sedación <sup>[35–37]</sup> .
	Antihistamínicos	
	Otros antidepresivos o fármacos que aumentan los niveles de serotonina (p. ej., tramadol y tapentadol)	Riesgo de síndrome serotoninérgico <sup>[38,39]</sup> .
	Inhibidores o inductores de CYP1A2 y CYP2D6	Possible variación en los niveles de duloxetina <sup>[40]</sup> . Contraindicado si se utilizan inhibidores de CYP1A2 en el tratamiento <sup>[41]</sup> .
	Sustratos CYP2D6	Aumento de los niveles de estos fármacos debido a la acción inhibidora moderada de la duloxetina sobre CYP2D6 <sup>[40]</sup> .
	Drogas depresoras del SNC y alcohol	Aumento del riesgo de depresión del SNC <sup>[40]</sup> . Aumento de la presión arterial debido a la acción sobre la recaptación de noradrenalina <sup>[42]</sup> .
	Medicamentos antihipertensivos	Aumento del riesgo de hemorragia relacionado con la acción sobre la serotonina plaquetaria <sup>[40,43]</sup> .
Relajantes musculares	Anticoagulantes o fármacos antiagregantes.	Se describen varias interacciones ya que el baclofeno, la tizanidina y la ciclobenzaprina pueden disminuir la presión arterial. No se describen alteraciones con eperisona y tiocolchicosido <sup>[44–48]</sup> . Aumento de la depresión del SNC <sup>[49]</sup> .
	Medicamentos antihipertensivos	
baclofeno	Fármacos depresores del SNC y alcohol	Possible aumento del riesgo de hipotonía muscular <sup>[44]</sup> . Peor control de los síntomas del Parkinson. Confusión, alucinaciones y dolor de cabeza <sup>[44]</sup> . Aumento de los síntomas hipercinéticos <sup>[44]</sup> . Aumento de los niveles de baclofeno <sup>[44]</sup> .
	Antidepresivos tricíclicos	
	Carbidopa y L-DOPA	
ciclobenzaprina	Litio	
	Fármacos que disminuyen la función renal.	
	Análogo estructural de los antidepresivos tricíclicos <sup>[45]</sup>	Se esperan acciones farmacodinámicas similares, que incluyen sedación, efectos anticolinérgicos y visión borrosa.
eperisona	Antagonistas del calcio <sup>[47]</sup>	Aumento de los efectos de los antagonistas del calcio.
metaxalona	Salicilatos <sup>[47]</sup>	Niveles reducidos de salicilatos.
metocarbamol	Fármacos que aumentan los niveles de serotonina.	Possible riesgo de síndrome serotoninérgico <sup>[50]</sup> . Disminución del efecto de la piridostigmina en pacientes con miastenia <sup>[51]</sup> . Aumento/disminución de los niveles de tizanidina.
tizanidina	piridostigmina	Contraindicado en presencia de inhibidores de CYP1A2 <sup>[46]</sup> .
	Inhibidores e inductores de CYP1A2 <sup>[46]</sup>	
	Fármacos que prolongan el intervalo QT <sup>[46]</sup>	Riesgo de prolongaciones del intervalo QT.
AINE	Anticonceptivos orales, verapamilo y cimetidina <sup>[46,49]</sup>	Possible aumento de los niveles de tizanidina.
	Betabloqueantes o digoxina <sup>[46]</sup>	Possible aumento de la tasa de hipotensión y bradicardia.
	Inhibidores/inductores de CYP2C9 <sup>[52,53]</sup> Aspirina y otros AINE asociados Medicamentos antihipertensivos debido al daño renal y la inhibición de la respuesta natriurética a la respuesta diurética, alteración de la síntesis de prostaglandinas, retención de sodio y agua y supresión de la actividad de la renina plasmática <sup>[55,56]</sup>	Evaluar aumento/reducción de dosis. Riesgo de efecto reducido de la aspirina <sup>[54]</sup> .

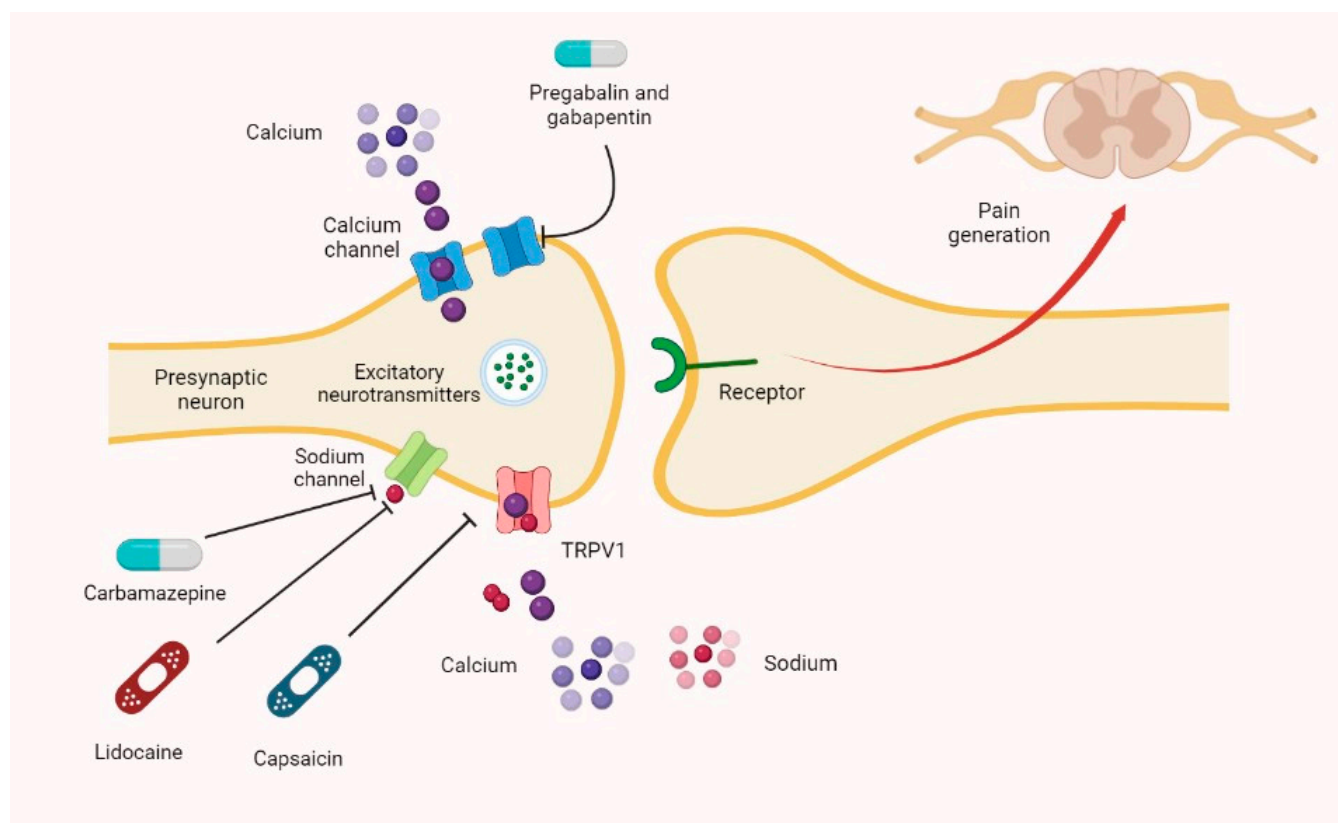
Tabla 2. Cont.

Medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor	Drogas que interactúan	Comentario
Paracetamol	Anticoagulantes, fármacos antiagregantes, corticosteroides, ISRS e incluso nutracéuticos/suplementos como el Ginkgo Biloba [57–59]	Aumento del riesgo hemorrágico. La warfarina puede liberarse de la albúmina después de los AINE coadministración. Además, el metabolismo concomitante de CYP2C9 por parte de los dos fármacos puede afectar sus concentraciones. [58,59].
	Litio, metotrexato, zidovudina y digoxina	Los AINE pueden reducir la eliminación renal de algunas sustancias, incluido el litio y metotrexato [58,60].
	probenecid	La aspirina puede reducir los efectos del probenecid [58].
	Medicamentos nefrotóxicos (p. ej., tacrolimus, aminoglucósidos y ciclosporina) [61]	Aumento de la nefrotoxicidad.
Opioides	Zidovudina	Aumento de los niveles plasmáticos de AINE (diclofenaco en particular) y toxicidad en modelos animales [62]. En humanos, el naproxeno modificó la conversión de zidovudina a su metabolito glucuronidado (GZDV) con una transformación en metabolitos tóxicos.
	cloranfenicol	Posible aumento de la vida media del cloranfenicol [63].
	Fármacos que retardan o aceleran el vaciado gástrico y colestiramina.	Posible aumento o reducción de la biodisponibilidad. La colestiramina puede reducir la absorción del paracetamol [63,64].
	Fármacos hepatotóxicos	Mayor riesgo de aumento de transaminasas o insuficiencia hepática. La fenitoína puede reducir la eficacia del paracetamol y aumentar el riesgo de insuficiencia hepática. [65]. Estípsis [66].
Metadona	Medicamentos antidiarreicos, Fármacos depresores del SNC y alcohol.	Depresión del SNC [67,68]. La buprenorfina, la hidrocodona, la metadona, la oxicodona, el tramadol y el fentanilo pueden estar involucrados de diversas formas en estas reacciones con aumentos o reducciones en los niveles del fármaco. [66,69–73]. Pueden estar implicados codeína, tramadol, oxicodona e hidrocodona. La codeína, un profármaco, puede contrarrestarse en su efecto terapéutico.
	Inhibidores/inductores de CYP3A4	
	Inhibidores de CYP2D6	acción [65,69,71,72,74].
	Cloruro amónico	El cloruro de amonio puede facilitar la eliminación de metadona (una base débil) a través de su acción sobre el pH de la orina. [66].
Morfina	Fármacos anticolinérgicos	Aumento de los efectos anticolinérgicos, en particular la estípsis [66].
	desipramina	Aumento de los niveles de desipramina [66]. La metadona puede reducir la biodisponibilidad de didanosina y estavudina, afectando su absorción y su metabolismo de primer paso. No obstante, la metadona puede aumentar los niveles de zidovudina, reduciendo procesos de glucuronidación y, por tanto, su aclaramiento renal [66].
	Didanosina, estavudina y zidovudina	Posible reducción del efecto analgésico. La metadona es un sustrato de P-gp. Por lo tanto, la inhibición/inducción de esta proteína puede resultar en variaciones en los niveles séricos de metadona. [66].
	Octreotida	Posible riesgo de arritmias [66]. Casos reportados de confusión y depresión respiratoria [67].
Morfina	Inhibidores e inductores de P-gp	
	Fármacos que prolongan el QT o antiarrítmicos.	
	Cimetidina	
	Diuréticos	El aumento de ADH puede contrastar el efecto de los diuréticos [67].
Morfina	Relajantes/bloqueadores musculares y anticoagulantes orales	La morfina puede aumentar los efectos de estos medicamentos [67].



Tabla 2. Cont.

Medicamentos utilizados para el tratamiento del dolor	Drogas que interactúan	Comentario
oxicodona	Fármacos anticolinérgicos	Aumento de los efectos anticolinérgicos [73]. Riesgo de síndrome serotoninérgico. El tapentadol tiene una acción menor sobre la recaptación de serotonina; por lo tanto, el riesgo de síndrome serotoninérgico es menor, en comparación con el tramadol. [72,75]
Fentanilo, metadona, oxicodona, tapentadol, y tramadol	Fármacos que aumentan los niveles de serotonina.	La metadona tiene un elevado potencial para determinar este síndrome [76]. También se informa un riesgo teórico para la hidrocodona y la buprenorfina [77,78].
Tapentadol (halo)	Naproxeno y probenecid	Estos fármacos pueden aumentar los niveles de tapentadol pero sin importancia clínica. Debido a su metabolismo relacionado con la glucuronidación, el tapentadol muestra pocas interacciones. [75,79]. Posible aumento del INR [72,80].
Tramadol (halo)	Warfarina y derivados cumarínicos Ondansetrón	Posible necesidad de aumentar la dosis de tramadol [72,81].



**Figuras 3.** Mecanismos de acción de otros analgésicos neuropáticos. El principio fundamental de contrarrestar el dolor neuropático reduce la liberación de neurotransmisores excitadores en la hendidura sináptica. Auto-la bamazepina y la lidocaína inhiben los canales de sodio, mientras que la capsicina ejerce su actividad sobre TRPV1. La pregabalina y la gabapentina bloquean los canales de calcio en su subunidad  $\alpha 2\delta$ . TRPV1: miembro 1 de la subfamilia V del canal catiónico potencial del receptor transitorio.

Incluso si varias guías describen los efectos de estos medicamentos en pacientes con dolor crónico [2,12,82–84], se han publicado pocos datos relacionados con el tratamiento de pacientes con dolor crónico y en politerapia. El objetivo de la presente revisión narrativa es evaluar las características de los fármacos utilizados para cada tipo de dolor crónico, según la guía-

líneas y sus efectos en personas con comorbilidad para reducir el desarrollo de eventos adversos graves.

## 2. Materiales y métodos

Se buscaron artículos publicados hasta el 10 de enero de 2023 en las bases de datos de las bibliotecas PubMed, Embase y Cochrane, de acuerdo con nuestros artículos recientes [55,57,85–88]. La búsqueda secundaria incluyó artículos citados en las listas de referencias de artículos identificados con la búsqueda primaria. Los registros se examinaron primero por título/resumen (GM, CV y CP) y luego se recuperaron los artículos de texto completo para la evaluación de elegibilidad (ME). Los artículos restantes fueron luego sujetos a una búsqueda de citas en todas las listas de referencias (AC, LG y GDS). Los artículos se consideraron elegibles si incluían alguna de las palabras “dolor crónico no relacionado con el cáncer”, “fármaco(s)”, “directrices” y “reacción adversa al medicamento”. Todas las citas se descargaron en Mendeley y se eliminaron los duplicados. Para evitar un sesgo de exclusión, los artículos en texto completo se recuperaron después de la primera ronda de exclusiones y también fueron sujetos a dos revisiones de elegibilidad independientes, esta vez en perfecto acuerdo. Los estudios evaluados como elegibles se incluyeron en la presente revisión. Se excluyeron los manuscritos sin textos completos y sin indicaciones de efectos sobre el dolor crónico y los manuscritos que no estaban en inglés.

## 3. Directrices internacionales

Las primeras pautas para el tratamiento del dolor se presentan en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que, publicadas en 1986, no separan entre ambos tipos (agudo o crónico) y los diferentes mecanismos (nociceptivo, neuropático o nociplásico) de dolor y sugieren un tratamiento de 3 pasos: AINE (acetaminofeno y otros AINE; Paso I), opioides débiles (5 mg de codeína, tramadol y oxicodona; Paso II) u opioides fuertes (Paso III) [89].

Otras guías internacionales separan los tipos de dolor y, en presencia de dolor crónico, sugieren un enfoque multimodal paso a paso, considerando también los mecanismos del dolor.

Las directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informan que el dolor crónico debe tratarse principalmente con fármacos no opioides [90]. Cuando se utilizan para el tratamiento del dolor, los opioides deben iniciarse con la dosis efectiva más baja y ajustarse lentamente [90] (Mesa 3).

**Tabla 3.** Directrices internacionales para el dolor crónico. FIRMAR: Red Escocesa de Directrices Intercolegiales; CDW: División de Trabajadores de Colorado; AGS: Sociedad Geriátrica Americana; COX: ciclooxigenasa; DHHS: Departamento de Salud y Servicios Humanos; NeuPSIG: Grupo de Interés Especial en Dolor Neuropático; NIZA: Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención; NMDA: N-metil-D-aspartato; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; OTC: sin receta; IRSN: inhibidor de la recaptación de noradrenalina-serotonina; TCA: antidepresivo tricíclico.

	PASO I	PASO II	PASO III	PASO IV	PASO V	PASO VI
			<b>dolor nociceptivo</b>			
FIRMAR [12]	paracetamol o AINE	Opioides débiles o AINE tópicos	Opioides fuertes			
CDW [49]	AINE o COX-2 inhibidores					
AGS [91]	Paracetamol (hasta 4 días/día)	AINE	Opioides			



Tabla 3. Cont.

	PASO I	PASO II	PASO III	PASO IV	PASO V	PASO VI
DHHS [92]	Ia: paracetamol Ib: ibuprofeno o naproxeno IC: paracetamol más ibuprofeno o naproxeno	IIa: codeína IIb: tramadol	IIIa: dosis baja morfina o parche de buprenorfina (si la morfina es ineficaz) IIIb: dosis alta morfina o 5 a 30 mg de oxicodona dos veces al día o fentanilo/buprenorfina parche si hay morfina ineficaz IIIc: 50 mg de tapentadol dos veces al día			
SUPERA [93]	condroitina sulfato o glucosaminas sulfato	paracetamol o AINE tópicos	AINE	intraarticular inyección de ácido hialurónico o corticosteroides	duloxetina	Cirugía
FIRMAR [12]	Amitriptilina o gabapentina	Pregabalina	IRS	5% lidocaína	Opioides	9% capsaicina
CDW [49]	tricíclico antidepresivos	Gabapentina/ pregabalina o IRS (duloxetina)	Otros anticonvulsivos	dosis baja opioides		
AGS [91]	duloxetina o pregabalina					
DHHS [92]	Amitriptilina/ imipramina	Gabapentina (1.º línea) o pregabalina (2.º línea) o 0,075% crema de capsaicina	duloxetina o apósitos de lidocaína (5%-700 mg/yeso) o parche de capsaicina (8%-179 mg/yeso)			
Práctica [94]	duloxetina o TCA	Lidocaína o ketamina				
LINDO [2].	Antidepresivos	Gabapentina o pregabalina tramadol,				
NeuPSIG [14]	TCA, IRS o gabapentina/ pregabalina	lidocaína y capsaicina parches	Opioides o toxina botulínica-A			

### 3.1. Tratamiento del dolor crónico neuropático y nociceptivo

Las directrices de la Red Escocesa de Directrices Intercolegiales (SIGN) [12] sugieren un tratamiento de siete pasos (Tabla 3) desde la historia clínica (Paso I) hasta el tratamiento farmacológico (Paso IV). Para mejorar la seguridad de los medicamentos, los autores nos invitan a evaluar el mecanismo del dolor (dolor nociceptivo y/o neuropático) y la comorbilidad. El paso VII sugiere un seguimiento preciso para el manejo de las exacerbaciones [12].

La Sociedad Estadounidense del Dolor sugiere un enfoque multimodal sin diferenciar los mecanismos del dolor [95]. Los autores sugieren que los opioides (tomados principalmente por vía oral y con precaución en pacientes que nunca han recibido opioides), la gabapentina y la pregabalina, los AINE y el paracetamol son posibles opciones [95].

Las pautas de la División de Compensación para Trabajadores de Colorado [49] sugieren una conciliación de medicamentos para evitar interacciones o errores de prescripción. En pacientes con dolor nociceptivo, los autores sugieren un tratamiento cíclico con AINE de hasta 7 días con AINE no selectivos y hasta 10 días con inhibidores de la COX-2. En pacientes con dolor neuropático, el

Los autores sugieren un proceso de cuatro pasos (Tabla 3), apoyando la combinación de dos fármacos de diferentes categorías para reducir la dosis y los efectos secundarios (p. ej., duloxetina más pregabalina).

En cuanto a los opioides, no se ha informado de la superioridad de un opioide en comparación con otras drogas. Se ha descubierto que los opioides de acción prolongada no son superiores a los opioides de acción corta. Entre estos compuestos, la oxycodona parece ser la droga de la que más se abusa.

La buprenorfina tiene una eficacia similar en comparación con el tramadol en pacientes con dolor musculoesquelético moderado-grave y con el fentanilo (en cuanto a analgesia y calidad del sueño) para el dolor intenso.

Los relajantes musculares no se recomiendan para pacientes con dolor crónico debido al riesgo de adicción, depresión respiratoria y convulsiones después de una abstinencia repentina.

También se pueden utilizar agentes tópicos que incluyen capsicina al 8% (para la neuralgia posherpética), apósitos de lidocaína al 5% o aerosoles con bomba al 8% (para la neuropatía diabética y la neuralgia posherpética) y clonidina al 0,1% (para la neuropatía periférica diabética). Entre los nuevos compuestos, el ácido alfa lipoico (600 mg/día durante 3 a 5 semanas) puede usarse para controlar el dolor neuropático.

Las inyecciones en los puntos gatillo (de anestésicos locales con o sin corticosteroides o punción sola) son una posible opción para el dolor miofascial.

En pacientes de edad avanzada, el tratamiento del dolor se detalla en las guías de la Sociedad Americana de Geriátrica [91]. Para el dolor nociceptivo crónico, el paracetamol (hasta 4 g al día) debe ser el medicamento de primera línea. Los AINE se pueden utilizar en pacientes que han experimentado una falta de eficacia o el desarrollo de efectos secundarios durante el tratamiento con paracetamol. Los opioides se pueden utilizar en pacientes con dolor moderado a intenso y deterioro funcional, falta de respuesta a los AINE o contraindicaciones para su uso (gastritis, enfermedades hepáticas o renales graves o alergia a los AINE). Los pacientes también deben ser evaluados para detectar la presencia de toxicidad farmacológica y riesgos de interacción farmacológica [91].

En pacientes con dolor neuropático o fibromialgia, se pueden utilizar duloxetina, pregabalina o gabapentina incluso si deben evaluarse para detectar efectos secundarios; por el contrario, se deben evitar los antidepresivos tricíclicos debido a su alto potencial de efectos secundarios. La terapia combinada parece aumentar la eficacia y reducir la toxicidad [91].

Más recientemente, las mejores prácticas del Departamento de Salud y Servicios Humanos brindan más información [92], recomendando opciones terapéuticas no opioides ni farmacológicas para evitar el tratamiento crónico con estos compuestos. Para el dolor neuropático, el tratamiento de primera línea debe elegirse entre anticonvulsivos, IRSN, amitriptilina y analgésicos tópicos (capsicina y lidocaína). Para el dolor no neuropático ni oncológico, los AINE y el paracetamol son las opciones de primera línea. Según las respuestas de los pacientes, otras clases de medicamentos incluyen relajantes musculares [92]. La inyección en el punto gatillo (inyección con punción seca de anestesia local) puede ser útil para el tratamiento del dolor asociado con la cefalea, el dolor miofascial y el dolor lumbar.

### 3.2. Dolor crónico neuropático

Las últimas recomendaciones de las directrices NeuPSIG se publicaron en 2015 [14]. Se realizó una revisión de la literatura (de 229 estudios), realizando un metanálisis que evaluó el número necesario a tratar (NNT) para un alivio del dolor del 50% del paciente. Los resultados del ensayo fueron pobres o modestos incluso para los medicamentos de primera línea, lo que posiblemente se debió a sobreestimaciones del efecto placebo, un perfil deficiente de los pacientes y criterios de diagnóstico inadecuados. Las nuevas recomendaciones se resumen en la Tabla 3. Los datos de otros fármacos, incluidos otros antiepilépticos, antidepresivos, cannabinoides, tapentadol y otros fármacos tópicos, no se consideraron concluyentes. Fármacos como levetiracetam y mexiletina están contraindicados.

Las directrices NICE brindan recomendaciones sobre el dolor primario neuropático crónico (incluida la fibromialgia). Sugieren el uso de antidepresivos en personas  $\geq 18$  años después de la cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio. No se sugieren pregabalina o gabapentina ni anestésicos locales, excepto en ensayos de síndrome regional complejo. Los medicamentos contraindicados son benzodiazepinas, antiepilépticos, corticosteroides, inyecciones en puntos gatillo, ketamina, AINE, opioides y paracetamol [2].

Las pautas PRÁCTICAS [94] sugieren el uso de anticonvulsivos, IRSN o ATC en pacientes con dolor neuropático, con poca evidencia para el uso de ISRS, antagonistas del receptor NMDA (p. ej., memantina o dextrometorfano), opioides y relajantes musculares. Los agentes tópicos como la capsaicina, la lidocaína y la ketamina también son posibles opciones para el dolor neuropático. En cuanto a la inyección en puntos gatillo, puede considerarse una opción de abordaje multimodal en pacientes con dolor miofascial (Tabla3).

### 3.3. Dolor crónico nociceptivo

En pacientes con osteoartritis de rodilla (dolor nociceptivo), el *SALGOE* grupo sugiere un tratamiento de seis pasos: sulfato de condroitina y sulfato de glucosamina (primer paso) con o sin AINE tópicos o paracetamol (segundo paso), AINE orales (tercer paso), inyección intraarticular de ácido hialurónico o corticosteroides (cuarto paso), IRSN oral (quinto paso) y, finalmente, cirugía (último paso) [93].

### 3.4. Dolor nociplásico

Hasta la fecha, no existen pautas definitivas para el dolor nociplásico; sin embargo, considerando su mecanismo patogénico, se pueden utilizar antidepresivos y pregabalina o gabapentina. Los AINE sólo pueden indicarse en presencia de evidencia clínica de inflamación, mientras que los opioides no están indicados. De hecho, en estos pacientes, se ha sugerido que concentraciones más altas de opiáceos endógenos y el uso de opioides pueden empeorar la hiperalgesia y modificar la arquitectura del sueño. [96,97]. Para el dolor nociplásico (p. ej., fibromialgia, dolor de espalda crónico y dolor regional complejo), una dosis baja de naltrexona, un antagonista opioide, al aumentar la densidad de los receptores opioides, mejoró la respuesta a los opiáceos endógenos con una mejoría de los síntomas clínicos. [98]. Se podría obtener una actividad similar usando metadona, un potente agonista de MOPR y un antagonista débil del receptor NMDA, que parece capaz de reducir la hiperalgesia inducida por opioides. [99].

## 4. De las pautas al uso diario: el problema de la seguridad en pacientes con comorbilidad

Dado que las directrices sugieren mejores tratamientos en presencia de un paciente con dolor crónico, es posible que este nuevo fármaco aumente el riesgo de efectos secundarios o interacciones farmacológicas. [49] (Mesa2).

Una evaluación clínica detallada y una historia clínica permiten formular un diagnóstico adecuado y describir el tipo de dolor. [3]. Los médicos deben conocer las contraindicaciones de cada fármaco y las comorbilidades del paciente, ya que esta información es esencial en la toma de decisiones terapéuticas.

### 4.1. Enfermedades renales

Algunos fármacos (p. ej., gabapentina y pregabalina) necesitan ajustes de dosis, mientras que otras moléculas deben evitarse, especialmente durante períodos prolongados (AINE). La amitriptilina se excreta en gran medida por los riñones, pero sus niveles séricos no parecen cambiar en la enfermedad renal crónica (ERC), similar a la carbamazepina. [31,100]. Hay pocos datos disponibles sobre el uso de IRSN en la ERC. Los metabolitos de duloxetina se eliminan principalmente por la orina. [41,100]. Una revisión de Davison et al. sugiere que se deben evitar la codeína, la morfina, la oxicodona, el tramadol y la hidrocodona en la ERC avanzada (Tabla4). La buprenorfina, la hidromorfona, el fentanilo y la metadona son los compuestos sugeridos debido a su metabolismo inactivo y su mala excreción renal. Además, ninguno de ellos se elimina significativamente mediante diálisis. [101].

**Tabla 4.** Efectos de los analgésicos en pacientes con insuficiencia renal. TFGe: tasa de filtrado glomerular.

Drogas	Excreción renal	Efectos en pacientes con insuficiencia renal
Paracetamol	90–99% [102]	No se utiliza con eGFR de <10 ml/min [63,100].
oxicodona	50%	Ajustes de dosis [73]. Algunos autores consideran que la oxicodona no es segura en pacientes con insuficiencia renal avanzada debido a su riesgo de acumulación, interacciones y polimorfismos del CYP450.100]. Precaución con eGFR <30 ml/min [70].
Buprenorfina	10–30 [103] 10% o menos de compuesto activo y 75% de la dosis total. Los metabolitos se excretan principalmente en la orina.74].	Monitoreo de dosis [74].
Fentanilo		
Metadona	20–50% como metadona o sus metabolitos [101]	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave [66]. Dosis más bajas e intervalos más largos entre la administración en pacientes con insuficiencia renal [104].
Morfina	70–80% [105]	TFGe de 10 a 50 ml/min: reducción de dosis del 25 %; eGFR de <10 ml/min: reducción de dosis del 50 % [104]. Una de las peores opciones en insuficiencia renal avanzada por riesgo de acumulación [100]. Se necesita precaución.
Codeína	Se excreta principalmente en los riñones [106]	Davison et al. consideran la codeína una de las peores opciones en pacientes con insuficiencia renal avanzada debido a los polimorfismos de CYP2D6 y el riesgo de acumulación [100].
hidromorfona	La mayor parte de la dosis; 7% fármaco no modificado [107]	Reducción de dosis [108].
hidrocodona	Eliminado con sus metabolitos, principalmente en riñones, porcentaje no disponible [71]	Precaución/reducción de dosis [71,77]. Davison la considera una de las peores opciones en pacientes con insuficiencia renal avanzada, según las respuestas variables y relacionadas con el polimorfismo CYP2D6 y el posible riesgo de acumulación.100].
Tapentadol	99% [75]	No recomendado en pacientes con insuficiencia grave [75]. Intervalo prolongado entre dosis; no utilice formulación de liberación prolongada [72]. Aumente el intervalo de administración a 12 h y limite la dosis máxima diaria a 200 mg.109]. eGFR de <30 ml/min: no utilizar [41]. Sin reducción de dosis [31,100,111].
tramadol	90% [72]	
duloxetina	70% [110]	
Amitriptilina	95% [31]	
parche de lidocaína al 5%	> 85%	
tizanidina	60–70% [46]	eGFR de <30 ml/min (insuficiencia renal grave): precaución [112]. eGFR de <25 ml/min: comenzar con 2 mg/día [46].
baclofeno	75% [44]	Comience con dosis más bajas en todos los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y utilícelas sólo si el beneficio supera el riesgo en aquellos con insuficiencia renal grave.44]. Sin ajustes de dosis [48]. Dosis baja [45].
tiocolchicósido	20% [48]	
ciclobenzaprina	80%	
eperisona	76,6% [47]	eGFR de <25 ml/min: dosis baja, máx. 150 mg al día [47].
Pregabalina	99%	TFGe de 30 a 59 ml/min: 300 mg/día. TFGe de 15 a 29 ml/min: 150 mg/día. TFGe <15 ml/min: 75 mg/día [113]. TFGe de 30 a 59 ml/min: 1.400 mg/día. TFGe de 15 a 29 ml/min: 700 mg/día. TFGe <15 ml/min: 300 mg/día [113].
Gabapentina	99%	

#### 4.2. Insuficiencia hepática

El paracetamol es un fármaco hepatotóxico bien conocido, ya que todos los AINE pueden inducir daño hepático.63,114]. Dastis et al. [114] sugirió reducir la dosis de paracetamol hasta un máximo de 2 g/día en pacientes con enfermedad hepática crónica no alcohólica, evitando su coadministración con alcohol (debido al aumento de la producción de N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI)) . Sin embargo, en nuestra opinión, esto es un riesgo y se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia hepática, hepatitis, tratamiento concomitante que altere la función hepática, deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (GSPD) y anemia hemolítica.63]. El uso de AINE en cirrosis o insuficiencia hepática puede ser muy peligroso. La aspirina muestra toxicidad hepática dependiente de la dosis y otros fármacos (nimesulida, diclofenaco y sulindaco) también se asocian con este efecto. Sin embargo, la hepatotoxicidad es un efecto de clase, que a menudo se

relacionado con mecanismos idiosincrásicos. Además, los AINE pueden aumentar el riesgo de hemorragia y el empeoramiento de la función renal en el síndrome hepatorenal. Su interacción con los diuréticos utilizados en el tratamiento de la cirrosis puede afectar aún más la eficacia renal y actuar como un obstáculo para el tratamiento de la ascitis. La aspirina está contraindicada en casos de insuficiencia hepática grave. Se requiere precaución y, eventualmente, ajuste de dosis para otros AINE. [114,115](#)].

Los opioides también son metabolizados por los citocromos hepáticos y se requiere precaución en la práctica clínica porque pueden inducir DDI. [114](#)], encefalopatía hepática y están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática [\[73\]](#) (Mesa5). Entre esta clase, la morfina (que sufre glucuronidación y luego se ve afectada por insuficiencia hepática en comparación con el sistema CYP450) y el fentanilo intravenoso parecen ser las opciones más seguras.

Finalmente, los relajantes musculares participan de diversas formas en la insuficiencia hepática (Tabla5). Metaxalona está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática significativamente alterada. [49](#)].

En este escenario, no está de más recordar que se debe tener en cuenta el consumo concomitante de posibles fármacos hepatotóxicos como estatinas, antimicrobianos, amiodarona, alopurinol y anticonceptivos. [88,116](#)].

**Tabla 5.** Efectos de los analgésicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Drogas	Excreción biliar	Efecto en pacientes con insuficiencia hepática
Paracetamol	1–10% <a href="#">[102]</a>	Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se necesita precaución en los casos de insuficiencia hepática leve y moderada. <a href="#">63</a> ]. La
oxicodona	No se estima claramente pero es relevante; metabolismo hepático importante <a href="#">[73,117]</a>	oxicodona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave según la etiqueta. Algunos autores se refieren a la necesidad de reducir la dosis y prolongar los intervalos <a href="#">[73]</a> . La buprenorfina debe usarse con precaución en casos de insuficiencia hepática leve a moderada y está contraindicada en formas graves. <a href="#">70</a> ].
Buprenorfina	70% <a href="#">[118]</a>	
Fentanilo	Poca excreción biliar pero fuerte metabolismo hepático <a href="#">[119]</a>	En cuanto al fentanilo, puede ser necesaria una reducción de la dosis <a href="#">[74]</a> .
hidromorfona	1% en heces <a href="#">[107]</a>	La hidromorfona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, mientras que se sugiere una reducción de la dosis en aquellos con insuficiencia moderada y se necesita precaución en aquellos con insuficiencia leve. Debe evitarse en pacientes con síndrome hepatorenal <a href="#">[108]</a> .
Metadona	10-45% del metabolito <a href="#">[101]</a>	La metadona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se necesita precaución (dosis más bajas e intervalos prolongados entre administraciones) en aquellos con enfermedad leve a moderada, incluso si otros autores no describen ajustes de dosis. <a href="#">66,104,114</a> ]. Tapentadol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se requieren ajustes de dosis en aquellos con insuficiencia hepática leve, mientras que se recomiendan dosis bajas e intervalos de dosificación prolongados en pacientes con enfermedad moderada. <a href="#">75</a> ]. Tramadol no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave y algunos autores sugieren prolongar los intervalos de dosificación o reducir la dosis en aquellos con insuficiencia hepática leve a moderada.
Tapentadol	1% <a href="#">[120]</a>	
tramadol	10% <a href="#">[121]</a>	formas <a href="#">[72,114]</a> . El prospecto americano sugiere que la dosis recomendada para pacientes adultos con insuficiencia hepática grave es de 50 mg cada 12 h. <a href="#">109</a> ].
hidrocodona	Baja excreción biliar, datos no disponibles; metabolismo hepático relevante <a href="#">[71]</a>	Reducción de dosis <a href="#">[77]</a> .
Morfina y codeína	5-10% de morfina en las heces <a href="#">[67]</a> ; porcentajes similares para la codeína, que luego se convierte en morfina <a href="#">[106]</a>	La morfina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave y la dosis debe reducirse en un 25% en aquellos con insuficiencia hepática moderada. <a href="#">67</a> ]. Otros autores sugieren una reducción de la dosis y una prolongación de los intervalos de dosis para la formulación oral y una reducción de la dosis sólo para la formulación intravenosa. Debe evitarse en el síndrome hepatorenal <a href="#">[114]</a> . No se recomienda el uso de codeína por la posible falta de efecto analgésico <a href="#">[114]</a> .

Tabla 5. Cont.

Drogas	Excreción biliar	Efecto en pacientes con insuficiencia hepática
duloxetina	20% [110]	Duloxetina no debe utilizarse en pacientes con hepatopatía y alteraciones de la función hepática. Además, este fármaco es hepatotóxico [41,114].
Amitriptilina	Pequeñas cantidades [31]	La amitriptilina está contraindicada en enfermedades hepáticas [31]. Otros autores sugieren su uso con precaución, incluso si es peor tolerado que la nortriptilina y la desipramina. [114]. Insuficiencia hepática grave: precaución [112].
Parche de lidocaína al 5%	Probabilidades más bajas	
tizanidina	20% [122]	La tizanidina generalmente está contraindicada en pacientes con compromiso hepático relevante. Sólo debe utilizarse si el beneficio supera el riesgo [46].
baclofeno	25% [123]	El baclofeno no se metaboliza en el hígado, pero es hepatotóxico: se necesita precaución [44].
tiocolchicósido	80% [48]	Puede aumentar las enzimas hepáticas o causar daño hepático [48]. Puede aumentar las enzimas hepáticas o causar daño hepático [45]. La eperisona está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave y puede ser necesario tener precaución o ajustar la dosis en otras formas (dosis máxima de 150 mg al día). [47]. Sin ajuste de dosis [19,30]. Sin ajuste de dosis [19,30].
ciclobenzaprina	Probabilidades más bajas	
eperisona	24,4% [47]	
Pregabalina	No lo es	
Gabapentina	No lo es	

#### 4.3. Hipertensión

El manejo de pacientes con dolor e hipertensión es común. Algunos medicamentos, como duloxetina (que está contraindicada en pacientes con niveles de presión arterial no controlados), relajantes musculares, gabapentina, AINE, tramadol y tapentadol, pueden aumentar los niveles de presión arterial. [19,42,72,75,124]. Otras sustancias como otros opioides, baclofeno, ciclobenzaprina y tizanidina pueden disminuir la presión arterial. [44,46,73]. Por lo tanto, es importante adquirir los niveles de presión arterial basal y controlarlos durante todo el tratamiento.

#### 4.4. Fractura ósea

Los opioides y los AINE pueden aumentar el riesgo de fragilidad ósea [90]. Un metaanálisis realizado por Ping et al. [125] mostró una mayor tasa de fractura de cadera en consumidores de opioides. Un estudio retrospectivo realizado por George y sus colegas destacó un mayor riesgo de pseudoartrosis con inhibidores de la COX-2 (u otros AINE que actúan sobre la actividad de la COX-2) y opioides, pero no con otros AINE. [126]. La coadministración con otros fármacos asociados con riesgo de fracturas (p. ej., glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos de asa, nitratos, ISRS/IRSN o sedantes) puede facilitar esta eventualidad. [127]. Los opioides pueden generar alteraciones en el metabolismo óseo a través de sus profundos efectos sobre el sistema endocrino. [125]. Aunque fármacos como los inhibidores de la bomba de protones pueden aumentar el riesgo de fracturas a través de un mecanismo bioquímico, los opioides, otros medicamentos que actúan sobre el SNC y los fármacos antihipertensivos (que también actúan sobre la excreción de calcio) determinan las caídas asociadas con traumatismos y lesiones. [127].

#### 4.5. Toxicidad cardiovascular

La frecuencia cardíaca y el intervalo QT pueden verse afectados por diferentes fármacos implicados en el control del dolor, y los pacientes que padecen arritmias pueden sufrir debido a esto. La amitriptilina, la ciclobenzaprina y la eperisona se asocian con taquicardia o palpitaciones. [31], mientras que los opioides pueden inducir bradicardia [128] y taquicardia [72,73]. La amitriptilina y la ciclobenzaprina están contraindicadas en pacientes con insuficiencia cardíaca, alteraciones del ritmo y en el período postisquémico. [31]. La ciclobenzaprina también está contraindicada en personas con hipertiroidismo, infarto de miocardio, coadministración de inhibidores de la monoaminoxidasa y arritmias. [45].



#### 4.6. Vértigo

Los pacientes con dolor y vértigo no son fáciles de tratar ya que el uso de algunos analgésicos puede aumentar la posibilidad de caídas. Todos los fármacos que actúan sobre el SNC, incluidos los anticonvulsivos (en particular, pregabalina y gabapentina), antidepresivos, opioides y relajantes musculares comparten este riesgo, y el tratamiento de estos pacientes puede no ser fácil.[31,41,49,90](#). La resolución de la patología vestibular subyacente y la posible elección de opciones terapéuticas para controlar el vértigo deben tener en cuenta posibles interacciones con analgésicos.[55](#). Es interesante observar que la amitriptilina actúa como antagonista de los receptores de histamina, aumentando la somnolencia.[31](#), mientras que algunos opioides (principalmente morfina y codeína) pueden aumentar la liberación de histamina [\[76\]](#). Los antihistamínicos son parte del tratamiento de los mareos y, particularmente para la amitriptilina, la coadministración puede ser una cuestión de interacción.[55](#).

#### 4.7. Enfermedades respiratorias

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y síndrome de apnea obstructiva del sueño deben evitar los opioides.[73,129](#). La administración concomitante de fármacos depresores del SNC puede ser peligrosa para reducir el impulso respiratorio.[130,131](#).

#### 4.8. Enfermedades gastrointestinales

Los AINE se asocian con hemorragias y úlceras gastrointestinales. Los inhibidores de la COX-2 parecen ser la opción más segura. Sin embargo, se asocian con una toxicidad gastrointestinal menor pero significativa según el papel de la COX-2 en la reparación de la mucosa.[132](#). La amitriptilina, la duloxetina, los relajantes musculares, la pregabalina y la gabapentina (este último fármaco también puede producir gingivitis) se asocian comúnmente con síntomas gastrointestinales leves a moderados que incluyen diarrea, estipis, dispepsia, vómitos y náuseas.[19,30,31,41,44–46,48](#). La amitriptilina se asocia con estípsis, según su efecto anticolinérgico [\[31\]](#) y puede interactuar con los opioides. Los fármacos antidepresivos están contraindicados en pacientes con estenosis pilórica y otras condiciones obstructivas similares.[31](#). La estípsis es un tema crucial en este contexto, ya que los opioides se asocian comúnmente con este efecto secundario.[133](#). Usar la dosis más baja de opioides y controlar la estípsis mediante cambios en la dieta, ablandadores de heces o, eventualmente, laxantes puede ser una estrategia adecuada. Es importante señalar que el tapentadol se asocia con una tasa reducida de estreñimiento en comparación con otros opioides. Además, es más probable que las formulaciones de acción prolongada estén relacionadas con este evento adverso en comparación con las de acción corta. La rotación de opioides puede minimizar este evento adverso. El uso de periféricos.  $\mu$ -Los antagonistas de los receptores opioides (PAMORA), como naloxegol, naltrexona y naldemedina, son otra opción útil.[49,134,135](#). La oxicodona es un fármaco particular ya que es un opioide débil/moderado en dosis de 5 mg pero un opioide fuerte en dosis más altas. La oxicodona se asoció con una tasa de estreñimiento del 6,1% en un estudio retrospectivo realizado por Staats y colegas.[136](#). Las dosis más altas generalmente se asocian con una mayor probabilidad de eventos adversos. Curiosamente, la formulación conjunta de oxicodona y naloxona ( $\mu$ -antagonista de los receptores opioides) es una opción clínicamente relevante para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales (estípsis) y aumentar la adherencia terapéutica.[137](#).

#### 4.9. Disfunciones sexuales

El dolor puede perjudicar la vida psicosocial de un individuo, afectando también sus relaciones [\[3\]](#). El uso prolongado de opioides puede aumentar la liberación de prolactina (PRL) y reducir la liberación de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) con el desarrollo de ginecomastia, disfunción eréctil y reducción del deseo sexual en los hombres y amenorrea en las mujeres. Por tanto, el hipogonadismo y las alteraciones endocrinas son cuestiones cruciales, especialmente en el consumo crónico de altas dosis.[73,138](#). Además, la amitriptilina, la duloxetina, la gabapentina y la pregabalina suelen estar relacionadas con la disfunción eréctil. Estos efectos secundarios rara vez se han descrito durante el tratamiento con relajantes musculares.[44,45](#). Otros eventos adversos como amenorrea y ginecomastia son menos frecuentes pero posibles con las sustancias antes mencionadas.[19,30,31,41](#). Los pacientes con disfunción eréctil (p. ej., con

neuropatía-vasculopatía diabética) que consumen otros medicamentos que afectan la sexualidad (p. ej., betabloqueantes) pueden requerir la desprescripción o un cambio en el tratamiento. Por ejemplo, el nebivolol es el betabloqueante más indicado en pacientes con disfunción eréctil debido a su acción sobre el óxido nítrico.[139](#)]. La queja de ginecomastia con fármacos como la espironolactona, los antagonistas del calcio, algunos antibióticos, efavirenz o antipsicóticos es un tema difícil.[140](#)]. Es posible que existan preocupaciones sexuales similares en mujeres afectadas por alteraciones del ciclo menstrual.[138](#)].

#### 4.10. Síntomas urinarios

Los pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB) o enfermedades obstructivas urinarias pueden experimentar un empeoramiento de sus síntomas con amitriptilina, eperisón o ciclobenzaprina.[31,45,47](#)]. La duloxetina y el baclofeno (que también determinan la enuresis) se asocian frecuentemente con disuria y polaquiuria.[41,44](#)]. Los opioides tienen efectos anticolinérgicos mínimos y su unión a los receptores espinales puede determinar efectos de relajación de la vejiga y una baja tasa de retención urinaria.[141](#)].

#### 4.11. Otras condiciones clínicas

Los pacientes afectados por glaucoma deben evitar la amitriptilina, mientras que se necesita precaución con duloxetina y ciclobenzaprina.[31,41,45](#)]. La amitriptilina y el baclofeno a veces se asocian (rara vez) con variaciones de la glucemia.[31,44](#)].

### 5. Discusión

En el tratamiento del dolor nociceptivo o neuropático, el uso de opioides puede inducir el desarrollo de eventos adversos graves que requieren una monitorización cuidadosa.[90](#)].

La gabapentina y la pregabalina, utilizadas para el dolor neuropático y nociplásico, tienen indicaciones y efectos secundarios similares (p. ej., mareos, diplopía, visión borrosa y eventos adversos psiquiátricos, neurológicos y cutáneos). Sin embargo, la gabapentina se relaciona con más efectos secundarios (infecciones, leucopenia, anorexia y aumento del apetito) y con un esquema de administración más complejo.[19,20](#)]. Además, estos fármacos parecen ser ideales en pacientes politratados, pero tienen un potencial importante de efectos adversos psiquiátricos.[142](#)]. La pregabalina parece más eficaz para el dolor neuropático central y la fibromialgia.[143](#)]. Según un metaanálisis de Salerno et al. [[144](#)], los antidepresivos parecen ser más eficaces para aliviar los síntomas del dolor en pacientes con dolor neuropático con un peor resultado funcional.

La administración concomitante de más de un analgésico es útil para reducir la dosis y los efectos secundarios, pero los médicos deben ser conscientes de las posibles interacciones.[12,49](#)].

El papel de los transportistas en la DDI es complejo. Por ejemplo, el fentanilo, la metadona y la morfina son sustratos de la glicoproteína P y esto puede aumentar el riesgo de interacciones. La presencia de múltiples polimorfismos farmacogenómicos puede influir fuertemente en la respuesta al fármaco y la eficacia terapéutica.[145,146](#)].

En cuanto al dolor nociplásico o crónico primario, suelen ser difíciles de tratar. Una revisión de agentes farmacológicos no opioides para el tratamiento de diversas afecciones de dolor crónico (incluida la fibromialgia, el dolor lumbar y los dolores de cabeza crónicos) informó mejoras en su mayoría pequeñas (p. ej., de 5 a 20 puntos en una escala de 0 a 100) para los gabapentinoides y los IRSN. y AINE para el dolor y la función a corto plazo, y los resultados a medio y largo plazo se evalúan con poca frecuencia [[29](#)]. En las directrices SIGN, la fluoxetina (y otros antidepresivos como citalopram, escitalopram y sertralina en las directrices NICE) pueden considerarse para el dolor primario crónico/fibromialgia.[12](#)].

Los opioides pueden usarse en el tratamiento del dolor nociceptivo y neuropático, pero su uso está relacionado con el desarrollo de tolerancia y dependencia y también está contraindicado en varias condiciones clínicas (insuficiencia respiratoria grave, alcoholismo agudo y delirium tremens, fármacos para el sistema nervioso central, niños y adolescentes). menores de 16 años, lactancia materna, compromiso grave del SNC, íleo paralítico, abdomen agudo, cardiopatía pulmonar y estípsis crónica) [[70](#)]. La codeína también está contraindicada en los metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6.[65](#)]. Tramadol está contraindicado en epilepsia y tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa) [[72](#)]. La hidromorfona también está contraindicada en la estenosis gastrointestinal grave.

hermana, tratamiento con IMAO y coma [108]; metadona en cardiopatía, diabetes no controlada, porfiria, hipotensión, hipovolemia, hipertensión intracraneal o traumatismos craneales [66]; y morfina en hipertensión intracraneal, traumatismos craneales, epilepsia y convulsiones no controladas, tratamiento con IMAO y cirugía biliar [67].

Se pueden utilizar varios otros compuestos en el tratamiento del dolor incluso si su uso no se informa en las directrices.

Los medicamentos a base de cannabis son prometedores, pero requieren estudios formales antes de su uso generalizado en pacientes con alto riesgo de sufrir efectos adversos. Los productos están etiquetados según el contenido de tetrahidrocannabinol y cannabidiol; Estos compuestos están indicados para el tratamiento de enfermedades musculares neurodegenerativas, pero no para el dolor, incluso si se ha sugerido eficacia en pacientes con dolor nociplásico y neuropático. [147]. Una revisión sistemática y un metanálisis realizado por Aviram y Samuelly-Leichtag mostraron que el cannabis puede tener cierta eficacia en pacientes con dolor crónico, especialmente dolor neuropático y nociplásico, y que la inhalación, en lugar del consumo oral, puede reducir los eventos adversos gastrointestinales. [148]. Los efectos adversos incluyen un aumento de la frecuencia cardíaca (y el riesgo de infarto de miocardio), mareos, convulsiones, psicosis, dependencia, euforia u otros eventos adversos psiquiátricos. [49].

La palmitoiletanolamida (PEA) y la acetil-L-carnitina (ALC) se pueden utilizar en pacientes con dolor nociplásico y neuropático. [149]. La L-acetil-carnitina es una sustancia endógena que modula el dolor a través de diferentes mecanismos: estimulación de la función mitocondrial y factores de reparación como el factor de crecimiento nervioso, actividad antioxidante y activación del receptor metabotrópico de glutamato 2 (mGlu2). Un estudio experimental de Cuccurazzu et al. [150] demostró que ALC activa NF- $\kappa$ B, aumentando la expresión de mGlu2 y sugiriendo un efecto proneurogénico. Los datos experimentales muestran que el ALC modula el dolor neuropático y que es necesaria una administración múltiple para obtener analgesia. [151]. Parisi et al. obtuvieron resultados similares. [152], destacando un excelente perfil de seguridad y buena eficacia. Sin embargo, Rolim y sus colegas evaluaron la incertidumbre sobre su eficacia en pacientes con neuropatía diabética. [153]. Los efectos secundarios gastrointestinales son los efectos secundarios notificados con mayor frecuencia [154]. La PEA ejerce su acción sobre el sistema endocannabinoides y reduce la inflamación. Esta molécula estimula los efectos de los endo o fitocannabinoides que actúan sobre el receptor  $\alpha$  activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- $\alpha$ ), el receptor transitorio potencial vanilloide tipo 1 (TRPV1) y los receptores cannabinoides. Además, reduce la actividad de las enzimas inflamatorias y la desgranulación de los mastocitos.

Los tratamientos emergentes como la neuromodulación tienen potencial teórico pero tienen pocos datos sobre su efectividad. Esta terapia incluye estimulación profunda del cerebro y de la corteza motora, tratamientos no invasivos (estimulación magnética transcraneal, estimulación transcraneal de corriente continua y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea) y estimulación de los nervios periféricos. Se dispone de evidencia de calidad baja a moderada sobre la estimulación de los nervios periféricos para el dolor neuropático. Sin embargo, se han realizado pocos ensayos y algunas de estas técnicas no están aprobadas para uso clínico. [155].

Otros tratamientos de procedimiento (programas de ejercicio, terapia psicológica e intervenciones sociales), físicos (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS), ultrasonido, terapia interferencial, terapia manual, aparatos ortopédicos, frío y calor) o intervencionistas (radiofrecuencia, acupuntura y corticosteroides). –inyección de anestésicos a varios niveles, incluidas inyecciones epidurales de esteroides, corticosteroides en la articulación sacroilíaca–coadministración de anestésicos, inyecciones botulínicas, crioneuroablación, procedimientos intradiscuales térmicos, bloqueos de nervios periféricos, nervio simpático bloqueos, bombas de medicación intratecal, inyecciones articulares y aumento vertebral) son otras oportunidades terapéuticas que dependen del entorno clínico, las recomendaciones de las guías y los datos de ensayos clínicos más amplios. [49,82,92].

Están surgiendo otras técnicas. La terapia diamagnética que utiliza campos magnéticos pulsados puede mostrar una actividad importante sobre el dolor nociceptivo, neuropático y nociplásico a través de su efecto sobre las citocinas inflamatorias, la neuromodulación y los efectos neuroprotectores. Además, su efecto sobre los líquidos es muy útil en condiciones edematosas [156–159]. Observamos que el uso de un campo magnético de alta intensidad y baja frecuencia fue efectivo en pacientes con

úlceras y síndrome regional complejo, reduciendo los niveles de dolor y mejorando su estado clínico [160,161].

La oxigenoterapia puede ser útil en el tratamiento de pacientes con osteoartritis y dolor lumbar, mientras que otros trastornos musculoesqueléticos deben estudiarse mejor. El estrés oxidativo leve inducido por el oxígeno y el ozono puede activar la proteína Nrf2, a través de su separación de la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (Keap-1). Este efecto conduce a un aumento en la transcripción mediada por Nrf2, que mejora los genes implicados en la reducción de la inflamación y la respuesta al estrés oxidativo. Además, el oxígeno y el ozono pueden tener un efecto importante sobre los tejidos hipóxicos a través de su acción sobre las prostaglandinas, el óxido nítrico y la adenosina, lo que conduce a la vasodilatación. Por último, el aumento de la producción de 2,3 difosfoglicerato y la peroxidación lipídica pueden desplazar la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha.<sup>162</sup>].

Finalmente, un punto importante en el manejo del dolor crónico lo representa el enfoque biopsicosocial. En este modelo, el dolor se ve como una interacción dinámica entre y dentro de los factores biológicos, psicológicos y sociales únicos de cada persona. Según este modelo, el tratamiento de la persona "integral" (teniendo en cuenta la ansiedad, la depresión y el estrés) es mucho más importante que centrarse simplemente en una enfermedad. Este enfoque podría ser un tratamiento complementario al uso común de drogas. Una revisión Cochrane informó que la terapia cognitivo-conductual tiene pequeños efectos beneficiosos para reducir el dolor, la discapacidad y la angustia, mientras que los beneficios de la terapia conductual eran inciertos debido a la mala calidad de los estudios incluidos.<sup>163</sup>].

Nuestra revisión tiene algunas limitaciones. En primer lugar, no incluimos algunos tratamientos no farmacológicos como la acupuntura y las técnicas bidimensionales ya que no estaban incluidos en las guías. Se justifica el inicio de estudios más sólidos que demuestren la relevancia de sus efectos biológicos. En segundo lugar, muchas de las directrices citadas no indicaban el nivel/severidad del dolor para el cual se recomienda el tratamiento farmacológico. Este hecho permite decisiones subjetivas que podrían suponer un límite en la práctica clínica. Además, las directrices clínicas no aclaran el papel sinérgico de los fármacos ni la importancia de la diferencia de género. En este contexto, no se ha evaluado el papel del volumen de distribución. Estas consideraciones pueden ser puntos clave en futuras recomendaciones para reducir la dosis del fármaco y obtener la terapia adecuada. Las guías no establecieron una dosis adecuada o ideal para cada paciente sino que simplemente describen un rango óptimo, incluyendo la dosis inicial y la dosis máxima. Además, no incluimos en esta revisión el dolor crónico en pacientes con cáncer ni el dolor de cabeza, y estos son puntos muy importantes que necesitan una evaluación más adecuada. Finalmente, no evaluamos el papel del género (p. ej., el estatus económico, político y religioso y el sexo) en el dolor crónico ni el papel de los factores genéticos. Hasta la fecha, los lineamientos no consideran este aspecto; Como resultado, hasta la fecha es muy difícil obtener una terapia personalizada.

En conclusión, si bien las guías representan una guía importante para el tratamiento común de los pacientes con dolor, tienen varias limitaciones: (i) no evalúan las características de cada paciente (edad, sexo, comorbilidad y politerapia); (ii) no existe comparación con una sola intervención al momento de sus publicaciones; (iii) no evalúan la posibilidad de interacciones medicamentosas y variabilidad genética; (iv) muy pocas guías evalúan el dolor nociplásico y ninguna guía evalúa las combinaciones de dolor; y (v) ninguna guía informa sobre el papel de tratamientos alternativos (otros compuestos o técnicas). Por lo tanto, las guías deben revisarse considerando estos factores y la posibilidad de integrar estas sugerencias en la actividad clínica diaria incluso si no existe evidencia sólida de la ausencia de ensayos clínicos aleatorios doble ciego. Un punto crucial es la comprensión fisiopatológica y diagnóstica del dolor y la comprensión de las razones ambientales, genéticas y patológicas que causan la sintomatología. Esto permite a los médicos tomar las decisiones correctas, teniendo en cuenta el sexo de los pacientes, las comorbilidades y los medicamentos concomitantes.

**Contribuciones del autor:** Conceptualización, GM, ME, FM, GDS, AC y LG; curación de datos, GM, CV, LM, CG, CP y LG; redacción: preparación del borrador original, GM, CV, CP, LM y LS; redacción: revisión y edición, ME, FM, GDS y LG; supervisión, AC y LG; administración del proyecto, FM, ME y LG. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

**Fondos:** Esta investigación no recibió financiación externa.

**Declaración de la Junta de Revisión Institucional:** No aplicable.

**Declaración de consentimiento informado:** No aplicable.

**Declaración de disponibilidad de datos:** No aplicable.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Raja, S.N.; Carr, D.B.; Cohen, M.; Finnerup, N.B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F.J.; Mogil, J.S.; Ringkamp, M.; Sluka, K.A.; et al. La definición revisada de dolor de la IASP: conceptos, desafíos y compromisos. *Dolor* **2020**, *161*, 1976–1982. [Referencia cruzada] [PubMed]
2. Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE). *Dolor crónico (primario y secundario) en mayores de 16 años: evaluación de todo el dolor crónico y tratamiento del dolor crónico primario*; Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE): Londres, Reino Unido, 2021.
3. Cohen, S.P.; Jarrón, L.; Hooten, W.M. Serie Dolor crónico 1 Dolor crónico: una actualización sobre la carga, las mejores prácticas y los nuevos avances. *Lanceta* **2021**, *397*, 2082–2097. [Referencia cruzada] [PubMed]
4. Fitzcharles, M.-A.; Cohen, S.P.; Clauw, D.J.; Littlejohn, G.; Usui, C.; Häuser, W. Dolor nociplásico: hacia una comprensión de las condiciones de dolor prevalentes. *Lanceta* **2021**, *397*, 2098–2110. [Referencia cruzada] [PubMed]
5. Gallelli, L.; Galasso, O.; Falcone, D.; Southworth, S.; Greco, M.; Ventura, V.; Romualdi, P.; Corigliano, A.; Terracciano, R.; Savino, R.; et al. Los efectos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos sobre los resultados clínicos, la concentración de citocinas en el líquido sinovial y las vías de transducción de señales en la osteoartritis de rodilla. Un ensayo aleatorio y abierto. *Osteoarthritis. Cartilo* **2013**, *21*, 1400–1408. [Referencia cruzada]
6. Gallelli, L.; Avenoso, T.; Falcone, D.; Pallería, C.; Peltrone, F.; Espósito, M.; De Sarro, G.; Carotenuto, M.; Guidetti, V. Efectos del paracetamol y el ibuprofeno en niños con migraña que reciben tratamiento preventivo con magnesio. *Dolor de cabeza* **2014**, *54*, 313–324. [Referencia cruzada] [PubMed]
7. Gallelli, L.; Colosimo, M.; Pirritano, D.; Ferraro, M.; De Fazio, S.; Marigliano, Nuevo México; De Sarro, G. Evaluación retrospectiva de reacciones adversas a medicamentos inducidas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Clínico. Investigación de drogas* **2007**, *27*, 115–122. [Referencia cruzada] [PubMed]
8. Llorón, B.; Feldman, M. Ciclooxygenasa-1 y selectividad de ciclooxygenasa-2 de fármacos antiinflamatorios no esteroideos ampliamente utilizados. *Soy J. Med.* **1998**, *104*, 413–421. [Referencia cruzada]
9. Walker, C. ¿Son todos los inhibidores selectivos de la COX-2 orales iguales? Una consideración de celecoxib, etoricoxib y diclofenaco. *Int. J. Reumatol.* **2018**, *2018*, 1302835. [Referencia cruzada]
10. Machado, G.C.; Maher, C.G.; Ferreira, P.H.; Pinheiro, M.B.; Lin, C.W.C.; D'Á, R.O.; McLachlan, A.J.; Ferreira, M.L. Eficacia y seguridad del paracetamol para el dolor de columna y la osteoartritis: revisión sistemática y metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo. *BMJ* **2015**, *350*, h1225. [Referencia cruzada]
11. Drewes, A.M.; Jensen, R.D.; Nielsen, L.M.; Droney, J.; Christrup, L.L.; Arendt-Nielsen, L.; Riley, J.; Dahan, A. Diferencias entre opioides: perspectivas farmacológicas, experimentales, clínicas y económicas. *Hno. J. Clin. Farmacéutico* **2013**, *75*, 60–78. [Referencia cruzada]
12. SIGN Red Escocesa de Directrices Interlegales. Manejo del dolor crónico. Disponible en línea: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN136.pdf> (consultado el 17 de julio de 2022).
13. Tesfaye, S.; Sloan, G.; Petrie, J.; Blanco, D.; Bradburn, M.; Julious, S.; Rajbhandari, S.; Sharma, S.; Rayman, G.; Gouni, R.; et al. Comparación de amitriptilina suplementada con pregabalina, pregabalina suplementada con amitriptilina y duloxetina suplementada con pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético (OPTION-DM): estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado. *Lanceta* **2022**, *400*, 680–690. [Referencia cruzada] [PubMed]
14. Finnerup, N.B.; Attal, N.; Haroutounian, S.; McNicol, E.; Barón, R.; Dworkin, R.H.; Gilrón, I.; Haanpää, M.; Hansson, P.; Jensen, T.S.; et al. Farmacoterapia para el dolor neuropático en adultos: revisión sistemática, metanálisis y recomendaciones NeuPSig actualizadas. *Lanceta Neurol.* **2015**, *14*, 162–173. [Referencia cruzada] [PubMed]
15. Andrade, C. Aumento de venlafaxina con bupropión: riesgos asociados con un enfoque de inhibición triple de la recaptación de monoaminas para la depresión con respuesta parcial. *J. Clin. Psiquiatría* **2013**, *74*, 119–121. [Referencia cruzada]
16. Mathieson, S.; Lin, C.W.C.; Underwood, M.; Eldabe, S. Pregabalina y gabapentina para el dolor. *BMJ* **2020**, *369*, m1315. [Referencia cruzada] [PubMed]
17. Roy, P.J.; Weltman, M.; Dember, L.M.; Liebschutz, J.; Jhamb, M. Manejo del dolor en pacientes con enfermedad renal crónica y enfermedad renal terminal. *actual. Opinión. Nefrol. Hipertensos.* **2020**, *29*, 671–680. [Referencia cruzada]
18. Robertson, K.; Marshman, L.A.G.; Plummer, D.; Downs, E. Efecto de la gabapentina frente a la pregabalina sobre la intensidad del dolor en adultos con ciática crónica: un ensayo clínico aleatorizado. *JAMA Neurol.* **2019**, *76*, 28–34. [Referencia cruzada]

19. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto: gabapentina. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001771\\_038547\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001771_038547_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 24 de julio de 2022).
20. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto-Pregabalina. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003891\\_043719\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003891_043719_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 24 de julio de 2022).
21. Di Stefano, G.; La Cesa, S.; Truini, A.; Cruccu, G. Historia natural y resultado de 200 pacientes ambulatorios con neuralgia del trigémino clásica tratados con carbamazepina u oxcarbazepina en un centro terciario para el dolor neuropático. *J. Dolor de cabeza* **2014**, *15*, 34. [Referencia cruzada]
22. Schmitz, B.; Dimova, S.; Zhang, Y.; Chellún, D.; De Backer, M.; Gasalla, T. Tolerabilidad y eficacia de lacosamida y carbamazepina de liberación controlada en monoterapia en pacientes con epilepsia recién diagnosticada y afecciones psiquiátricas concomitantes: análisis post hoc de un ensayo prospectivo, aleatorizado y doble ciego. *Res. Epilepsia* **2020**, *159*, 106220. [Referencia cruzada]
23. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de las características del producto - Carbamazepina. Disponible en línea: [https://medicina.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001561\\_033878\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://medicina.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001561_033878_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 24 de julio de 2022).
24. Derry, S.; Asc, R.; Cole, P.; Tan, T.; Ra, M.; Derry, S.; Asc, R.; Cole, P.; Tan, T.; Ra, M. Capsaicina tópica (alta concentración) para el dolor neuropático crónico en adultos. *Sistema de base de datos Cochrane. Rdo* **2017**, *1*, CD007393. [Referencia cruzada]
25. Derry, S.; Wiffen, P.J.; Moore, R.A.; Quinlan, J. Lidocaína tópica para el dolor neuropático en adultos. *Sistema de base de datos Cochrane. Rdo* **2014**, *2014*, CD010958. [Referencia cruzada]
26. Gilron, I.; Chaparro, L.E.; uested, D.; Holden, R.R.; Milev, R.; Towheed, T.; Dumerton-Shore, D.; Walker, S. Combinación de pregabalina con duloxetina para la fibromialgia: un ensayo controlado aleatorio. *Dolor* **2016**, *157*, 1532-1540. [Referencia cruzada]
27. Hur, G.; Hwang, E.K.; Luna, J.; Sí, Y.; Calza, J.; Parque, H.; Kang, K. El relajante muscular oral puede inducir reacciones alérgicas inmediatas. *Yonsei Med* **2012**, *53*, 863-865. [Referencia cruzada]
28. Kaye, A.D.; Jones, M.R.; Viswanath, O.; Cándido, K.D.; Boswell, M.V.; Soin, A.; Sanapati, M.; Harned, M.E.; Simopoulos, T.T.; Sudhir Diwan, S.L.; et al. Directrices de la ASIPP para el estado de sedación y ayuno de pacientes sometidos a procedimientos intervencionistas de manejo del dolor. Disponible en línea: <https://www.painphysicianjournal.com/linkout?issn=&vol=22&page=201> (consultado el 10 de diciembre de 2022).
29. McDonagh, M.S.; Selph, S.S.; Buckley, D.I.; Holmes, R.S.; Mauer, K.; Ramírez, S.; Hsu, F.C.; Dana, T.; Pelo.; Chou, R. *Tratamientos farmacológicos no opioides para el dolor crónico*; Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención Médica: Rockville, MD, EE. UU., 2020.
30. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto-Lyrica. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003199\\_043740\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003199_043740_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 13 de agosto de 2022).
31. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto-Amitriptilina. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_007046\\_019906\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_007046_019906_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 25 de julio de 2022).
32. Dorian, P.; Vendedores, E.M.; Reed, K.L.; Warsh, J.J.; Hamilton, C.; Kaplan, H.L.; Fan, T. Amitriptilina y etanol: interacción farmacocinética y farmacodinámica. *Eur. J. Clín. Farmacéutico* **1983**, *25*, 325-331. [Referencia cruzada]
33. Kopera, H. Efectos anticolinérgicos y sobre la presión arterial de mianserina, amitriptilina y placebo. *Hno. J. Clin. Farmacéutico* **1978**, *5*, 295-345. [PubMed]
34. Kamińska, K.; Lenda, T.; Konieczny, J.; Wardas, J.; Lorenc-Koci, E. Interacciones del fármaco antidepresivo tricíclico amitriptilina con L-DOPA en el cuerpo estriado y la sustancia negra de ratas lesionadas unilateralmente por 6-OHDA. Relevancia para la disfunción motora en la enfermedad de Parkinson. *Neuroquímica. Int* **2018**, *121*, 125-139. [Referencia cruzada]
35. Richelson, E. Antidepresivos tricíclicos y receptores de histamina H1. *Clínica Mayo. Proc* **1979**, *54*, 669-674. [PubMed]
36. Farzam, K.; Tivakaran, V.S. Fármacos que prolongan el intervalo QT. Disponible en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534864/> (consultado el 14 de agosto de 2022).
37. Shah, A.; Yousuf, T.; Ziffra, J.; Zaidi, A.; Raghuvir, R. Difenhidramina y prolongación del intervalo QT: un efecto secundario cardíaco poco común de un fármaco utilizado en la práctica común. *J. Cardiol. Casos* **2015**, *12*, 126-129. [Referencia cruzada]
38. Francescangeli, J.; Karamchandani, K.; Powell, M.; Bonavia, A. El síndrome serotoninérgico: de los mecanismos moleculares a la práctica clínica. *Int. J. Mol. Esquiar* **2019**, *20*, 2288. [Referencia cruzada] [PubMed]
39. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Medrol-Resumen de Características del Producto. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000040\\_014159\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000040_014159_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 14 de agosto de 2022).
40. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Cymbalta-Resumen de Características del Producto. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001230\\_036683\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001230_036683_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 14 de agosto de 2022).
41. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto - Duloxetina. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000813\\_043843\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000813_043843_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 25 de julio de 2022).



42. Parque, K.; Kim, S.; Ko, YJ; Park, B.J. Duloxetina y eventos adversos cardiovasculares: una revisión sistemática y un metanálisis. *J. Psiquiatra. Res.* **2020**, *124*, 109–114. [Referencia cruzada]
43. Bixby, AL; VandenBerg, A.; Bostwick, J.R. Manejo clínico del riesgo de hemorragia con antidepresivos. *Ana. Farmacóter.* **2019**, *53*, 186–194. [Referencia cruzada]
44. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto - Baclofeno. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002322\\_037930\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002322_037930_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 14 de agosto de 2022).
45. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de Características del Producto-Flexiban. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000143\\_025327\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000143_025327_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 14 de agosto de 2022).
46. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de Características del Producto-Navizan. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000239\\_039422\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000239_039422_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1I3) (consultado el 14 de agosto de 2022).
47. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Exposición-Resumen de Características del Producto. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004375\\_028631\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3#:text=L'epison+ecloridratoYa,+del+dolor+asociado+con+él](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004375_028631_RCP.pdf&sys=m0b1I3#:text=L'epison+ecloridratoYa,+del+dolor+asociado+con+él) (consultado el 13 de agosto de 2022).
48. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. MuscoRil- Resumen de características del producto. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_008055\\_015896\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_015896_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 13 de agosto de 2022).
49. División de Compensación para Trabajadores de Colorado. *Pautas de tratamiento médico para el trastorno de dolor crónico*; División de Compensación para Trabajadores de Colorado: Denver, CO, EE. UU., 2017; páginas. 1–178.
50. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. Etiqueta de metaxalona. Disponible en línea: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b3a4f6bc-abd4-4b8e-970f-59b3aa6f17a0> (consultado el 14 de agosto de 2022).
51. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. Etiqueta de metocarbamol. Disponible en línea: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=42c0a177-7d62-4bcf-9fce-7dd484cda4d5> (consultado el 14 de agosto de 2022).
52. Samer, CF; Lorenzini, KI; Rollason, V.; Daali, Y.; Desmeules, JA Aplicaciones de las pruebas CYP450 en el entorno clínico. *Mol. Diagnóstico Térmico.* **2013**, *17*, 165–184. [Referencia cruzada] [PubMed]
53. Peters, MC; Sajuthi, S.; Deford, P.; Christenson, S.; Ríos, CL; Montgomery, MT; Woodruff, PG; Mager, DT; Erzurum, SC; Johansson, MW; et al. Genes relacionados con la COVID-19 en las células del esputo en el asma. Relación con las características demográficas y los corticosteroides. *Soy J. Respir. Crítico. Querido Med.* **2020**, *202*, 83–90. [Referencia cruzada] [PubMed]
54. Awá, K.; Satoh, H.; Hori, S.; Sawada, Y. Predicción de la interacción dependiente del tiempo de aspirina con ibuprofeno utilizando un modelo farmacocinético/farmacodinámico. *J. Clin. Farmacéutica. Ahí.* **2012**, *37*, 469–474. [Referencia cruzada]
55. Di Mizio, G.; marciano, GRAMO.; Pallería, C.; Muraca, L.; Rania, V.; Roberti, R.; Spaziano, G.; Piscopo, A.; Ciconte, V.; Di Nunno, N.; et al. Interacciones farmacológicas en enfermedades vestibulares, problemas clínicos e implicaciones médico-legales. *Int. J. Medio ambiente. Res. Salud Pública* **2021**, *18*, 12936. [Referencia cruzada]
56. Webster, J. Interacciones de los AINE con diuréticos y betabloqueantes: mecanismos e implicaciones clínicas. *Drogas* **1985**, *30*, 32–41. [Referencia cruzada] [PubMed]
57. Chiarella, G.; marciano, GRAMO.; Viola, P.; Pallería, C.; Pisani, D.; Rania, V.; Casarella, A.; Astorina, A.; Scarpa, A.; Espósito, M.; et al. Nutracéuticos para la Patología Vestibular Periférica: Propiedades, Utilidad, Perspectivas de Futuro y Aspectos Médico-Legales. *Nutrientes* **2021**, *13*, 3646. [Referencia cruzada]
58. Moore, N.; Abadejo, C.; Butkera, P. Reacciones adversas a medicamentos e interacciones entre medicamentos con AINE de venta libre. *Ther Clin Risk Manag.* **2015**, *11*, 1061–1075. [Referencia cruzada]
59. Kalhor, HR; Taghikhani, E. Investigación sobre el mecanismo molecular de la interacción del ibuprofeno con warfarina unida a la albúmina sérica humana en comparación con los ácidos ascórbico y salicílico: inhibición alostérica de la liberación de anticoagulantes. *J. química. Modelo inf.* **2021**, *61*, 4045–4057. [Referencia cruzada]
60. Brouwers, J. R. B. J.; de Smet, Interacciones farmacocinéticas-farmacodinámicas de PAGM con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. *Clínico. Farmacocineta.* **1994**, *27*, 462–485. [Referencia cruzada]
61. Hersh, EV; Pinto, A.; Moore, PA Interacciones adversas entre medicamentos que involucran agentes analgésicos comunes recetados y de venta libre. *Clínico. Ahí.* **2007**, *29*, 2477–2497. [Referencia cruzada]
62. Radwan, M. A. Interacciones farmacocinéticas de zidovudina, diclofenaco y ketoprofeno en ratas. *J. Farmacéutica. Farmacéutico.* **2010**, *52*, 665–669. [Referencia cruzada] [PubMed]
63. AIFA. *Resumen de las características del producto de la Agencia Italiana de Medicamentos: Tachipirina*; AIFA: Roma, Italia, 2022.
64. Dordoni, B.; Willson, RA; Thompson, RPH; Williams, R. Reducción de la absorción de paracetamol mediante carbón activado y colestiramina: una posible medida terapéutica. *Hno. Med.* **1973**, *3*, 86–87. [Referencia cruzada] [PubMed]
65. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Paracetamol y Codeína-Resumen de las características del producto. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002753\\_037351\\_RCP.pdf&sys=m0b1I3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002753_037351_RCP.pdf&sys=m0b1I3) (consultado el 16 de agosto de 2022).

66. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto-Metadona. Disponible en línea:[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000549\\_029610\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000549_029610_RCP.pdf&sys=m0b113)(consultado el 16 de agosto de 2022).
67. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de las características del producto: clorhidrato de morfina. Disponible en línea:[https://medicina.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000141\\_030677\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://medicina.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000141_030677_RCP.pdf&sys=m0b113) (consultado el 16 de agosto de 2022).
68. Inturrisi, CE; Jamison, RN Farmacología clínica de opioides para el dolor.*Clínico. J. Dolor***2002**, *18*, 3–13. [Referencia cruzada]
69. Overholser, BR; Foster, D. R. Interacciones farmacocinéticas entre medicamentos de opioides.*Soy. J. Manag. Estimado***2011**, *17*, 276–287.
70. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Buprenorfina-Resumen de las características del producto. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002322\\_039747\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002322_039747_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113) (consultado el 16 de agosto de 2022).
71. Cardia, L.; Calapai, G.; Quattrone, D.; Mondello, C.; Arcoraci, V.; Calapai, F.; Mannucci, C.; Mondello, E. Farmacología clínica y preclínica de la hidrocodona para el dolor crónico: una mini revisión.*Frente. Farmacéutico***2018**, *9*, 1122. [Referencia cruzada]
72. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de Características del Producto-Contramal. Disponible en línea:[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000045\\_028853\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000045_028853_RCP.pdf&sys=m0b113)(consultado el 16 de agosto de 2022).
73. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto: oxicodona. Disponible en línea:[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000549\\_043927\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000549_043927_RCP.pdf&sys=m0b113)(consultado el 16 de agosto de 2022).
74. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Fentanilo-Resumen de las características del producto. Disponible en línea:[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_002838\\_035693\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_002838_035693_RCP.pdf&sys=m0b113)(consultado el 14 de julio de 2022).
75. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto-Palexia. Disponible en línea:[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_003822\\_037148\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003822_037148_RCP.pdf&sys=m0b113)(consultado el 16 de agosto de 2022).
76. Baldo, BA Toxicidades de los analgésicos opioides: depresión respiratoria, liberación de histamina, cambios hemodinámicos, hipersensibilidad, toxicidad de la serotonina.*Arq. Toxicol.***2021**, *95*, 2627–2642. [Referencia cruzada]
77. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. Etiqueta de hidrocodona y acetaminofén. Disponible en línea:<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=4f505b2a-45a2-4d34-96f6-dedb574cb508>(consultado el 16 de agosto de 2022).
78. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. Etiqueta de buprenorfina. Disponible en línea:[https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=17ad1a5b-e89f-d5a3-d15b-2eb48bcded7d#Section\\_7](https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=17ad1a5b-e89f-d5a3-d15b-2eb48bcded7d#Section_7)(consultado el 16 de agosto de 2022).
79. Dickenson, AH; Kress, HG Tapentadol: Una nueva opción para el tratamiento del cáncer y los dolores no cancerosos.*J. Dolor Res.***2019**, *12*, 1509-1511. [Referencia cruzada]
80. Sabbe, JR; Sims, PJ; Sims, interacción MH Tramadol-warfarina.*Farmacoterapia***1998**, *18*, 871–873.
81. Stevens, AJ; Woodman, RJ; Owen, H. El efecto del ondansetrón sobre la eficacia del tramadol posoperatorio: una revisión sistemática y un metanálisis de una interacción farmacológica.*Anestesia***2015**, *70*, 209–218. [Referencia cruzada]
82. Grupo de Trabajo de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos sobre el Manejo del Dolor Crónico; Sociedad Estadounidense de Anestesia Regional y Medicina del Dolor: pautas prácticas para el manejo del dolor crónico.*Anestesiología***2010**, *112*, 810–833. [Referencia cruzada]
83. Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención.*Dolor neuropático en adultos: tratamiento farmacológico en entornos no especializados*; Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE): Londres, Reino Unido, 2013; páginas. 1–36.
84. Directriz de manejo del dolor de HCANJ. Disponible en línea:<https://www.hcanj.org/files/2013/09/Pain-Management-Guidelines-HCANJ-May-12-final.pdf>(consultado el 17 de julio de 2022).
85. Pullano, SA; marcianoo, GRAMO.; Blanco, MG; Oliva, G.; Rania, V.; Voca, C.; Cione, E.; De Sarro, G.; Gallelli, L.; Romeo, P.; et al. Análisis FT-IR de cambios estructurales en la sal de lisina de ketoprofeno y KiOil causados por un campo magnético pulsado.*Bioingeniería***2022**, *9*, 503. [Referencia cruzada]
86. Muraca, L.; Scuteri, A.; Burdino, E.; marcianoo, GRAMO.; Rania, V.; Catarisano, L.; Casarella, A.; Cione, E.; Pallería, C.; Colosimo, M.; et al. Efectividad y seguridad de una nueva combinación fija de nutrientes que contiene extracto de polen más teupoliósido en el tratamiento de los STUI en pacientes con hipertrofia prostática benigna: un estudio piloto.*Vida***2022**, *12*, 965. [Referencia cruzada] [PubMed]
87. Marcianoo, GRAMO.; Roberti, R.; Pallería, C.; Mirra, D.; Rania, V.; Casarella, A.; De Sarro, G.; Gallelli, L. Tratamiento del SARS-CoV-2: opciones terapéuticas actuales y búsqueda de una terapia personalizada.*Aplica. Esquiar***2021**, *11*, 7457. [Referencia cruzada]
88. Marcianoo, GRAMO.; Pallería, C.; Casarella, A.; Rania, V.; Basile, E.; Catarisano, L.; Voca, C.; Blanco, L.; Pelaia, C.; Cione, E.; et al. Efecto de las estatinas sobre las vías moleculares del cáncer de pulmón: una posible función terapéutica.*Productos farmacéuticos***2022**, *15*, 589. [Referencia cruzada] [PubMed]
89. Yang, J.; Bauer, BA; Wahner-Roedler, DL; Chon, TY; Xiao, L. La escalera analgésica modificada de la OMS: ¿es apropiada para el dolor crónico no relacionado con el cáncer? *J. Dolor Res.***2020**, *13*, 411–417. [Referencia cruzada] [PubMed]
90. Dowell, D.; Haegerich, TM; Chou, R. Directrices de los CDC para la prescripción de opioides para el dolor crónico: Estados Unidos, 2016.*Recomendación MMWR. Reps.***2016**, *65*, 1–49. [Referencia cruzada]
91. Sociedad Geriátrica Estadounidense. Manejo farmacológico del dolor persistente en personas mayores.*J. Am. Geriatr. Soc.***2009**, *57*, 1331-1346. [Referencia cruzada]

92. Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. *Informe del grupo de trabajo interinstitucional sobre mejores prácticas en el manejo del dolor: actualizaciones, lagunas, inconsistencias y recomendaciones*; Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.: Washington, DC, EE. UU., 2019; pag. 116.
93. Kucharz, EJ; TamañoaNuevo Testamento, S.; Ivanova Goycheva, M.; Petronijević, M.; Šimnovec, K.; Domžalski, M.; Gallelli, L.; Kamenov, Z.; Konstantynowicz, J.; Radunović, G.; et al. Respaldo por parte de expertos centroeuropeos del algoritmo ESCO revisado para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. *Reumatol. Int.* **2019**, *39*, 1117–1123. [Referencia cruzada]
94. Rosenquist, RW; Benzón, HT; Connis, RT; De León-Casasola, OA; Vidrio, DD; Korevaar, WC; Mekhail, NA; Merrill, DG; Nickinovich, DG; Rathmell, JP; et al. Grupo de trabajo de la Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos sobre el Manejo del Dolor Crónico y Directrices prácticas de la Sociedad Estadounidense de Anestesia Regional y Medicina del Dolor para el manejo del dolor crónico. *Anesthesiología* **2010**, *112*, 995–1004. [Referencia cruzada]
95. Chou, R.; Gordon, DB; De León-Casasola, OA; Rosenberg, JM; Bickler, S.; Brennan, T.; Carter, T.; Cassidy, CL; Chittenden, EH; Degenhardt, E.; et al. Manejo del dolor posoperatorio: una guía de práctica clínica de la sociedad estadounidense del dolor, la sociedad estadounidense de anestesia regional y medicina del dolor y el comité de anestesia regional de la sociedad estadounidense de anestesiólogos, comité ejecutivo. *J. Dolor* **2016**, *17*, 131–157. [Referencia cruzada]
96. Xia, WS; Peng, YN; Tang, LH; Jiang, LS; Yu, LN; Zhou, XL; Zhang, FJ; Yan, M. La señalización espinal de ephrinB/EphB contribuyó a la hiperalgesia inducida por remifentanilo a través del receptor NMDA. *Eur. J. Dolor* **2014**, *18*, 1231–1239. [Referencia cruzada]
97. Rosen, IM; Aurora, RN; Kirsch, DB; Carden, KA; Malhotra, RK; Ramar, K.; Abbasi-Feinberg, F.; Kristo, fiscal del distrito; Martín, JL; Olson, EJ; et al. La terapia crónica con opioides y el sueño: declaración de posición de la Academia Estadounidense de Medicina del Sueño. *J. Clin. Dormir Med.* **2019**, *15*, 1671–1673. [Referencia cruzada]
98. Palareti, G.; Legnani, C.; Cosmi, B.; Antonucci, E.; Erba, N.; Poli, D.; Testa, S.; Tosetto, A. Comparación entre diferentes valores de corte del dímero D para evaluar el riesgo individual de tromboembolismo venoso recurrente: Análisis de los resultados obtenidos en el estudio DULCIS. *Int. J. Laboratorio* **2016**, *38*, 42–49. [Referencia cruzada]
99. Axelrod, DJ; Reville, B. Uso de metadona para tratar la hiperalgesia y el dolor refractario inducidos por opioides. *J. Manejo de opioides* **2007**, *3*, 113–114. [Referencia cruzada] [PubMed]
100. Davison, SN Consideraciones de farmacología clínica en el manejo del dolor en pacientes con insuficiencia renal avanzada. *Clínico. J. Am. Soc.* **2019**, *14*, 917–931. [Referencia cruzada] [PubMed]
101. Dean, M. Opioides en pacientes con insuficiencia renal y diálisis. *J. Manejo de los síntomas del dolor* **2004**, *28*, 497–504. [Referencia cruzada] [PubMed]
102. Siegers, CP; Loeser, W.; Gieselmann, J.; Olmanns, D. Excreción biliar y renal de paracetamol en el hombre. *Farmacología* **1984**, *29*, 301–303. [Referencia cruzada]
103. Kacinko, S.L.; Jones, HE; Johnson, RE; Choo, RE; Concheiro-Guisan, M.; Huestis, MA Excreción urinaria de buprenorfina, norbuprenorfina, buprenorfina-glucurónido y norbuprenorfina-glucurónido en mujeres embarazadas que reciben tratamiento de mantenimiento con buprenorfina. *Clínico. Química* **2009**, *55*, 1177–1187. [Referencia cruzada] [PubMed]
104. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. Etiqueta de metadona. Disponible en línea: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=802ab399-479b-4271-a2a7-07aadde91cfff> (consultado el 17 de agosto de 2022).
105. Hoskin, PJ; Hanks, G. W. Morfina: farmacocinética y práctica clínica. *Hno. J. Cáncer* **1990**, *62*, 705–707. [Referencia cruzada]
106. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. Acetaminofén y Codeína. Disponible en línea: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=97b0ee29-d08e-4d9b-82ed-3ce287dbec28> (consultado el 17 de septiembre de 2022).
107. Abi-aad, KR; Derian, A. Hidromorfona. Disponible en línea: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470393/> (consultado el 17 de septiembre de 2022).
108. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de Características del Producto-Jurnista. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_001445\\_037396\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001445_037396_RCP.pdf&sys=m0b113) (consultado el 16 de agosto de 2022).
109. Dhesi, M.; Maldonado, KA; Maani, CV Tramadol. En *StatPearls [Internet]*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, EE. UU., 2023.
110. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. Duloxetina. Disponible en línea: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2dde979d-b6f8-41d1-96fb-325c75ea3a74#section-12.3> (consultado el 17 de septiembre de 2022).
111. Nagler, EV; Webster, AC; Vanholder, R.; Zoccali, C. Antidepresivos para la depresión en la enfermedad renal crónica en estadios 3 a 5: una revisión sistemática de la farmacocinética, la eficacia y la seguridad con las recomendaciones de las mejores prácticas renales europeas (ERBP)\*. *Nefrol. Marcar. Transpl.* **2012**, *27*, 3736–3745. [Referencia cruzada]
112. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto-Lidocaína. Disponible en línea: [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000045\\_040335\\_RCP.pdf&sys=m0b113#:~:text=La lidocaína contiene parches, por lo que reduce el dolor](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000045_040335_RCP.pdf&sys=m0b113#:~:text=La lidocaína contiene parches, por lo que reduce el dolor) (consultado el 17 de agosto de 2022).
113. Raouf, M.; Atkinson, TJ; Crumb, MW; Fudin, J. Dosificación racional de gabapentina y pregabalina en la enfermedad renal crónica. *J. Dolor Res.* **2017**, *10*, 275–278. [Referencia cruzada]
114. Dastis, SN; Rahier, J.; Lerut, J.; Geubel, AP Trasplante de hígado para insuficiencia hepática inducida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos: nimesulida como el primer compuesto implicado. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2007**, *19*, 919–922. [Referencia cruzada]
115. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos Aspirina. *Resumen de características del producto*; AIFA: Roma, Italia, 2021.
116. Björnsson, ES Hepatotoxicidad por fármacos: los agentes implicados más comunes. *Int. J. Mol. Esquiar.* **2016**, *17*, 224. [Referencia cruzada] [PubMed]
117. Huddart, R.; Clarke, M.; Altman, RB; Klein, resumen de TE PharmGKB: vía de oxicodona, farmacocinética. *Farmacéutica. Genoma.* **2018**, *28*, 230–237. [Referencia cruzada] [PubMed]
118. Ling, W. Buprenorfina para la dependencia de opioides. *Experto Rev. Neurother.* **2009**, *9*, 609–616. [Referencia cruzada] [PubMed]

119. EMA Agencia Europea de Medicamentos Efentora-Resumen de las características del producto. Disponible en línea:[https://www.ema.europa.eu/es/documentos/informacion-del-producto/effentora-epar-informacion-del-producto\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documentos/informacion-del-producto/effentora-epar-informacion-del-producto_es.pdf)(consultado el 16 de septiembre de 2022).
120. Fidman, B.; Nogid, A. Papel de la liberación inmediata de tapentadol (Nucynta) en el tratamiento del dolor de moderado a intenso.*Farmacéutica. Ahí***2010**, *35*, 330–334.
121. Faria, J.; Barbosa, J.; Moreira, R.; Queirontonces.; Carvalho, F.; Dinis-Oliveira, RJ Farmacología y toxicología comparadas de tramadol y tapentadol.*Eur. J. Dolor***2018**, *22*, 827–844. [Referencia cruzada]
122. Institutos Nacionales de Salud de los NIH. tizanidina. Disponible en línea:<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7f39499a-98cf-4d13-9b07-ccb5c22e43c8>(consultado el 17 de septiembre de 2022).
123. Ghanavati, S.; Derian, A. Baclofeno. Disponible en línea:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526037/>(consultado el 17 de septiembre de 2022).
124. Szeto, CC; Sugano, K.; Wang, JG; Fujimoto, K.; Whittle, S.; Modi, GK; Chen, CH; Park, JB; Tam, LS; Vareesangthip, K.; et al. Terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) en pacientes con hipertensión, comorbilidades cardiovasculares, renales o gastrointestinales: recomendaciones conjuntas APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA.*Intestino***2020**, *69*, 617–629. [Referencia cruzada]
125. Ping, F.; Wang, Y.; Wang, J.; Chen, J.; Zhang, W.; Zhi, H.; Liu, Y. Los opioides aumentan el riesgo de fractura de cadera: un metanálisis.*J. Minero de huesos. Metab***2017**, *35*, 289–297. [Referencia cruzada]
126. George, MD; Panadero, JF; Leonard, CE; Mehta, S.; Miano, TA; Hennessy, S. Riesgo de pseudoartrosis con AINE no selectivos, inhibidores de la COX-2 y opioides.*J. Hueso Jt. Cirugía—Am. vol***2020**, *102*, 1230–1238. [Referencia cruzada]
127. Emeny, RT; Chang, CH; Skinner, J.; O'Malley, AJ; Smith, J.; Chakraborti, G.; Rosen, CJ; Morden, NE Asociación de recepción simultánea de múltiples fármacos asociados a fracturas con riesgo de fractura de cadera.*Red JAMA. Abierto***2019**, *2*, e1915348. [Referencia cruzada]
128. Li, L.; Setoguchi, S.; Cabral, H.; Jick, S. Uso de opioides para el dolor no relacionado con el cáncer y el riesgo de infarto de miocardio en adultos.*J. Pasante. Medicina***2013**, *273*, 511–526. [Referencia cruzada]
129. Dam, V.C.J.; Schrier, VDR; Velzen, VM; Lemmen, VM; Simons, P.; Kuijpers, KWK; Jansen, S.; Kowal, MA; Olofsen, E.; Kramers, C.; et al. inhaladoΔ9-tetrahidrocannabinol no mejora la depresión respiratoria inducida por oxiconona: ensayo controlado aleatorio en voluntarios sanos.*Hno. J. Anaesth***2023**, *130*, 485–493. [Referencia cruzada] [PubMed]
130. Lakkad, M.; Martin, B.; Li, C.; Harrington, S.; Dayer, L.; Painter, JT El uso de gabapentinoides y opioides y el riesgo de desarrollar depresión respiratoria inducida por opioides entre sobrevivientes mayores de cáncer de mama con dolor neuropático.*J. Sobreviviente del cáncer***2023**. [Referencia cruzada] [PubMed]
131. Jungquist, CR; Flannery, M.; Perlis, ML; Grace, J.T. Artículo original Relación del dolor crónico y el uso de opioides con la alteración respiratoria durante el sueño.*Manejo del dolor Enfermeras***2012**, *13*, 70–79. [Referencia cruzada] [PubMed]
132. Wallace, JL COX-2: una enzima fundamental en la protección de la mucosa y la resolución de la inflamación.*Ciencia mundo J***2006**, *6*, 577–588. [Referencia cruzada]
133. Granjero, AD; Holt, CB; Downes, TJ; Ruggeri, E.; Del Vecchio, S.; De Giorgio, R. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del estreñimiento inducido por opioides.*Lanceta Gastroenterol. Hepatol***2018**, *3*, 203–212. [Referencia cruzada] [PubMed]
134. Negro, R.; Allen, B.; Hailu, K.; Noor, R.; Theiss, K. Impacto del naloxegol oral frente a la metilnaltrexona subcutánea en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en el ámbito hospitalario.*Soy J. Sistema de salud. Farmacéutica***2022**. [Referencia cruzada]
135. Takemura, M.; Niki, K.; Miyaguchi, S.; Ueda, M. Combinación de naldemedina y laxante: estudio retrospectivo de pacientes hospitalizados.*Soporte BMJ. Paliat. Estimado***2022**. [Referencia cruzada]
136. Staats, PS; Markowitz, J.; Schein, J. Incidencia de estreñimiento asociado con la terapia con opioides de acción prolongada: un estudio comparativo.*Sur. Med. J***2004**, *97*, 129–134. [Referencia cruzada]
137. Leppert, W.; Zajackowska, R.; Wordliczek, J. El papel de la oxiconona/naloxona en el tratamiento de pacientes con dolor y estreñimiento inducido por opioides.*Opinión de expertos. Farmacóter***2019**, *20*, 511–522. [Referencia cruzada] [PubMed]
138. McCabe, MP; Sharp, identificación; Atalla, E.; Balón, R.; Fisher, AD; Laumann, E.; Lee, SW; Lewis, R.; Segraves, RT Definiciones de disfunciones sexuales en mujeres y hombres: una declaración de consenso de la Cuarta Consulta Internacional sobre Medicina Sexual 2015.*J. Sexo. Medicina***2016**, *13*, 135–143. [Referencia cruzada] [PubMed]
139. Gungor, G.; Beneficio, H.; Soyupek, S.; Baykal, B.; Demir, M.; Sezer, MT Nebivolol protege las funciones eréctiles en comparación con el metoprolol en hombres hipertensos con disfunción eréctil aterogénica, venógena y psicógena.*Eur. J. Interno. Medicina***2022**, *103*, 69–75. [Referencia cruzada] [PubMed]
140. Trinchieri, A.; Perletti, G.; Magri, V.; Stamatiou, K.; Trinchieri, M.; Montanari, E. Ginecomastia inducida por fármacos: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos aleatorios.*Arq. Ital. Androl***2021**, *93*, 489–496. [Referencia cruzada] [PubMed]
141. Doherty, RJ; Wahood, W.; Yolcu, YU; Zreik, J.; Goyal, A.; Gazelka, HM; Habermann, EB; Sebastián, A.; Bydon, M. El uso crónico de opioides se asocia con una mayor retención urinaria posoperatoria, duración de la estancia hospitalaria y alta no rutinaria después de una cirugía de fusión lumbar.*Clínica. Neurol. Neurocirugía***2020**, *197*, 106161. [Referencia cruzada] [PubMed]
142. Kela, I.; Kakarala, CL; Hassan, M.; Belavadi, R.; Gudigopuram, SVR; Raguthu, CC; Gajjela, H.; Sange, I. Dolor crónico: una condición compleja con un enfoque multitangencial.*Cureus***2021**, *13*, e19850. [Referencia cruzada]
143. Wiffen, PJ; Derry, S.; Moore, RA; Aldington, D.; Cole, P.; Rice, ASC; Lunn, MPT; Hamunen, K.; Haanpaa, M.; Kalso, EA Fármacos antiepilépticos para el dolor neuropático y la fibromialgia: descripción general de las revisiones Cochrane.*Sistema de base de datos Cochrane. Rdo***2013**, *2013*, CD010567. [Referencia cruzada]
144. Salerno, SM; Browning, R.; Jackson, J.L. El efecto del tratamiento antidepressivo sobre el dolor de espalda crónico: un metanálisis.*Arco Interno. Medicina***2002**, *162*, 19–24. [Referencia cruzada] [PubMed]



145. Slepukhina, MA; Ivashchenko, DV; Sheina, MA; Muradián, AA; Blagovestnov, DA; Sychev, D. A. Farmacogenética del dolor. *Metab. de fármacos. Pers.***2020**,*35*, 20202939. [Referencia cruzada]
146. Hooten, WM; Hu, D.; Cunningham, JM Efectos del polimorfismo ABCB1 c.3435C>T (rs1045642) en la percepción del dolor por calor en adultos sin opioides con dolor crónico. *Anestesia. Cosa análoga.***2021**,*133*, 1028-1035. [Referencia cruzada]
147. Bhaskar, A.; Bonito.; Boivin, M.; Briques, W.; Marrón, M.; Clarke, H.; Cyr, C.; Eisenberg, E.; Ferreira, R.; Silva, DO; et al. Recomendaciones de consenso sobre dosificación y administración de cannabis medicinal para tratar el dolor crónico: resultados de un proceso Delphi modificado. *J. Cannabis Res.***2021**,*3*, 22. [Referencia cruzada] [PubMed]
148. Aviram, J.; Samuelli-Leichtag, G. Eficacia de los medicamentos a base de cannabis para el tratamiento del dolor: una revisión sistemática y un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Médico del dolor***2017**,*20*, E755-E796. [Referencia cruzada] [PubMed]
149. Freo, U.; Brugnattelli, V.; Turco, F.; Zanette, G. Efectos analgésicos y antidepresivos de los moduladores clínicos del glutamato acetil-L-carnitina y ketamina. *Frente. Neurociencias.***2021**,*15*, 584649. [Referencia cruzada] [PubMed]
150. Cuccurazzu, B.; Bortolotto, V.; Valente, MM; Ubezio, F.; Koverech, A.; Canon, PL; Grilli, M. La regulación positiva de los receptores mGlu2 mediante la acetilación de NF-κB p65 está implicada en los efectos proneurogénicos y antidepresivos de la acetil-L-carnitina. *Neuropsicofarmacología***2013**,*38*, 2220-2230. [Referencia cruzada]
151. Chiechio, S.; Copani, A.; Iv, RWG; Nicoletti, F. Acetil-L-carnitina en el dolor neuropático: datos experimentales. *Fármacos del SNC.***2007**,*21*, 31-38. [Referencia cruzada]
152. Parisi, S.; Lo mismo ocurre con MC; Borrelli, R.; Fusaro, E. Eficacia de una combinación fija de palmitoiletanolamida y acetil-L-carnitina (PEA+ALC FC) en el tratamiento de neuropatías secundarias a enfermedades reumáticas. *Minerva Med.***2021**,*112*, 492-499. [Referencia cruzada]
153. Rolim, LCSP; da Silva, EMK; Flumignan, RLG; Abreu, MM; Dib, SA Acetil-L-carnitina para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética. *Sistema de base de datos Cochrane. Rdo.***2019**,*2019*, CD011265. [Referencia cruzada]
154. AIFA Agencia Italiana de Medicamentos. Resumen de características del producto-Nicetyl. Disponible en línea:[https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004375\\_025369\\_RCP.pdf&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004375_025369_RCP.pdf&sys=m0b113)(consultado el 19 de agosto de 2022).
155. Knotkova, H.; Hamani, C.; Sivanesan, E.; Le Beuffe, MFE; Luna, JY; Cohen, SP; Huntoon, MA Neuromodulación para el dolor crónico. *Lanceta***2021**,*397*, 2111-2124. [Referencia cruzada]
156. Premios, E.; Benussi, A.; La Gatta, A.; Visconti, S.; Costa, A.; Gilberti, N.; Cantoni, V.; Padovani, A.; Borroni, B.; Magoni, M. Modulación de la plasticidad cortical similar a una potenciación a largo plazo en el cerebro sano con campos electromagnéticos pulsados de baja frecuencia. *BMC Neurociencias.***2018**,*19*, 34. [Referencia cruzada]
157. Wuschech, H.; von Hehn, U.; Mikus, E.; Funk, RH Efectos de PEMF en pacientes con osteoartritis: resultados de un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo. *Bioelectromagnética***2015**,*36*, 576-585. [Referencia cruzada]
158. Maestretú, DO.; Blanco, M.; Nevado, A.; Romero, J.; rodrelGuez-Rubio, P.; Galindo, J.; Lorite, JB; De Las Morenas, F.; Helechoandez-Argüelles, P. Reducción de los umbrales de dolor en la fibromialgia después de una estimulación magnética de muy baja intensidad: un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. *Res. Dolor.***2013**,*18*, 101-107. [Referencia cruzada] [PubMed]
159. Weintraub, Michigan; Cole, S.P. Terapia de campo magnético pulsado en el dolor neuropático refractario secundario a neuropatía periférica: parámetros de electrodiagnóstico: estudio piloto. *Neurorrehabilitación. Reparación neurona***2004**,*18*, 42-46. [Referencia cruzada] [PubMed]
160. Roberti, R.; marciano, GRAMO.; Casarella, A.; Rania, V.; Pallería, C.; Muraca, L.; Citraro, R.; De Sarro, G.; Serra, R.; Romeo, P.; et al. Campo electromagnético pulsado de alta intensidad y baja frecuencia como tratamiento extraño en un paciente con úlcera mixta del pie: reporte de un caso. *Informes***2022**,*5*, 3. [Referencia cruzada]
161. Roberti, R.; marciano, GRAMO.; Casarella, A.; Rania, V.; Pallería, C.; Voca, C.; Catarisano, L.; Muraca, L.; Citraro, R.; Romeo, P.; et al. Terapia diamagnética en un paciente con síndrome de dolor regional complejo tipo I e intolerancia a múltiples fármacos: reporte de un caso. *Informes***2022**,*5*, 18. [Referencia cruzada]
162. De Siré, A.; Agostini, F.; Lippi, L.; Mangone, M.; Marqués, S.; Cisari, C.; Bernetti, A.; Invernizzi, M. Oxígeno: ozonoterapia en el campo de la rehabilitación: estado del arte sobre mecanismos de acción, seguridad y eficacia en pacientes con trastornos musculoesqueléticos. *Biomoléculas***2021**,*11*, 356. [Referencia cruzada]
163. de C Williams, AC; Pescador, E.; Hearn, L.; Eccleston, C. Terapias psicológicas para el tratamiento del dolor crónico (excluido el dolor de cabeza) en adultos. *Sistema de base de datos Cochrane. Rdo.***2020**,*8*, CD007407. [Referencia cruzada]

**Descargo de responsabilidad/Nota del editor:** Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son únicamente de los autores y contribuyentes individuales y no de MDPI ni de los editores. MDPI y/o los editores renuncian a toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.