

### El dolor en el paciente reumático

#### *Pain in the rheumatic patient*

Armando Calvo Quiroz<sup>1</sup>.

#### RESUMEN

Se revisa el concepto de dolor en el paciente reumático, el cual ha sido tradicionalmente reconocido como nociceptivo. Se describe la importancia del dolor crónico de estos pacientes, más adelante se desarrolla las diversas terapias, así: entre las no farmacológicas se discute el rol de la educación del paciente, la familia, etc y de las diversas terapias farmacológicas: acetaminofen, aines, opioides; luego se definen algunos principios generales. Finalmente se analiza con profundidad los factores de riesgo para el desarrollo de la gastropatía por AINE y el desarrollo de enfermedad coronaria por inhibidores de COX-2.

#### ABSTRACT

The concept of pain in the rheumatic patient is reviewed; this pain has been traditionally considered nociceptive, that is, caused by tissue damage. The importance of chronic pain in these patients is described, and different therapies are discussed; among the non-pharmacological therapies the roles of education, family, and other factors are presented; several pharmacological therapies are discussed, such as acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), opioids; a few general principles are defined. An in depth analysis of risk factors to develop gastric complications using NSAIDs and coronary disease with COX-2 inhibitors is provided.

#### INTRODUCCIÓN

Tras conseguir la disminución de la morbilidad y mortalidad materno-infantil, y la prevención o el control de las infecciones; los problemas cardiovasculares, el cáncer y las condiciones músculo esqueléticas o reumatismos se han constituido en las causas más frecuentes de enfermar. Por esta razón la WHO ha considerado el periodo 2000-2010 como la Década del Hueso y la Articulación, con la finalidad de promover la investigación y la atención del paciente reumático<sup>1</sup>.

Las artropatías como la osteoartritis y la artritis reumatoide, la osteoporosis y los reumatismos de tejidos blandos son las enfermedades reumáticas más frecuentes; en todas ellas son dos los síntomas que usualmente motivan que el paciente realice una consulta con un facultativo: el dolor y la impotencia funcional, por ello la relevancia de estar preparado para manejar estas quejas.

El dolor en el paciente reumático ha sido tradicionalmente reconocido como nociceptivo, así los reumatismos extraarticulares y las artropatías (como las enfermedades difusas del tejido conectivo, las espondiloartropatías seronegativas, la osteoartritis y las producidas por cristales) tienen dolor nociceptivo, pero en algunas entidades puede ser de tipo neuropático, tal es el caso de las neuropatías por atrapamiento.

Sin embargo, hoy se considera que la habitual cronicidad del dolor reumático le proporciona características propias naciendo el concepto de dolor inflamatorio o neuropático,

el cual aparece por la liberación constante de mediadores por el tejido dañado, con incremento de la excitabilidad de la vía nociceptiva que ocasiona la extensión del dolor a tejidos no enfermos y provoca que las actividades de la vida cotidiana como el estar de pie o caminar se tornen dolorosas<sup>2</sup>.

Considerando que el dolor es una vivencia, es claro que además de las variables biológicas se deben incluir aspectos psicológicos y sociales, que modulan la sensación del dolor, siendo predictores importantes de la presencia y severidad del dolor<sup>2</sup>.

Lo anterior debe tenerse en mente cuando se trata de aliviar el dolor reumático, la estrategia a desarrollar debe utilizar múltiples recursos, para actuar en múltiples niveles; por ello en su terapia debemos considerar siempre la utilización de medidas no farmacológicas y farmacológicas.

#### Terapia no farmacológica del dolor reumático

En la terapia del paciente reumático, la educación constituye el punto de partida de toda intervención, es la piedra angular, la base. Sólo un paciente con conocimientos adecuados sobre su enfermedad, participará activa y positivamente en el proceso diagnóstico y terapéutico a lo largo del tiempo necesario<sup>3</sup>.

Esta educación se debe extender al entorno, especialmente a la familia, pues ellos pueden y deben contribuir al bienestar del paciente.

Debemos favorecer que el paciente conozca y realice actividades para recuperar la salud y mantenerla, a esto se ha denominado la promoción del autocuidado; la meta es

1. Jefe de Servicio de Inmunoreumatología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

que el paciente adopte conductas positivas y acciones que permitan manejar su enfermedad o mantener la salud<sup>4</sup>.

Siempre debe existir un cuidadoso equilibrio entre reposo y ejercicio, en términos generales cuando el dolor sea agudo el reposo es prudente y tan pronto ceda el dolor debe reiniciarse la actividad con ejercicios que acondicionen al paciente para su actividad física normal, los beneficios que brindan los programas de ejercicios perduran con el tiempo<sup>5</sup>.

El calor y el frío siempre han sido agentes terapéuticos útiles para el manejo del dolor, se pueden aplicar por métodos sencillos como compresas o almohadillas rellenas de diversos materiales; o en los gabinetes de medicina física a cargo de los Médicos Fisiatras utilizando recursos más complejos como el ultrasonido o las microondas, hecho que nos recuerda que en el manejo del dolor la interdisciplinariedad es muy oportuna; siempre que atendamos un paciente con dolor consideremos la pertinencia de una evaluación por el Médico Fisiatra.

Otro profesional muy importante en el manejo del dolor reumático es el Traumatólogo Ortopedista, no son infrecuentes las veces en que los reumatólogos nos esforzamos en controlar farmacológicamente un dolor que tiene solución quirúrgica. Frente a un reumatismo siempre debemos de preguntarnos si existe la posibilidad de corrección quirúrgica<sup>6,7</sup>.

### **Terapia farmacológica**

Es importante recordar algunos principios generales de la terapia farmacológica del dolor:

1. Debemos aliviar el dolor una vez que tengamos clara su causa u origen; así en la artritis séptica es peligrosísimo emplear analgésicos *anti inflamatorios* o antipiréticos, sin haber antes sospechado su presencia y haber realizado los procedimientos necesarios; sólo lograríamos una demora diagnóstica que conllevaría mayor morbilidad y la posibilidad de mortalidad. Pero una vez que entendemos su origen, la presencia del dolor es innecesaria, debemos aliviarlo.
2. La terapia del dolor varía si se trata de un dolor nociceptivo, neuropático o neuroplástico.
3. En caso del dolor reumático, prescribir el fármaco apropiado de acuerdo a la intensidad del dolor.
4. Una vez elegido el fármaco prescribirlo a la dosis adecuada, por el tiempo adecuado.

Dejar la medicación a horario, sólo para su retiro es útil dosificar a demanda (PRN).

### **Fármacos analgésicos más utilizados**

#### *Acetaminofén o paracetamol*

Fármaco analgésico y antipirético utilizado para el manejo del dolor leve, o para dolores más intensos en combinación con otros analgésicos, buscando disminuir las dosis empleadas para evitar la aparición de eventos adversos.

El acetaminofén actúa por la inhibición de la ciclooxigenasa, sin embargo no produce inhibición del tiempo de sangría, no posee acción antiinflamatoria, no desencadena broncoespasmo, a dosis terapéuticas no produce gastropatía por AINE; todo esto por la inhibición indirecta de la ciclooxigenasa, que además es inefectiva en presencia de peróxidos, por ello actúa en el sistema nervioso central y en la célula endotelial. También se ha postulado que el acetaminofén bloquee selectivamente una isoenzima de la ciclooxigenasa expresada sólo en el cerebro y la médula espinal, la cual sería la COX-3, una variante de COX-1.

El preferir acetaminofén como el primer fármaco a utilizar para el control de un dolor leve nace de su excelente equilibrio entre eficacia y seguridad; sin embargo muchas veces no se logran los beneficios esperados por falta de eficacia o por una mala adherencia pues su administración debe ser frecuente, cada seis horas. La dosificación máxima no debe exceder los 4 000 mg en 24 horas.

#### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Son fármacos con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la ciclooxigenasa. De acuerdo a su actividad sobre la ciclooxigenasa los AINE pueden clasificarse en dos grandes grupos, los de primera generación y los de segunda generación o coxibs que inhiben selectivamente la ciclooxigenasa 2. A diferencia de todos los AINE que producen una inhibición reversible de la ciclooxigenasa, el ácido salicílico es el único que produce una inhibición irreversible de la Cox-1.

Si bien inicialmente hubo un gran entusiasmo por la aparición de los coxibs, pues se consideraba que se lograrían evitar las reacciones adversas indeseables de los AINE tradicionales, especialmente de gastropatía por AINE; hoy este entusiasmo ha disminuido, por evidenciarse la asociación de los coxibs y posteriormente de todos los AINE salvo naproxeno, con reacciones adversas cardiovasculares; de tal forma que ahora se reconoce que todos los AINE en mayor o menor grado incrementan la posibilidad de tener eventos serios gastrointestinales, cardiovasculares, renales y otros, motivo por el que se recomienda su uso a las dosis efectivas más bajas posibles, por el menor tiempo posible; considerando cuidadosamente los factores de riesgo que pudiese tener el paciente y que lo hicieran susceptible a la aparición de determinado evento.

Por ende antes de iniciar un AINE debemos conocer a profundidad su perfil de seguridad y las susceptibilidades del paciente, de modo que es preciso investigar los factores de riesgo que pudiese tener este. Detallamos los factores de riesgo para gastropatía y evento trombótico cardiovascular.

#### **Factores de riesgo para el desarrollo de gastropatía por AINE<sup>14,\*</sup>.**

1. Edad mayor de 65 años
2. Antecedente de úlcera gastroduodenal, sangrado gastrointestinal o perforación gastroduodenal.

3. Uso concomitante de corticoides
  4. Requerimiento de uso prolongado de AINE a dosis altas.
  5. Uso concomitante de anticoagulantes
  6. Enfermedades sistémicas serias (enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal o hepática, diabetes, hipertensión).
  7. Posibles factores de riesgo: infección por *helicobacter pylori*<sup>15</sup>, consumo de alcohol<sup>16</sup> y cigarrillos<sup>17</sup>.
- \* Modificado por el autor: se añadió el 7.

#### Factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria (eventos trombóticos)

Son los que motivarían la prescripción de ácido acetil salicílico (ASA) profiláctico, es decir la enfermedad cardiovascular establecida y en pacientes sin historia cardiovascular, los factores de riesgo que originarían la decisión de prevención primaria con ASA, en esta segunda situación generalmente se mide la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular durante los próximos 10 años utilizando las llamadas tablas de riesgo cardiovascular<sup>18</sup>, siendo la más empleada la de Framingham<sup>19</sup>. Enumeraremos los factores de riesgo más reconocidos<sup>20</sup>.

1. Edad y género (hombre e<sup>2</sup>45 años, mujer e<sup>2</sup>55 años).
2. Diabetes
3. Hipertensión arterial (e<sup>2</sup>140/90 mmHg) o uso de antihipertensivos.
4. Elevación de marcadores bioquímicos: colesterol total, LDL colesterol, fibrinógeno, homocisteína, PCR, triglicéridos.

5. Disminución de HDL-colesterol (<40 mg/dL)
6. Hipertrofia ventricular izquierda
7. Tabaquismo
8. Historia familiar de enfermedad coronaria precoz (familiar de primer grado varón <55 años y mujer <65años)

En presencia de incremento aislado del riesgo gastrointestinal, se podría preferenciar la prescripción de coxibs o AINE tradicionales asociados a un inhibidor de bomba de protones; en presencia de riesgo cardiovascular el paciente debe iniciar aspirina profiláctica y el médico hacer su mejor esfuerzo para evitar el uso de AINE.

#### Fármacos opioides.

Son fármacos analgésicos que tienen una acción similar a la morfina para lo cual se unen a los receptores opioides en la médula espinal y cerebro. Los receptores de los opioides son siete, tres muy bien caracterizados:  $\mu$  (mu),  $\kappa$  (kappa),  $\delta$  (delta), y cuatro propuestos  $\epsilon$  (ypsilón),  $\iota$  (iota),  $\lambda$  (lambda) y  $\zeta$  (zeta)<sup>21</sup>. Los opioides se pueden clasificar en cuatro grandes grupos<sup>22</sup>: los péptidos opioides endógenos, los alcaloides naturales del opio (morfina, codeína), los opioides *semi-sintéticos* (heroína, oxiconona) y los opioides sintéticos (petidina, metadona, tramadol).

La tendencia médica ha sido que los opioides se utilicen en dolores mayores, "intratables", no susceptibles de ser controlados con los analgésicos no narcóticos, generalmente en el dolor oncológico; sin embargo hoy la tendencia es al incremento de su uso en indicaciones no oncológicas,

**Tabla 1. Antiinflamatorios no esteroideos tradicionales**

Clase Nombre Genérico	Dosis VO (mg.)	Dosificación	Dosis máxima (mg.)
<b>SALICILATOS</b>			
Aspirina	325-1 000	4-6	4 000
<b>DERIVADOS ÁCIDO ACÉTICO</b>			
Indometacina	25-50	6-8	200
Diclofenaco	25-75	8-12	150
<b>DERIVADOS ÁCIDO PIRROLACÉTICO</b>			
Ketorolaco	15-30	4-6	120 EV
	EV(10)		40 VO
	VO(10)		
<b>DERIVADOS ÁCIDO PROPIÓNICO</b>			
Ibuprofeno	200-800	8-12	3 200
Naproxeno	250-500	12	1 500
Ketoprofeno	50-100	6-8	300
<b>DERIVADOS OXICAM</b>			
Piroxicam	10-20	12-24	20
Meloxicam	7,5-15	24	15

**Tabla 2. Antiinflamatorios no esteroideos COX2 selectivos o Coxibs**

Nombre Genérico	Dosis dolor agudo (mg.)	Dosis dolor crónico (mg.)	
		Osteoartritis	Artritis reumatoide
Celecoxib	600 400*	100 -200	200 - 400
Parecoxib	40 - 80**	No	No
Etoricoxib	120	30 - 60	90
Lumiracoxib	400	100	200

\* Celecoxib en dolor agudo, 600 mg el primer día y luego 400 mg diarios.

\*\* Parecoxib, hasta 80 mg el primer día, uso parenteral EV o IM

especialmente por la actual valoración de la seguridad de los AINE.

En pacientes con dolor reumático los opioides se prescriben generalmente cuando el dolor no se ha controlado con medidas no farmacológicas y acetaminofén o AINE. Sin embargo en pacientes en riesgo de reacciones adversas por los fármacos mencionados, se pueden administrar de primera intención, así pacientes adultos mayores con alto riesgo de enfermedad cardiovascular y gastrointestinal pueden beneficiarse del uso cuidadoso de opioides<sup>23</sup>. Una circunstancia en la cual su prescripción nos ha sido útil es cuando enfrentamos el dolor y no podemos descartar que se trate de un cuadro infeccioso, en este escenario su administración nos permite monitorizar la curva febril y no alterar el proceso inflamatorio local, evitando así el encubrimiento de un posible diagnóstico infeccioso.

Recordemos que la presencia de fiebre es siempre una señal de alerta para cualquier dolor en el aparato locomotor<sup>24</sup>.

Por su cada vez más frecuente prescripción, merecen mención especial el tramadol y la combinación de tramadol con acetaminofén, un reciente meta-análisis menciona que proporcionan un beneficio pequeño en el alivio del dolor y la función del paciente con osteoartritis y pueden presentarse eventos adversos, la mayoría leves, que ocasionan la interrupción de la terapia en uno de cada ocho pacientes<sup>25</sup>.

Debemos enfatizar que aunque el uso de opioides es cada vez más frecuente en las enfermedades crónicas no oncológicas, el médico debe permanecer alerta para descubrir casos de adicción<sup>26</sup>.

**Terapia adyuvante o co-analgésica**

Son fármacos cuya indicación primaria no es el control del dolor, pero que tienen propiedades analgésicas en algunas condiciones<sup>27</sup> o cuya adición al tratamiento analgésico ayuda a un mayor control del dolor. Pertenecen a este grupo y se utilizan en reumatología, los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina<sup>28,29</sup>, los relajantes musculares sistémicos como la ciclobenzaprina<sup>30</sup> o tópicos como la idrocilamida<sup>31</sup>, los anticonvulsivantes como la pregabalina (primer fármaco aprobado por la FDA para

uso en fibromialgia)<sup>32</sup> y los analgésicos locales como la capsaicina<sup>33</sup>.

Terminamos la presente revisión invocando que no subvaloremos el dolor<sup>34</sup> y procuremos siempre brindar alivio al dolor de nuestros pacientes, recordando que no pocas veces este será el principal de nuestros objetivos terapéuticos.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bulletin of the World Health Organization 2003; 81:646-656.
2. Kidd B, Langford R, Wodehouse T: Current approaches in the treatment of arthritic pain. Arthritis Research & Therapy 2007, 9:214
3. Daltroy L, Liang M. Advances in patient education in rheumatic disease. Ann Rheum Dis. 1991 June; 50(Suppl 3): 415-417.
4. Yip YB, Sit JW, Fung KK, Wong DY, Chong SY, Chung LH, Ng TP. Impact of an Arthritis Self-Management Programme with an added exercise component for osteoarthritic knee sufferers on improving pain, functional outcomes, and use of health care services: An experimental study. Patient Educ Couns. 2007 Jan;65(1):113-21.
5. Häkkinen A, Sokka T, Hannonen P. A home-based two-year strength training period in early rheumatoid arthritis led to good long-term compliance: a five-year followup. Arthritis Rheum. 2004 Feb 15;51(1):56-62.
6. Burnett RS, Della Rocca GJ, Prather H, Curry M, Maloney WJ, Clohisy JC. Clinical presentation of patients with tears of the acetabular labrum. J Bone Joint Surg Am. 2006 Jul;88(7):1448-57.
7. Lyons RP, Green A. Subscapularis tendon tears. J Am Acad Orthop Surg. 2005 Sep;13(5):353-63.
8. Libert F, Bonnefont J, Bourinet E, Doucet E, Alloui A, Hamon M, Nargeot J, Eschalier A: Acetaminophen: a central analgesic drug that involves a spinaltropisetron-sensitive, non-5-HT3 receptor-mediated effect. Mol Pharmacol 2004, 66:728-734.
9. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC: Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. Arch Intern Med 2007, 167:394-399.

10. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, Rimm EB, Willett WC, Fuchs CS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006 Mar 28;113(12):1578-87.
11. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, Harris SC. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 Jul 5;296(1):87-93
12. Kasman, N.; Badley, E. Arthritis-related prescription medications. En: Health Canada. Arthritis in Canada. An ongoing challenge. Ottawa, Ont: Health Canada; 2003 [cited 2006 July 24]. En [http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ac/ac\\_9e.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ac/ac_9e.html).
13. European Medicines Agency. Opinion of the committee for medicinal products for human use pursuant to article 5(3) of regulation (EC) No 726/2004, for nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs NSAIDS). En <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinionngen/nsaids.pdf>
14. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclooxygenase (COX) II selective inhibitors celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. National Institute for Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance No. 27. En <http://www.nice.org.uk/pdf/coxii-fullguidance.pdf>
15. Davidovic M, Svorcan P, Milanovic P, Antovic A. Gastropathy of old age: Helicobacter pylori infection or NSAID use. *MedGenMed*. 2004 Mar 30;6(1):32.
16. Bush TM, Shlotzhauer TL, Imai K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proposed guidelines for monitoring toxicity. *West J Med*. 1991 Jul;155(1):39-42
17. Zeidler H. Epidemiology and economics of NSAID-induced gastropathy. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1992;92:3-8.
18. Velez S. Evaluation of global cardiovascular risk: a necessity. *Rev. Col. Cardiol*. nov./dec. 2006, vol.13, no.3, p.139-140. En [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-5633200600060001&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-5633200600060001&lng=pt&nrm=iso).
19. Chung CP, Oeser A, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, Raggi P, Sokka T, Pincus T, Stein CM. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(6): R186.
20. National Cholesterol Education Program. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). En <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3xsum.pdf>.
21. Corbett AD, Henderson G, McKnight AT, Paterson SJ (2006). 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Brit. J. Pharmacol*. 147, S153S162.
22. Bailey PL, Egan TD, Stanley TH: Intravenous opioid anesthetics. In Miller RD (ed): Anesthesia, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, p 276.
23. McCarberg BH. Rheumatic diseases in the elderly: dealing with rheumatic pain in extended care facilities. - *Rheum Dis Clin North Am* - 01-FEB-2007; 33(1): 87-108
24. Junnila JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part I. Initial evaluation. *Am Fam Physician*. 2006 Jul 1;74(1):115-22.
25. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*. 2007 Mar;34(3):543-55.
26. Brown CM, Anderson G. Just one opioid prescription? *Aust Fam Physician*. 2007 Jul;36(7):559-60.
27. National Pharmaceutical Council (NPC). Pain: Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments. En [http://www.reliefinsite.com/downloads/Pain\\_Current\\_Understanding\\_of\\_Assessment\\_Management\\_and\\_Treatment\\_JCAHO.pdf](http://www.reliefinsite.com/downloads/Pain_Current_Understanding_of_Assessment_Management_and_Treatment_JCAHO.pdf)
28. Frank RG, Kashani JH, Parker JC, Beck NC, Brownlee-Duffeck M, Elliott TR, Haut AE, Atwood C, Smith E, Kay DR. Antidepressant analgesia in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1988 Nov;15(11):1632-8.
29. Koh WH, Pande I, Samuels A, Jones SD, Calin A. Low dose amitriptyline in ankylosing spondylitis: a short term, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 1997 Nov;24(11):2158-61.
30. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15;51(1):9-13.
31. Stehman M, Leher P. Tissue and systemic diffusion of idrocilamide after cutaneous administration. *Acta Belg Med Phys*. 1990 Jan-Mar;13(1):29-32.
32. Crofford L, Rowbotham M, Mease P, Russell I J, Dworkin R, Corbin A, Young J, LaMoreaux L, Martin S, Sharma U. and the Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia Syndrome. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arth. Rheum*. 2005 52(4): 126473
33. McClean G. The analgesic efficacy of topical capsaicin is enhanced by glyceryl trinitrate in painful osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain*. 2000;4(4):355-60.
34. Marquie L, et al: Pain rating by patients and physicians: Evidence of systemic miscalibration. *Pain* 2003; 102:289.

**CORRESPONDENCIA**

**Armando Calvo**  
**acqmedic@yahoo.es**