

Cátedra
Extraordinaria del Dolor
"FUNDACIÓN GRÜNENTHAL"
de la Universidad de Salamanca

"DOLOR CRÓNICO
ENFERMEDAD EN
SI MISMA"
XIII REUNIÓN DE
EXPERTOS

"DOLOR CRÓNICO ENFERMEDAD EN SI MISMA" XIII REUNIÓN DE EXPERTOS

FM2-14

**“DOLOR CRÓNICO
ENFERMEDAD EN SÍ MISMA”**
XIII REUNIÓN DE EXPERTOS

Salamanca, 23 y 24 de Septiembre de 2013

**Cátedra Extraordinaria del Dolor
FUNDACIÓN GRÜNENTHAL
UNIVERSIDAD SALAMANCA**

Copyright: FUNDACIÓN GRÜNENTHAL

Depósito Legal: M-19933-2014

Reservados todos los derechos.

**“DOLOR CRÓNICO
ENFERMEDAD EN SÍ MISMA”**
XIII REUNIÓN DE EXPERTOS

**Cátedra Extraordinaria del Dolor
FUNDACIÓN GRÜNENTHAL
Universidad de Salamanca**

DIRECTOR Y COORDINADOR DEL CURSO

Prof. Clemente Muriel Villoria

Catedrático de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca.

Director Cátedra Extraordinaria del Dolor

FUNDACIÓN GRÜNENTHAL

Universidad de Salamanca

PARTICIPANTES

Prof. Clemente Muriel Villoria

Catedrático de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital Clínico Universitario. Universidad de Salamanca.
Director Cátedra Extraordinaria del Dolor
FUNDACIÓN GRÜNENTHAL
Universidad de Salamanca

Dra. Isabel Sánchez Magro

Directora Médico.
Grünenthal Pharma, S.A.
Directora Fundación Grünenthal

Dr. Jordi Casanova Molla

Neurólogo.
Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

Dr. Antonio Carrascosa Fernández

Unidad del Dolor
Hospital 12 de Octubre. Madrid

Dr. Fernando García Urrea

Oncología Radioterápica.
Hospital Infanta Cristina. Badajoz

Dr. Juan Antonio García García

Unidad del Dolor
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid

Dr. Antonio Montes Pérez

Unidad del Dolor
Hospital del Mar. Barcelona

Dr. Arturo Perera de Gregorio

Traumatología
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Dr. José Herrero Roa

Médico de Familia.
C.S. Los Comuneros. Burgos.

Dra. María Reyes Díaz Osto

Médico de Familia. Grupo Dolor SEMERGEN.
C.S. El Porvenir. Sevilla.

Dr. José Antonio López-Trigo

Presidente Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG)

Dr. José Manuel Cervera Grau

Oncología
Instituto para el Tratamiento Integral del Cáncer. Valencia

Dr. Álvaro Gándara del Castillo

Cuidados Paliativos
Fundación Jiménez Díaz. Presidente de SECPAL. Madrid

Dr. Alejandro Tejedor Varillas

Coordinador del Grupo de Trabajo de
Reumatología-Dolor de la Semfyc
CS Las Ciudades. Getafe. Madrid

Prof. Álvaro Hidalgo Vega

Instituto Max Weber
Universidad de Castilla La Mancha

Dra. Pilar Román Sánchez

Coordinadora de la Estrategia de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud

SUMARIO

PRÓLOGO	11
I. Fisiopatología del dolor crónico.	13
II. Sensibilización de nociceptores periféricos. Cambios en la neuromodulación a nivel de la médula espinal. Cambios corticales con el dolor crónico.	29
III. Tratamiento del dolor crónico refractario	71
IV. Impacto de la cronificación del dolor en el paciente post-quirúrgico	83
V. Tratamiento del dolor agudo como prevención de la cronificación	91
VI. Impacto de la cronificación del dolor en la enfermedad osteomuscular degenerativa	103
VII. Impacto de la cronificación del dolor en el paciente en atención primaria	107
VIII El reto del dolor crónico en atención primaria	143
IX. Impacto de la cronificación en el paciente oncológico	157
X. Tratamiento del dolor crónico en el paciente al final de la vida.	161
XI. Situación actual de las guías farmacológicas de tratamiento del dolor crónico	165
XII. Impacto socio-económico del dolor crónico	181
XIII. Políticas sanitarias en torno a la cronicidad del dolor	191

PRÓLOGO

El tratamiento del dolor es tan antiguo como la enfermedad, etimológicamente el origen de la palabra “paciente” deriva del latín *pator*: “el que soporta sufrimiento o dolor”, y la palabra inglesa “pain” de “poena”, que en latín significa castigo.

En 1942, el cirujano René Leriche decía que “sin duda, es el dolor el signo de enfermedad que más angustia y sufrimiento produce en el hombre y, por tanto, el combatirlo es la misión más perentoria que el médico debe cumplir”.

A mediados del siglo XX la visión e importancia dada al dolor hizo que se estableciera un cambio de mentalidad, pasándose de considerar el dolor como síntoma, a considerarlo como una enfermedad por derecho propio. El dolor dejó de ser interpretado como un impulso nervioso, para convertirse en una experiencia cambiante que dependía de la cultura, de la historia y de la conciencia individual. Hoy en día el dolor se ha convertido en un trastorno universal, afectando a un 25% de la población adulta en Europa.

Se trata de un desafío para el personal sanitario que debe dar apoyo al individuo que sufre las consecuencias físicas (problemas hormonales, trastornos del sistema inmunológico, etc...) y emocionales (ansiedad, alteraciones del sueño, etc...) del dolor; que conllevan una disminución de la calidad de vida de las personas que lo padecen.

El dolor es el primer motivo de consulta médica en nuestro medio, un tema de salud serio y costoso, con un gasto estimado en el 2,5% del producto interior bruto. Es bastante lógico asumir el hecho de que si tratamos la enfermedad que fue el origen de las molestias, el dolor desaparecerá. Normalmente la cirugía suele reparar las lesiones y como consecuencia, el dolor; pero ¿qué pasa si no lo hace? ¿Y qué pasa con los casos en los que nada puede hacerse para solucionar el problema que causó el dolor; o donde no puede encontrarse ningún problema o enfermedad como origen del dolor? En esta situación tan frecuente, tratar y eliminar el dolor son los objetivos principales pero, si no es posible solucionar estos aspectos, siempre quedan alternativas para mejorar la calidad de vida de la persona que sufre dolor.

Todo lo expuesto justifica que desde la Cátedra Extraordinaria del Dolor “Fundación Grunenthal “ se haya abordado la situación actual de la cronificación del dolor y su impacto socioeconómico; el dolor agudo puede ser considerado como un síntoma de una enfermedad cuyas características vienen determinadas por el curso impredecible del dolor.

Del mismo modo se justifica que se haya trasladado a esta Monografía un tema de tanto interés como es el de “El dolor crónico una enfermedad por derecho propio”.

Se trata de un tratado sacado de la “XIII Reunión de Expertos” donde se abordan prácticamente toda la temática más actual de esta parcela de la asistencia sanitaria.

Según los expertos, para realizar una correcta y completa evaluación de los costes que supone una enfermedad como esta, es necesario hacer dos tipos de evaluación. Por un lado, sería pertinente realizar un cálculo detallado de los costes directos que supone la atención sanitaria de la población con dolor crónico o con riesgo a padecerlo, como son los gastos derivados de la prevención, diagnóstico y tratamiento. “Teniendo en cuenta que en este caso estamos hablando de una enfermedad continuada o crónica, el tratamiento incluye aspectos de rehabilitación o dependencia”, añade el profesor Muriel. Por otro lado, habría que tener en cuenta costes indirectos.

Dentro de los temas destacan, cronificación del paciente oncológico, la cronificación en el paciente anciano,

Finalmente quiero expresar mi agradecimiento y reconocimiento a los autores, y de manera especial a la FUNDACIÓN GRÜNENTHAL, por el esfuerzo que de forma continua mantienen hacia la formación en el estudio y tratamiento del dolor, abordando en estas Reuniones temas de indudable actualidad.

Profesor C. Muriel Villoria

Catedrático de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital Clínico Universitario, Universidad de Salamanca
Director Cátedra Extraordinaria del Dolor
“FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”
Universidad de Salamanca

FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR CRÓNICO

Jordi Casanova Molla

Neurólogo. Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona

I. INTRODUCCIÓN

Aunque la presentación clínica que origina el dolor crónico puede ser muy variable (neuralgia post-herpética, fibromialgia, etc...) existen un conjunto de mecanismos fisiopatológicos que pueden considerarse comunes y que en los últimos años se ha descrito en determinados síndromes y modelos animales de dolor crónico, especialmente para el dolor neuropático. Así mismo, se han desarrollado diferentes técnicas diagnósticas asistenciales y de investigación, como la neuroimagen funcional, la neurofisiología selectiva de la vía nociceptiva o el análisis de biomarcadores, que han permitido una mejora en la identificación de los procesos implicados en la cronificación del dolor.

El dolor puede considerarse una experiencia multidimensional, así se considera que existe un componente sensorial-discriminativo, otro afectivo no placentero y un tercer componente cognitivo o atencional. Además, el estímulo doloroso que percibimos a través de nuestro sistema sensorial exteroceptivo está sujeto a una integración

posterior en el sistema nervioso central que, al igual que ocurre con un reflejo espinal, genera una serie de respuestas eferentes como “reacción” al estímulo doloroso recibido. Cualquiera de estos componentes de la percepción (aferente, integración o eferente) puede ser tributaria de ser evaluada si disponemos de los métodos adecuados, permitiéndonos un mejor conocimiento de los mecanismos que intervienen en la perpetuación crónica del dolor (Valls-Solé., 2005).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor crónico como aquel dolor que sin aparente valor biológico, persiste más allá del tiempo normal de curación de un daño tisular, generalmente considerado de 3 meses (Merskey and Bogduk, 1994). Sin embargo, este tiempo puede variar según cada patología, pues se considera un dolor crónico aquel que persiste a los 3 meses de una lesión herpética (neuralgia postherpética) mientras que en la lumbalgia se requiere un mínimo de 6 meses para hablar de cronicidad. De igual modo, en el modelo de dolor neuropático por ligadura parcial

del nervio ciático (Seltzer, 1990) a las 3 horas ya pueden identificarse hiperestesia y alodinia mecánica mientras que si se cortan las raíces del nervio ciático, éstas tardan en aparecer al menos 2 semanas (Decosterd and Woolf, 2000). Por tanto, aunque el dolor se inicia generalmente asociado a un daño tisular y/o nervioso que se produce a nivel periférico, en determinados casos se producirán cambios funcionales y estructurales a nivel del sistema nervioso central que serán los responsables de perpetuar y hacer crónico el dolor; este conjunto de mecanismos fisiopatológicos son los que llamamos sensibilización (Baron et al. 2013). Conocer el mecanismo o mecanismos implicados en cada caso clínico que se nos presenta, nos puede servir de guía para elegir el tratamiento analgésico más adecuado y evitar en lo posible la cronificación del dolor.

II. MECANISMOS IMPLICADOS EN EL DOLOR CRÓNICO

Hiperalgesia y sensibilización

Cualquier daño que se produce en un tejido y la subsiguiente inflamación que se genera, da lugar a un estado de dolor incrementado llamado hiperalgesia. Implica un aumento de la magnitud de la respuesta dolorosa con respecto a un determinado estímulo. El umbral para el dolor disminuye y el dolor a un mismo estímulo se incrementa. El mecanismo por el que se explica la hiperalgesia es la sensibilización, que es un proceso que acontece a diferentes niveles, tanto en los nociceptores aferentes periféricos como también a nivel del sistema nervioso central, como por ejemplo ocurre en la hiperalgesia secundaria,

en la que zonas no dañadas inicialmente situadas alrededor del daño tisular se vuelven dolorosas (aumento del área receptiva) (Raja et al., 1999).

Sensibilización central

Se incluyen en este apartado los diferentes procesos que ocurren después de la primera neurona sensitiva aferente (sistema nervioso central) y que condicionan una respuesta dolorosa persistente más allá del periodo inicial que dura el estímulo, volviéndose incluso independiente del propio estímulo (disociación entre la percepción dolorosa y el estímulo nocivo). Este proceso se produce cuando el estímulo nocivo es persistente durante mucho tiempo y/o cuando resulta de alta frecuencia e intensidad. Un resumen de los diferentes mecanismos implicados en el proceso de sensibilización se incluye en la Tabla 1.

Se considera que la sensibilización central se produce por mecanismos de plasticidad sináptica a diferentes niveles de la vía nociceptiva, principalmente en la médula espinal. La activación mantenida de las fibras C nociceptivas (Woolf y Wall, 1986) produce un estado de hiperexcitabilidad de las llamadas neuronas de respuesta dinámica amplia (wide dynamic range neurons) situadas en la lámina V de la médula espinal. Esta situación hace que se produzca una mayor respuesta a los estímulos, un aumento de los campos receptivos, una reducción del umbral de activación y un aumento de la actividad espontánea (Serra J, 2006). Se utiliza el término “wind-up” o sumación temporal a un incremento de la respuesta neuronal debida a un estímulo nociceptivo constante, proceso que

Tabla 1.1. Mecanismos del proceso de sensibilización (cronificación del dolor).

Localización	Mecanismo fisiopatológico y/o hallazgos clínicos
Periférico	Liberación mediadores inflamatorios y cambios en canales iónicos que disminuyen el umbral y aumentan la respuesta a los estímulos.
Periférico	Reclutamiento de los nociceptores polimodales silentes.
Periférico	Actividad espontánea o ectópica en fibras aferentes tipo C.
Periférico	Interacciones efápticas y facilitación de fibras no nociceptivas A β .
Periférico	Alteraciones del sistema simpático.
Periférico/central	Expansión de la hiperalgesia más allá de la zona en la que inicialmente se ha producido el estímulo nocivo o lesión.
Central	Disociación entre la percepción dolorosa y el estímulo nocivo o lesión.
Central	Plasticidad neuronal mediante mecanismo LTP.
Central	Pérdida de la inhibición descendente desde DNIC.
Central (comorbilidades)	Depresión, alteraciones del sueño, ansiedad, fracasos terapéuticos, ganancia legal o laboral, entorno familiar hiperprotector.

puede desembocar en un cambio plástico similar al que ocurre en la memoria (mecanismo de potenciación a largo término o de sus siglas en inglés LTP) dependiente de receptores iónicos al glutamato (NMDA) (D'Mello y Dickenson, 2008). Sin embargo, todavía existen más mecanismos que no conocemos, como los que explicarían la hiperalgesia producida tras la retirada de opioides (Angst, 2003). Se han publicado múltiples moléculas que se liberan a nivel medular por neuronas y otras células (citoquinas, neuroquininas, factores neurotróficos, etc) que además pueden tener un papel modulador en función del tipo de lesión o del perfil temporal en el que tenga lugar la lesión.

III. MECANISMOS IMPLICADOS ESPECÍFICAMENTE EN DOLOR NEUROPÁTICO

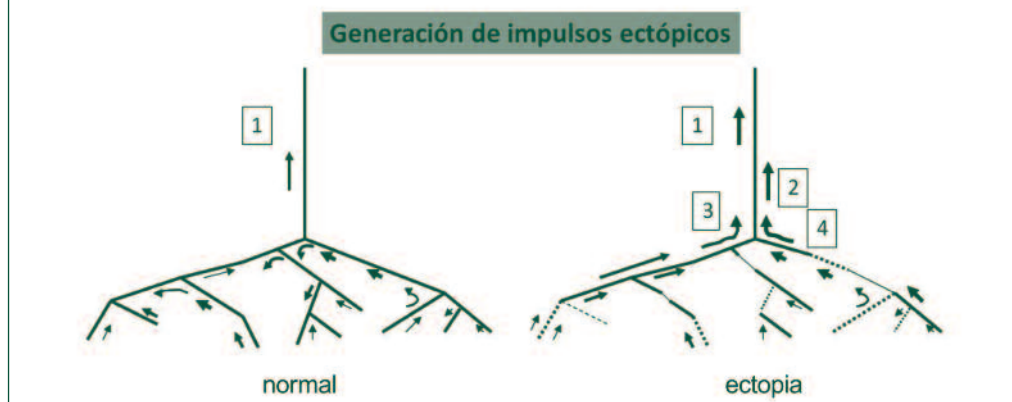
Actividad ectópica y degeneración de las terminaciones nerviosas

Los nociceptores son las neuronas del sistema nervioso periférico responsables de la detección y la transmisión de los estímulos dolorosos. De acuerdo con el diámetro, la mielinización y la velocidad de conducción de las fibras sensitivas, éstas se dividen en 3 grupos: fibras A-beta (gruesas), fibras A-delta (finas) y fibras C (amielínicas). Las fibras A-delta y C son las responsables de transmitir la información nociceptiva en condiciones fisiológicas desde las terminaciones nerviosas cutáneas. En condiciones no fisiológicas en las que se produce una lesión nerviosa (y a diferencia de lo que cabría esperar si se corta un cable que teóricamente conduce a una

interrupción simple de la señal), los nociceptores cutáneos (nociceptores polimodales silentes) modifican sus características neuroquímicas (mecanismo de sensibilización) siendo capaces de generar focos ectópicos de impulsos nerviosos en exceso que escapan al control fisiológico y que son percibidos en forma de dolor neuropático continuo (Figura 1). Incluso pueden afectarse otras fibras sensitivas no nociceptivas (fibras A-beta), como ocurre en la alodinia dinámica, que no está mediada por nociceptores sino por los mecanorreceptores sensibilizados dependientes de fibras nerviosas mielinizadas que habitualmente transmiten información táctil no dolorosa (Campbell et al. 1988; Koltzenburg, 2005). Estos cambios funcionales a nivel bioquímico, implican un incremento de los canales iónicos, principalmente del canal de sodio. Se pueden producir focos de desmie-

linización a lo largo de una fibra nerviosa lesionada, en la que los canales de sodio se acumulan, convirtiéndose en una fuente de impulsos ectópicos (Serra, 2006). La mayoría de estos mecanismos se han identificado en pacientes con polineuropatía (diabética, enólica, etc...) en las que se puede objetivar una pérdida de las terminaciones nerviosas cutáneas (fibras A-delta y C) mediante biopsia de piel (Lauria et al, 2005). La actividad aferente nociceptiva continua inicia y, a su vez también genera, el input necesario que mantiene el proceso de sensibilización central. Esta interacción periférico-central sugiere que una aproximación terapéutica en la periferia también puede tener una influencia secundaria en los complejos cambios plásticos de la transmisión nociceptiva en el sistema nervioso central (Baron, 2013).

Figura 1. Modelo fisiopatológico para la generación ectópica de impulsos. En situación fisiológica, los impulsos nerviosos procedentes de los aferentes nociceptivos terminales (fibras nerviosas cutáneas) colisionan entre sí, dando lugar a un impulso aferente neto (suma y resta de impulsos) adecuado al estímulo recibido. En una situación en la que se produce degeneración axonal de las terminaciones nerviosas, el impulso aferente neto queda descompensado y se multiplican los estímulos aferentes (ectopia). Adaptado de J Serra. Tratado de Dolor Neuropático. Ed. Medica Panamericana, 2006.

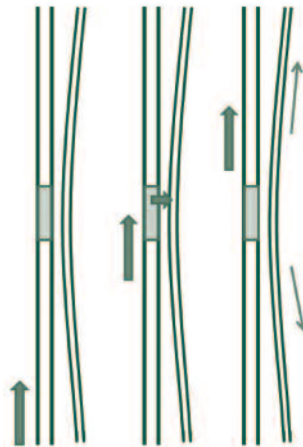


Transmisión efáptica

Las fibras nerviosas transmiten el impulso nervioso (potencial de acción) a lo largo de toda su longitud sin que se modifiquen el resto de fibras nerviosas adyacentes. Esto es debido a que la fibra nerviosa se encuentra recubierta de mielina y se produce una conducción nerviosa saltatoria entre los nódulos de Ranvier que se encuentran dispuestos al azar. Cuando se produce una lesión en el nervio o en el ganglio raquídeo, la zona de lesión puede dar lugar a un contacto entre la fibra nerviosa dañada y otras fibras nerviosas también dañadas o fibras nociceptivas amielínicas, produciéndose un traspaso y efecto multiplicador de los potenciales de acción por fibras nerviosas que inicialmente no habían sido estimuladas. De este modo, un estímulo no doloroso (táctil) puede generar la ampliación espacial del potencial de acción nervioso, produciendo la activación de fibras nociceptivas adyacentes y, por lo tanto, ser percibido como estímulo doloroso (alodinia) (Figura 2).

Figura 2. Esquema de la ampliación espacial entre fibras no dolorosas y otras nociceptivas. El potencial de acción nervioso procedente de una fibra mielinizada (no nociceptiva) al llegar a una zona lesionada (desmielinización focal) permite el paso del potencial de acción a la fibra amielínica (nociceptiva), dando lugar a una señal aferente nociceptiva. Adaptado de J Montero. Esquemas en Dolor Neuropático. Ed. Ars Medica, 2005.

Transmisión efáptica



Alteraciones del sistema nervioso simpático

En condiciones fisiológicas, el sistema nervioso simpático no modifica la actividad de los nociceptores o de la vía nociceptiva. Sin embargo, en determinadas patologías, principalmente en el síndrome de dolor regional complejo (CPRS), se ha puesto de manifiesto su participación en el mantenimiento del dolor crónico. Esto puede ocurrir por una disfunción a nivel de la microcirculación cutánea (Gibbs et al., 2008), pues se sabe que al potenciar el efecto vasoconstrictor simpático cutáneo,

el dolor neuropático en el CPRS se incrementa (Baron et al., 2002). Así mismo, se ha comprobado que en los neuromas y también en las lesiones asociadas a CPRS existe un incremento de los receptores alfa-adrenérgicos e incluso, que se produce un incremento en la inervación de fibras simpáticas postganglionares. Aunque los mecanismos exactos por los que el sistema nervioso simpático mantiene el dolor crónico son poco conocidos, en la práctica médica habitual se utiliza el bloqueo simpático como estrategia terapéutica útil en determinados casos (Bonica, 1990).

IV. SISTEMA DESCENDENTE DE CONTROL DEL DOLOR

En 1977 los experimentos de Hosobuchi y Kumar demostraron que al estimular eléctricamente la región rostral y ventral en áreas periventriculares y periacueductales cerebrales el sujeto experimentaba una sensación placentera y los pacientes un alivio del dolor. Desde entonces diferentes estructuras en el troncoencéfalo y médula espinal se han incorporado al llamado sistema descendente de control del dolor (o DNIC en inglés) que modula la transmisión aferente nociceptiva. La primera estructura descrita de este sistema “endógeno” de analgesia fue la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo (Reynolds, 1969). Es una estructura tubular que rodea el acueducto cerebral en el mesencéfalo y está organizada en cuatro columnas longitudinales de neuronas (dorsomedial, dorsolateral, lateral y ventrolateral) (Bandler y Shipley, 1994). La región dorsal y lateral produce analgesia no mediada por opioides, probablemente relacionada con una atenuación de los inputs ascendentes procedentes de los nociceptores de las fibras C (Duggan y Morton, 1983). Además, participa en la llamada “reacción de defensa” ante el dolor, poniendo el animal en situación de alerta o escape y produciendo cambios autonómicos (vasoconstricción, taquicardia, dilatación pupilar, etc). Por otro lado, la región ventral (ventrolateral) produce un estado “hipoactivo” de inmovilidad y analgesia que puede bloquearse mediante antagonistas de opioides (Besson et al. 1991; Morgan, 1991) y cuya activación se ha relacionado con la acupuntura (Takeshige et al. 1992, Lee y Beitz, 1993; Hsieh et al. 2001) e incluso con el ejercicio físico (Shyu et al. 1982).

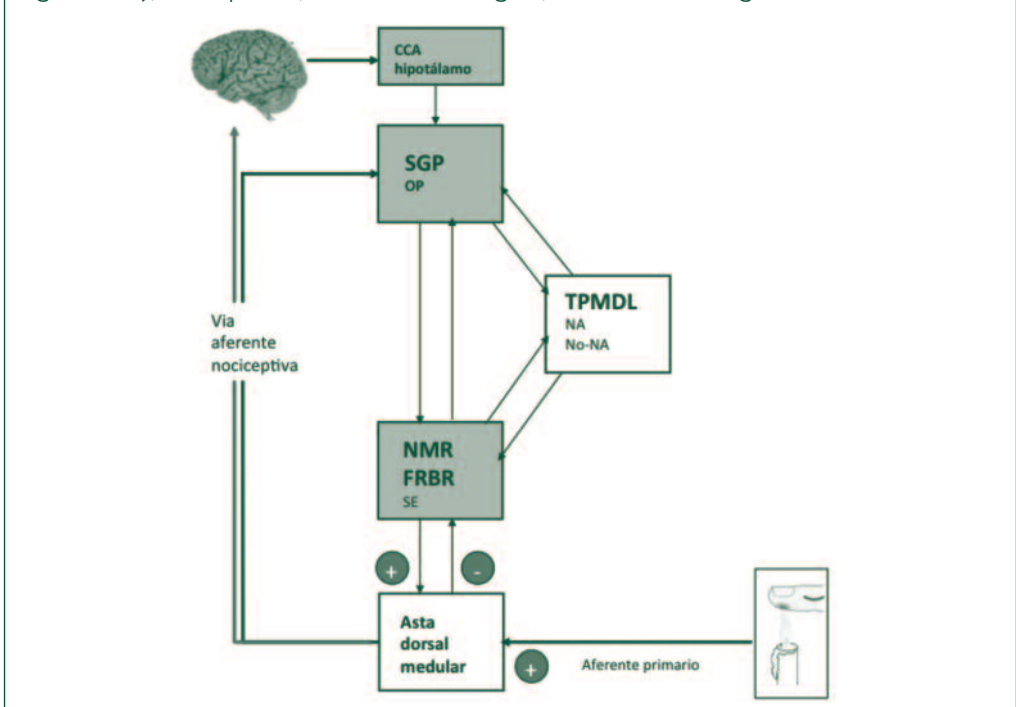
La sustancia gris periacueductal se encuentra funcionalmente relacionada de forma ascendente con el hipotálamo y el córtex prefrontal (Bandler et al. 2000). Mientras que la vía descendente tiene proyecciones en la región rostral ventromedial de la protuberancia, núcleos del rafe magno y tegmento pontino hasta el asta dorsal de la médula espinal (Yaksh, 1979; Gebhart, 1986, Bajic et al. 2001). Este sistema produce una inhibición de la excitabilidad espinal nociceptiva directa e indirecta mediante proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas (Hammond et al. 1985) que se verían funcionalmente reducidas en el dolor crónico (Figura 3).

V. TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DEL DOLOR CRÓNICO y DOLOR NEUROPÁTICO

Electromiografía y respuestas reflejas

El estudio del dolor implica la caracterización funcional de fibras motoras y sensitivas en nervios periféricos y en vías ascendentes y descendentes en el sistema nervioso central. Resulta aconsejable efectuar un electrodiagnóstico completo en pacientes con dolor neuropático, con la finalidad de obtener información sobre la fisiopatología de la disfunción neurológica que explique la generación del dolor (Valls-Solé et al. 2005). La electromiografía convencional incluye el estudio de la conducción nerviosa motora y sensitiva que pone de manifiesto lesiones focales de los nervios periféricos, como atrapamientos, compresiones, polineuropatías. Los estímulos eléctricos activan las fibras nerviosas de grueso calibre, por lo tanto no es posible activar selectivamente las fibras de pequeño

Figura 3. Sistema descendente de control del dolor. El sistema descendente de control del dolor (siglas en inglés DNIC) esta formado por un conjunto de vías descendentes que modulan la información aferente nociceptiva. CCA= córtex cingulado anterior; SGP= sustancia gris periacueductal (ingles PAG); TPMDL= tegmento pontomedular dorsolateral (inglés DLPT); NMR= núcleo magno del rafe y FRBR= formación reticular bulbar (en inglés RVM); OP=opioides; NA= noradrenérgico; SE= serotoninérgico.



diámetro que constituyen los aferentes de la vía termoalgésica. Habitualmente, se completa el estudio mediante la inserción de un electrodo de aguja en la fibra muscular (electromiografía de inserción) lo cual permite identificar la hiperactividad muscular (descargas de potenciales, fibrilación) que en ocasiones constituye el único dato orientativo de la disfunción axonal que subyace en síndromes dolorosos (plexopatías, radiculopatías, etc).

Tanto a nivel espinal como supraespinal, los impulsos sensoriales aferentes al

sistema nervioso central son capaces de generar respuestas motoras reflejas. Entre muchos tipos de reflejos, el que mayor utilidad puede tener en dolor neuropático es el reflejo del parpadeo para el estudio de la neuralgia trigeminal. El estímulo eléctrico a nivel supraorbitario es capaz de generar una respuesta refleja del músculo orbicular de los ojos mediada por el nervio facial (reflejo trigémino-facial) con una latencia para la respuesta R1 muy exacta que permite identificar asimetrías que ponen de manifiesto una lesión estructural del nervio trigémino o facial ipsilateral al estímulo.

Potenciales evocados somatosensoriales y nociceptivos

En neurofisiología se habla de potencial evocado sensitivo a la respuesta que registramos generalmente desde la corteza cerebral producida por un estímulo que hemos aplicado a distancia, según la modalidad del estímulo se puede estudiar la vía somatosensorial o la vía nociceptiva.

Los potenciales evocados somatosensoriales permiten evaluar la indemnidad de la vía ascendente de fibra gruesa, calculando de forma aproximada el tiempo de conducción medular y el tiempo de conducción intracraneal. Resultan de utilidad en lesiones que afectan al plexo braquial, mielopatías cervicales altas, siringomielia, esclerosis múltiple o leucodistrofias.

Los potenciales evocados nociceptivos son aquellos en los que el estímulo que aplicamos resulta selectivo para las fibras A-delta o C. Esto se consigue de tres maneras: estímulo pulsátil con láser (CO₂ o YAP), estímulo por calor de contacto o termodo (CHEPS) y estimulación eléctrica transcutánea. En este tipo de registros se cuantifica la amplitud y la latencia del potencial evocado que puede modificarse (baja amplitud o mayor latencia) o incluso estar ausente en el caso de lesiones que afecten a la vía termoalgésica, como ocurre en las polineuropatías de fibra fina, la neuralgia trigeminal, la siringomielia o el síndrome de Wallemborg. Los valores de normalidad dependen del tipo de estímulo que se utilice, pues por ejemplo cuando se aplica láser CO₂ en el dorso de la mano se espera un potencial evocado a latencia aproximada de 200 ms mientras que si se utiliza termodo (CHEPS) la latencia estará

entre 250-350 ms. Debido a esta gran variabilidad es importante que cada laboratorio disponga de sus propios valores de normalidad. Además, hay que tener en cuenta las condiciones del registro y el nivel atencional del sujeto durante el registro para evitar falsos negativos. Estos potenciales evocados que se utilizan en la práctica clínica se corresponden con el estímulo selectivo de la fibra A-delta, pues el estímulo selectivo de fibra C solamente se pueden obtener de forma experimental (Bromm y Treede, 1987; Treede 2003). Un ejemplo de los potenciales evocados por estímulo nociceptivo se muestra en la Figura 4.

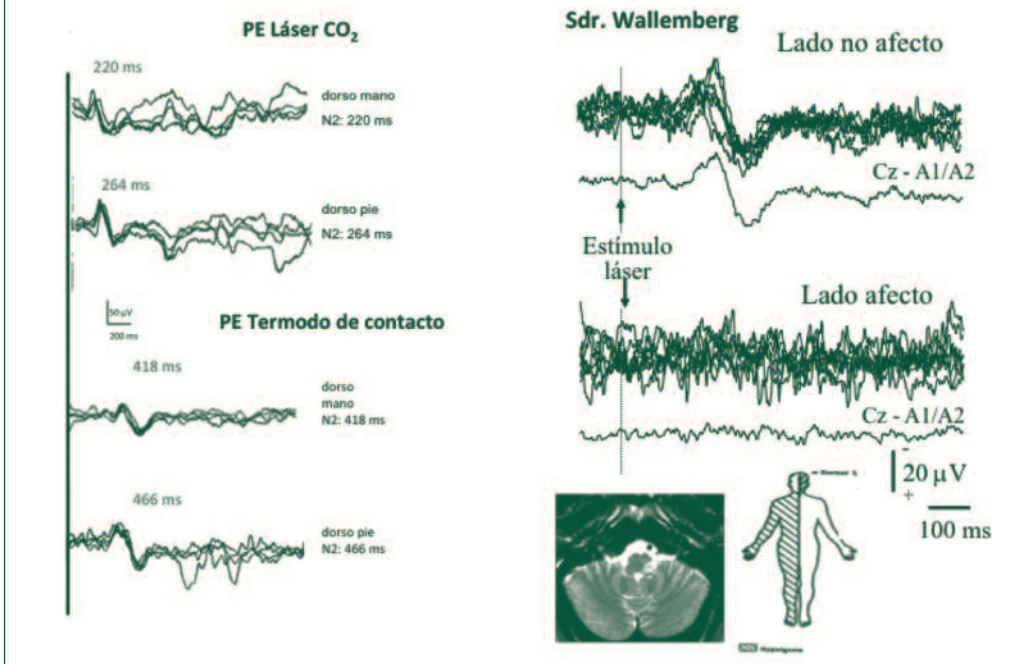
Respuesta simpática cutánea

Se pueden utilizar los estímulos eléctricos para provocar una respuesta refleja de activación sincronizada de las glándulas sudoríparas que puede registrarse mediante el amplificador del electromiograma. La respuesta obtenida está mediada por las fibras amielínicas simpáticas eferentes colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas de la piel (palma y planta). Aunque se trata de una respuesta refleja poco selectiva, nos permite además aproximarse al nivel atencional del sujeto, el modo en el que se ha percibido el estímulo (doloroso o no doloroso) y al fenómeno de habituación a los estímulos.

Termotest

El estudio de la sensibilidad se puede realizar de forma cuantitativa utilizando el termotest. Existen diferentes modelos de termotest, en general son sistemas que permiten el estímulo térmico (calor y frío)

Figura 4. Potenciales evocados nociceptivos. Los potenciales evocados cerebrales por estímulo nociceptivo selectivo se pueden obtener mediante láser CO₂ o termodo de contacto, su principal diferencia se encuentra en las latencias que son mayores para el estímulo por termodo (izquierda). Permiten el estudio de la vía nociceptiva en todo su trayecto, como se pone de manifiesto en el síndrome de Wallemberg (lesión isquémica bulbo lateral) que afecta a la vía nociceptiva aferente (derecha). Caso clínico tomado del Dr. Valls-Solé, Hospital Clínic de Barcelona.



mediante un termodo de forma controlada. El sujeto debe responder mediante un pulsador u otro indicador la percepción que él tiene del estímulo que recibe, es por ello que se considera un test psicofísico. Los resultados estarán influenciados por diferentes variables, entre ellas: el modo en que se presentan los estímulos, el lugar donde se aplican, el modo en que se obtengan las respuestas y la forma en que se analicen esas respuestas; también se necesita gran colaboración por parte del sujeto y tiempo por parte del explorador. Nos permitirá de-

terminar los umbrales de detección al calor y frío, así como del umbral al dolor por calor y dolor por frío. De este modo se pone de manifiesto el déficit termoalgésico aunque sin concretar el nivel del sistema nervioso en el que puede localizarse la lesión. Frecuentemente pueden registrarse también sensaciones paradójicas, en las que un estímulo de frío puede percibirse como calor o al revés, proporcionando información sobre las alteraciones fisiopatológicas que acontecen a nivel de los receptores (termorreceptores, nociceptores) en las di-

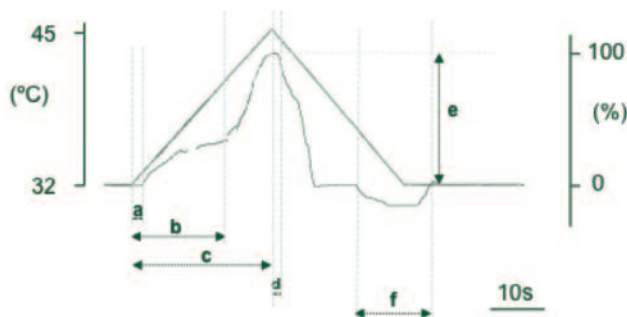
ferentes lesiones nerviosas. Más aún, si se consigue un registro continuo en el que el individuo examinado marque, mediante un dispositivo específico de evaluación analógico, el perfil de su sensación a lo largo de una presentación de temperatura en forma de rampa térmica (32° a 50°) a una velocidad de ascenso y descenso de la temperatura lento ($0.5^{\circ}/s$), permitiendo registrar el conjunto de los cambios en la percepción que experimenta el sujeto (termotest dinámico, Figura 5).

Microneurografía

Se utiliza esta técnica neurofisiológica para registrar los impulsos nerviosos directamente desde el nervio mediante un electrodo de tungsteno intraneural que habitualmente se coloca en el nervio peroneo superficial. Se trata de una técnica no asistencial (investigación) debido a que solamente se encuentra disponible en algunos centros y a que requiere varias horas para cada registro, pero permite el estudio de los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático periférico pues identifica las respuestas procedentes de las fibras C nociceptoras. Se aplican dife-

Figura 5. Termotest dinámico. El termotest permite recoger la percepción del sujeto frente a un estímulo térmico. Si se registra de forma dinámica, se obtiene una curva que representa la rampa de temperatura (línea roja) desde 32° hasta un pico de 45° a una velocidad de $1^{\circ}/segundo$. El sujeto (sano) utilizando un sistema conectado a un acelerómetro lineal marca según la escala EVA su percepción (línea azul). Inicialmente hay una demora (latencia, a) hasta que el sujeto percibe el estímulo, el segmento inicial (b) corresponde a la percepción de calor (fibras C), hasta que llega un momento en el que inicia la percepción dolorosa (c-b) y un tiempo de dolor máximo percibido (d) antes de iniciar el descenso rápido de la temperatura y percepción del calor, produciéndose un pequeño efecto rebote (f) de percepción de frío (por debajo de temperatura basal) y regreso a la situación inicial. Tomado de Medici et al., 2013.

Termotest dinámico



rentes tipos de estímulos (eléctricos, mecánicos, químicos) para identificar las diferentes tipos de fibras C. Se utiliza la capsaicina intradérmica para estudiar la sensibilización de las fibras C y A-delta en el área de hiperalgesia primaria y secundaria. Además, resulta posible registrar las descargas ectópicas de impulsos en los nociceptores cutáneos tipo C que es una de las principales causas del dolor urente que experimentan los pacientes con dolor neuropático (Serra, 2006).

Biopsia de piel

Las terminaciones nerviosas pueden ser fácilmente estudiadas a nivel de la piel. El estudio de la inervación cutánea utiliza un marcador histológico panaxonal (PGP 9.5) para identificar mediante la técnica de inmunohistoquímica las fibras amielínicas y mielínicas que se encuentran en la dermis superficial y en la epidermis. De esta manera resulta posible estimar de forma cuantitativa las terminaciones amielínicas que cruzan la dermis hacia la epidermis (densidad de fibras intraepidérmicas = número de fibras/milímetro de piel). Además, pueden detectarse cambios morfológicos que acontecen en estas fibras (edema axonal, fragmentaciones) que son un signo precoz de degeneración axonal (Lauria, 2005).

La biopsia de piel es la técnica de elección para objetivar la lesión de fibra fina en pacientes con dolor neuropático en el contexto de una polineuropatía, aunque puede extenderse a otras patologías o estudios de investigación (reinervación, evolución temporal de la lesión, etc).

Neuroimagen funcional

Los estudios recientes utilizando la resonancia magnética funcional (RMf) han identificado diferentes regiones comunes que podrían considerarse la representación del dolor agudo (fisiológico) en el cerebro humano. Estas son: 1) área somatosensorial primaria y secundaria (SI, SII) que contribuyen al componente discriminativo y cuya activación se relaciona con la intensidad del estímulo (Coghill et al. 1999) relacionada con la sumación temporal y espacial (Peyron et al. 2000); 2) córtex insular (CI) que parece estar implicado en el control autonómico y en la percepción del estímulo térmico (Craig, 2002). 3) córtex cingulado anterior (CCA), relacionado con el componente afectivo y cognitivo/atencional del dolor (Rainville et al. 1997; Peyron et al. 2000). La anticipación al dolor es otro aspecto relacionado con diferentes estructuras, principalmente SII y CCA, aunque también la región anterior del córtex frontal, ínsula y región anterior del cerebelo (Sawamoto et al. 2000; Ploghaus y Tracey, 2001). 4) amígdala, relacionada con el componente de temor asociado al dolor (Ploghaus et al. 1999).

Respecto a los estudios en pacientes con dolor crónico, no se ha llegado a identificar una región concreta responsable de la "cronicidad" del dolor. Existe un acuerdo común en que se produce una activación de las mismas áreas corticales que ocurre para el dolor agudo, aunque se ha comunicado una reducción de la activación del tálamo (Hsieh et al. 1995; Iadarola et al. 1995; Duncan et al. 1998) y un incremento o expansión de la representación cortical correspondiente a la zona en la que se genera el dolor, como se ha demostrado en los pa-

cientes amputados con síndrome del miembro fantasma (Flor et al. 2001; Lotze et al. 2001). Al comparar pacientes con y sin dolor crónico (dolor lumbar con radiculopatía) se ha visto que el área cerebral que presenta mayor diferencia es la región dorso-lateral del córtex prefrontal, en la que se ha detectado una reducción de la sustancia gris que se asocia además a una respuesta psicológica maladaptativa al dolor crónico mientras que la región medial del córtex prefrontal presenta una mayor activación, existiendo una correlación negativa entre ambas estructuras (Apkarian et al. 2004). También existen modificaciones en el estado de reposo cerebral (“resting state”) (Baliki et al. 2008). Incluso se han constado cambios estructurales de la sustancia gris en córtex cingulado y tálamo (Grachev et al. 2000).

VI. REFERENCIAS

1. Angst MS, Koppert W, Pahl I et al. Short-term infusion of the μ -opioid agonist ramifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003; 106: 49-57.
2. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004; 24: 10410-10415.
3. Bajic D, Van Bockstaele EJ y Proudfit HK. Ultrastructural analysis of ventrolateral periaqueductal gray projections to the A7 catecholamine cell group. *Neuroscience* 2001; 104: 181-197.
4. Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, Chialvo DR. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain: disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 2008; 28: 1398-1403.
5. Bandler R, Keay K, Floyd N, Price J. Central circuits mediating patterned autonomic activity during active vs. passive emotional coping. *Brain Res Bull* 2000; 53: 95-104.
6. Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends in Neurosci* 1994; 17: 379-389.
7. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol* 2013; 74: 630-636.
8. Besson JM, Fardin V, Oliveras JL. Analgesia produced by stimulation of the periaqueductal gray matter: true antinociceptive versus stress effect. En: eds. Depaulis A y Bandler R. *The Midbrain Periaqueductal Grey Matter*. 1991. Plenum Press, New York, pp. 121-138.
9. Bonica JJ. Causalgia and other sympathetic reflex dystrophies. En: *The Management of Pain*. Ed. Bonica JJ. pp. 220-243. 1990. Philadelphia: Lea and Febiger.
10. Bromm B, Treede RD. Pain related cerebral potentials: late and ultralate components. *Int J Neurosci* 1987; 33: 15-23.
11. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE. Myelinated afferents signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988; 32: 89-94.
12. Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of physiological condi-

tion of the body. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 655-666.

13. Coghill RC, Sang CN, Maisong JM, Iadarola MJ. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J Neurophysiol* 1999; 82: 1934-1943.

14. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain* 2000; 87: 149-158.

15. D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 2008; 101: 8-16.

16. Duggan AW, Morton CR. Periaqueductal grey stimulation: an association between selective inhibition of dorsal horn neurons and changes in peripheral circulation. *Pain* 1983; 15: 237-248.

17. Duncan GH, Kupers RC, Marchand S et al. Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by PET. *J Neurophysiol* 1998; 80: 3326-3330.

18. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grüsser M. Sensory discrimination training alters both cortical reorganization and phantom limb pain. *Lancet* 2001; 357: 1763-1764.

19. Gebhart GF. Modulatory effects of descending systems on spinal dorsal horn neurons. En: ed. TL Yaksh. *Spinal Afferent Processing*, pp. 391-416. Plenum, New York.

20. Gibbs GF, Drummond PD, Finch PM et al. Unravelling the pathophysiology

of complex regional pain syndrome: focus on sympathetically maintained pain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 717-724.

21. Grachev ID, Fredrickson BE, Apkarian AV. Abnormal brain chemistry in chronic back pain: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Pain* 2000; 89: 7-18.

22. Hammond DL, Tyce GM y Yaksh TL. Efflux of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline into spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. *J Physiol* 1985; 359: 151-162.

23. Hosobuchi Y, Adamas JE, Linchitz K. Pain relief by electrical stimulation of the central gray in humans and its reversal by naloxone. *Science* 1977; 197: 183-186.

24. Hsieh JC, Tu CH, Chen FP et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 2001; 307: 105-108.

25. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elaneder S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by PET. *Pain* 1995; 63: 225-236.

26. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF et al. Unilateral decrease in thalamic activity observed with PET in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995; 63: 55-64.

27. Koltzenburg M. Mechanisms of peripheral neuropathic pain. En: *The Neurobiology of Pain*. Eds. Koltzenburg M and Hunt SP. Pp. 115-147. 2005. Oxford University Press.

28. Kumar K, Toth C, Nath R. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15 year experience. *Neurosurgery* 1997; 40: 736-746.
29. Lauria G, Morbin M, Lombardi R, Borgna M, Mazzoleni A, Shirlanzoni A, Peyron D. Axonal swellings predict the degeneration of epidermal nerve fibers in painful neuropathies. *Neurology* 2003; 61: 631-636.
30. Lee JH, Beth AJ. The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. *Pain* 1993; 52: 11-28.
31. Lotze M, Flor H, Grodd W, Larbig W, Birbaumer N. Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain* 2001; 124: 2268-2277.
32. Medici C, Barraza G, Castillo CD, Morales M, Schestatsky P, Casanova-Molla J, Valls-Solé J. Disturbed sensory perception of changes in thermoalgesic stimuli in patients with small fiber neuropathies. *Pain* 2013; 154: 2100-7.
33. Merskey H, Bogduk M. Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press 1994.
34. Morgan MM. Differences in antinociception evoked from dorsal and ventral regions of the caudal periaqueductal grey matter. En: eds. Depaulis A y Bandler R. *The Midbrain Periaqueductal Grey Matter*. 1991. Plenum Press, New York, pp. 139-150.
35. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 263-288.
36. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS et al. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999; 284: 1979-1981.
37. Ploghaus A, Tracey I. Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network. *J Neurosci* 2001; 21: 9896-9903.
38. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997; 277: 968-971.
39. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M and Campbell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception. In *Textbook of Pain* (eds. PD Wall and P Melzack) pp. 11-57. 1999. Edimburg: Churchill Livingstone.
40. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969; 164: 444-445.
41. Sawamoto N, Honda M, Okada T et al. Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula. *J Neurosci* 2000; 20: 7438-7445.
42. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-218.
43. Shyu BC, Andersson SA, Thoren P. Enkephalin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats. *Life Sci* 1982; 30: 833-840.

44. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang JQ. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1992; 29: 617-634.
45. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2003; 33: 293-302.
46. Valls-Solé J. Técnicas neurofisiológicas en la exploración de las vías del dolor. En: *Esquemas en dolor neuropático*. Ed. Ars Médica. 2005.
47. Woolf CJ., Wall PD.: Relative effectiveness of C primary afferent fibers of different origins in evoking a prolonged facilitation of the flexor reflex in the rat. *Journal of Neuroscience* 1986; 6: 1433-1442.
48. Yaksh TL. Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. *Brain Res* 1979; 160: 180-185.

“SENSIBILIZACIÓN DE NOCICEPTORES PERIFÉRICOS. CAMBIOS EN LA NEUROMODULACIÓN A NIVEL DE LA MÉDULA ESPINAL. CAMBIOS CORTICALES CON EL DOLOR CRÓNICO.”

Dr. Antonio Carrascosa Fernández
Unidad del Dolor. Hospital 12 de Octubre. Madrid

SENSIBILIZACIÓN EN EL DOLOR

INTRODUCCIÓN

El dolor es el resultado de la interacción de una red compleja de mediadores y mecanismos presentes en diferentes localizaciones del sistema nervioso que convierten una noxa en un estímulo eléctrico que se transmite al asta posterior de la médula espinal y centros supraespinales y se procesa como una experiencia sensorial desagradable. En este contexto, el organismo genera una respuesta biológica conjunta que incluye diversos sistemas como el sistema nervioso, el sistema endocrino y el sistema inmunológico.

No obstante, un estímulo nóxico no necesariamente se aprecia como dolor y, al contrario, se asocia a una respuesta mayor de la esperada y, en consecuencia, a una mayor sensación de dolor. La explicación a esta disparidad en la percepción del dolor reside en que las señales nociceptivas que viajan desde la periferia a centros espinales y supraespinales están sujetas a una modulación capaz de reducir o amplificar

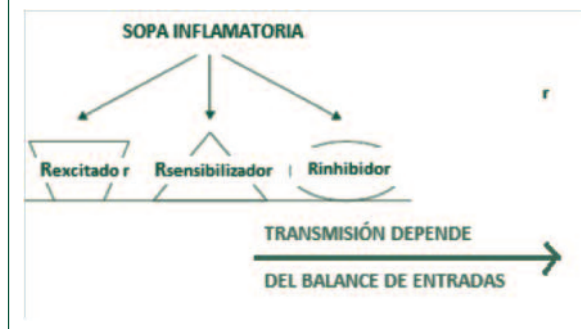
dicha señal antes de ser percibida. Así, ante estímulos nociceptivos muy intensos, prolongados o repetitivos, hay alteraciones en la integración de la información nociceptiva que dan lugar a variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. El resultado es la pérdida de la relación entre lesión tisular y dolor.

Este capítulo se centra en los mecanismos de sensibilización que se producen frente a una noxa en diferentes lugares del sistema nociceptivo (periferia, médula espinal y supraespinal) y son responsables de que la señal nociceptiva aumente y/o sea percibida como más dolorosa. Asimismo, detalla las implicaciones clínicas de la sensibilización del dolor y las diferentes estrategias terapéuticas basadas en su supresión.

MECANISMOS DE SENSIBILIZACIÓN EN EL DOLOR

Sensibilización es un término neurofisiológico usado para describir una respuesta aumentada de los nociceptores

Figura 1. Transmisión de la señal nociceptiva. En todos los niveles del sistema nervioso hay receptores capaces de excitar, sensibilizar o inhibir la señal dolorosa. El balance de los resultados de estos eventos es el que determina si un potencial de acción se genera o no en la neurona (Figura 1).



La lesión tisular y/o inflamación neurogénica en diferentes niveles del sistema nervioso produce en cada lugar una “sopa inflamatoria” que actúa sobre una gran variedad de receptores. La transmisión posterior de la señal nociceptiva depende del balance de los eventos que afectan a la neurona. Rexcitador: receptor excitador; Rsensibilizador: receptor sensibilizador; Rinhibidor: receptor inhibidor.

(sensibilización periférica) o un incremento de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal (sensibilización central) o de la zona cortical (sensibilización cortical).

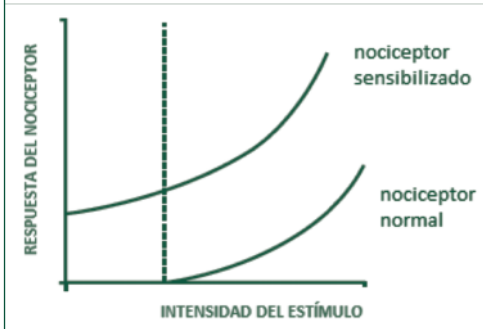
La sensibilización está mediada por diversas sustancias que actúan a través de mecanismos celulares y moleculares. Fisiopatológicamente implica: 1) cambios celulares mayores que se traducen en descargas nerviosas ectópicas y/o espontáneas, hiperexcitabilidad periférica y central, cambios fenotípicos en las vías de conducción, neurodegeneración y reorganización de la morfología celular; y 2) cambios moleculares: destacan la acumulación y mayor expresión de canales de sodio en la periferia, el incremento de la actividad de los receptores de glutamato -en particular el receptor NMDA-, la reducción de la actividad gabaérgica, los cambios en la penetración de calcio en las neuronas y el incremento de las citokinas, factores quimiotácticos, factores de crecimiento y ATP. Estos cambios se producen en un contexto de una neuroinflamación.

La sensibilización no debe de ser confundida con los términos clínicos de hiperalgesia y alodinia. Al referirnos a hiperalgesia entendemos la percepción del dolor aumentada y puede englobar mecanismos supraespinales así como la sensibilización. Con el término alodinia nos referimos al dolor causado por un estímulo anormalmente no doloroso.

Sensibilización periférica

Los nociceptores, al igual que otros receptores sensoriales, se caracterizan por una respuesta estímulo dependiente. Así, responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos cuando se supera un determinado umbral de intensidad. No obstante, a diferencia de otras fibras que transmiten información sensitiva como el tacto y la propiocepción, los nociceptores tienen la particularidad de que su estimulación repetida o muy intensa da lugar a una mayor sensibilidad, un umbral más reducido y una respuesta más prolongada.

Figura 2. Curva de respuesta del nociceptor sensibilizado ante la intensidad de un estímulo. En la sensibilización periférica se produce un cambio de la respuesta ante un estímulo hacia la izquierda, lo que implica una respuesta ante estímulos de menor intensidad.



Este fenómeno, denominado *sensibilización periférica*, se relaciona con 2 procesos básicos: 1) una mayor liberación de neurotransmisores excitatorios; y 2) un incremento en la eficiencia de la transmisión de la señal nociceptiva. Su desarrollo conlleva que, en una situación de dolor persistente, sea inflamatorio o neuropático, la periferia sigue mandando información nociceptiva hacia el asta dorsal de la médula espinal.

Contexto en el que se desarrolla la sensibilización periférica: reacción inflamatoria local

El sistema nervioso coopera de forma dinámica con el sistema inmunológico en la creación de una reacción local inflamatoria y una quimiotaxis asociada¹ durante la respuesta aguda frente a la noxa². Macrófagos, linfocitos y células mastoides interactúan con la sustancia P, CGRP, y NKA liberados desde las fibras C para for-

mar una “sopa inflamatoria” de mediadores proalgésicos³. Estas sustancias inducen vasodilatación, extravasación de proteínas plasmáticas y liberación de más mediadores químicos como son el K⁺, H⁺, bradikina, histamina, serotonina, NO, factor de crecimiento nervioso (NGF), citokinas y prostaglandinas⁴. Colectivamente, esta sopa sensibiliza a los nociceptores con umbrales normalmente altos y activan nociceptores silentes que, en condiciones normales, son inocuos.

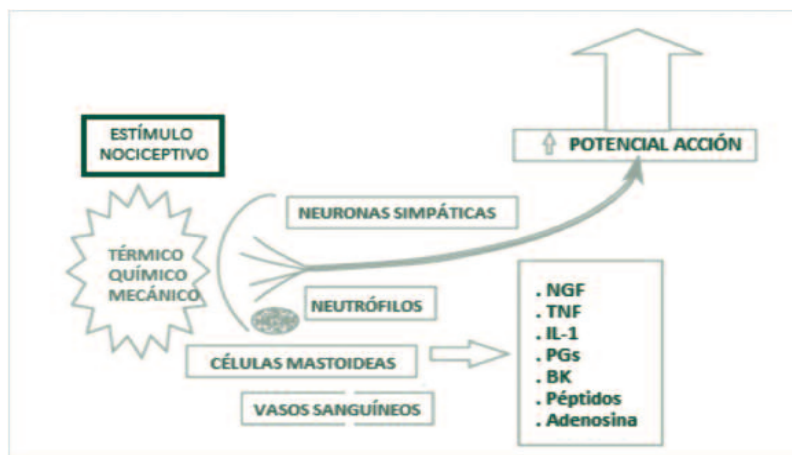
Las terminaciones nerviosas simpáticas contribuyen a la sensibilización al liberar noradrenalina y protanoides. El incremento de la expresión del factor de crecimiento nervioso (NGF) ocurre en presencia de citokinas proinflamatorias IL-1 β and TNF- α ⁵.

El resultado es un incremento de la respuesta de las neuronas sensitivas, con un incremento de la señal nociceptiva que llega a la médula espinal.

Estructuras implicadas en la sensibilización periférica

La sensibilización periférica es la expresión de una *inflamación neurogénica*. Este fenómeno consiste en la formación de edema, incremento del flujo sanguíneo y reclutamiento de células inflamatorias tras la estimulación de las fibras nerviosas sensitivas y liberación de neuropeptidos. Las estructuras implicadas en la reacción inflamatoria local son: 1) los nociceptores, 2) las terminaciones simpáticas, 3) los vasos sanguíneos y 4) las células del sistema inmune.

Figura 3. Respuesta inflamatoria periférica. La lesión tisular inicia una serie de respuestas locales como son la vasodilatación, cambios en la respuesta del SN autónomo y un reclutamiento de células inmunitarias, una infiltración leucocitaria y de células fagocíticas. Una variedad de sustancias son liberadas en el área lesionada. De entre ellas reseñar el factor de crecimiento nervioso (NGF), citokinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) y interleukina-1 (IL-1), prostaglandinas (PG) y bradikina (BK) así como péptidos como la sustancia P (SP) y purinas como la adenosina. El pH en el área también disminuye. El resultado de estos cambios es un incremento de la respuesta de las neuronas sensitvas, con un incremento de la señal nociceptiva que llega a la médula espinal.

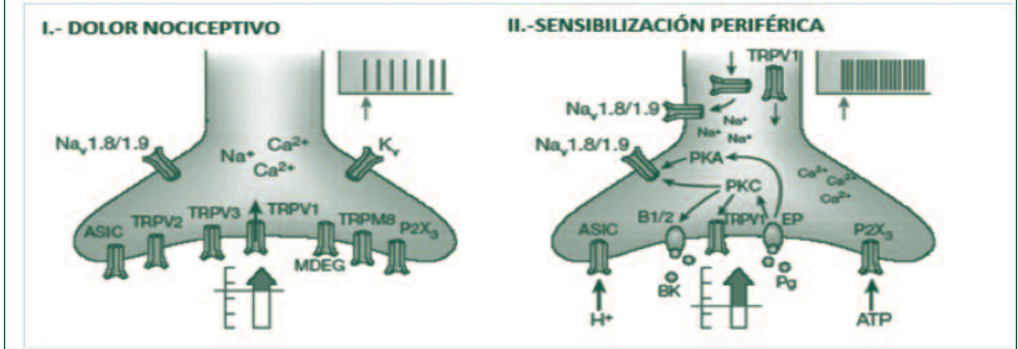


1. Nociceptores

La persistencia de un estímulo nóxico o muy intenso provoca una serie de modificaciones que van a derivar en una actividad neuronal ectópica o espontánea e hiperexcitabilidad periférica. De entre los cambios cabe reseñar⁶:

- *Una sensibilización de los nociceptores que facilita la transmisión nociceptiva.* Componentes de la “sopa inflamatoria” como la bradikina y las PG se unen a receptores asociados a la Proteína G e inducen la activación de las proteinkinasas A y C en la terminal periférica del nociceptor, lo cuál provoca la fosforilación de canales iónicos. Como resultado, el umbral de activación de receptores responsables de la transducción de la señal dolorosa como el receptor TRPV1 se reduce, y la excitabilidad de la terminal periférica se incrementa.
- *Un incremento de la expresión y/o alteración del tráfico de los canales de sodio así como una reducción de los canales de potasio.* Ello conlleva un incremento de la excitabilidad de membrana del receptor lo suficiente para que los potenciales de acción se generen espontáneamente (actividad ectópica).
- *La expresión/inhibición de ciertos genes implicados en la respuesta inflamatoria a nivel de los cuerpos celulares (GRD).* La alteración en la producción de numerosas proteínas modifica el fe-

Figura 4. Sensibilización de los nociceptores. I.-El dolor nociceptivo se produce bajo condiciones fisiológicas únicamente bajo el estímulo que actúa sobre receptores de alto umbral. II.-En la sensibilización periférica el umbral de de los nociceptores se reduce como consecuencia de las modificaciones comentadas en el texto. (Modificada de vii)



notipo de las neuronas por lo que cambia la transducción, la conducción y la transmisión de la señal nociceptiva.

Otros cambios que se asocian con la sensibilización periférica son:

- *La liberación de diversas sustancias desde el nociceptor.* Diversos mediadores de la inflamación pueden liberarse desde la terminal sensitiva. Estos, a su vez, pueden interaccionar con : a) receptores específicos situados en las células endoteliales de la microcirculación in-

Figura 5. Actividad ectópica del nociceptor. El incremento de la expresión y/o alteración del tráfico de canales de sodio se asocia a la actividad ectópica del nociceptor en situación de sensibilización periférica (Modificada de viii)

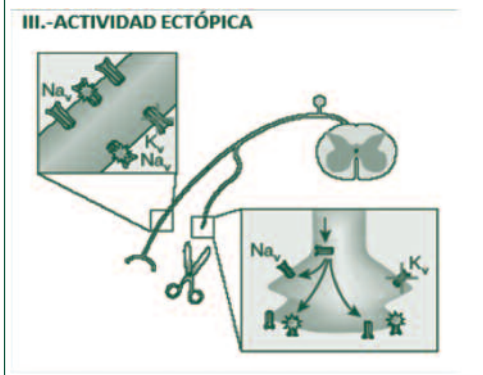


Figura 6. Cambios transcripcionales en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) dependientes de las cascadas generadas en la transducción (Modificada de ix)

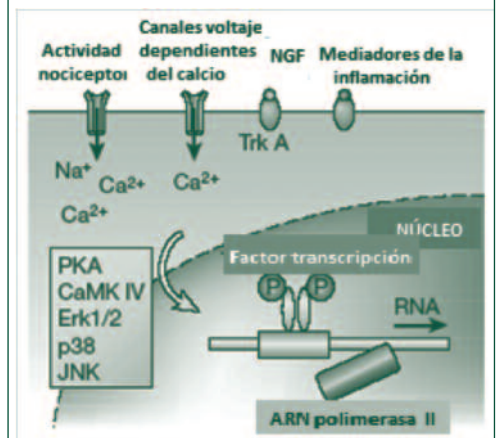


Tabla 1. Mediadores de la sensibilización periférica.

Mediador	Receptor	Canal iónico	Efectores/iones	efectos e interacciones
Bradikina	B2		PLC,PKC	Activación nociceptor
				Activación PLA2 (y liberación PGE2)
				Sensibilización d e los nociceptres a : calor, IL-2,prostanoides, 5-HT e histamina
Serotonina	5-HT 1-4			Activación nociceptor
Histamina	H1		PLC,PKC/DAG	Activación nociceptor
Prostaglandina E2	EP 1-4		AMPc	Liberación IL-2, histamina y 5-HT
			PKA	Potencia la conducción a través del sistema nervioso
			IP3/DAG	Favorece conducción a través TRPV1
Protones	ASIC 1-3,TRPV1		Na+/K+	Activación nociceptor
				Sensibilización TRPV1,
Adenosina	A2		AMPc	Activación nociceptor e hiperalgesia
ATP	P2X3		Na+/K+	Activación nociceptor
Glutamato	AMPA,kainato, NMDA		Na+/Ca2+	Hiperalgesia térmica, mecánica, alodinia

crementando la extravasación de plasma; b) con receptores ubicados en el mismo nociceptor o en terminaciones nerviosas simpática; c) con células inmunitarias.

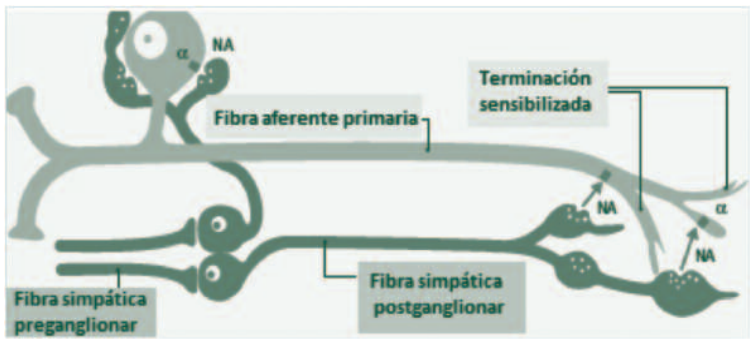
- *La activación de nociceptores silentes¹⁰.* Durante la sensibilización periférica estos receptores se activan y responden frente a estímulos que normalmente no son dolorosos (alodinia) y/o generar una mayor cascada en la transducción frente a los estímulos dolorosos (hiperalgesia).

- *La expresión de receptores $\alpha 2$ adrenérgicos en el nociceptor (ver más adelante).*

2. Terminales simpáticas

En la modulación de la respuesta nociceptiva participa el sistema nervioso simpático. En condiciones normales, los nociceptores no responden a su estimulación. Sin embargo, en la respuesta inflamatoria persistente se aprecia una sensibilización de los nociceptores a las catecolaminas y una liberación de noradrena-

Figura 7. Sensibilización de los nociceptores a través de terminales simpáticas. La liberación de sustancias desde estas fibras y su interacción con los receptores $\alpha 2$ adrenérgicos que aparecen sobre las terminales periféricas del nociceptor provoca un incremento en la actividad de los nociceptores sensibilizados (Modificada de xii)



lina y prostaglandinas desde las fibras nerviosas simpáticas¹¹. Debido a ello, estímulos persistentes o muy intensos inducen la liberación de sustancias desde las fibras simpáticas y la correspondiente activación de los receptores $\alpha 2$ adrenérgicos que aparecen sobre las terminales periféricas del nociceptor. El resultado es el incremento en la actividad de los nociceptores sensibilizados.

3. Vasos

Los estímulos nociceptivos inducen la extravasación de plasma en la zona lesionada a través de las células endoteliales de las vénulas postcapilares como consecuencia de la activación de una población de fibras sensoriales de tipo C sensibles a la capsaicina. La estimulación de estas fibras

provoca la liberación de taquikininas que actúan sobre receptores de la microvasculatura e inducen la extravasación.

Junto a los cambios estructurales en los vasos sanguíneos que aumentan su permeabilidad se aprecia el paso de los leucocitos del espacio vascular hacia el foco de las lesiones.

4. Células inmunes

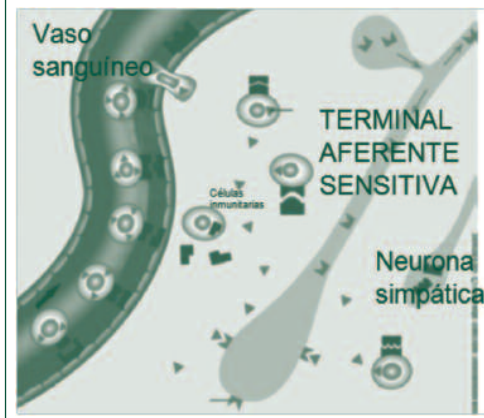
La participación de las células inmunes en la sensibilización periférica que se observa en entidades como el dolor neuropático ha sido objeto de diversas revisiones bibliográficas (Thacker et al, 2007¹⁴; Austin y Moalem-Taylor, 2010¹⁵; Ren y Dubner, 2010¹⁶). En ellas se describe cómo las células inmunes que llegan a la zona donde se localiza la lesión liberan múltiples mediadores que participan en la respuesta inflamatoria local. De entre los mediadores resaltan la histamina y la serotonina, que se encuentran en los mastocitos y se liberan de forma simultánea como respuesta al estímulo inflamatorio.

Mecanismos que explican la sensibilización periférica

Se han identificado una gran variedad de cambios fenotípicos en el nociceptor que contribuyen a la sensibilización periférica. Estos cambios conllevan alteraciones en la expresión de receptores y canales iónicos, alteraciones en la neuroquímica y en los patrones de liberación de transmisores y en la reorganización sináptica.

De los cambios moleculares responsables de la sensibilización cabe mencionar el incremento y nueva expresión de los ca-

Figura 8. Participación de los vasos sanguíneos en la sensibilización periférica. En la inflamación neurogénica se produce la contracción de las células endoteliales vasculares (pericitos), lo cual conduce a la formación de poros o «grietas» que facilita el exudado de plasma y la migración de leucocitos a la zona de la lesión (Modificado de xiii)



nales de sodio, el incremento de la actividad glutamatérgica, en particular del receptor NMDA, cambios en la penetración de calcio en las células y el incremento de la actividad de los receptores TRPV1.

1. Incremento y nueva expresión de canales de sodio en la periferia

El incremento de la expresión de los canales de Na^+ en el nociceptor, el cambio de sus propiedades funcionantes –aparecen canales resistentes al bloqueo por una toxina del pez globo, la tetrodotoxina– y su alteración en la distribución están fuertemente asociados al inicio y mantenimiento de las descargas espontáneas y paroxísticas (actividad ectópica)^{17, 18}.

2. Incremento de la actividad glutamatérgica, en particular del receptor NMDA

Es bien conocido el papel de los receptores N-metil-D-aspartato (receptores NMDA)- en la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior de la médula espinal tras la estimulación de las fibras C en situaciones de persistencia del dolor. No obstante, las neuronas sensitivas también expresan receptores del glutamato y, por tanto, son susceptibles de contribuir al inicio y mantenimiento de la sensibilización periférica mediante el incremento de la actividad glutamatérgica en la periferia^{19, 20}. Al igual que en neuronas del asta posterior, los receptores NMDA no responden a “estímulos normales de dolor” ya que son estímulos de “baja frecuencia”. Ello se debe a que los receptores NMDA están en condiciones normales bloqueados por el ión Mg^{++} extracelular de manera voltaje-dependiente. Frecuencias altas y/o estimula-

ciones prolongadas, como son las que ocurren en situaciones de dolor crónico, dan lugar a la despolarización de la membrana lo suficiente para que el Mg se desligue del receptor y permita su activación con la consiguiente entrada de calcio intracelular.

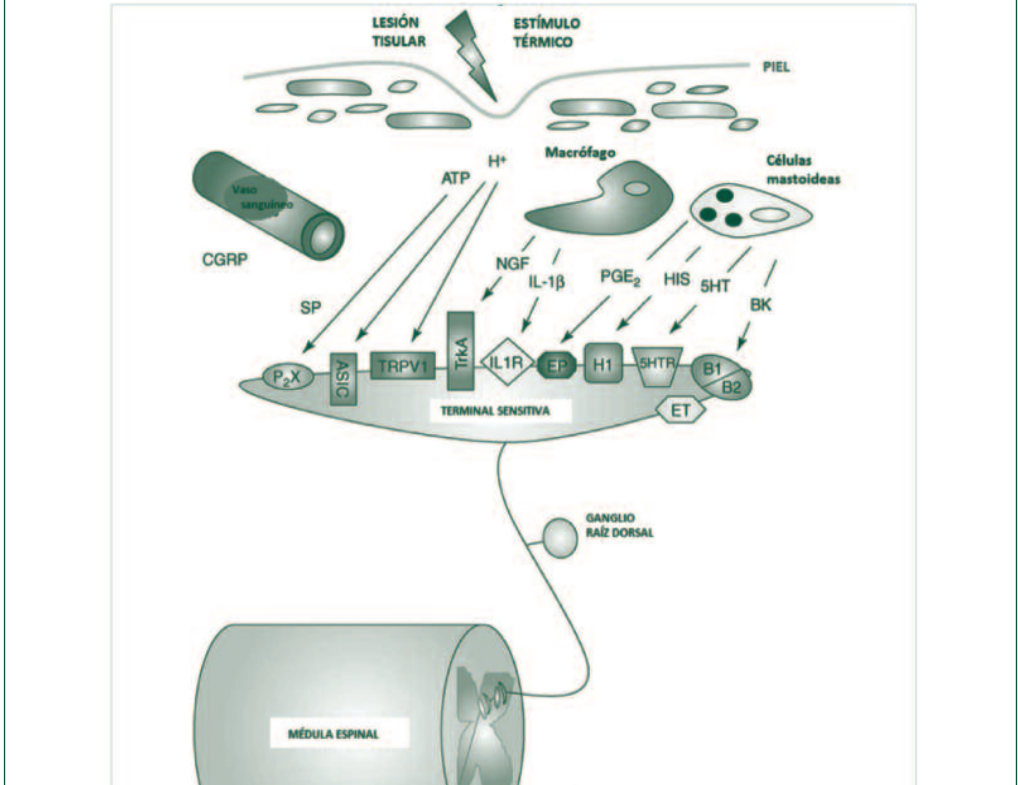
3. Cambios en la penetración del calcio en las células

En el nociceptor sensibilizado hay una mayor entrada de calcio al interior del nociceptor gracias a la activación de los canales de calcio regulados por voltaje intracelular. El resultado es una despolarización de la fibra aferente a umbrales más bajos exponiendo de este modo a las neuronas de la médula a mayores niveles de neurotransmisores y el aumento de la probabilidad de activación de la neuona postsináptica^{21,22}. También se asocia a un aumento en la liberación de Ca^{2+} dependiente de las fibras aferentes primarias^{23, 24}.

4. Incremento de la actividad de los receptores TRPV1

Los receptores TRP son una amplia familia de canales iónicos activados por ligando que se expresan en los nociceptores y generan un flujo de cationes hacia su interior una vez que se activan. Estos canales muestran una notable preferencia por los iones de calcio. Dentro de esta familia hay una subfamilia denominada TRPV1 (receptor vaniloide) especialmente interesante en la sensibilización periférica ya que su sobreexpresión ha demostrado tener un papel destacado en el desarrollo del dolor neuropático y la hiperalgesia^{25, 26}. Su activación en situaciones de bajo pH y estímulos químicos presentes en situaciones de inflamación facilita la entrada de Calcio con los

Figura 9. Participación de los receptores TRPV1 en la sensibilización periférica. Los receptores TRPV1 facilitan la entrada de Calcio y la despolarización del nociceptor exponiendo de este modo a las neuronas de la médula a mayores niveles de neurotransmisores y el aumento de la probabilidad de activación de la neuona postsináptica. Su coexpresión con otros receptores participantes en la inflamación neurogénica facilita este fenómeno.



subsecuentes cambios asociados a la penetración de este ión en las células. Es interesante resaltar que se coexpresa con otros receptores como el receptor de la purina P₂X y los receptores de la bradikina B1 y B2 debido a que su activación va ligada a la activación de estos y, por tanto a la facilitación de la inflamación neurogénica²⁷.

Sensibilización central

La sensibilización central es un estado neurofisiológico en el que se aprecia un aumento de respuesta de las neuronas y de los circuitos que se establecen en el neuroeje para la transmisión del dolor. Su desarrollo se debe al incremento de la excitabilidad de las neuronas, de la eficacia sináptica y/o la disminución de los mecanismos inhibidores de la respuesta noci-

ceptiva. La consecuencia es el reclutamiento de señales nociceptivas inocuas y la generación de una señal amplificada.

La descripción original de la sensibilización central hace referencia a la actividad de las neuronas del asta posterior de la médula espinal provocada por la entrada de señales nociceptivas a través de fibras aferentes primarias tipo C frente a estímulos térmicos repetidos por encima de 49°C, estímulos eléctricos (1 Hz durante 10 a 20 segundos),²⁸ e irritantes químicos como el isotiocianato de alilo (aceite de mostaza)²⁹ y formalina, los cuales actúan a través de los canales TRPA1^{30, 31} así como la capsaicina, que activa los canales TRPV1.³² En la actualidad se sabe que para inducir sensibilización central se requiere un estímulo intenso, repetitivo y sostenido en el que no es necesaria la lesión del tejido periférico. No obstante, el estímulo nódico producido ante una lesión tisular franca casi siempre induce la sensibilización central, por lo que este fenómeno es más evidente después de una lesión postraumática o quirúrgica.

La sensibilización central explica los cambios temporales y espaciales que ocurren en la médula espinal para modular la señal dolorosa y prolongar la respuesta a los estímulos periféricos^{33, 34}.

Aunque la sensibilización central pueda parecer comparable a la sensibilización periférica, difiere sustancialmente, tanto desde el punto de vista fisiopatológico como de sus manifestaciones clínicas. Así, la sensibilización periférica representa una reducción en el umbral y una amplificación en la capacidad de respuesta de los nociceptores cuando las terminales periféricas de estas neuronas sensoriales primarias

de alto umbral están expuestas a mediadores de la inflamación y el tejido dañado. En consecuencia, la sensibilización periférica se restringe al sitio de la lesión tisular. Por otra parte, aunque la sensibilización periférica sin duda contribuye a la sensibilización del sistema nociceptivo y, de ese modo a la hipersensibilidad en los sitios inflamados (hiperalgesia primaria), representa tan sólo una forma de dolor provocado por la activación de los nociceptores, aunque con un umbral más bajo debido a la mayor capacidad de transducción del nociceptor a la noxa, en la que generalmente se requiere una patología periférica en curso para su mantenimiento. En el caso de la sensibilización central el dolor experimentado no necesariamente refleja la presencia de un estímulo periférico. Asimismo, es interesante reseñar que en la sensibilización periférica parecen jugar un papel importante los estímulos térmicos, pero no mecánicos, siendo estos últimos primordiales en el caso de la sensibilización central³⁰. En este sentido, en la sensibilización central, a diferencia de la transmisión que ocurre en condiciones normales, se integran estímulos dolorosos conducido por vías que normalmente no lo hacen como son las fibras A β ³⁵.

Contexto en el que se desarrolla la sensibilización central: inflamación de la médula espinal

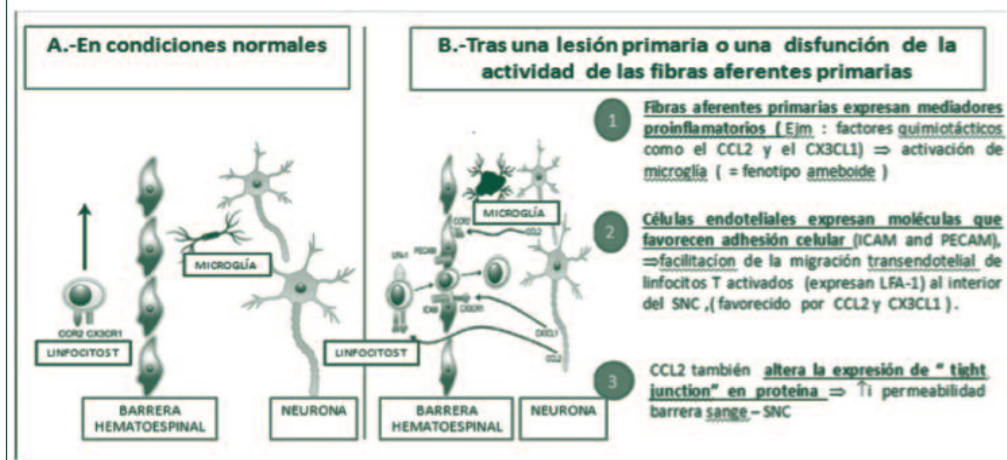
La entrada de las aferencias nociceptivas primarias en la médula espinal marca la frontera anatómica entre el sistema nervioso periférico (SNP) y el central (SNC). Sin embargo, esta separación sólo existe desde un punto de vista espacial ya que, como ocurre en otras situaciones, la res-

puesta al dolor debe de ser contemplada como un fenómeno global en el que no pueden separarse unos elementos de otros. En este sentido, la médula espinal es una estructura compleja, multisináptica con múltiples funciones en la que se producen una serie de reflejos, se integra la señal nociceptiva, se modula y se transmite a estructuras supraespinales³⁹.

En condiciones normales la médula espinal es un sitio especial desde el punto de vista inmunológico en base que está aislada anatómica/fisiológica y bioquímicamente. Así, hay una barrera sangre-médula espinal

que la protege de posibles patógenos⁴⁰, no hay células presentadoras de antígenos clásicas que potencian los mecanismos de inflamación (ej.: células dendríticas)⁴¹ y es posible observar un microambiente inmunosupresor en el que, por ejemplo, los astrocitos suprimen o anergizan linfocitos T y/o producen localmente factores que suprimen y regulan la producción de respuestas inmunes⁴². No obstante, la integración de estímulos nociceptivos intensos, repetitivos y sostenidos en la médula espinal cambian estas condiciones y es posible observar en el contexto en el que se desarrolla la sensibilización central (figura 10).

Figura 10. Inflamación de la médula espinal. (A) En condiciones normales, los linfocitos T no infiltran el SNC debido a que la barrera hematoespinal está intacta. Tampoco se observan en la médula células presentadoras de antígenos clásicas (ej.: células dendríticas). Es posible observar un microambiente inmunosupresor que evita fenómenos inflamatorios. Las neuronas funcionan normalmente. (B) Tras una lesión primaria o una disfunción de la actividad de las fibras aferentes primarias. Las fibras aferentes expresan mediadores proinflamatorios que incluyen los factores quimiotácticos CCL2 y CX3CL1, que hacen que activen la microglía y actúen sobre las células de la membrana facilitando la permeabilidad de la membrana hematoespinal. Los linfocitos T activados (expresan LFA-1) penetran en el asta posterior interviniendo en la inflamación neurógena. El cambio de ambiente inmunosupresor facilita su supervivencia. (Modificada de Ivi)



1. Un incremento de la permeabilidad de la barrera hematoespinal: tras una lesión periférica del nervio periférico⁴³ o una lesión espinal⁴⁴ hay un aumento de permeabilidad de la barrera hematoespinal que conlleva que diversos mediadores químicos endógenos, factores de crecimiento, macrófagos y células inmunitarias puedan penetrar en el SNC y desarrollar fenómenos de neuroinflamación⁴⁵. Esta permeabilidad abarca no sólo la porción afectada de la médula espinal sino que progresivamente asciende rostralmente⁴⁶. Una de las sustancias que facilita la permeabilidad de la membrana es el factor quimiotáctico CCL2 secretado desde las terminales de las fibras aferentes primarias tras una lesión nerviosa^{47, 48}. Otras moléculas consideradas esenciales en dicha permeabilidad provienen de los astrocitos y la microglía activadas por lo que la activación glial se considera un prerrequisito para que se produzca dicha permeabilidad^{49, 50}.

2. El reclutamiento de células presentadoras de antígenos como la microglía. La microglía, células inmunes primarias del SNC, contribuye tras su reclutamiento y activación a la generación de estados de hipersensibilidad a los estímulos noxicos. Estas células son esenciales en el inicio de la inflamación, la fagocitosis y la liberación de sustancias pronociceptivas^{51, 52}. Es interesante remarcar que la activación de la microglía sucede en las primeras fases de la sensibilización central y precede a la astrogliosis, lo que induce a pesar que la microglía es importante en el inicio de los mecanismos que sustentan dolores como el neuropático, pero son los astro-

citós los encargados de su mantenimiento^{53, 54}.

3. El cambio del microambiente inmunosupresor. Ante situación de perpetuación de la señal nociceptiva se produce el cambio del microambiente inmunosupresor a otro propicio para el reclutamiento y la activación de células inmunes. Para favorecer este cambio parece ser que la producción del complemento tras la lesión nerviosa es esencial para apoyar la activación y supervivencia de linfocitos T en el SNC⁵⁵.

Estructuras implicadas en la sensibilización central

En la sensibilización central cobra especial relevancia el papel que ejercen las neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal (neuronas de amplio rango dinámico) y la glía^{57, 58, 59}.

1. Neuronas

Las neuronas son el elemento clave en la sensibilización central. En ellas se desarrollan mecanismos que aumentan la excitabilidad neuronal en el SNC. Así, se han identificado amplificadores sinápticos de la nocicepción en las fibras aferentes primarias tipo C y en las neuronas del asta posterior de la médula espinal^{60, 61}.

Los mecanismos celulares subyacentes responsables de esta amplificación se explican más adelante. Desde el punto de vista morfológico es posible observar cambios fenotípicos como la neurodegeneración se-

cundaria (degeneración, regeneración, constitución de neuromas, remodelación somatotrópica central), y reorganización morfológica^{62, 63}. También se aprecian cambios específicos en el número y distribución de canales iónicos asociados con el patrón de descarga ectópico y dolor persistente asociado a la sensibilización central^{64, 65, 66, 67}. Asimismo, se evidencian respuestas al estímulo nóxico de neuronas que normalmente sólo responden a los estímulos de baja intensidad como consecuencia de conexiones neuronales alteradas como pueden ser las originadas tras el rebrote de las fibras A β a láminas superficiales de la médula espinal⁶⁸.

La sensibilización de estas neuronas provoca un incremento de la excitabilidad de membrana lo suficiente para que los potenciales de acción se generen espontáneamente (actividad ectópica), una reducción en el umbral de activación por estímulos periféricos, el aumento de respuestas a la estimulación por encima del umbral y una amplificación de sus campos receptivos.

2. Glía

Desde hace pocos años se reconoce la actuación de las células gliales del SNC (astrocitos y microglía) en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central ante estímulos nóxicos intensos y repetitivos^{69, 70, 71, 72, 73, 74, 75}.

Microglía

La microglía son los macrófagos residentes del SNC⁷⁶. Junto a otros subtipos celulares constituyen la neuroglía.

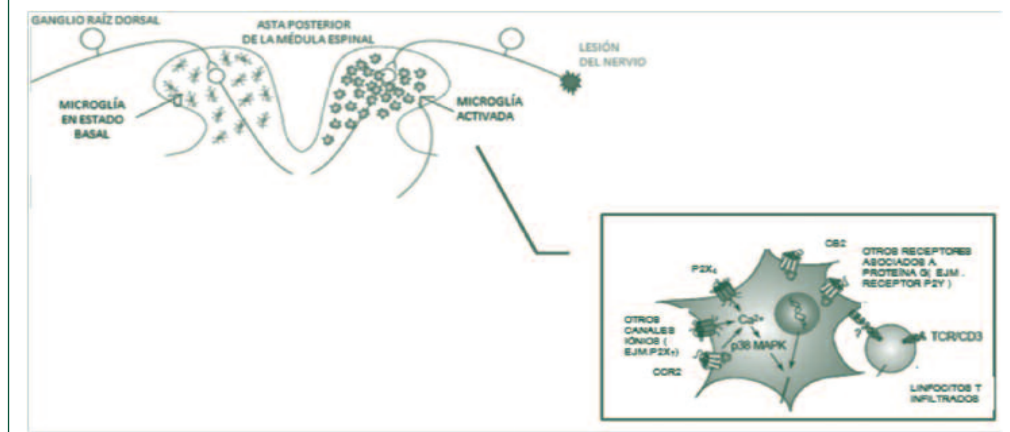
En condiciones normales mantienen la integridad sináptica⁷⁷ gracias a su capacidad de monitorizar los campos microelectromagnéticos generados por los axones y dendritas⁷⁸ y el microambiente en el que están inmersas especialmente en las zonas sinápticas^{79, 80}. Estas características funcionales hacen que sean idóneas para detectar funcionamientos alterados en el SNC^{81, 82, 83, 84, 85} y sean responsables de la respuesta inmunológica en el SNC⁸⁶. En estos casos, la microglía transforma su morfología basal desde una forma ramificada a una ameboide, cambia la expresión de marcadores celulares –entre los que se incluye la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (antígenos MHC)– y produce y libera diversos mediadores químicos –entre los que se incluyen citokinas proinflamatorias, factores quimiotácticos (MCP-1, MIP-a) y radicales libres⁸⁷. Otros mecanismos dependientes de la microglía activada relacionados con la sensibilización central son la fagocitosis de moléculas que inhiben transmisión dolorosa⁸⁸ y la participación en el proceso de la muerte celular neuronal⁸⁹ (figuras 11 y 12).

La microglía activada contribuye al desarrollo y mantenimiento de la hipersensibilidad mecánica tras diferentes tipos de lesiones del nervio periférico, incluyendo la neuropatía inflamatoria del nervio ciático, la ligadura del nervio ciático⁹⁰, la ligadura de nervio espinal⁹³, el corte de nervio espinal^{94, 95} y la inflamación del nervio periférico⁹⁶.

Astrocitos

Los astrocitos proveen soporte estructural, metabólico y trófico a las neuronas. Asimismo, eliminan sustancias neurotóxicas como el glutamato por lo que en condi-

Figura 11. Activación de la microglía (modificada dexc). En condiciones normales la microglía tiene pequeños somas y prolongaciones cortas e irregulares. Se distribuye homogéneamente en el asta posterior de la médula espinal. Tras lesión del nervio periférico, la microglía localizada en la zona ipsilateral a la lesión se transforma en un fenotipo de ‘una microglía activada’ caracterizado por hipertrofia y expresión de marcadores en la superficie celular (e. j. CR3, CB2, CD14, proteínas MHC, TLR4 y receptor P2X4). Esta activación ocurre sobre todo en la zona donde se proyectan las fibras aferentes primarias lesionadas.



ciones normales proporcionan una protección a la integridad neuronal. No obstante, estas células son capaces de cambiar su fenotipo y liberar una variedad de sustancias proinflamatorias^{97, 98, 99}. En este sentido, existe abundante bibliografía que involucra a estas células con la sensibilización central del dolor como el neuropático^{100, 101}.

Su activación no se realiza directamente por la lesión del nervio periférico. El glutamato liberado de las neuronas, activa receptores ionotrópicos y metabotrópicos ubicados en la membrana de la astrogliya induciendo una elevación de Ca^{2+} ^{102, 103, 104} lo cual hace que se libere glutamato^{105, 106}, mediadores proinflamatorios^{107, 108, 109} y factores de crecimiento^{110, 111}, desde la astrogliya. Estos, a su vez favorecen la activación de la microglía¹¹² y la amplificación de la respuesta inflamatoria (figura 13).

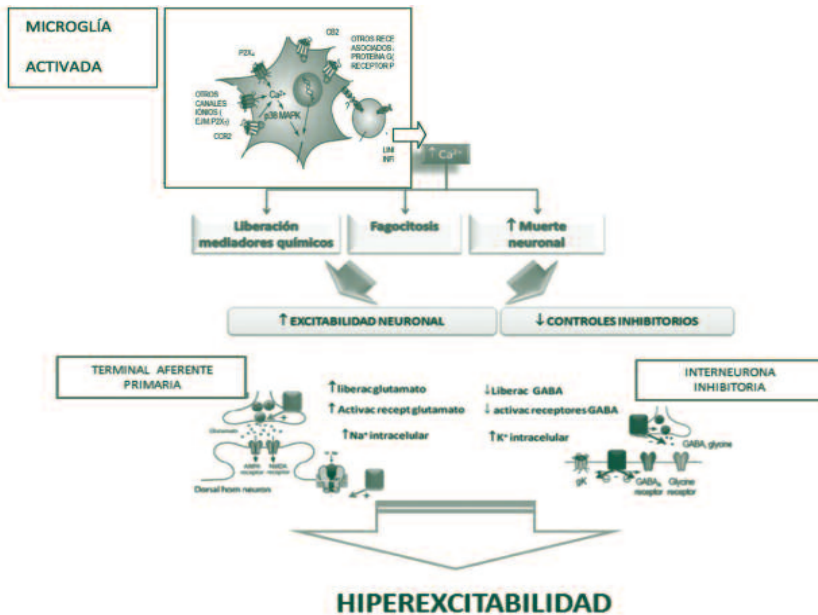
Mecanismos que explican la sensibilización central

Hay diversos mecanismos involucrados en la generación y mantenimiento de la sensibilización central. De entre ellos destacan la potenciación homosináptica a corto plazo, la potenciación homosináptica a largo plazo, la sensibilización heterosináptica, la transcripción dependiente de la sensibilización, la pérdida de inhibición, los cambios en la arquitectura sináptica y la actividad de la microglía.

1. Potenciación homosináptica a corto plazo (fenómeno de ‘wind-up’)

La estimulación repetitiva de fibras C, pero no las Aβ, conduce a un aumento del

Figura 12. Mecanismos por los que la microglía activada promueve la sensibilización central. La microglía activada expresa receptores ligados a canales iónicos (ej. Receptores purinérgicos P2X4 o P2X7) y receptores metabotrópicos asociados a proteína G (Ej. CCR2, o P2Y purinoceptores). Su activación conduce al aumento de Ca^{2+} intracelular y a la activación de p38 MAPK (fosforilación de p38). Estos cambios intracelulares son la señal para liberar mediadores proinflamatorios como las citocinas, factores quimiotácticos y factores tróficos. Por otra parte, las proteínas presentadoras de antígeno (MHC) que aparecen en la superficie de la microglía permiten su unión a los linfocitos T los cuales, al ser activados, liberan más mediadores que contribuyen a la inflamación neurógena. Como consecuencia de la activación de la microglía y linfocitos T se producen cambios que aumentan la excitabilidad neuronal y disminuyen los controles inhibitorios que se ejercen en las sinapsis de las neuronas ubicadas en el asta posterior. Otros mecanismos dependientes de la microglía activada y responsables de la sensibilización central son la fagocitosis de moléculas que inhiben transmisión dolorosa y la participación en el proceso de la muerte celular neuronal.

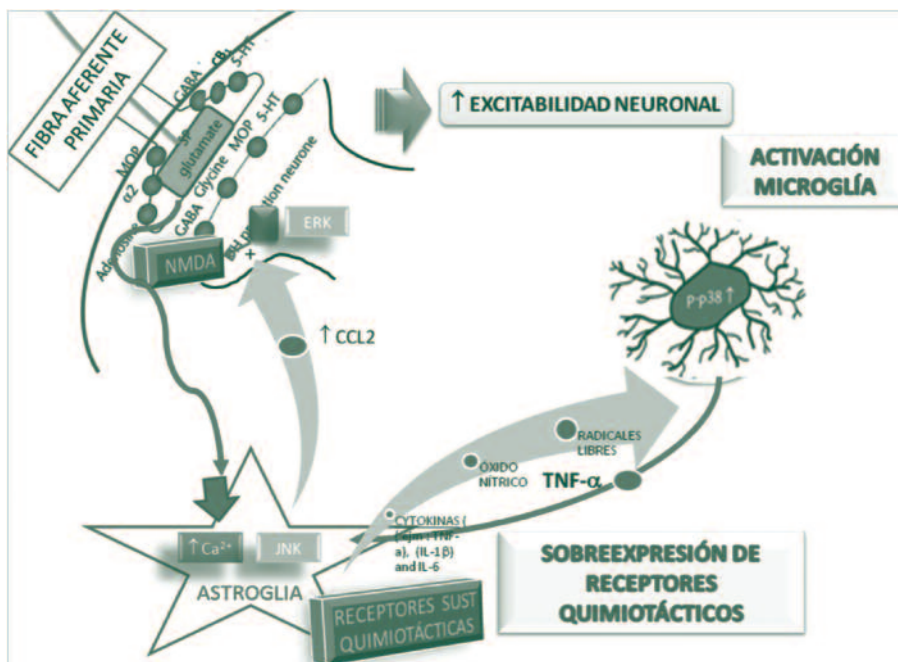


tamaño de los campos receptivos y de la respuesta de las neuronas nociceptivas espinales de amplio rango dinámico a los estímulos adecuados. Este fenómeno, conocido como wind-up, puede tener su explicación en la activación de las sinapsis ineficaces o en reposo y en la neuroplasti-

cidad neuronal. Este fenómeno nace al cabo de unos segundos de estimulación y dura alrededor de 1 minuto.

Este tipo de sensibilización sólo se manifiesta *in situ* en la primera sinapsis y es alimentada por el estímulo procedente de

Figura 13. Mecanismos por los que la astroglia activada promueve la sensibilización central. Tras la lesión del nervio periférico, las terminaciones centrales de las neuronas sensoriales liberan glutamato y otros factores proinflamatorios que, a su vez activan la microglía. Una vez estimulada la astroglia se liberan una serie de mediadores que, a su vez, facilitan la interacción entre la glía y las neuronas y promueven la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior.



la fibra aferente primaria (homosináptica). Únicamente ocurre durante la duración del estímulo nociceptivo.

2. Potenciación homosináptica a largo plazo (fenómeno de long-term potentiation= LTP)

Hay un aumento prolongado en la eficacia de las sinapsis primarias ya activadas tras estímulos nódicos de alta intensidad¹¹⁴. De los diferentes mecanismos resalta el papel que juegan los receptores glutamater-

gicos, en especial los receptores NMDA, como sensibilizadores de la membrana postsináptica^{115, 116}. En este sentido, es importante recordar que el glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el asta dorsal superficial de la médula espinal^{117, 118} y su concentración en la hendidura sináptica depende de su liberación desde las terminales nerviosas presinápticas y de su limpieza por transportadores de glutamato presentes tanto en las neuronas como la glía^{119, 120, 121, 122, 123}. En el caso de estimulaciones cóxicas continuas se aprecia un aumento de la concentración de forma directa

o por la actuación de otros mecanismos como la sensibilización presináptica de los receptores tirosinkinasa, responsables de aumentar la liberación de glutamato. Este efecto, junto a otros derivados del incremento de citokinas, factores quimiotácticos y de crecimiento tras su liberación desde células neuronales y gliales^{124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131} o la liberación de óxido nítrico desde las terminales periféricas¹³², son responsables del incremento de la excitabilidad y de la facilitación de la transmisión del estímulo nódico hacia estructuras supraespinales (figura 14).

Este tipo de sensibilización puede durar más que el estímulo nocivo –horas e incluso más–.

3. Sensibilización heterosináptica

Aunque la activación repetitiva e intensa de las neuronas del asta posterior se expresa mediante la sensibilización homosináptica –se produce sensibilización sólo en las sinapsis activadas por el estímulo nódico– los estímulos nódicos mantenidos pueden convertirse en un fenómeno heterosináptico –hay extensión de los mecanismos de sensibilización a las sinapsis vecinas no afectadas directamente por el estímulo provocador¹³³. Esta sensibilización incluye aferencias no nociceptivas (de bajo umbral) como las fibras A β .

La sensibilización contribuye a la hiperalgesia secundaria y también puede estar relacionada con dolores musculares, articulares y viscerales.

4. Transcripción dependiente de la sensibilización

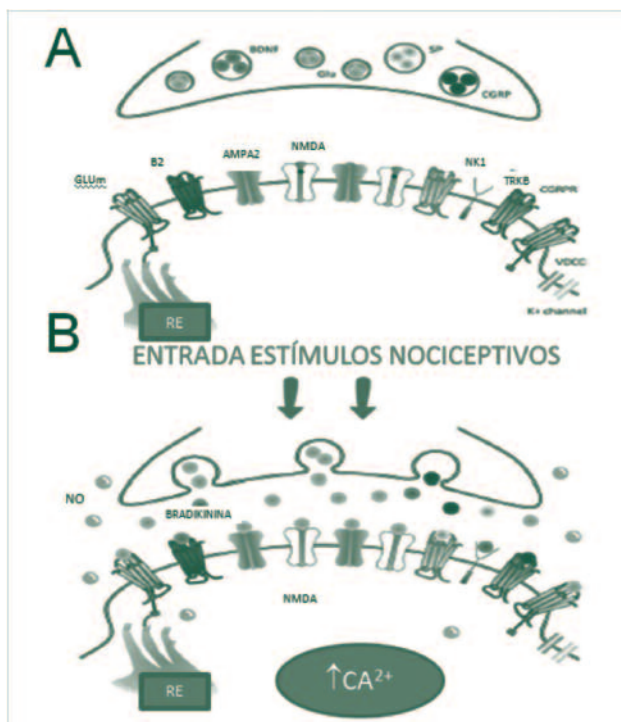
La estimulación nociceptiva prolongada como puede ser la generada en situaciones de inflamación o lesión del nervio, produce un aumento de los niveles de factores como la sustancia P¹³⁴ y el BDNF¹³⁵. Estos factores activan la transcripción de genes en las neuronas del asta posterior y en las propias fibras aferentes primarias. Como consecuencia se genera una mayor expresión de receptores como el NK1 y el trkB (es decir, los receptores para la sustancia P y BDNF respectivamente) y la consecuente despolarización neuronal a través de la activación de una corriente de calcio tiempo y voltaje dependiente^{136, 137, 138}. La activación génica está mediada por una Kinasa intracelular (extracellular signal-regulated kinase ERK) con capacidad de entrar en el núcleo celular y promover la transcripción¹³⁹.

Algunas de las sustancias que pueden promover su expresión son las COX2 contribuyendo a los efectos sistémicos de dolores musculares y cefalea.

5. Pérdida de la inhibición

En condiciones normales las fibras aferentes primarias no sólo activan las neuronas del asta dorsal encargadas de la transmisión nociceptiva sino que también actúan sobre una serie de interneuronas como las gabaérgicas con capacidad de inhibir el estímulo nociceptivo –el GABA, actuando sobre los receptores GABA_a y GABA_b, y la glicina, actuando sobre los receptores de la glicina, se caracterizan por ser neuromoduladores capaces de inhibir

Figura 14. Fenómenos relacionados con la potenciación homosináptica a largo plazo (LTP) A. En condiciones fisiológicas: de los diferentes receptores ionotrópicos del glutamato que se encuentran en la terminal postsináptica son los los receptores AMPA, mediadores de la excitación rápida en el SNC de este neurotransmisor, los que se activan ante la llegada de un estímulo nódico. El receptor NMDA se encuentra bloqueado por Mg y no experimenta activación. Los receptores metabotrópicos (mGluR) – principalmente el de grupo I – controlan la activación de segundos mensajeros intracelulares a través de la proteína G y su vinculación con el retículo endoplasmático (RE); **B.** Tras un bombardeo de la actividad del nociceptor se produce una mayor liberación de neurotransmisores, incluyendo glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y ATP en la neurona presináptica. El resultado es el incremento de la actividad glutamatérgica a través de diferentes receptores –en particular los receptores NMDA–. Ello conlleva que, junto a la actuación de otros mecanismos como la penetración de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} de tipo T dependientes de voltaje y la liberación de Ca^{2+} intracelular, por la acción de los receptores NK1 y los mGluR del grupo I, o por el óxido nítrico aumente el calcio intracelular y amplifique la señal dolorosa.



la señal nociceptiva en la médula espinal-. En el caso que nos ocupa, la estimulación sostenida de las fibras A δ y/o la generada por la lesión nerviosa periférica conlleva la pérdida a largo plazo de la capacidad inhibitoria de las interneuronas gabaérgicas. Esta pérdida de inhibición puede también traer consigo la resorción de los receptores AMPA en las neuronas del asta posterior.

6. Cambios en la arquitectura sináptica

La activación repetitiva e intensa de las neuronas del asta posterior trae consigo una reorganización anatómica de las células contenidas en el asta posterior. Así, las grandes fibras mielinizadas pueden brotar e invadir las láminas superficiales del asta donde se encuentran la mayoría de neuronas específicas. De esta manera, en la sensibilización central, a diferencia de la transmisión que ocurre en condiciones normales, se integran estímulos dolorosos conducidos por vías que normalmente no lo hacen como son las fibras A β dando lugar a fenómenos clínicos como la alodinia¹⁴⁰.

7. Actividad de la microglía

Tal como se ha comentado anteriormente existen suficientes evidencias para afirmar que la activación de la microglía es uno de los mecanismos fundamentales para explicar la sensibilización central.

Sensibilización cortical

Tradicionalmente se ha considerado que el dolor, como sensación afectiva, carece de representación cortical y que la inte-

gración final de los componentes discriminativos, sensoriales y afectivos del mismo se hacía a nivel subcortical, especialmente en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos.

No obstante, 1) hoy se sabe que la estimulación eléctrica de la corteza cerebral en humanos puede producir sensaciones dolorosas y se ha descrito, por ejemplo, que en pacientes epilépticos, la hiperactividad cortical induce aureas de dolor; y 2) en animales de experimentación, tanto anestesiados como despiertos, se han registrado neuronas corticales con claras aferencias nociceptivas, tanto en el tálamo como en la corteza.

Por todo ello, parece claro que los centros corticales, y no sólo los talámicos, participan en la integración final de las sensaciones de dolor. En este sentido, la bibliografía actual afirma que el dolor es el resultado de un proceso sensorial unimodal en el que la interacción dinámica de múltiples subsistemas del cerebro genera un modelo dinámico, coherente del cuerpo y el yo social en el mundo^{141, 142}. Así, los principales sustratos supraespinales relacionados con la respuesta nociceptiva como son el hipotálamo medio, la amígdala y la sustancia gris periacueductal¹⁴³ interactúan entre sí y se integran activamente en los procesos cognitivos, sensoriales y emocionales^{144, 145, 146}. Variables cognitivas como la interpretación, la atención y la anticipación pueden influir en la respuesta de la amígdala a través de un circuito fronto-amigdalario. La amígdala, a su vez, puede modificar la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenocortical¹⁴⁷. Influencias frontales también afectan a los patrones de actividad en el locus coeruleus¹⁴⁸. Otro hecho eviden-

ciado es que estímulos endógenos cognitivos generados durante la anticipación o memoria de reconstrucción pueden activar circuitos neuronales complejos que originan respuesta al estrés en ausencia de lesión tisular¹⁴⁹.

En el caso que nos ocupa es interesante reseñar la existencia de una plasticidad sináptica dentro de las áreas corticales clave implicadas en el dolor en situaciones como el dolor neuropático¹⁵⁰. Específicamente, hay estudios que proporcionan evidencia de los cambios en la transmisión excitatoria en modelos de dolor neuropático. Así, dentro de la corteza cingulada anterior (ACC) –region crítica cerebral relacionada con la afectividad¹⁵¹–, en la cascada de señales intracelulares activadas por una lesión neuropática periférica se aprecian una serie de mecanismos que inducen a una mayor actividad glutamatérgica^{152, 153, 154}. Este incremento en la actividad excitatoria se ha observado en otras zonas como la amígdala¹⁵⁵, la corteza insular, y las cortezas sensoriales primarias y secundarias¹⁵⁶.

II. Implicaciones clínicas de la sensibilización del dolor

Implicaciones clínicas de la sensibilización periférica

La disminución del umbral de activación de los nociceptores, característica de la sensibilización periférica, se manifiesta clínicamente con una mayor magnitud de dolor a una misma intensidad del estímulo noxioso (hiperalgesia primaria). Esta respuesta ocurre sobre todo ante una lesión nerviosa o aplicación de calor y se centra en el mismo sitio de la lesión (figura 14).

La activación del sistema nervioso simpático que se produce en la sensibilización periférica puede participar en el desarrollo de entidades de dolores mantenidos por el simpático como el síndrome de dolor complejo regional (CPRS), el dolor visceral, el dolor isquémico secundario a enfermedades vasculares periféricas y cardiopatías isquémicas, la neuralgia postherpética y la eritromelalgia¹⁵⁷.

Figura 15. Hiperalgesia primaria. La persistencia de un estímulo noxioso establece una respuesta dolorosa aumentada en el sitio de la lesión (hiperalgesia primaria). Posteriormente se detecta una expansión de la sensación dolorosa por fuera de la zona lesionada (hiperalgesia secundaria).



Implicaciones clínicas de la sensibilización central

Los cambios electrofisiológicos que se dan en la sensibilización central reducen el umbral del dolor y amplifican las respuestas nociceptivas provocadas por la activación de mecanorreceptores de bajo umbral y las inducidas por estímulos mecánicos de alta intensidad que en condiciones normales no son nociceptivas. Así, producen un aumento de nocicepción ante estímulos mecánicos en la zona adyacente a la zona de lesión (hiperalgesia secundaria)^{158, 159, 160, 161}. En humanos, estos cambios se han reproducido en diferentes modelos de dolor como son la estimulación nociva de la piel con capsaicina tópica o intradérmica o estímulos térmicos repetidos¹⁶², o en el tracto gastrointestinal por la exposición de soluciones con pH bajo¹⁶³. Es interesante referir que la hipersensibilidad al dolor no se produce sólo en la zona lesionada y adyacente, sino que puede extenderse a zonas contralaterales del cuerpo (dolor especular)^{164, 165}.

En la actualidad se acepta que la sensibilización central contribuye a la generación y mantenimiento del dolor neuropático¹⁶⁶, dolor inflamatorio^{167, 168, 169}, migraña¹⁷⁰ y síndrome de colon irritable¹⁷¹. En estos pacientes, se relaciona con la respuesta anormal a estímulos noxios e inocuos y a una propagación del dolor más allá de la lesión. La sensibilización central también juega un papel relevante en la percepción del dolor anormal y generalizada en los pacientes con fibromialgia^{172, 173, 174, 175, 176}.

Otro fenómeno vinculado con la sensibilización central es la cronificación de dolores agudos en los que no se ha contemplado una analgesia suficiente que

proteja a la médula espinal de la estimulación continuada^{177, 178}. Ejemplo son el dolor crónico postoperatorio tras cirugías, el dolor lumbar crónico tras lumbalgias agudas y el dolor facial idiopático tras procedimientos odontológicos^{179, 180, 181}.

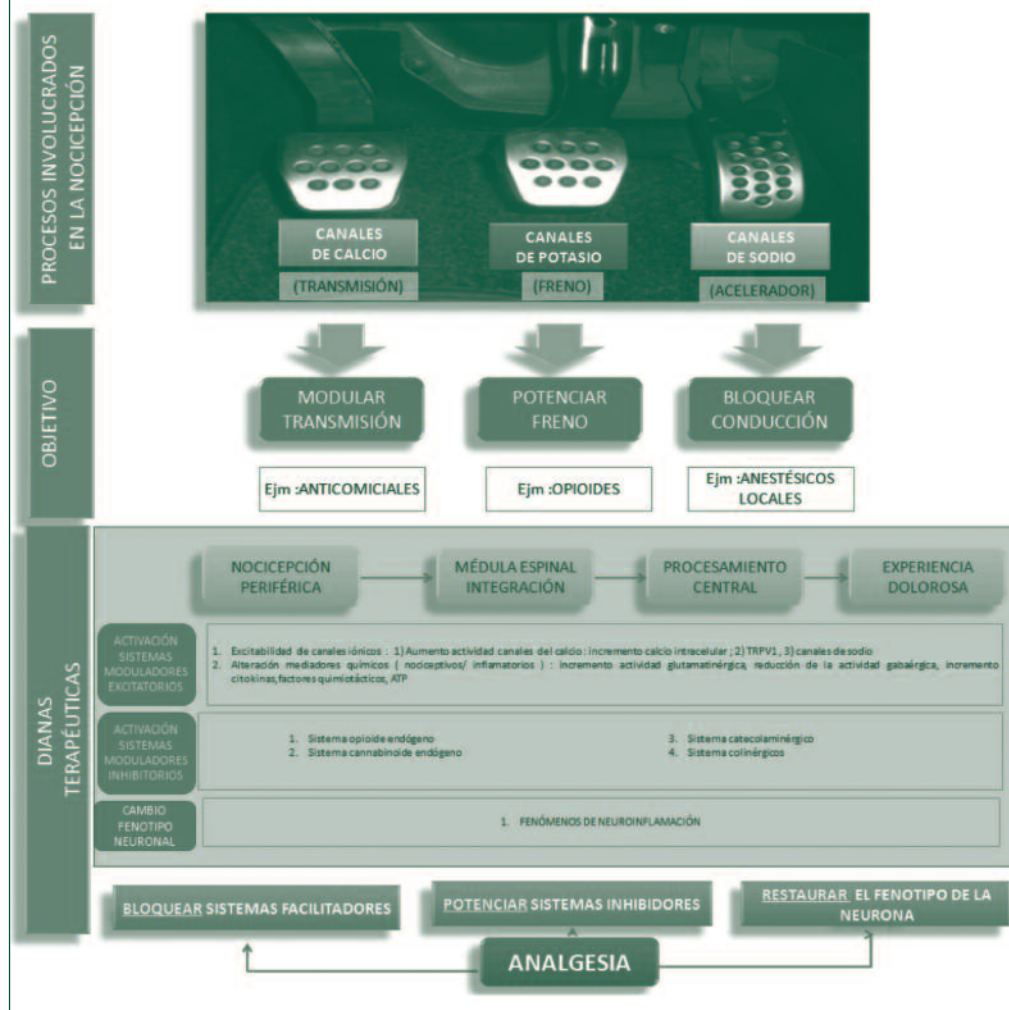
Por último, cabe mencionar que el síndrome de abstinencia de opioides se ha relacionado con la sensibilización central¹⁸². En este caso se ha propuesto que el mecanismo de potenciación es postsináptico¹⁸³.

III. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS RELACIONADAS CON LOS FENÓMENOS DE SENSIBILIZACIÓN

El conocimiento de los mecanismos relacionados con los fenómenos de sensibilización del dolor permite identificar posibles dianas terapéuticas dentro del sistema nociceptivo. En este sentido, es interesante considerar la necesidad de: 1) reducir la excitabilidad anormal de las neuronas; 2) potenciar los sistemas moduladores inhibitorios de la señal dolorosa; 3) restaurar el fenotipo neuronal (figura 15).

1.- Reducción de la excitabilidad anormal de las neuronas¹⁸⁴. Para reducir la excitabilidad de la neurona se aboga por el uso de bloqueadores de los canales del sodio¹⁸⁵ y bloqueadores de entrada de calcio intracelular^{186, 187}. La importancia de los canales de sodio - y en especial los regulados por voltaje - reside en el papel que ejercen en la difusión de los potenciales de acción en las membranas celulares excitables. Por ello, desde hace años, los bloqueadores de los canales de sodio (por ejemplo, anestésicos locales, antiarrítmicos o antiepilépticos) son una opción terapéutica en el

Figura 16. Estrategias farmacológicas para conseguir el alivio del dolor. Debido a que el dolor es fruto de un equilibrio entre los mecanismos generadores y moduladores de la transmisión del estímulo nociceptivo a diferentes niveles es interesante considerar cuándo se establecen dianas terapéuticas en las que los fármacos: 1) bloqueen los sistemas moduladores excitatorios; 2) potencien los sistemas moduladores inhibitorios del estímulo nociceptivo; 3) bloqueen los sistemas moduladores excitatorios.



tratamiento del dolor neuropático aunque sin posibilidad de poder aprovechar todo su potencial terapéutico debido al riesgo de aparición de problemas cardíacos, neuro-

lógicos y digestivos¹⁸⁸. Desde hace relativamente poco tiempo hay un gran interés por unos canales de sodio con característica biofísicas diferentes a las de los habituales

en todos los nervios capaces de resistir al bloqueo por tetrodotoxina (TTX). Estos canales, llamados canales de sodio TTX-R¹⁸⁹, aparecen tras lesión nerviosa e inflamación^{190, 191} y constituyen una diana terapéutica real de modulación farmacológica de la actividad anómala¹⁹². Entre estos, los más importantes por su participación en la transducción de los nervios lesionados son los Nav 1.8 los cuales contribuyen a su descarga repetida, una de las manifestaciones más importantes de la hiperexcitabilidad que sigue a las citadas lesiones. Recientemente, un bloqueante de este canal denominado A-803467 ha demostrado su utilidad en diferentes modelos de dolor crónico^{193, 194} aunque no en modelos de dolor agudo, lo que sugiere que este canal contribuye poco a la nocicepción fisiológica. En el caso de los bloqueadores de los canales de calcio comentar que, de entre los diferentes tipos de canales de calcio localizados en las neuronas sensitivas, son los canales del tipo N los que ofrecen una alternativa terapéutica más real en el tratamiento del dolor, sobre todo en el tratamiento del dolor neuropático. Estos canales voltaje dependientes son, junto el tipo P/Q, los más importantes en la transmisión sináptica. Como ejemplo citar su gran expresión en las láminas superficiales del asta posterior de la médula –el sitio donde se realiza la sinapsis de las fibras aferentes primarias¹⁹⁵ y que la liberación sináptica del glutamato depende directamente de su actividad^{196, 197, 198}. En la actualidad, los resultados experimentales obtenidos tras la administración perineural con diferentes antagonistas de los canales tipo N, ha abierto el camino al desarrollo de productos comerciales^{199, 200}. Otras posibilidades terapéuticas relacionadas con la disminución de entrada de calcio intracelular y, consecuentemente, con la dis-

minución de la señal nociceptiva y la exposición de las neuronas espinales a una menor carga de neurotransmisores excitatorios, son la actuación sobre los receptores TRPV1 –tanto agonistas como antagonistas–^{201, 202, 203} y los receptores NMDA^{204, 205}. En el primer caso es relevante subrayar que los receptores TRPV1 son receptores involucrados en la generación de hiperalgesia y alodinia y se expresan tanto a nivel periférico como central^{206, 207, 208}. En la actualidad son una opción para su evaluación terapéutica en base a que: 1) los agonistas of TRPV1 causan desensibilización y generan aninocicepción tanto a nivel experimental²⁰⁹ como en humanos²¹⁰, 2) se sobreexpresan en situaciones de inflamación, lo que asociado a su activación por componentes de la sopa inflamatoria, inician y mantienen la hiperalgesia primaria^{211, 212, 213, 214}, 3) en ratones knockout del receptor TRPV1 se evidencia una disminución de la hipersensibilidad térmica después de la inflamación^{215, 216}, y 4) los antagonistas TRPV1 disminuyen la nocicepción en modelos de dolor de inflamación^{217, 218, 219}, osteoartritis²²⁰ y cáncer²²¹. Por último, en el caso de los receptores NMDA citar que están involucrados en el procesamiento de la señal dolorosa, la plasticidad neuronal y la sensibilización periférica²²² y central^{223, 224}. Por tanto, su antagonismo es una opción muy atractiva ya que su activación es específica en situaciones de sensibilización periférica²²⁵ y central^{226, 227, 228}.

2.- Potenciar los sistemas moduladores inhibitorios del estímulo nociceptivo. Otras posibilidades terapéuticas encaminadas a disminuir la hiperexcitabilidad de las vías dolorosas son las que potencian los mecanimos inhibitorios de la señal dolorosa^{229, 230}. Por ello, aparte de buscar al-

ternativas relacionadas con el sistema opioide^{231, 232} es interesante plantearse la posibilidad de actuar sobre otros sistemas moduladores endógenos inhibitorios como el sistema endocannabinoide^{233, 234, 235}, el sistema catecolaminérgico descendente^{236, 237}, el sistema colinérgico^{238, 239, 240} y el sistema gabaérgico^{241, 242}. El abanico de posibilidades relacionadas con esta línea terapéutica se escapa del alcance de este capítulo.

3.- Restaurar el fenotipo neuronal. En la sensibilización al dolor se producen múltiples cambios fenotípicos en elementos celulares que participan en su generación y mantenimiento^{243, 244, 245}. Estos cambios conllevan alteraciones en la expresión de receptores y proteínas que constituyen los canales iónicos, alteraciones en la neuroquímica, variaciones en los patrones de liberación de neurotransmisores y reorganizaciones sinápticas. Para su desarrollo cobra especial importancia la modulación neuroinmune y sobre todo el papel que ejercen las células gliales en el SNC (ej. astrocitos y microglía) y SNP (células de Schwann, células satélite del ganglio de la raíz dorsal)^{246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253}. Por ello, desde hace relativamente poco tiempo se están desarrollando nuevas estrategias que disminuyan los fenómenos de neuroinflamación actuando sobre las células gliales y/o las interacciones disfuncionales que se generan entre las neuronas y la glía^{254, 255}. De entre ellas podemos incluir la inhibición de la activación de la microglía con diversas estrategias como pueden ser el evitar la interacción neurona-glía que activa la microglía (ej.: mediante un polímero catiónico denominado polietileneimina que interfiere la expresión génica^{256, 257}), la ac-

ción de los receptores purinérgicos^{258, 259} o la proteinkinasa mitógeno activada p38 (p38 MAK)²⁶⁰ o la inhibición de la respuesta de la astrogliá²⁶¹. Otras posibilidades son la potenciación de los mecanismos antinociceptivos relacionados con las células inmunitarias como son los agonistas cannabinoides CB2^{262, 263}. Por último podemos citar otras opciones como la administración de inhibidores de la citokina como el antagonista IL-1 β anakinra y el inhibidor TNF- α etanercept, los antagonistas de los receptores ATP (ej.: los antagonistas P2X4 y P2X7 antagonists), antagonistas TLR2 y TLR4, o las citokinas antiinflamatorias (ej.: IL-10) (para revisiones ver^{264, 265, 266, 267, 268}).

BIBLIOGRAFÍA

1. Eskandari F, Webster JI, Sternberg EM: Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 251-265.
2. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S: Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ SCI* 2005; 6B: 1045-1056.
3. Kessler W, Kirchhoff C, Reeh PW, Handwerker HO: Excitation of cutaneous afferent nerve endings in vitro by a combination of inflammatory mediators and conditioning effect of substance P. *Exp Brain Res* 1992; 91: 467-476.
4. Rittner HL, Stein C: Involvement of cytokines, chemokines and adhesion molecules in opioid analgesia. *Eur J Pain* 2005; 9: 109-112.
5. Pezet S, McMahon SB: Neurotro-

phins: Mediators and modulators of pain. *Annu Rev Neurosci* 2006; 29: 507-538.

6. Devor M. Response of nerves to injury in relation to neuropathic pain. In: McMahon S, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's textbook of pain*. London: Churchill Livingstone; 2005: 905-27.

7. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer the pain? *Nature Neuroscienca Supplement* 2002; 5: 1062-1067.

8. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer the pain? *Nature Neuroscienca Supplement* 2002; 5: 1062-1067.

9. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer the pain? *Nature Neuroscienca Supplement* 2002; 5: 1062-1067.

10. S.B. McMahon, M. Koltzenburg, The changing role of primary afferent neurons in pain, *Pain* 1990; 43: 269-272.

11. Serpell M. Role of the sympathetic nervous system in pain. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2005; 6: 52- 55.

12. Serpell M. Role of the sympathetic nervous system in pain. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2005; 6: 52- 55.

13. Hackel D, Brack A, Rittner HL. Leukocytes as Mediators of Pain and Analgesia. In : Elsevier Ed. *The Brain and Host Defense*. 2010: 237-250.

14. Thacker M.A., Clark A.K., Marchand F., McMahon S.B., Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules. *Anesth. Analg.* 2007; 105, 838-847.

15. Austin, P.J., Moalem-Taylor, G. The

neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. *J. Neuroimmunol* 2010; 229: 26-50.

16. Ren, K., Dubner, R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat. Med.* 2010; 16: 1267-1276.

17. Devor M and Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain, in *Textbook of Pain* (Wall PD and Melzack R eds) 199. 4th ed, pp 79-100, Churchill Livingstone, Edinburgh.

18. Raja SN, Meyer RA, Ringkamp M, and Campbell JN. Peripheral neural mechanisms of nociception, in *Textbook of Pain* (Wall PD and Melzack R eds) 1999. 4th ed, pp 11-57, Churchill-Livingstone, Edinburgh.

19. Recio-Pinto E, Castillo C. Peripheral N-methyl-D-aspartate receptors as possible targets for chronic pain treatment. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2012; 14: 48-58.

20. Carlton SM, Hargett GL, Coggeshall RE. Localization and activation of glutamate receptors in unmyelinated axons of rat glabrous skin. *Neurosci Lett* 1995; 197: 25-28.

21. Bilici D, Akpınar E, Gursan N, Deniz GÖ, Bilici S, Altas S. Protective effect of T-type calcium channel blocker in histamine-induced paw inflammation in rat. *Pharmacol Res* 2001; 44: 527-31.

22. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM. The role of peripheral T-type calcium channels in pain transmission. *Cell Calcium* 2006; 40: 197-203.

23. Hua XY, Chen P, Fox A, Myers RR.

Involvement of cytokines in lipopolysaccharide-induced facilitation of CGRP release from capsaicin-sensitive nerves in the trachea: studies with interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *J Neurosci* 1996; 16: 4742-8.

24. Neubert JK, Maidment NT, Matsuka Y, Adelson DW, Kruger L, Spigelman I. Inflammation-induced changes in primary afferent-evoked release of substance P within trigeminal ganglia in vivo. *Brain Res* 2000; 871: 181-91.

25. Szallasi A, Cortright DN, Blum CA, Eid SR. The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof-of-concept. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2007; 6: 357-372.

26. Cortright, D.N., Szallasi, A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem* 2004; 271: 1814-1819.

27. A. Patapoutian, S. Tate, C.J. Woolf, Transient receptor potential channels: targeting pain at the source, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009; 8 : 55-68.

28. Wall PD, Woolf CJ: Muscle but not cutaneous C-afferent input produces prolonged increases in the excitability of the flexion reflex in the rat. *J Physiol* 1984; 356: 443-458.

29. Woolf CJ, King AE: Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1990; 10: 2717-2726.

30. Jordt SE, Bautista DM, Chuang

HH, McKemy DD, Zygmunt PM, Hogestatt ED, Meng ID, Julius D: Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 2004;427: 260-265.

31. McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, Siemens J, Deranian KL, Zhao M, Hayward NJ, Chong JA, Julius D, Moran MM, Fanger CM: TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104: 13525-13530.

32. LaMotte RH, Shain CN, Simone DA, Tsai EF: Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991; 66: 190-211.

33. Sandkuhler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000;88: 113-8.

34. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26: 696-705.

35. Hucho T, Levine JD: Signaling pathways in sensitization: Toward a nociceptor cell biology. *Neuron* 2007;55: 365-376.

36. R. Meyer, M. Ringkamp, J. Campbell, S. Raja, in *Textbook of Pain*, S. B. McMahon, M. Koltzenburg, Eds. (Elsevier, Churchill Livingstone, 2006), pp. 3-34.

37. Woolf CJ, Salter MW: Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1769.

38. Torebjörk HE, Lundberg LE, LaMotte RH: Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans.

J Physiol 1992; 448: 765-780.

39. D'Mello R., Dickenson RH. Spinal cord mechanisms of pain. *British Journal of Anaesthesia* 2008; 101: 8-16.

40. Noble, L. J., Wrathall, J. R., Distribution and time course of protein extravasation in the rat spinal cord after contusive injury. *Brain Res.* 1989; 482: 57-66.

41. Ucherpfennig, K.W. Autoimmunity in the central nervous system: mechanisms of antigen presentation and recognition. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994; 72: 293-306.

42. Hailer, N.P., Heppner, F.L., Haas, D., Nitsch, R.. Astrocytic factors deactivate antigen presenting cells that invade the central nervous system. *Brain Pathol.* 1998; 8: 459-474.

43. Beggs, S., Liu, X.J., Kwan, C., Salter, M.W. Peripheral nerve injury and TRPV1-expressing primary afferent C-fibers cause opening of the blood-brain barrier. *Mol. Pain* 2010; 6, 74.

44. Gordh, T., Chu, H., Sharma, H.S. Spinal nerve lesion alters blood-spinal cord barrier function and activates astrocytes in the rat. *Pain* 2006; 124: 211-221.

45. Sharma, H.S.. Pathophysiology of blood-spinal cord barrier in traumatic injury and repair. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11: 1353-1389.

46. Beggs, S., Liu, X.J., Kwan, C., Salter, M.W. Peripheral nerve injury and TRPV1-expressing primary afferent C-fibers cause opening of the blood-brain barrier. *Mol.*

Pain 2010; 6, 74.

47. Strack, A., Asensio, V.C., Campbell, I.L., Schluter, D., Deckert, M.. Chemokines are differentially expressed by astrocytes, microglia and inflammatory leukocytes in *Toxoplasma* encephalitis and critically regulated by interferon- 1 gamma. *Acta Neuropathol.*2002; 103: 458-468.

48. Abbadie, C., Bhangoo, S.K., De Koninck, Y., Malcangio, M., Melik-Parsadaniantz, S., 766 White, F.A.. Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res. Rev.* 2009; 60, 125-134.

49. Deleo, J.A., Yeziarski, R.P. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain*2001; 90, 1-6.

50. Scholz, J., Woolf, C.J.. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat. Neurosci.* 2007;10: 1361-1368.

51. Milligan, E.D., Watkins, L.R., 2009. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 23-36.

52. Hains, B.C., Waxman, S.G., 2006. Activated microglia contribute to the maintenance of chronic pain after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 26, 4308-4317.

53. Ji RR, Suter MR: p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. *Mol Pain* 2007, 3: 33.

54. Gosselin RD, Suter MR, Ji RR, Decosterd I. Glial Cells and Chronic Pain. *Neuroscientist* 2010; 16: 519-531.

55. Twining, C.M., Sloane, E.M., Schoe-

- niger, D.K., Milligan, E.D., Martin, D., Marsh, H., 1178 Maier, S.F., Watkins, L.R.,. Activation of the spinal cord complement 1179 cascade might contribute to mechanical allodynia induced by three animal 1180 models of spinal sensitization. *J. Pain* 2005; 6, 174-183.
56. Grace PM Rolan PE, Hutchinson MR. Peripheral immune contributions to the maintenance of central glial activation underlying neuropathic pain. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011;25 : 1322 -1332.
57. Watkins, L.R. et al. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci.*2001; 24: 450-455.
58. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF.Spinal cord glia: new players in pain. *Pain* 2001; 93: 201-205.
59. Watkins, L.R. and Maier, S.F. GLIA: A novel drug discovery target for clinical pain. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2003; 2: 973-985.
60. Liu X, Sandkühler J: Characterization of long-term potentiation of C-fiberevoked potentials in spinal dorsal horn of adult rat: essential role of NK1 and NK2 receptors. *J Neurophysiol* 1997, 78: 1973-1982.
61. Ikeda H, Stark J, Fischer H, Wagner M, Drdla R, Jäger T, Sandkühler J. Synaptic amplifier of inflammatory pain in the spinal dorsal horn. *Science* 2006, 312: 1659-1662.
62. Campbell JN, Basbaum AI, Dray A, Dubner R, Dworkin RH, Sang CH (eds). *Emerging Strategies for the Treatment of Neuropathic Pain*. Seattle, WA: IASP Press, 2006.
63. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-9.
64. Devor M, Gorvin-Lippmann R, Angelides K: Na⁺ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci* 1993; 13: 1976-1992.
65. England JD, Gamboni F, Ferguson MA, Levinson SR: Na⁺ channels accumulate at the tips of injured axons. *Muscle Nerve* 1994; 17: 593-598.
66. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ: Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1992; 51: 175-194, 1992.
67. Koichi O, Hiroki Y, Tetsuo F, Dai Y,Atsushi T, Norio H, Hideki Y, Koichi N: Contribution of injured and uninjureddorsal root ganglion neurons to pain behavior and the changes in gene expression following chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Pain* 101: 65-77, 2003.
68. Todd AJ. Anatomy of primary afferents and projection neurones in the rat spinal dorsal horn with particular emphasis on substance P and the neurokinin 1 receptor. *Exp Physiol* 2002; 87: 245-9.
69. Inoue, K., & Tsuda, M. Microglia and neuropathic pain. *Glia* 2009; 57: 1469–1479.
70. Ji R R, Kawasaki Y, Zhuang ZY, Wen Y R, Decosterd I. Possible role of spinal astrocytes in maintaining chronic pain sensi-

tization: review of current evidence with focus on bFGF/JNK pathway. *Neuron Glia Biol* 2006; 2: 259–269.

71. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10: 1361–1368.

72. Milligan, ED, Sloane E. M, Watkins, L. R.. Glia in pathological pain: a role for fractalkine. *J Neuroimmunol* 2008; 198: 113–120.

73. Romero-Sandoval EA, Horvath, RJ, DeLeo J A.. Neuroimmune interactions and pain: focus on glial-modulating targets. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 726–734.

74. Milligan E D, Watkins L R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009;10, 23–36.

75. McMahon SB, Malcangio M. Current challenges in glia-pain biology. *Neuron* 2009; 64: 46–54.

76. Streit WJ. Microglia and macrophages in the developing CNS. *Neurotoxicology* 2001; 22: 619-624.

77. Graeber, MB. Changing face of microglia. *Science* 2010; 330: 783-788.

78. Graeber, M.B., Wei, L., Rodriguez, M. Role of microglia in CNS inflammation *FEBS Lett.* 2011;585,: 3798-3805.

79. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 2005;308: 1314-1318.

80. Wake H, Moorhouse AJ, Jinno S,

Kohsaka S, Nabekura J. Resting microglia directly monitor the functional state of synapses in vivo and determine the fate of ischemic terminals. *J. Neurosci.* 2009; 29: 3974-3980.

81. Kettenmann H, Ransom BR. *Neuroglia*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2005.

82. Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. *Nat Neurosci* 2007;10: 1387-94.

83. Kitamura Y, Nomura Y. Stress proteins and glial functions: possible therapeutic targets for neurodegenerative disorders. *Pharmacol Ther* 2003;97: 35-53.

84. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19: 312-8.

85. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science* 2005;27: 1314-8.

86. Streit WJ, Mrak RE, Griffin WS: Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective. *J Neuroinflammation* 2004, 1: 14.

87. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in ‘small’ glia- *TRENDS in Neurosciences* 2005; 28: 101-107.

88. Stoll, G. and Jander, S. The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. *Prog. Neurobiol.*

1999; 58, 233-247.

89. Stoll, G., Jander, S. The role of microglia and macrophages in the pathophysiology of the CNS. *Prog. Neurobiol.* 1999; 58: 233-247.

90. Tsuda M, Inoue K, Salter MW. Neuropathic pain and spinal microglia: a big problem from molecules in ‘small’ glia. *TRENDS in Neurosciences* 2005; 28: 101-107.

91. Stuesse SL, Cruce WL, Lovell JA, McBurney DL, Crisp T: Microglial proliferation in the spinal cord of aged rats with a sciatic nerve injury. *Neurosci Lett* 2000; 287: 121-4.

92. Coyle DE: Partial peripheral nerve injury leads to activation of astroglia and microglia which parallels the development of allodynic behavior. *Glia* 1998;23: 75-83.

93. Jin SX, Zhuang ZY, Woolf CJ, Ji RR: p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23:4017-22.

94. Tsuda M, Mizokoshi A, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Inoue K: Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal hyperactive microglia contributes to pain hypersensitivity following peripheral nerve injury. *Glia* 2004; 45: 89-95.

95. Raghavendra V, Tanga F, DeLeo JA: Inhibition of microglial activation attenuates the development but not existing hypersensitivity in a rat model of neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 624-30.

96. Cho IH, Chung YM, Park CK, Park SH, Li HY, Kim D, Piao ZG, Choi SY, Lee SJ, Park K, Kim JS, Jung SJ, Oh SB: Systemic administration of minocycline inhibits formalin-induced inflammatory pain in rat. *Brain Res* 2006; 1072: 208-14.

97. Suzumura A, Takeuchi H., Zhang G., Kuno R, Mizuno, T. Roles of glia-derived cytokines on neuronal degeneration and regeneration. *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1088: 219-229.

98. Raghavendra, V, DeLeo, J.A.. The role of astrocytes and microglia in persistent pain. In: Hertz, L. (Ed.), *Non-Neuronal Cells in the Nervous System: Function and Dysfunction*. Elsevier, Amsterdam, 2003 pp. 951-966.

99. Watkins, L.R., Maier, S.F.. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003; 2, 973-985.

100. Milligan ED, Watkins LR: Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10: 23-36.

101. Hald A: Spinal astrogliosis in pain models: cause and effects. *Cell Mol Neurobiol* 2009, 29: 609-619.

102. Dani JW, Chernjavsky A, Smith SJ: Neuronal activity triggers calcium waves in hippocampal astrocyte networks. *Neuron* 1992; 8: 429-440.

103. Pasti L, Zonta M, Pozzan T, et al: Cytosolic calcium oscillations in astrocytes may regulate exocytotic release of glutamate. *J Neurosci* 2001; 1: 477-484.

104. Porter JT, McCarthy KD: Hippo-

- campal astrocytes in situ respond to glutamate released from synaptic terminals. *J Neurosci* 1996; 16: 5073- 5081.
105. asti L, Zonta M, Pozzan T, et al: Cytosolic calcium oscillations in astrocytes may regulate exocytotic release of glutamate. *J Neurosci* 2001; 21:477-484.
106. Parpura V, Haydon PG: Physiological astrocytic calcium levels stimulate glutamate release to modulate adjacent neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8629-8634.
107. Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 2002;82: 981-1011.
108. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF: Glial activation: A driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001;24:450-455.
109. Gao YJ, Ji RR: Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther* 2010;126: 56-68.
110. Gao YJ, Ji RR: Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 56-68.
111. Wetmore C, Olson L: Neuronal and nonneuronal expression of neurotrophins and their receptors in sensory and sympathetic ganglia suggest new intercellular trophic interactions. *J Comp Neurol* 1995; 353: 143-159.
112. Schipke CG, Boucsein C, Ohlme-
yer C, et al: Astrocyte Ca²⁺ waves trigger responses in microglial cells in brain slices. *FASEB J* 2002; 16: 255- 257.
113. Gao YJ, Ji RR: Chemokines, neuronal-glial interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 56-68.
114. Bliss TV, Collingridge GL: A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993, 361: 31-39.
115. Ruscheweyh R, Wilder-Smith O, DrdlaR, Liu XG and Sandkühler J. Long-term potentiation in spinal nociceptive pathways as a novel target for pain therapy *Molecular Pain* 2011, 7: 20: 1 - 37.
116. Qian A, Buller AL, Johnson JW: NR2 subunit-dependence of NMDA receptor channel block by external Mg²⁺. *J Physiol* 2005; 562: 319-331.
117. Yoshimura M, Jessell T. Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurones in the rat spinal cord. *J Physiol* 1990;430: 315-35.
118. Randic M, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993;13: 5228-41.
119. Randic M, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993; 13: 5228-41.
120. Danbolt NC. Glutamate uptake.

Prog Neurobiol 2001; 65: 1-105.

121. Gegelashvili G, Robinson MB, Trotti D, Rauert T. Regulation of glutamate transporters in health and disease. Prog Brain Res 2001;132: 267-86.

122. Oliev SH, Piet R, Poulain DA. Control of glutamate clearance and synaptic efficacy by glial coverage of neurons. Science 2001;292: 923-6.

123. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schielke JP, Welty DF. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. Neuron 1996;16: 675-86.

124. atkins L R, Maier S F. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. Physiol Rev 2002;82, 981–1011.

125. Abbadie C. Chemokines, chemokine receptors and pain. Trends Immunol 2005; 26: 529–534.

126. Inoue K.. The function of microglia through purinergic receptors: neuropathic pain and cytokine release. Pharmacol Ther 2006;109, 210–226.

127. White FA, Wilson N M. Chemokines as pain mediators and modulators. Curr Opin Anesthesiol 2008; 21, 580–585.

128. Milligan ED, Watkins L R. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Nat Rev Neurosci 2009;10 : 23–36.

129. Trang, T, Beggs S, Wan X, Salter,

MW. P2X4-receptor-mediated synthesis and release of brain-derived neurotrophic factor in microglia is dependent on calcium and p38-mitogen-activated protein kinase activation. J Neurosci 2009; 29: 3518–3528.

130. Abbadie C, Bhangoo, S, De Koninck Y, Malcangio M, Melik-Parsadaniantz S, White F A. Chemokines and pain mechanisms. Brain Res Rev 2009; 60: 125–134.

131. Gao YJ, Ji R R. c-Fos and pERK, which is a better marker for neuronal activation and central sensitization after noxious stimulation and tissue injury? Open Pain 2009; 2: 11–17.

132. Meller, S., Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. Neuroscience 1992; 50 : 7-10.

133. Liu XG, Morton CR, Azkue JJ, Zimmermann M, Sandkühler J. Long-term depression of C-fibre-evoked spinal field potentials by stimulation of primary afferent Aδ-fibres in the adult rat. Eur J Neurosci 1998, 10: 3069-3075.

134. Go VL, Yaksh TL: Release of substance P from the cat spinal cord. J Physiol 1987, 391: 141-167.

135. Zhou XF, Rush RA: Endogenous brain-derived neurotrophic factor is anterogradely transported in primary sensory neurons. Neuroscience 1996;74: 945-953.

136. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, Sandkühler J: Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. Science 2003; 299:

1237-1240.

137. Drdla R, Sandkühler J: Long-term potentiation at C-fibre synapses by lowlevel presynaptic activity in vivo. *Mol Pain* 2008; 4: 18.

138. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, Sandkühler J: Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science* 2003, 299: 1237-1240.

139. Pezet S, Malcangio M, Lever IJ, Perikinton MS, Thompson SW, Williams RJ, McMahon SB: Noxious stimulation induces Trk receptor and downstream ERK phosphorylation in spinal dorsal horn. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21: 684-695.

140. Torebjörk HE, Lundberg LE, La-Motte RH: Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992, 448: 765-780.

141. Tracey I, Mantyh PW: The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 2007; 55: 377-391.

142. Tracey I: Nociceptive processing in the human brain. *Current Opinion in Neurobiology* 2005, 15: 478-487.

143. Brandao ML, Troncoso AC, de Souza Silva MA, Huston JP: The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. *Eur J Pharmacol* 463: 225-233, 2003.

144. Craig AD: Interoception: The Sense of the Physiological Condition of the Body. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 500-5.

145. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS,

Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM: Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002; 22: 2748-2752.

146. Likhtik E, Pelletier JG, Paz R, Pare D: Prefrontal control of the amygdala. *J Neurosci* 2005; 25: 7429-7437.

147. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE: Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 151-180.

148. Aston-Jones G, Cohen JD: Adaptive gain and the role of the locus caeruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J Comp Neurol* 2005; 493: 99-110.

149. Misslin R: The defense system of fear: Behavior and neurocircuitry. *Neurophysiol Clin* 2003; 33: 55-66.

150. Zhuo M: Canadian Association of Neuroscience review: Cellular and synaptic insights into physiological and pathological pain. *EJLB-CIHR Michael Smith Chair in Neurosciences and Mental Health lecture. Can J Neurol Sci* 2005, 32: 27-36.

151. Vogt BA: Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 533-544.

152. Xu H, Wu LJ, Wang H, Zhang X, Vadakkan KI, Kim SS, Steenland HW, Zhuo M: Presynaptic and postsynaptic amplifications of neuropathic pain in the anterior cingulate cortex. *J Neurosci* 2008; 28: 7445-

7453.

153. Wu MF, Pang ZP, Zhuo M, Xu ZC: Prolonged membrane potential depolarization in cingulate pyramidal cells after digit amputation in adult rats. *Mol Pain* 2005, 1: 23.

154. Zhao MG, Ko SW, Wu LJ, Toyoda H, Xu H, Quan J, Li J, Jia Y, Ren M, Xu ZC, et al: Enhanced presynaptic neurotransmitter release in the anterior cingulate cortex of mice with chronic pain. *J Neurosci* 2006; 26: 8923-8930.

155. Ren W, Neugebauer V: Pain-related increase of excitatory transmission and decrease of inhibitory transmission in the central nucleus of the amygdala are mediated by mGluR1. *Mol Pain* 2010, 6: 93.

156. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D: Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139: 267-284.

157. clvii Serpell M. Role of the sympathetic nervous system in pain. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine* 2005; 6: 52- 55.

158. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ: Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003; 26: 696-705.

159. Zahn PK & Brennan TJ. Primary and secondary hyperalgesia in a rat model for human postoperative pain. *Anesthesiology* 1999; 90: 863-872.

160. Zahn PK & Brennan TJ. Incision-induced changes in receptive field properties of rat dorsal horn neurons. *Anesthesiology* 1999; 91: 772-785.

161. Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM &

Brennan TJ. Spinal administration of MK-801 and NBQX demonstrates NMDA-independent dorsal horn sensitization in incisional.

162. Torebjork HE, Lundberg LE, La-Motte RH: Central changes in processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol* 1992; 448: 765-780.

163. Sarkar S, Aziz Q, Woolf CJ, Hobson AR, Thompson DG: Contribution of central sensitisation to the development of non-cardiac chest pain. *Lancet* 2000; 356: 1154-1159.

164. Woolf, C.J., Mannion, R.J.. Neuro-pathic pain: a etiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353, 1959-1964.

165. Woolf, C.J., Salter, M.W.. Neuroscience–neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768.

166. Campbell JN, Meyer RA: Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.

167. Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B: Chronic widespread pain in the spectrum of rheumatological diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21: 391-402.

168. Schaible HG, Schmelz M, Tegeder I: Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 323-342.

169. YunusMB: Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with wides-

pread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; 21:481-497.

170. Burstein R, Jakubowski M: Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: A race against the development of central sensitization. *Ann Neurol* 2004; 55: 27-36.

171. Price DD, Zhou Q, Moshiree B, Robinson ME, Verne GN: Peripheral and central contributions to hyperalgesia in irritable bowel syndrome. *J Pain* 2006; 7: 529-535.

172. Ablin J, Neumann L, Buskila D: Pathogenesis of fibromyalgia: A review. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 273-279.

173. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL: Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1420-1429.

174. Staud R: Evidence of involvement of central neural mechanisms in generating fibromyalgia pain. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 299-305.

175. Staud R, Bovee CE, Robinson ME, Price DD: Cutaneous C fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain* 2008; 139: 315-323.

176. Staud R, Robinson ME, Price DD: Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *J Pain* 2007; 8: 893-901.

177. Benrath J, Brechtel C, Martin E,

Sandkühler J: Low doses of fentanyl block central sensitization in the rat spinal cord in vivo. *Anesthesiology* 2004, 100: 1545-1551.

178. Drdla R, Sandkühler J: Long-term potentiation at C-fibre synapses by lowlevel presynaptic activity in vivo. *Mol Pain* 2008, 4: 18.

179. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ: Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006, 367: 1618-1625.

180. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004, 24 (Suppl 1): 9-160.

181. Von Korff M, Saunders K: The course of back pain in primary care. *Spine* 1996, 21: 2833-2837.

182. Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkühler J: Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science* 2009, 325: 207-210.

183. Drdla R, Gassner M, Gingl E, Sandkühler J: Induction of synaptic long-term potentiation after opioid withdrawal. *Science* 2009, 325: 207-210.

184. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-9.

185. Devor M. Sodium Channels and Mechanisms of Neuropathic Pain. *The Journal of Pain* 2006; 1, Supplement :S3-S12.

186. Doan L Voltage-gated calcium chan-

nels and pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2010; 14: 42-47.

187. Yaksh TL. Calcium Channels As Therapeutic Targets in Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*, Vol 7, No 1 (January), Supplement 1, 2006: pp S13-S30.

188. Eglén RM, Hunter JC, Dray A. Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy. *TIPS* 1999; 20: 337-342.

189. Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, Black JA. Sodium channels and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7635-7639.

190. Waxman SG. The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons. *Pain* 1999; Suppl. 6: S133-S140.

191. Akopian AN, et al. *Nat Neurosci* 1999; 2: 541 - 548.

192. Waxman SG. The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons. *Pain* 1999; Suppl. 6: S133-S140.

193. Jarvis MF, Honore P, Shieh C-C, et al. A-803467 a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8520-5.

194. Schuelert N, McDougall JJ. Involvement of Nav 1.8 sodium ion channels in the transduction of mechanical pain in a ro-

dent model of osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2012; 14: R5.

195. Gohil K, Bell JR, Ramachandran J, and Miljanich GP. Neuroanatomical distribution of receptors for a novel voltage-sensitive calcium-channel antagonist, SNX-230 (omega-conopeptide MVIIC). *Brain Res* 1994; 653: 258-266.

196. Luebke JI, Dunlap K, Turner TJ. Multiple calcium channel types control glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus. *Neuron* 1993; 11, 895–902.

197. Wheeler DB, Randall A, Tsien RW. Changes in action potential duration alter reliance of excitatory synaptic transmission on multiple types of Ca²⁺ channels in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996; 16: 2226–2237.

198. Reid CA, Clements J D, Bekkers JM. Nonuniform distribution of Ca²⁺ channel subtypes on presynaptic terminals of excitatory synapses in hippocampal cultures. *J Neurosci* 1997; 17: 2738–2745.

199. Xiao WH, Bennett GJ. Synthetic omega-conopeptides applied to the site of nerve injury suppress neuropathic pains in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 666-672.

200. Vanegas H, Schaible HG. Effects of antagonists to high-threshold Ca²⁺ channels upon spinal mechanisms of pain, hyperalgesia, and allodynia. *Pain* 2000; 85: 9-18.

201. Immke DC, Gavva NR. The TRPV1 receptor and nociception. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2006; 17: 582-591.

202. Wong GY, Gavva NR. Therapeutic

potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res. Rev.* 2009;60: 267-277.

203. Wong y, Gavva NR Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: Recent advances and setbacks *B rain Research Reviews* 2009; 60: 26 7-277

204. Mayer ML, Westbrook GL, Guthrie PB: Voltage-dependent block by Mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurones. *Nature* 1984; 309: 261-263.

205. Wu LJ, Zhuo M: Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2009;6: 693-702.

206. Caterina MJ, Schumacher MA, Tomminaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-824.

207. Cortright DN, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. An update. *Eur J Biochem* 2004; 271: 1814-1819.

208. Tóth A, Boczan J, Kedei, N, Lizanecz, E, Bagi Z., Papp Z., Edes, I, Csiba, L, Blumberg, P. M. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. *Mol. Brain Res.* 2005;135: 162-168.

209. Szallasi A, Blumberg P.M. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 1999; 51: 159-212.

210. Knotkova H, Pappagallo M, Sza-

llasi A. Capsaicin (TRPV1 Agonist) therapy for pain relief: farewell or revival? *Clin J Pain* 2008; 24: 142-154.

211. Holzer, P TRPV1 and the gut: from a tasty receptor for a painful vanilloid to a key player in hyperalgesia. *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 500: 231-241.

212. Ji, RR, Samad, TA, Jin SX, Schmolz R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron* 2002;36: 57-68.

213. Keeble J, Russell F, Curtis B, Starr A, Pinter E, Brain SD. Involvement of transient receptor potential vanilloid 1 in the vascular and hyperalgesic components of joint inflammation. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 3248-3256.

214. Breese NM, George AC, Pauers LE, Stucky CL. Peripheral inflammation selectively increases TRPV1 function in IB4-positive sensory neurons from adult mouse. *Pain* 2005;115: 37-49.

215. Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martin WJ, Trafton J, Petersen-zeitze KR, Koltzenburg, M., Basbaum, AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288: 306-313.

216. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, Harries MH, Latcham J, Clapham, C., Atkinson, K., Hughes, S.A., Rance, K., Grau, E., Harper, A.J., Pugh, P.L., Rogers, D.C.,ingham, S., Randall, A., Sheardown, S.A., 2000. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Na-*

ture 405, 183-187.

217. Gavva NR, Tamir R, Qu Y, Klionsky L, Zhang TJ, Immke D, Wang J, Zhu D, Vanderah TW, Porreca F, Doherty EM, Norman MH, Wild KD, Bannon AW, Louis JC, Treanor JJ. AMG 9810 [(E)-3-(4-t-butylphenyl)-N-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4] dioxin-6-yl)acrylamide], a novel vanilloid receptor 1 (TRPV1) antagonist with antihyperalgesic properties. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000%; 313: 474-484.

218. Honore P, Wismer CT, Mikusa J, Zhu CZ, Zhong C, Gauvin DM, Gomtsyan A, El Kouhen R, Lee CH, Mars, K, Sullivan JP, Faltynek CR, Jarvis MF. A-425619 [1-isoquinolin-5-yl-3-(4-trifluoromethylbenzyl)-urea], a novel transient receptor potential type V1 receptor antagonist, relieves pathophysiological pain associated with inflammation and tissue injury in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 314: 410-421.

219. Rami HK, Thompson M, Stemp G, Fell S, Jerman JC, Stevens AJ, Smart D, Sargent B, Sanderson D, Randall AD, Gunthorpe MJ, Davis JB. Discovery of SB-705498: a potent, selective and orally bioavailable TRPV1 antagonist suitable for clinical development. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16: 3287-3291.

220. Honore P, Wismer CT, Mikusa J, Zhu CZ, Zhong C, Gauvin DM, Gomtsyan A, El Kouhen R, Lee CH, Marsh K, Sullivan JP, Faltynek CR, Jarvis MF. A-425619 [1-isoquinolin-5-yl-3-(4-trifluoromethylbenzyl)-urea], a novel transient receptor potential type V1 receptor antagonist, relieves pathophysiological pain associated with inflammation and tissue injury in

rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 314: 410-421.

221. Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, Sevcik MA, Schwei MJ, Kubota K, Halvorson KG, Poblete J, Chaplan SR, Dubin AE, Carruthers NI, Swanson D, Kuskowski M, Flores CM, Julius D, Mantyh PW. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J. Neurosci.* 2005; 25: 3126-3131.

222. Recio-Pinto E, Castillo C Peripheral N-methyl-D-aspartate receptors as possible targets for chronic pain treatment. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2010; 14: 48-58.

223. Dickenson AH, Sullivan AF. Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1235—8.

224. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293—9.

225. Recio-Pinto E, Castillo C Peripheral N-methyl-D-aspartate receptors as possible targets for chronic pain treatment. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2010; 14: 48-58.

226. ccxxvi Medvedev IO, Malyshekin AA, Belozertseva IV, Sukhotina IA, Sevostianova NY, Aliev K, et al. Effects of low-affinity NMDA receptor channel blockers in

two rat models of chronic pain. *Neuropharmacology* 2004;47: 175-83.

227. Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett* 2006; 399: 85-90.

228. Massey PV, Johnson BE, Moulton PR, Auberson YP, Brown MW, Molnar E, et al. Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci* 2004;24(36): 7821-8.

229. Millan MJ. Descending control of pain *Progress in Neurobiology* 66 (2002) 355-474.

230. Stein C, Clark JD, Oh U, Vasko MR, Wilcox GL, Overland AC, Vanderah TW, Spencer RH, □ Peripheral mechanisms of pain and analgesia *Brain Research Reviews* 2009; 60 : 90 - 113.

231. Eguchi M Recent Advances in Selective Opioid Receptor Agonists and Antagonists *Medicinal Research Reviews* 2004; 24 : 182- 212.

232. Michael H. Ossipov, Josephine Lai, Tamara King, Todd W. Vanderah, T. Philip Malan, Jr., Victor J. Hruby, Frank Porreca Antinociceptive and Nociceptive Actions of Opioids. *J Neurobiol* 2004;61: 126-148.

233. Manzanares J, Julian M. D, Carrasquosa AJ. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic

Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Current Neuropharmacology*, 2006, 4, 127-138.

234. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006 ;58: 389-462.

235. Guindon J, Hohmann AG The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8:403-21.

236. Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog. Neurobiol.* 2003;70: 83-244.

237. Finn DP, Jhaveri MD, Beckett SR, Madjid A, Kendall DA, Marsden CA, Chapman V. Behavioral, central monoaminergic and hypothalamo- pituitary-adrenal axis correlates of fear-conditioned analgesia in rats. *Neuroscience* 2006; 138: 1309-1317.

238. Steen KH, Reeh PW. Actions of cholinergic agonists and antagonists on sensory nerve endings in rat skin in vitro. *J Neurophysiol* 1993;70: 397-405.

239. Ása P. The cholinergic systems in brain and spinal cord. *Prog Neurobiol.* 1986;26: 211-272.

240. Sershen H, Balla A, Lajtha A, Vizi ES. Characterization of nicotinic receptors involved in the release of noradrenaline from the hippocampus. *Neuroscience* 1997; 77: 121-130.

241. Bowery NG, Smart TG. GABA and glycine as neurotransmitters: a brief history. *Br. J. Pharmacol.* 2006; 147 (Suppl. 1):

S109-S119.

242. Goudet C, Magnaghi V, Landry M, Nagy F, Gereau RW 4th, Pin JP. Metabotropic receptors for glutamate and GABA in pain. *Brain Res Rev.* 2009;60:43-56.

243. Woolf, C. J., & Salter, M. W. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288, 1765-1769.

244. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.

245. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26: 696-705.

246. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: Evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 2002; 82: 981-1011.

247. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: A driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24: 450-455.

248. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: Neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007;10: 1361-1368.

249. Milligan ED, Sloane EM, Watkins LR: Glia in pathological pain: A role for fractalkine. *J Neuroimmunol* 2008; 198: 113-120.

250. Romero-Sandoval EA, Horvath RJ, Deleo JA. Neuroimmune interactions and pain: Focus on glial-modulating targets. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9: 726-734.

251. Milligan ED, Watkins LR. Patholo-

gical and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 10: 23-36, 2009.

252. McMahon SB, Malcangio M: Current challenges in glia-pain biology. *Neuron* 64: 46-54, 2009.

253. Takeda M, Takahashi M, Matsu-moto S. Contribution of the activation of satellite glia in sensory ganglia to pathological pain. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 784-792.

254. DeLeo JA, Yeziarski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001; 90: 1-6.

255. Clark AK, Yip PK, Grist J, Gentry C, Staniland AA, Marchand F, Dehvari M, Wotherspoon G, Winter J, Ullah J, Bevan S, Malcangio M. Inhibition of spinal microglial cathepsin S for the reversal of neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 10655-10660.

256. Tan PH, Yang LC, Shih HC, et al. Gene knockdown with intrathecal siRNA of NMDA receptor NR2B subunit reduces formalin-induced nociception in the rat. *Gene Ther* 2005;12: 59-66.

257. Tan PH, Yang LC, Ji RR. Therapeutic potential of RNA interference in pain medicine. *Open Pain J* 2009;2: 57-63.

258. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, et al. P2X4 receptors induced in spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003; 424: 778-83.

259. Tsuda M, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Mizokoshi A, Kohsaka S, Salter MW, Inoue K. P2X4 receptors induced in

spinal microglia gate tactile allodynia after nerve injury. *Nature* 2003; 424: 778-83.

260. Jin SX, Zhuang Z, Woolf CJ, Ji R. p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. *J. Neurosci.* 2003; 23, 4017-4022.

261. Gao, YJ, Ji RR. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics* 2010; 7, 482-493.

262. Ehrhart J, Obregon D, Mori T, Hou H, Sun N, Bai Y, Klein T, Fennandez F, Tan J, Shytle RD. Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *J. Neuroinflammation* 2005; 2: 29.

263. Miller AM, Stella N. CB2 receptor-mediated migration of immune cells: it can go either way. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153: 299-308.

264. Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel

drug discovery target for clinical pain. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 973-985.

265. Ji RR, Strichartz G. Cell signaling and the genesis of neuropathic pain. *Sci STKE* 2004; reE14.

266. Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1361-1368.

267. Romero-Sandoval EA, Horvath RJ, DeLeo JA. Neuroimmune interactions and pain: focus on glial-modulating targets. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9: 726-734.

267. Inoue K, Tsuda M. Microglia and neuropathic pain. *Glia* 2009; 57: 1469-1479.

TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO REFRACTARIO

Dr. Fernando García Urrea
Oncología Radioterápica
Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

De todos es conocido la definición del dolor de IASP “como aquella experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión hística presente o potencia o descrita en término de la misma” pero ¿cómo definimos el dolor refractario? Todo aquel dolor persistente a pesar del tratamiento con opiodes más antiinflamatorios, incluidos corticoides, más coanalgésico. Creo sinceramente que el término dolor refractario debemos relegarlo y sería más conveniente hablar de DOLOR DE DIFÍCIL CONTROL que seguramente explicará mejor que el dolor se puede controlar, aunque sea con tratamientos complejos o de difícil acceso. A lo largo de este capítulo intentaremos explicar cómo podemos controlar estos dolores de difícil control.

En cuanto a la incidencia del dolor, la OMS estima que un 70% de los pacientes con enfermedad maligna terminal experimenta dolor y en el 20% aparece dolor de difícil control; sobre todo en pacientes con dolor neuropático por daño directo del nervio o el dolor incidental asociado a metástasis óseas múltiples. También sabemos que aproximadamente el 80% es posible ali-

viarlo con la escalera analgésica de la OMS pero, ¿qué hacer con el 20% restante? Lo detallaremos a continuación.

Desde un punto de vista fisiopatológico sabemos que los receptores NMDA están implicados en el dolor de difícil control posiblemente por estimulación nociceptiva mantenida o por daño directo del nervio pero, sea de la forma que sea, la activación de los receptores NMDA provocan una respuesta en forma de aumento del dolor, expansión del campo del dolor y un fenómeno no claro de resistencia a opiodes, que hace que el dolor se vuelva difícil de controlar con la medicación habitual de la escalera de la OMS.

El dolor de difícil control puede ser abordado desde varios puntos de vista que pasaremos a continuación a desarrollar.

FARMACOLÓGICO

Es la utilización de medicamentos de uso habitual en la clínica para patologías distintas al dolor de difícil control como:

A. **KETAMINA:** anestésico que podemos utilizar en bolus en la llamada “ráfaga de Ketamina” (100 mg / día) SC y, si continúa dolor, subir a 300 mg/día hasta un máximo de 500 mg/día (si no efectos adversos) o en infusión subcutánea continua (1-1,5 mgr/ Kg/día) unido ambos a opioides. Se ha alcanzado un índice de respuestas cercano al 67 %.

B. **LIDOCAÍNA ENDOVENOSA:** respuestas alrededor del 75% pero con efectos adversos importantes y limitantes (reducción de la frecuencia cardíaca, cefalea, tinitus, parestesias) en el 50% de los pacientes.

C. **DIFENHIDRAMINA:** medicamento que se utiliza para síntomas de alergia y que, por mecanismos desconocidos, presenta actividad analgésica como así evidencio un case report con tres casos de mejoría de dolor de difícil control en el que se administró este medicamento por otros motivos.

D. **ROTACIÓN DE OPIOIDES:** “Sustitución de un Opiode previo por otro con el objetivo de obtener un equilibrio entre la analgesia y los efectos secundarios”.

Su utilización es sencilla y hemos de seguir unas normas básicas como son respetar los ratios de conversión, conservador reduciendo un 25-50 % de la dosis calculada y, si he decidido el cambio de vía de administración con el mismo opioide o dolor severo sin efectos secundarios, no es necesaria la reducción. Si pautamos analgesia de rescate, en general se recomienda utilizar el mismo opioide en forma de liberación rápida, un 5-15 % de la dosis total diaria y monitorización del paciente. En caso de utilización de metadona se reco-

mienda se haga en una unidad especializada o con experiencia en la utilización del fármaco.

Es sobradamente conocido y se utiliza habitualmente como recurso en cuidados paliativos y en las unidades de dolor, en aquellos pacientes que tienen mal control del dolor y /o efectos secundarios importantes por lo que no me extenderé en su comentario.

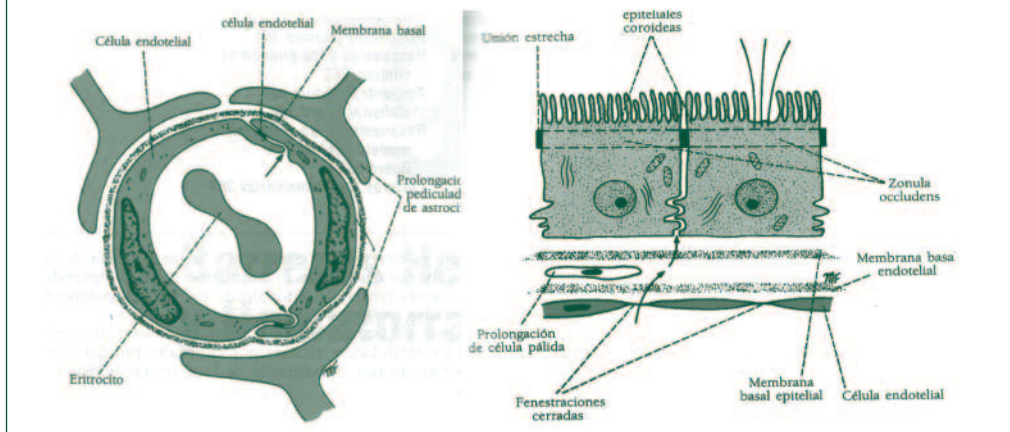
TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA

Es la utilización de distintas técnicas invasivas que han demostrado utilidad en el control de dolor y que suelen ser llevadas a cabo en unidades especiales dedicadas al dolor. También llamado 4º escalón terapéutico. También incluiremos en este apartado algunas técnicas utilizadas para el control del dolor que no son “TÉCNICAS INVASIVAS” pero si intervencionistas.

A. INFUSIÓN ESPINAL

En la práctica clínica habitual es el tratamiento intervencionista de elección porque es efectivo, puede ser reversible y es más barato que otras técnicas como la estimulación. En revisión de Cochrane de 2008 se evidenció control del dolor en el 70% de los pacientes con esta técnica.

La infusión espinal desde el punto de vista fisiológico tiene mucho que ver con la barrera defensiva del encéfalo (Barrera hematoencefálica) (fig. 3.1) que permite el paso de gases y nutrientes evitando las sustancias potencialmente peligrosas. La

Figura 3.1. Barrera hematoencefálica

BHE permite el paso de agua, gases y sustancias liposolubles; las macromoléculas (como las proteínas) muchas hexosas (excepto la glucosa) y la mayoría de los fármacos no pueden atravesarla.

Podemos decir que las técnicas de infusión espinal producen una Neuromodulación proceso por el cuál la actividad neuronal creada por el dolor puede ser alterada o “modulada” a través de las vías de transmisión del dolor, alterando la “Percepción” subjetiva del mismo. Son técnicas “reversibles” y no destructivas. Administración de Fármacos (*Morfina, Bupivacaína, Clonidina o Baclofeno, Ziconotide*) cerca de los receptores o lugares de acción espinales, con el fin de modular la información nociceptiva a este nivel, con una analgesia más selectiva, eficaz y con menos efectos secundarios.

Respecto a las indicaciones de la infusión espinal podemos decir que debe ser administrada cuando:

- El tratamiento médico no es suficiente.
- Los efectos secundarios son elevados.
- *Exista dificultad para usar la vía oral / subcutánea.*
- *Exista mala analgesia.*

Respecto a las contraindicaciones de la infusión espinal podemos decir que existen contraindicaciones:

Absolutas:

- Anemia aplásica.
- Infección sistémica.
- Alergia a los componentes de los catéteres, reservorios o bombas.
- Alergia a la medicación.

Relativas:

- Delgadez extrema.
- Tratamiento anticoagulante.
- Edad avanzada.
- Infecciones ocultas.
- Adicción a drogas.

Respecto a las distintas vías posibles para la infusión espinal contamos con la epidural y la intratecal.

Vías de administración Espinal:

- *Vía epidural* (en bolus o en infusión continua con catéter y conectado a bomba)
- *Vía intratecal* (conectado a reservorio o a bomba, también en infusión continua)

Cuyas ventajas y desventajas exponemos en la tabla 3.1.

Vía Epidural

- Fue la primera utilizada, por su fácil accesibilidad.

Inconvenientes:

- Dolor a la inyección.
- Fibrosis epidural.

- Desplazamiento del catéter
- Mayor desarrollo de tolerancia

– *Respecto a la dosis a utilizar hay que tener en cuenta que la Vía Epidural: utiliza la décima parte de la dosis oral y que la vía Intratecal utiliza la décima parte de la dosis epidural.*

– *Respecto a los criterios de selección de pacientes en el dolor de origen neoplásico:*

- Expectativa de vida superior a 4 semanas.
- Dolor no controlado de intensidad moderada.
- Aceptación del paciente: “Consentimiento Informado”.
- No invasión tumoral del espacio espinal.
- Ausencia de factores de riesgo.
- Contraindicaciones psiquiátricas/psicológicas.

Sin respuesta a altas dosis de opiáceos vía oral, junto con coadyuvantes y técnicas analgésicas.

Tabla 3.1.

EPIDURAL	INTRATECAL
Sencillo	Menos tendencia a la granulación de la punta del catéter
Tiende a la migración	Menos tendencia a la migración
Requiere x10 dosis de fármaco	Menos dosis
Inadecuado para colocar un reservorio por el volumen de fármaco requerido	Si se infecta, es más complicado
Para periodos cortos: precirugía, en pacientes terminales encamados	Válido para periodos largos.

Hawley P, Beddard-Huber E, Grose C et al. Intrathecal infusion for intractable cancer pain: a qualitative study of the impact on a case series of patients and caregivers. *Pain Res Manage.* 2009;14(5):379-379.

Presencia de efectos secundarios indeseables.

Test previos positivos. *Siempre con un “Test Intratecal previo” ya que la vía utilizada es la INTRATECAL, porque se ajusta más al tratamiento posterior. El test previo que es totalmente necesario, consiste en la administración de Cloruro Mórfico intratecal: 0,1 mg. Si el resultado es Positivo (Reducción del E.V.A. en un 50%. –Tiempo de analgesia > de 8 h.– No efectos secundarios importantes.) iniciar tratamiento.*

Si el Test es Negativo: aumentar las dosis de 0,1 mg hasta llegar a un máximo de 1 mg de Morfina. Si el test de prueba resulta positivo elegiremos implantar el sistema de perfusión bien de flujo continuo o programable.

Los principales fármacos que solemos utilizar por vía espinal son:

- Opiáceos:
 - Morfina
 - Fentanilo
 - Ufentanilo
 - Hidromorfona
 - Meperidina
- Anestésicos Locales:
 - Bupivacaina.
 - Ropivacaina
- Alfa-2 Agonistas:
 - Clonidina.
- Otros:
 - (Antagonistas del Calcio): Ziconotide

En Primera Línea

Solemos utilizar la MORFINA es el fármaco de elección. El llamado “GOLD STANDARD”. El rango de dosis diaria es de: 0,2 mg hasta 20 mg. Por encima de los 15-20 mg/día se corre el riesgo de hiperalgesia morfinica. La concentración máxima es de ≈ 40 mg/ml. LA UTILIDAD CLARAMENTE ESTABLECIDA Y EXPERIENCIA CLÍNICA MUY EXTENSA.

En Segunda Línea

La asociación de: Morfina 1-20 mg / día y Bupivacaina 2 – 25 mg / día o la asociación de Morfina 1 – 20 mg / día y Clonidina 10 – 400 μ grs / día o la utilización Hidromorfona (muy usada en USA), en caso de intolerancia a la Morfina. EXISTE EXPERIENCIA EXTENSA, SIN ESTUDIOS COMPARATIVOS.

Tercera y Cuarta Línea

Las asociaciones de: –Morfina + Bupivacaina + Clonidina– o Con Fentanilo. O –Con Meperidina, ropivacaina, antagonistas NMDA, Neostigmina,... TODO SIN SUFICIENTE BASE NI EXPERIENCIA CLÍNICA, Y SIEMPRE BAJO RESPONSABILIDAD DEL MÉDICO QUE LO ADMINISTRA.

¿Qué dispositivo ponemos?

Son varios los dispositivos disponibles y va a depender de la vía a utilizar y del tiempo de permanencia de la vía. Así disponemos de:

- Catéter Percutáneo
- Catéter Percutáneo tunelizado.
- Catéter Implantado: Reservorio subcutáneo (Porth)
- Catéter Implantado: Bomba implantable de flujo continuo.
- Catéter Implantado: Bomba implantable de flujo programable.

Modalidad de infusión

Respecto a la modalidad del uso de la infusión espinal disponemos de la técnica en bolus, con lo que existen periodos de mala analgesia y periodos de efectos secundarios importantes, por lo que en principio es mejor siempre que sea posible la infusión continua que permite una disminución de los posibles efectos secundarios mejorando la analgesia (fig. 3.2). Intentar explicar la utilización de la modalidad de infusión.

Figura 3.2.

Bolus:



Fig. 1

Infusión continua:



Complicaciones secundarias a la infusión intratecal

Son muy pocas, dependen de los factores de riesgo del paciente y de la técnica quirúrgica. Destacan las roturas del catéter, infección (siendo este el motivo más frecuente de retirada de catéter; antibióticos por la bomba), fibrosis por cuerpo extraño en L.C.R. y mioclonias debidas a la administración de Morfina intratecal que se trata con Benzodiacepinas.

La Eficacia de la Infusión Espinal a 5 años en estudio retrospectivo del Dr. Yeon Soo Jeon (del hospital Sanit Vincent de la universis Catolica de COREA)sobre 96 pacientes con la colocación de 127 catéteres epidurales presentaron los siguientes resultados: una duración media 31.5 +/- 55.6 (5-509) días, un incremento de dosis de morfina 3,5% por día. Así mismo, se evidencio mejora del dolor en 56 pacientes a las 2 semanas y después de 2 semanas reducción de dolor severo del 78% al 19%. Otros estudios han evidenciado datos similares (entre un 50% y 90% de reducción de dolor).

B. NEUROLISIS

Es otra técnica invasiva que consiste en la destrucción de un nervio sensitivo mediante calor, frio, técnica quirúrgica o agentes químicos. Las sustancias más utilizadas son el etanol y el fenol siendo esta inyección menos dolorosa que la de etanol. Las vías más utilizadas son la intratecal, la epidural y el bloqueo ganglionar simpático y, últimamente, se está utilizando una nueva vía en auge que es la vía transforaminal. Los principales riesgos y

efectos secundarios son dolor quemante en vía de administración, daño medular, sangrado, infección, diseminación tumoral y parálisis flácida.

C. CORDOTOMÍA

Otra técnica invasiva que consiste en la disección del cordón antero lateral (tracto espinotalámico) contralateral al dolor. Según sea la técnica, la podemos clasificar en abierta (mediante laminectomía) y percutánea (hace falta cooperación del paciente y se suele utilizar radiofrecuencia). Según la localización, en contralateral y bilateral. La cordotomía es una técnica poco utilizada ya que está prácticamente desplazada por la analgesia neuroaxial.

D. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA MEDULAR (EME)

Consiste en la utilización de electrodos en el espacio epidural provocando una estimulación directa de la médula (cordones posteriores) o sobre un nervio (TENS). Se produce una creación de CAMPOS ELÉCTRICOS en los cordones posteriores medulares (que llevan la transmisión noiceptiva a áreas superiores del cerebro). Sus principales indicaciones son DOLOR NEUROPÁTICO, dolor músculo-esquelético, dolores rebeldes a tratamiento farmacológico, incluyendo opioides, dolor isquémico 2ª a insuficiencia arterial o vasoespasmo en extremidades, dolor cardiaco (ángor y espasticidad), vejiga neurógena, etc.

Antes de su implantación definitiva ha de tener un periodo de prueba de una se-

mana. Se suelen sentir parestesias, es una técnica cara y el beneficio a los 6 meses en cuanto a la mejora del dolor, reducción de EVA, es de aproximadamente un 50% en síndrome doloroso de cirugía de espalda, de un 80% en ángor intratable, de 60% en dolor neuropático y de 50% en dolor de vasculopatía periférica.

E. ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA CEREBRAL

Técnica invasiva que consiste en la colocación de electrodo en cerebro y según localización la podemos dividir en estimulación del cortex motor (MCS) y estimulación profunda cerebral (DBS). Ambas son técnicas neuroquirúrgicas que sólo se realizan en unidades especiales y con ventajas y desventajas de ambas por lo que a día de hoy se recomienda que, si se utiliza alguna de las dos técnicas, se utilice la que más experiencia tenga el neurocirujano.

F. BLOQUEOS PERIFÉRICOS

Técnica invasiva que la podemos clasificar según la localización en:

- Nerviosos: se pueden emplear anestésicos locales o anestésicos locales mas corticoides o neurolíticos. Los bloqueos nerviosos periférico a su vez se pueden subclasificar; según la topografía, en bloqueos en cabeza y cuello (nervio trigémino y nervio occipital), bloqueos en tronco (nervios intercostales, paravertebrales y periumbilicales) y bloqueos en extremidades (a nivel superior el plexo axilar y a nivel inferior nervio femoral y ciático).

– **Articulares:** se pueden emplear anestésicos locales o anestésicos locales mas corticoides o acido hialurónico o neurolíticos.

– **Musculares:** se pueden emplear anestésicos locales más corticoides o punción seca o toxina botulínica. Respecto al uso de toxinas botulínicas, podemos decir que existe nivel de evidencia A para el dolor por distonía cervical, la migraña crónica y la epicondilitis crónica lateral; nivel de evidencia B para la neuralgia postterapéutica, la neuralgia postraumática, el dolor por fascitis plantar el síndrome piriforme y el dolor en artroplastia de rodilla; nivel de evidencia C para la alodinia de neuropatía diabética, la lumbalgia crónica, la osteoartritis dolorosa de rodilla, el dolor pélvico y postmastectomía y los espasmos dolorosos tras hemorroidectomía.

G. BLOQUEOS CENTRALES

Entre los que destacan el bloqueo epidural, el bloqueo subaracnoideo, el bloqueo plexo celiaco y el bloqueo plexo lumbar. Los fármacos que podemos utilizar para los bloqueos: Bupivacaina, Clonidina, Midazolán, Antagonistas NMDA, Somatostatina y análogos, Adenosina, Calcitonina, Neurolíticos, Agonistas Muscarínicos, AINE e Inhibidores del óxido nítrico.

H. RADIOTERAPIA

Las unidades de alta energía también pueden ser utilizadas para el dolor de difícil control con Radioterapia con acelerador de electrones en las metástasis óseas, compresión medular y patologías compresivas

de órganos y nervios que produzcan dolor visceral, somático o neuropático. Mejora el dolor en el 80% de los casos. No está definida la dosis estándar ni calendario (8 Gy en fracción única vs 25-40 Gy en 2-3 semanas). Principales indicaciones de la Radioterapia: adyuvante a fijación ortopédica en fracturas patológicas, dolor no controlado (en el que se ha demostrado que disminuye la dosis de analgésicos y alivio a las 2-4 semanas) y lesiones osteolíticas asintomáticas en columna o huesos de carga. Como técnica especial se puede utilizar irradiación de medio cuerpo para el dolor por múltiples metástasis pero con efectos secundarios importantes (aplasia medular, vómitos, etc).

También se puede utilizar la Radiocirugía sobre todo en enfermedad cerebral y en enfermedad oligometastásica. Merece mención especial el GammaKnife en el dolor por Neuralgia del trigémino.

I. RADIOISÓTOPOS

Los principales radioisótopos utilizados para control del dolor son el Estroncio 89 (SR 89) y el Samario 153 (Sm 153). El mecanismo antiálgico no está aclarado. Las principales indicaciones: lesiones blásticas múltiples que capten los bisfosfonatos marcados con tecnecio (9mTc) en la gammagrafía ósea. Estado general bueno (PS 0-1) expectativa de vida > 3 meses y no uso de QT o Rt en breve. Dentro de los efectos secundarios destaca la mielosupresión: trombocitopenia con nadir a las 4-6 semanas.

J. BISFOSFONATOS

Son análogos del pirofosfato que actúan sobre las zonas de remodelado óseo inhibiendo la actividad de los osteoclastos y reduciendo así la resorción ósea. Existen varios, desde el clodronato hasta el ácido zoledrónico (zoledronato) pasando por el paledronato. (Tabla 3.2)

En la actualidad existe en el mercado un anticuerpo antiosteoclástico DENOSUMAB a dosis de 120 mg SC cada 28 días con resultados similares al zoledrónico.

K. RADIOFRECUENCIA

Podemos utilizar dos tipos de radiofrecuencia, la pulsada y la convencional. Las principales indicaciones son RF sobre el ganglio de Gasser, sobre el ganglio esfenopalatino, sobre ganglio estrellado, sobre facetas cervicales y dorsales, por lumbalgia mecánica (RF sobre articulaciones facetarias posteriores y discos intervertebrales), gangliectomía lumbar y sacra, cordotomía percutánea y tejido miofascial.

L. IONTOFORESIS

Proceso que promueve, mediante la aplicación de una corriente eléctrica, el paso de principios activos cargados o neutros, a través de las membranas biológicas, entre ellas la piel. Su utilidad principal: para moléculas de interés cuyo paso por difusión pasiva es insuficiente para alcanzar la respuesta terapéutica.

M. ACUPUNTURA

La Acupuntura es un método de la Medicina Tradicional China y se remonta a 5.000 años de antigüedad...En el siglo XVII llega a varios países de Europa como Alemania, Francia y Holanda. La Medicina Tradicional China incluye fitoterapia y masaje, además de la acupuntura. Para la Medicina Tradicional China, el cuerpo humano está compuesto de nervios, vasos linfáticos y, además, de catorce meridianos que lo atraviesan. Estos meridianos están conectados entre sí y con cada órgano interno (hígado, riñones, pulmón,...). De esta forma, un desequilibrio entre esos órganos

Tabla 3.2. Tipos de Bifosfonatos

GENERACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	Dosis
Primera	Etidronato	400 mg/día v.o. durante 6 meses
Segunda	• Pamidronato	• 30-60 mg/día i.v. durante 3 días
	• Alendronato	• 40 mg/día v.o. durante 6 meses
	• Clodronato	• 800 mg/día i.v. durante 5 días
	• Tiludronato	• 400 mg/día v.o. durante 3 meses
Tercera	• Neridronato	• 200 mg/día i.v.
	• Olpadronato	• 200 mg/día v.o. durante 12 días
	• Risedronato	• 30 mg/día v.o. durante 2 meses
	• Ibandronato	• 2 mg i.v. en dosis única
	• Zolendronato	• 400 µg i.v. en dosis única

produce enfermedades. Lo que hace la acupuntura es estimular ciertos puntos de nuestro organismo para mejorar el flujo de energía vital (ki) a lo largo de esos meridianos y, de ese modo, llegar a regular la función del órgano dañado.

N-OZONOTERAPIA

La podemos usar a dos niveles

A. Musculatura paravertebral: estimula la producción de enzimas antioxidantes, neutralizándose así los productos tóxicos liberados por la ruptura del núcleo pulposo responsables de la inflamación del nervio. La acción analgésica del ozono hace disminuir la contractura muscular de defensa que, de forma refleja, se activa para proteger la zona de la hernia discal.

B. Disco Intervertebral: acelera la degradación de los polisacáridos en el núcleo pulposo con lo que disminuye el volumen del material herniado que provoca la compresión del nervio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bilateral Open Thoracic Cordotomy for Refractory Cancer Pain: A Neglected Technique? Nicola Atkin, MBBS, MA, MRCP, Kate A. Jackson, MBBS, DTM&H, FRCA, FACHPM (RACP), FFPMANZCA, and R. Andrew Danks, MBBS, MD, FRACS. Supportive and Palliative Care Unit (K.A.J.) and Neurosurgery Unit (R.A.D.), Monash Medical Centre (Southern Health), and Monash University (K.A.J., R.A.D.), Clayton, Victoria; and Palliative Care Department (N.A.), The Royal

Melbourne Hospital, Melbourne, Victoria, Australia 24 *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 39 No. 5 May 2010.

2. Eficacia del tratamiento multidisciplinario del dolor crónico incapacitante del aparato locomotor Antonio Collado Cruz, Xavier Torres i Mata, Anna Arias i Gassol, Dacia Cerdà Gabaroi, Raquel Vilarrasa, Manuel Valdés Miyar y José Muñoz-Gómez. Institut Clínic del Aparato Locomotor. *Institut Clínic de Psiquiatria i Psicologia. Corporació Sanitària Clínic de Barcelona*. Medicina Clínica. Vol. 117. Núm. 11. 2001.

3. Treatment of Refractory Pain with Botulinum Toxins—An Evidence-Based Review Bahman Jabbari, MD, and Duarte Machado, MD Department of Neurology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA. *Pain Medicine* 2011; 12: 1594–1606 Wiley Periodicals, Inc.

4. Intrathecal infusions for intractable cancer pain: A qualitative study of the impact on a case series of patients and caregivers Philippa Hawley FRCP, Elizabeth Beddard-Huber RN MSN1, Cameron Grose BSc2, William McDonald FRCP, Daphne Lobb MD3, Louise Malys RN MSN3. *Pain Res Manage* Vol. 14, N° 5 September/October 2009.

5. Estimulación eléctrica medular en pacientes con dolor crónico: evaluación de la discapacidad y la calidad de vida. A. Jiménez-Ramos*, J.R. Hernández-Santos, S. Tenopala Villegas, G. Cardona Hurtado, I.M. Narváez Sarmiento, Y. Olvera Sánchez y J.C. Torres Huerta. *Servicio de Clínica del Dolor, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Ser-*

vicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México. Rev Soc Esp Dolor. 2010; 17 (3): 147-152.

6. Transforaminal 5% Phenol Neurolysis for the Treatment of Intractable Cancer Pain. Kenneth D. Candido, MD, Cyril N. Philip, MD, Ramsis F. Ghaly, MD, FACS, Nebojsa Nick Knezevic, MD, PhD. ANESTHESIA & ANALGESIA Vol. 110, N° 1, January 2010.

7. Treatment Options for Refractory Trigeminal Neuralgia Bernhard Meyer and Jens Lehmberg Commentary on: *Repeated Percutaneous Balloon Compression for Recurrent Trigeminal Neuralgia: A Long-Term Study* by Chen et al. pp. 352-356. WORLD NEUROSURGERY, DOI: 10.1016/j.wneu. 2011.08.001.

8. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain Jean-Paul Nguyen, Julien Nizard, Yves Keravel and Jean-Pascal Lefaucheur. NATURE REVIEWS | NEUROLOGY VOLUME 7 | DECEMBER 2011.

9. Review Article Patient-Controlled Intrathecal Analgesia for the Management

of Breakthrough Cancer Pain: A Retrospective Review and Commentary pme_1262 1758..1768 Shane E. Brogan, MB BCh, and Natalie B. Winter, MD. Department of Anesthesiology, Huntsman Cancer Institute, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA. *Pain Medicine* 2011; 12: 1758-1768.

10. Efficacy of Epidural Analgesia in Patients with Cancer Pain: A Retrospective Observational Study Yeon Soo Jeon, 1 Jung Ah Lee, 1 Jin Woo Choi, 1 Eu Gene Kang, 1 Hong Soo Jung, 1 Hoon Kyo Kim, 2 Byoung Yong Shim, 2 Jae Hee Park, 1 and Jin Deok Joo 1 Departments of 1Anesthesiology and Pain Medicine, 2Oncology, St. Vincent's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Suwon, Korea. *Yonsei Med J* 53(3):649-653, 2012.

11. Julien Nizard, M.D., Ph.D., Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Centre Fédératif Douleur-Soins de Support-Ethique clinique, Centre Hospitalier Universitaire Laënnec, 44093 Nantes, France. Guía de Recomendaciones Clínica de Dolor crónico. Actualización. Edita: Dirección General de Innovación Sanitaria. Consejería de Sanidad Versión mayo 2013. Disponible en: <http://www.astursalud.es>.

IMPACTO DE LA CRONIFICACIÓN DEL DOLOR EN EL PACIENTE POST-QUIRÚRGICO

Dr. Juan Antonio García García
Unidad del Dolor
Hospital Infanta Cristina. Parla. Madrid

En la Declaración de Helsinki, 2010, sobre la seguridad del paciente quirúrgico hacían hincapié en la prevención y detección precoz de las complicaciones destacando los cuidados postoperatorios, entre ellos la analgesia postoperatoria (1).

Según la OMS, cada año se realizan 230 millones de intervenciones quirúrgicas mayores en el mundo, lo cual puede producir unas 7 millones de complicaciones graves (entre 3 y 17%) siendo la tasa de mortalidad perioperatoria entre 0.4 -0.8% hasta un 10% en los países no desarrollados.

Entendemos como Dolor Crónico Postquirúrgico (DCP) todas aquellas entidades dolorosas que cursan con dolor tras una intervención quirúrgica que persisten de 3 a 6 meses (2). Autores, como Macrae (3) lo definen como:

- El dolor que se desarrolla tras un procedimiento quirúrgico.
- El dolor es de al menos dos meses de duración.
- Donde se han excluido otras causas y además se ha excluido previamente la po-

sibilidad de que el dolor sea continuación de un dolor preexistente. (4)

Como vemos en la gran mayoría de los artículos revisados confluyen dos elementos claves: la realización de un procedimiento quirúrgico y, un tiempo determinado tras el mismo, aparece dolor.

Si extrapolamos a las cifras proporcionadas por OMS la incidencia de DCP dado por algunos autores (entre 10 y 30%) estamos hablando de un problema importante para cualquier sistema sanitario (2) (4) (5). Los autores también indican que sólo entre 2 y 10 % desarrollan dolor moderado a severo (6). Algunos autores reflejan que este tipo de síndrome doloroso se produce tanto en cirugía mayor (30%) como en cirugías menores (5%). Tabla 4.1.

Desde un punto de vista de la prevención, la incidencia de DPC está directamente ligado a la frecuencia de los actos quirúrgicos; aquellos que tienen alta prevalencia (por ejemplo la hernia inguinal) tienen una incidencia de dolor crónico postquirúrgico relativamente baja, pero aque-

Tabla 4.1.

Tipo de cirugía	% (Akkaya y cols.[6])	% (Macrae[3])	% (Estebe y cols.[17])	% (Perkins y cols.[15])	% (Kehlet y cols.[9])
Mastectomía	20-50	20-50	20-50	50	20-30
Toracotomía	30-50	5-65	30-50	50	30-40
Herniorrafia	5-35	5-35	10-30	0-37	10
Amputaciones	50-85	50-85	30-60	30-85	30-50
Cesáreas	6-10	6	2-25	---	10
Histerectomía	32	---	5-30	---	---
Artroplastia de cadera	28	12	10-30	---	---
Derivación coronaria	30-50	30-55	30-50	---	30-50
Vasectomía	5-18	15	---	---	---
Colecistectomía	26	5-50	---	---	---
Colectomía	28	---	---	5-56	---

llos que tiene alta incidencia de dolor crónico postquirúrgico tiene una prevalencia pequeña (por ej. Amputación). Es cierto que la incidencia de DPC dependerá del carácter que demos a la cirugía, si es imprescindible o no y de la utilidad que hayamos dado a la cirugía (7). El DPC está mejor aceptado o tolerado por la sociedad después de una cirugía curativa indispensable que después de una cirugía de complacencia.

En un estudio de cohortes noruego (8), la incidencia de DPC en la población general era del 40% con estos puntos a reseñar:

- El 18,3% de la población operada en los 3 años precedentes sufren de DPC moderado a severo.
- La mitad de los DPC tendrán características neuropáticas.
- En dos tercios de los casos, el DPC se localiza a nivel de los miembros inferiores.

FACTORES DE RIESGO (Fig. 4.1.)

Ligados a la cirugía

A. La naturaleza de la cirugía puede variara la prevalencia del DCP.

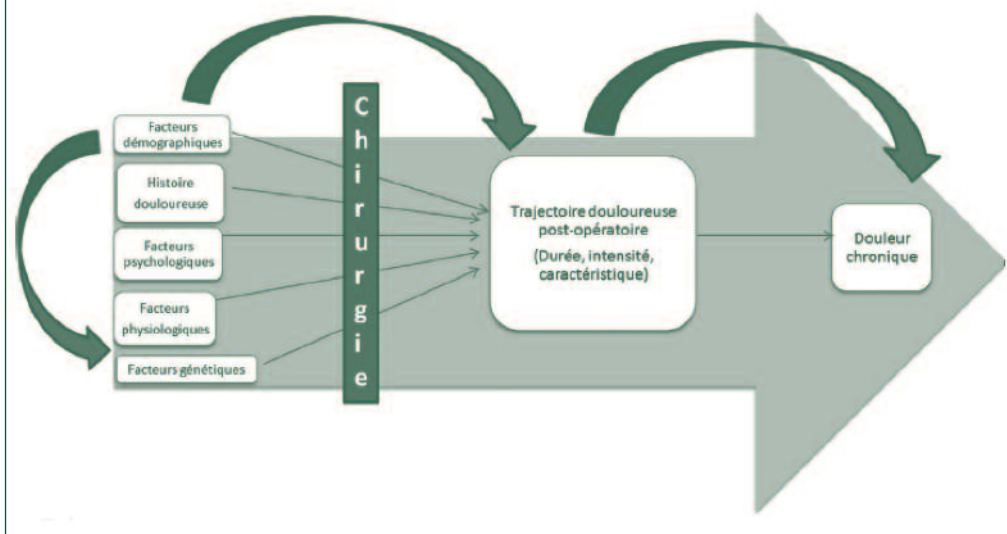
Aunque podemos afirmar que puede aparecer DCP tras cualquier tipo de cirugía, es verdad que en algunas hay mayor riesgo que otras (9). En las más prevalentes (la toracotomía, la cirugía mamaria, la esternotomía, injerto de cresta iliaca) han introducido innovaciones técnicas muy importantes.

Una duración de la cirugía superior a 3 horas es un factor de riesgo (10), igualmente las reintervenciones producen un mayor riesgo de DPC, por ejemplo, hernia inguinal, cirugía visceral, cardiaca.

B. La lesión nerviosa.

La existencia de una lesión neuropática es un factor de riesgo en el desarrollo de DPC. En los modelos del dolor con afecta-

Figure 4.1. Schématisation des interactions entre les facteurs pré-et postopératoires dans le temps



ción nerviosa tiene el riesgo de inducir DPC. Se ha demostrado en numerosos trabajos que la lesión nerviosa ligada a una cirugía puede desarrollar dolor neuropático y este puede finalizar en dolor crónico.

En algunos trabajos, fundamentalmente en cirugía mandibular, se ha visto mediante estudio electrofisiológico perioperatorio que la lesión axonal total tiene un mejor pronóstico doloroso que la lesión axonal parcial (11).

C. Hiperalgnesia secundaria postoperatoria.

D. Dolor postoperatorio agudo.

La mayoría de los autores refieren la existencia de una relación entre el dolor agudo y la presencia DCP. Un estudio prospectivo donde se incluían varias cirugías muestra que un dolor postoperatorio se-

vero durante 4 días es predictivo de DPC, de un nivel de recuperación parcial y de una menor calidad de vida (10).

Ligados al paciente

A. Factores demográficos.

Los pacientes jóvenes tienen mayor riesgo de DPC, la edad avanzada es como un factor protector (12).

En la cirugía de la rodilla, la influencia del sexo femenino se ha encontrado como un factor de riesgo (13).

B. Dolor preopertorio.

La existencia de un dolor preoperatorio en el lugar de la cirugía se asocia a la aparición de DPC. Igualmente, la duración y las características neuropáticas parecen tener una implicación en la aparición de DPC. La

Tabla 4.2.

Facteurs de risque pré , per et postopératoire de douleur chronique postchirurgicale.		
Facteurs démographiques	Traumatisme chirurgical	Douleur postopératoire
Jeune		
Femme	Diminue	Intensité de la douleur aiguë
	Chirurgie mini invasive	Prolongation de la DPO
Facteurs psychiques	Techniques d'épargne nerveuse	Hyperalgésie périopératoire
État anxieux	Identification nerveuse	Caractéristique neuropathique de la douleur
Dépression		
Catastrophisme	Augmente	Tratements associés
	Durée de la chirurgie	Chimiothérapie/radiothérapie
Facteurs sociaux	Grande incision	Récidive de la maladie
Arrêt de travail prolongé	Lésion nerveuse partielle > section	
	Reprise chirurgicale	
Histoire douloureuse	Inflammation	
Douleur sur site ou à distance	Type d'anesthésie	
Durée de l'évolution de la douleur	Diminue	
Présence de douleur neuropathique	Utilisation du protoxyde d'azote	
Consommation d'opioïdes	Analgesie locorégionale prolongée	
Facteurs physiologiques	Kétamine	
Hyperalgésie diffuse	Gabapentinoides	
Modulation de la douleur défaillante (CIDN faible)		
Facteurs génétiques	Augmente	
Phénotype : antécédents	Forte dose de rémifentanyl	
personnels ou familiaux de SDR		
Génotype		

presencia de opiáceos en el preoperatorio parece ser un factor de riesgo de DPC en la mayoría de los modelos quirúrgicos (14). Ambos factores nos indican que existe una sensibilización del sistema nervioso central y una predisposición individual.

C. Características psicológicas.

La depresión, la vulnerabilidad psicológica y el stress son factores de riesgo para inducir un DPC. Igualmente en estudios recientes el catastrofismo entendido como la tendencia a exagerar el dolor como amenazante, a sentir el dolor como algo imposible de soportar y la incapacidad de inhibir estos pensamientos.

D. Ciertas características neurofisiológicas y genéticas.

En algunos estudios se sugiere que la modulación de las vías descendentes inhibitorias influye a la vez sobre la hiperalgesia postoperatoria y sobre la incidencia de DCP (15).

Los factores genéticos se han podido demostrar en diversos estudios clínicos (esternotomía con bypass de la safena externa). Se debe a polimorfismos de los canales del sodio, calcio o potasio implicados en la aparición de dolor neuropático (16).

En los Síndromes de Dolor Regional Complejo (SDRC), el polimorfismo de los genes que codifican el HLA B27 y el TNF alfa han sido claramente individualizados (17).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor es una experiencia sensorial fisiológica causado por diversos factores: nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos.

El dolor nociceptivo es debido a la activación de los nociceptores por estímulos mecánicos, químicos o térmicos.

El dolor inflamatorio es un dolor muy intenso debido a la lesión tisular y/o a la inflamación. Fisiológicamente los mediadores de la inflamación va a producir a nivel del sistema nervioso central un aumento de la excitabilidad (sensibilización central). Clínicamente vemos una respuesta exagerada al estímulo que lo produce.

Por último, el dolor neuropático es un dolor que se produce por una lesión a nivel del nervio, el sistema de transmisión o en el cerebro. Clínicamente aparece una combinación de la pérdida de sensibilidad con hipersensibilidad paradójica. El paciente tiene dolor espontaneo, disestesia, hipersensibilidad (alodinia, hiperalgia, hiperpatía).

Plasticidad neuronal y dolor (Figura 4.2)

Se describen dos tipos de plasticidad:

1. Asociada con los cambios reversibles en el sistema de transmisión y se producen por los cambios inflamatorios.

2. Después de la lesión nerviosa, el componente estructural está dañado, alterado.

Existe una continuación aunque todavía es difícil de explicar entre el dolor agudo postoperatorio y el dolor crónico que se correlaciona con la duración y la intensidad de la lesión periférica.

Dolor inflamatorio nociceptivo

En el dolor inflamatorio se producen cambios reversibles en el sistema nervioso central como periférico que producen un aumento de hipersensibilidad por tanto del percepción del dolor (18).

La sensibilidad periférica está alterada por aumento de los mediadores de la inflamación, como de los neuromodulares liberados por la lesión o las células inflamatorias. Esta acción produce una activación de las vías intracelulares, produciendo un aumento de la fosforilación y la activación de los canales iónicos en la membrana de los nociceptores, reduciendo o aumentando la excitabilidad celular. Esta hipersensibilidad reduce la intensidad del estímulo periférico necesario para la activación de los receptores en el lugar de la inflamación (hiperalgesia primaria). A su vez, la activación de los mediadores adyacentes producen una hiperexcitabilidad local.

La sensibilidad central es una forma de plasticidad sinérgica a nivel del asta posterior que amplifica la señal. La sensibilización central constituye una respuesta anormal sensitiva a una señal sensitiva normal, resultando una amplificación de la sensibilidad por encima de la zona dañada (hiperalgesia secundaria). (19).

Lesión nerviosa

Las neuronas sensitivas dañadas por la cirugía y las neuronas adyacentes tienen potenciales espontáneos como resultado de un incremento o nueva expresión de los canales del sodio. (20). La alteración de la actividad celular ectópica contribuye a producir dolor espontáneo y sensibilización central inducida y las diversas alteraciones neuropáticas, como alodinia táctil (21). En este mismo escenario se produce tanto una alteración de los neurotransmisores sinápticos y de los receptores, como de los genes que modifican la transmisión y su respuesta. Se produce una alteración de los

receptores de la subunidad alfa2delta de los canales del calcio, lugares de unión de la pregabalina y gabapentina (22).

A nivel periférico no podemos olvidar que se produce una respuesta de las células inflamatorias. Tanto la microglía como los macrófagos están activados produciendo TNF y otros mediadores que producen un aumento de la hipersensibilidad (23).

CONCLUSIONES

El Dolor Crónico Postquirúrgico es una entidad dolorosa con alta prevalencia. Solamente entre el 5 a 10 % de los pacientes presentan dolor moderado a severo. Una vez presente, tiene un tratamiento difícil con afectación en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen.

Existen factores predisponentes tanto preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios que hay que tener presente a la hora de indicar una cirugía determinada, ya que cualquier cirugía puede ser susceptible.

La intensidad del dolor agudo postoperatorio es un factor predictivo para desarrollar esta entidad dolorosa junto con el tiempo que persiste dicho dolor.

La plasticidad neuronal es la responsable de la sensación dolorosa y su persistencia en el tiempo.

La técnica quirúrgica es importante, pero a pesar de la cirugía mínimamente invasiva debemos mantener la analgesia multimodal para tratar el dolor postoperatorio.

El Dolor Crónico Postquirúrgico severo puede representar la actividad de un especialista del dolor a tiempo completo durante un año (1.000 consulta por año) en un hospital con más de 4.000 intervenciones por año.

El dolor neuropático postoperatorio precoz debe ser considerado como un factor de riesgo mayor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Declaración de Helsinki. **ESA**. 2010, Eur. J. Anesthesiol, Vol. 27, págs. 592-595.
2. *Persistent postsurgical pain: risk and prevention*. **Kehlet h, Jensen TS, Wollf CJ.**, 367, 2006, Lancet, págs. 1618-25.
3. *Chronic pain after surgery*. **WA, Macrae.** 87, 2001, Br J Anaesth, págs. 88 -98.
4. *Chronic postsurgical pain*. **Macrae WA, Davies HTO.** [ed.] IASP press. Seattle: Crombie IK, 1999, Epidemiology of Pain, págs. 125- 142.
5. *Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors*. **Perkins FM, Kehlet H.** 93, 2000, anesthesiology, págs. 1123-33.
6. *Douleurs chroniques postchirurgicales*. **Martinez, V y D, Baudic S Fletcher.** 2013, Annales Francaises d' Anesthésie Et de Réanimation, Vol. 32, págs. 422-435.
7. *Chronic postsurgical pain: 10 years on*. **WA, Macrae.** 2008, Br J Anaesth, Vol. 101, págs. 77-86.

8. *Persisten postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study.* **Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, Schirmer H, Stubhaug A.** 153, 2012, *Pain*, págs. 1390-6.
9. *The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review.* **Haroutiunian, Nikolajsen I, Finnerup NB, Jensen TS.** 2013, *pain*, Vol. 154, págs. 95-102.
10. *Somatic and psychological predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention.* **Peter ML, Sommer M, de Rijke JM, Kessels F et al.** 2007, *Ann Surg*, Vol. 245, págs. 487-94.
11. *Neurophysiology and quantitative sensory testing in the diagnosis of trigeminal neuropathy and neuropathic pain.* **Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Forsell H.** 205, *pain*, Vol. 117, págs. 244-8.
12. *Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study.* **Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI et al.** 2006, *Pain*, Vol. 7, págs. 626-634.
13. *Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery.* **Rosseland LA, Stubhaug A.** 2004, *pain*, Vol. 112, págs. 248-253.
14. *Chronic opioid use prior to total knee arthroplasty.* **Zywił MG, Stroh DA, Lee SY, Bonutti PM, Mont MA.** 93, 2011, *J Bone Joint Surg*, págs. 1988-1993.
15. *An experimental paradigm for the prediction of postoperative pain (PROP).* **Landau R, Kraft JC, Flint LY, Carvalho B, Richebe P, Cardoso M et al.** 2012, *Vis Exp*, Vol. 35.
16. *Nav 1.7-related small fiber neuropathy: impaired slow-inactivation and DRG neuron hyperexcitability.* **Han C, Ho-eijmakers JG, Ahn HS, Zhao P, Shah P, Lauria G et al.** 2012, *Neurology*, Vol. 78, págs. 1635-43.
17. *Susceptibility loci for complex regional regional pain syndrome.* **van de Beek WJ, Roep BO, van der Slik AR et al.** 2003, *Pain*, Vol. 103, págs. 93-7.
18. *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain.* **Wolf GJ, Salter MW.** 2000, *Science*, Vol. 288, págs. 1765-69.
19. *Pain: moving from a symptom control toward mechanism-specific pharmacological management.* **CJ, Woolf.** 140, 2004, *Arch Intern Med*, págs. 441-51.
20. *Voltage-gated sodium channels and hyperalgesia.* **Lai J, Porreca F, Junter JC, Gold MS.** 2004, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, Vol. 44, págs. 371-397.
21. *Painful neuropathies.* **M, Koltzenburg.** 1998, *Curr Opin Neurol*, Vol. 11, págs. 371-397.
22. *Spinal dorsal horn calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve injured rats.* **Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD.** 2001, *J Neurosci*, Vol. 21, págs. 1868-75.
23. *Glia: a novel drug discovery target for clinical pain.* **Walkings LR, Maier SF.** 2003, *Nat Rev Drug Discov*, Vol. 2, págs. 973-85.

TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO COMO PREVENCIÓN DE LA CRONIFICACIÓN

Dr. Antonio Montes Pérez

Jefe Unidad del Dolor. Parc de Salut MAR. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo presentaremos el ejemplo de cómo previniendo y tratando el dolor postoperatorio podemos evitar o disminuir la aparición de dolor crónico postquirúrgico (DCPQ). El DCPQ es una entidad reconocida desde el año 1998¹ y se ha demostrado que es una causa frecuente de dolor persistente en la población general². Desde entonces numerosos estudios se han centrado en varios aspectos: determinar su incidencia tras diferentes tipos de cirugías, establecer los factores que predisponen a su aparición, conocer las medidas que pueden disminuirlo y qué tratamientos realizar una vez diagnosticado³⁻⁶.

DEFINICIÓN

Uno de los principales problemas que plantea el DCPQ es su definición. La primera revisión⁷ sobre DCPQ propuso los siguientes criterios:

- Dolor que aparece tras una intervención quirúrgica.
- Dolor de al menos 2 meses de duración.
- Deben excluirse otras posibles causas de dolor, tales como infección quirúrgica mantenida o la persistencia de enfermedad tumoral (en caso de cirugía oncológica).
- Debe evaluarse si el dolor es la continuación de un problema pre-existente.

Este último punto es un aspecto de discusión pues en muchas ocasiones existe dolor previo en la zona de la intervención pero que se incrementa en un nivel de intensidad o con unas características, que no se justifican por la realización de la cirugía. Otro aspecto de debate, es la duración, por lo que se ha propuesto que en algunas cirugías (por ejemplo tras prótesis de rodilla) este tiempo debería ser de al menos 6 meses.

INCIDENCIA

Una de las limitaciones que presentan numerosos estudios que han analizado la incidencia de DCPQ, es que muchos de

ellos, sobre todo aquellos con un mayor número de pacientes, se basan en cuestionarios obtenidos de forma retrospectiva por correo postal⁸⁻¹¹. En ellos, por tanto, no se analizan de forma estricta los criterios de DCPQ, los pacientes tienen diferentes tiempos de evolución respecto a cuándo se realizó la intervención quirúrgica, y además no existe una exploración física exhaustiva con la que se confirme que el dolor tiene relación con la cirugía, y en la que se determinen las características del dolor (por ejemplo si el dolor tiene componente neuropático o no).

En la tabla 5.1 se muestran las incidencias de DCPQ tras diferentes tipos de cirugía^{3-4,11-18}. Como queda reflejado en esta tabla, el DCPQ aparece después de muchos tipos de intervenciones, no solo tras cirugía mayor, sino también tras procedimientos considerados “menores” tales como la herniorrafia inguinal, la vasectomía, la cirugía estética o tras cesárea. Sin embargo, existe una discordancia entre

estos porcentajes y el número de pacientes que por este motivo son remitidos a las Unidades de Tratamiento del Dolor; mucho menor que lo que sería esperable. Una posible explicación sería, que los pacientes no mencionan su dolor si no se les pregunta directamente sobre el mismo, o bien que si manifiestan tener dolor este acostumbra a ser infravalorado y no se le presta ninguna atención. En este sentido destaca que en encuestas retrospectivas algunos pacientes continúan con DCQP después de años de haber sido intervenidos². En el denominado “Estudio Tromso” realizado entre 2007-2008 en el nordeste de Noruega, sobre un total de 2043 personas que habían sido intervenidas durante los 3 años previos, el 40.4% refirió dolor o alteraciones de la sensibilidad en la zona de la cirugía, y el 18.3% (373 de 2043) expresó dolor moderado o intenso.

Además de la incidencia, el otro aspecto que condiciona la auténtica magnitud del problema del DCPQ, es la repercusión del dolor en la funcionalidad del individuo, medidas analgésicas aplicadas, retorno al trabajo y calidad de vida. En un artículo de revisión sobre DCPQ se mencionan porcentajes de dolor incapacitante del 4 al 10%⁵. Con los datos de que disponemos en la actualidad nuestra sospecha es que el DCPQ está siendo ignorado y quien lo padece lo “sufre en silencio”⁵.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Lesión nerviosa durante la cirugía

Los mecanismos que justifican el desarrollo y aparición del DCPQ no están aún bien establecidos. Una de las áreas a las

Tabla 5.1. Incidencia de DCPQ en diferentes tipos de cirugía	
TIPO DE CIRUGIA	DCPQ (%)
Herniorrafia inguinal ^{4,11}	5-35
Cirugía mamaria ³	20
Toracotomía ¹²	21-61
Amputación ³	40
Cesárea ³	20
Histerectomía ¹³	10-40
Cirugía cardiaca ⁴	30-55
Nefrectomía ¹⁴	28
Vasectomía ¹⁵	15
Prostatectomía radical ¹⁶	14
Prótesis de cadera ^{4,17}	12-28
Prótesis de rodilla ¹⁸	44

que se les ha prestado mayor atención es la de la lesión nerviosa durante la cirugía. Pero el problema estriba en ¿qué se considera lesión nerviosa?, ¿existe una relación simple entre la lesión de nervios periféricos y el DCPQ?. En este sentido, diversos estudios han analizado el dolor neuropático tras toracotomía, causado por la lesión del nervio intercostal. Richardson y cols. observaron una prevalencia de neuralgia post-toracotomía del 22% a los 2 meses y del 14% a los 12 meses de la cirugía¹⁹. En otros estudios realizados por un mismo grupo de investigadores, todos los pacientes con retracción costal durante la toracotomía mostraron lesión del nervio intercostal a varios niveles, siendo la causa la compresión directa, la isquemia y el estiramiento²⁰. En otro estudio de este grupo se realizaron test neurofisiológicos de los nervios antes de la intervención y antes del cierre del tórax, y posteriormente se exploró a los pacientes a las 6 semanas y a los 3 meses de la cirugía. No se observó ninguna asociación entre la lesión registrada en el momento de la toracotomía y el DCPQ a los 3 meses²¹. Todo ello sugiere que el DCPQ tras toracotomía tiene una etiología más complicada que asumir simplemente una lesión del nervio intercostal.

La lesión del nervio intercostobraquial y el DCPQ tras la cirugía tumoral de mama, ha sido también muy estudiada. Abdullah y cols. estudiaron el efecto de preservar o no el nervio intercostobraquial durante el vaciamiento axilar y, si bien a los 3 meses existieron menos déficits sensitivos en el grupo en que se pudo preservar el nervio, no hubo diferencias en cuanto al dolor (incluso el DCPQ era mayor en este grupo, aunque sin ser los resultados significativos)²². Otros estudios muestran resul-

tados similares, siendo siempre mayor la incidencia de alteraciones sensitivas que la de dolor²³, lo que ha llevado a algunos investigadores a considerar que la lesión del nervio intercostobraquial como riesgo para desarrollar DCPQ es un hecho anecdótico²⁴.

En resumen, aunque la lesión de fibras nerviosas durante la cirugía puede favorecer la aparición de DCPQ, con los resultados mostrados previamente queda claro que éste es un fenómeno complejo y que no existe una correlación lineal entre lesión nerviosa y DCPQ. Además, y desde un punto de vista práctico, no es posible garantizar evitar estructuras nerviosas durante la cirugía. Según Macrae⁴ hay tres preguntas a las que se ha de dar respuesta: ¿cuál es el nivel de lesión nerviosa que se requiere para inducir cambios que acaben originando un dolor neuropático?; ¿puede otra lesión tisular diferente a la de los nervios llegar a producir dolor neuropático?; ¿cuál es la contribución relativa al DCPQ, de los cambios periféricos y centrales en el sistema nervioso?.

Sensibilización central, hiperalgesia y dolor

Después de cualquier cirugía se producen cambios reversibles a nivel del sistema nervioso periférico y central que originan la hipersensibilidad característica del dolor inflamatorio²⁵. Esta hipersensibilidad reduce la intensidad de los estímulos periféricos necesaria para activar los nociceptores en el lugar de la inflamación (hiperalgesia primaria). Además se produce un fenómeno de sensibilización central, que es una forma de plasticidad

sináptica en la médula espinal que amplifica la señal dolorosa²⁶. La hiperalgesia es un fenómeno natural cuyo objetivo es facilitar la recuperación tisular²⁷, pero se convierte en un fenómeno de mala adaptación cuando persiste más allá del tiempo normal de recuperación. Por tanto, la sensibilización central mantenida puede ser uno de los mecanismos favorecedores del desarrollo del DCPQ.

Numerosos estudios han centrado su objetivo en prevenir esta neuroplasticidad central para evitar la aparición de dolor crónico, sin embargo los resultados han sido variables. Varios son los factores que pueden explicar esta variabilidad. En primer lugar, la extensión y duración de la sensibilización central. Así, tras la amputación de extremidades inferiores, el tratamiento prolongado (4 a 83 días) con infusiones perineurales de anestésico local reduce la incidencia en la aparición de “miembro fantasma” a un 16% en comparación a la aplicación de medidas de corta duración²⁸. En segundo lugar, esta sensibilización es el resultado del balance entre los procesos excitatorios y la inhibición endógena, los cuales presentan importantes diferencias interindividuales²⁹. Recientemente se han desarrollado protocolos para evaluar la capacidad individual para inhibir/modular los estímulos dolorosos³⁰⁻³¹. Algunos estudios han demostrado que los pacientes con una peor inhibición endógena del dolor antes de la cirugía son más susceptibles a desarrollar DCPQ tras toracotomía³² y cirugía abdominal mayor³³.

Por tanto, y con los datos de que disponemos hasta el momento, es evidente que la sensibilización central contribuye a la aparición de DCPQ en un subgrupo de pa-

cientes. En función de estos hallazgos, las terapias para disminuir la aparición de DCPQ han de ir encaminadas a potenciar los sistemas inhibitorios endógenos y a bloquear los fenómenos excitatorios, en función de la evaluación prequirúrgica del paciente respecto a sus sistemas de inhibición endógenos.

FACTORES PREDICTORES DEL DCPQ

Aunque desconozcamos con exactitud los mecanismos causantes del DCPQ se pueden aplicar estrategias para reducir su incidencia. Para ello hemos de conocer los factores de riesgo, los cuales pueden ser agrupados en factores asociados con el paciente y factores médicos.

Factores demográficos

El incremento de la edad disminuye el riesgo de DCPQ, tanto en cirugía mamaria, cirugía de hernia inguinal como en toracotomía. La incidencia de DCPQ tras mastectomía es del 65% en pacientes con edad comprendida entre 30 y 49 años, del 40% en pacientes entre 50 y 69 años, y del 26% en las mayores de 70 años³⁴. Aplicando modelos ajustados de riesgo Poleshuck y cols. determinaron que la probabilidad de desarrollar DCPQ tras cirugía mamaria oncológica disminuía un 5% por cada año de incremento en la edad³⁵. Resultados similares se han obtenido tras herniorrafia³⁶ y toracotomía³⁷. El sexo femenino también se ha asociado con mayor DCPQ³⁸. Otros factores, como el peso, la talla, el índice de masa corporal, el nivel de estudios, la situación laboral o el estado marital, muestran resultados contradictorios.

Factores psicosociales

Estudios recientes han demostrado que existen personas con una mayor vulnerabilidad para afrontar el dolor y que por tanto presentan dolor crónico con mayor facilidad³⁹⁻⁴⁰. Rasgos psicológicos, como la ansiedad y la depresión, son por sí mismos predictores de mayor intensidad de dolor postoperatorio, incrementando el riesgo de DCPQ⁴¹.

La “hipervigilancia”, entendida como un fenómeno en que la persona prioriza el dolor, de forma consciente o inconsciente, favorece los fenómenos de dolor crónico, como por ejemplo la fibromialgia. Este estado mental favorece el dolor postoperatorio y el DCPQ³⁹. También el “catastrofismo” (expectativas exageradamente negativas) se ha asociado a DCPQ^{39,41,42}.

Parece, por tanto, que los factores psicosociales son importantes en la aparición de DCPQ. Pero los métodos para evaluarlos han de ser modificados según cada situación ya que, por ejemplo, no tienen la misma implicación en una colocación de prótesis de rodilla por gonartrosis, que en una toracotomía para la exéresis de un cáncer.

Dolor preoperatorio

Se ha demostrado ampliamente que el dolor preoperatorio en el lugar de la cirugía, o en otras partes del cuerpo es un factor de riesgo para DCPQ³⁻⁵. El dolor crónico en otras partes del cuerpo se asocia a un estado de sensibilización central, como el que se observa en pacientes con dolor de espalda, cefalea crónica, fibromialgia o sín-

drome de colon irritable⁴³. Estos pacientes muestran una alteración en la modulación de la sensibilidad dolorosa que les predispone a una mayor intensidad de dolor tras la cirugía. El dolor preoperatorio en la zona de la intervención puede o no asociarse con cambios plásticos en el sistema nervioso central. Así, el dolor en la hernia inguinal no se asocia a sensibilización central⁴⁴, pero los pacientes propuestos para colocación de prótesis de rodilla con intensa gonartrosis muestran un estado de sensibilización central asociado a hiperalgesia⁴⁵. Es en estos pacientes con una sensibilización central establecida, donde una analgesia preoperatoria intensa y mantenida disminuye la aparición de DCPQ, como se ha demostrado en pacientes amputados por isquemia crónica⁴⁶.

Factores genéticos

Las diferencias que se observan entre individuos en la percepción y expresión del dolor son el resultado de complejas interacciones entre factores ambientales y heredados. Estudios realizados en gemelos sugieren que el 30-60% de las diferencias en síndromes de dolor crónico son debidas a factores hereditarios⁴⁷. El dolor, por tanto, ha de ser considerado como un complejo fenotipo resultado de factores genéticos y ambientales.

La investigación en genética del dolor en humanos utiliza diferentes metodologías. En las enfermedades monogénicas, producidas por la mutación en la secuencia de ADN de un solo gen, se realizan estudios familiares ya que siguen las reglas de transmisión mendelianas. Pero en la mayoría de los casos el dolor se considera una

enfermedad poligénica, como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, que no siguen un patrón de herencia mendeliana, y se aplican estudios de asociación genética⁴⁸.

Uno de los métodos más utilizados en los estudios de asociación es el análisis de los SNP (“Single Nucleotide Polymorphism”). Se trata de una variación en la secuencia de ADN que afecta a un solo nucleótido (adenina, timina, citosina o guanina) del genoma. Esta variación debe darse en un 1% (o más) de la población para ser considerada como un SNP, cuando se da en < 1% se considera una mutación. Los SNP son muy útiles para este tipo de estudios pues son el marcador más abundante del genoma (se han identificado más de 10 millones), son muy estables y su análisis se puede automatizar.

Hasta el momento son escasos los estudios que a nivel clínico han analizado la contribución de los factores genéticos en el dolor postoperatorio, y aún más escasos los que han analizado su repercusión en la cronificación del dolor⁴⁸.

Merece destacarse el estudio de Nissenbaum y cols. en el que se estudian más de 500 mujeres de origen judío (Ashkenazi o No-Ashkenazi) intervenidas por cáncer de mama y en las que se evalúa la presencia del dolor 1 año después de la cirugía. Se analizan 12 SNPs del gen CACNG2 previamente correlacionados con el desarrollo de dolor neuropático, 5 de ellos se asocian con DCPQ⁴⁹.

Aunque existen estudios que han demostrado que la variabilidad genética puede explicar diferencias en la intensidad del dolor postoperatorio, son escasos y

metodológicamente cuestionables los que han analizado su repercusión en la aparición de DCPQ. Además queda por establecer su grado de importancia respecto al resto de factores no genéticos.

Factores quirúrgicos

El tipo de operación y su duración parece que puede influir en la aparición de DCPQ. En el caso de la cirugía mamaria la incidencia de DCPQ varió del 53% en mastectomía con reconstrucción e implante, 31% para mastectomía y 22% en reducción mamaria⁵⁰. En herniorrafia inguinal la incidencia es menor cuando se realiza por laparoscopia⁵¹. Peters y cols. han observado una mayor incidencia de DCPQ y peores resultados de la cirugía en operaciones de más de 3 horas de duración⁵². Los estudios que han analizado la repercusión sobre el DCPQ de la experiencia del cirujano o del mayor o menor número de intervenciones realizadas en un determinado hospital muestran resultados contradictorios. Otras variables como la longitud de la incisión no han sido adecuadamente estudiadas.

Factores anestésicos/analgésicos

Es lógico pensar que si el dolor perioperatorio puede favorecer la sensibilización del sistema nervioso puede por tanto incrementar el DCPQ. Por este motivo, un objetivo de las técnicas anestésicas es disminuir la intensidad de los estímulos nociceptivos hacia el sistema nervioso. Este fenómeno ha podido ser demostrado en investigación animal, sin embargo los resultados en la práctica clínica son confusos⁵³. Algunos estudios demuestran una dismi-

nución de DCPQ aplicando anestesia regional en histerectomía, cesárea o toracotomía, pero otros no observan diferencias en el mismo tipo de cirugías. También se investiga la utilidad de fármacos antihiperálgicos, como gabapentina, venlafaxina y ketamina, con resultados igualmente poco esclarecedores hasta el momento.

A pesar de estos datos poco concluyentes, parece razonable esperar que la aplicación de analgesia multimodal, con una intensidad y duración adecuada pueda disminuir el desarrollo de DCPQ.

Dolor postoperatorio

El dolor postoperatorio intenso es el factor que más claramente se correlaciona con la aparición de DCPQ²³⁻⁵. El primer estudio que demostró esta relación fue el de Kalso y cols. en toracotomías⁵⁴. Posteriormente se ha demostrado también en herniorrafia inguinal, cirugía mamaria oncológica, cesárea y tras prótesis total de rodilla y cadera¹⁷⁻¹⁸. También estos estudios realizados en cirugía ortopédica destacan como factor asociado habitual la presencia de dolor en otras localizaciones, y este factor aumenta la incidencia de DCPQ.

Es interesante destacar que la transición entre dolor agudo postoperatorio y dolor crónico es poco clara. Escasos estudios prospectivos han demostrado que la incidencia de dolor aumenta en lo que Lavand'homme denomina "periodo de dolor subagudo"⁵. Tras intervención por hernia inguinal la incidencia de dolor es del 7% tras el 7º día de la cirugía y aumenta al 14% a los 30 días⁵⁵. También, tras toracotomía, la incidencia de dolor neuropático pasa del

8% en el periodo postoperatorio inmediato al 22% a los 3 meses⁵⁶, revelando quizás un proceso de desarrollo de dolor neuropático⁵. Estos datos muestran que no solo en el periodo del postoperatorio inmediato, sino también, en una fase más tardía se ha de prestar especial atención a la evolución de los pacientes.

MEDIDAS PARA PREVENIR LA APARICION DE DCPQ

Para disminuir la aparición de DCPQ se han de considerar medidas de prevención primaria y de prevención secundaria. La prevención primaria se podrá realizar si previamente a una determinada intervención podemos determinar el riesgo de un paciente determinado para desarrollar DCPQ. En este sentido el estudio de Althaus y cols⁵⁷ estableció 5 factores de riesgo: el dolor previo en la zona de la cirugía, la presencia de dolor en otras zonas del cuerpo, sobrecarga física o mental los seis meses previos a la intervención, sufrir fatiga o alteraciones del sueño y dolor intenso mantenido durante los primeros 5 días tras la cirugía; la presencia de 2 de estos factores determina un riesgo del 37% de DCPQ, y del 68% con 3 factores. Con esta información se puede reconsiderar en cirugía no oncológica, la necesidad de la cirugía o el momento de su realización, como ya se ha planteado en el caso de la herniorrafia inguinal⁵⁸; y en segundo lugar permitiría establecer a qué pacientes administrar fármacos ya desde antes de la cirugía como durante los primeros días del postoperatorio, también con el objetivo de disminuir la aparición de DCPQ. Los fármacos que han demostrado cierta utilidad en este sentido son los gabapentinoides

(gabapentina y pregabalina)⁵⁹. Pero dado que su utilización no está exenta de efectos secundarios no se puede realizar una administración preventiva a todos los pacientes que se van a intervenir y se ha de restringir a los pacientes de más riesgo⁶⁰.

La prevención secundaria consiste en detectar en el postoperatorio, no solo en el inmediato, sino también en las primeras semanas de postoperatorio, aquellos pacientes que refieren un dolor intenso mantenido. En tal caso se deberá realizar una pauta analgésica intensa y si además se detectan síntomas o signos de dolor neuropático, como dolor urente o lancinante, o la presencia de alodinia, se asociarán gabapentinoides (gabapentina o pregabalina). En todos estos casos el tratamiento ha de ser prolongado hasta evidenciar la desaparición del dolor y de todos los síntomas y signos asociados.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de dolor crónico post-quirúrgico es un fenómeno complejo y multifactorial. Estudios recientes muestran la importancia de abordar el DCPQ ya desde el periodo perioperatorio, debiendo determinar el riesgo específico de cada individuo, para así poder realizar un tratamiento más personalizado y específico en aquellos pacientes con un mayor riesgo de DCPQ. Probablemente el ejemplo del DCPQ pueda ser trasladado al caso de otros cuadros de dolor agudo que finalmente acaban cronificando, determinar los pacientes con mayor riesgo en cada situación y las medidas terapéuticas a emprender serán los factores fundamentales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain* 1998;76:167-71.
2. Johansen A, Romundstad L, Nielsen CS, et al. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromso study. *Pain* 2012; 153: 1390-6.
3. Kehlet H, Jensen TS, Wolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367: 1618-25.
4. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101: 77-86.
5. Lavand'homme P. The progression from acute to chronic pain. *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 545-50.
6. De Kock M. Expanding our horizons: transition of acute postoperative pain to persistent pain and establishment of chronic postsurgical pain services. *Anesthesiology* 2009; 111: 461-3.
7. Macrae WA, Davies HT. Chronic postsurgical pain. En: Crombie IK, Linton S, Croft P, Von Korff M, LeResche L, editores. *Epidemiology of Pain*. Seattle: International Association for the Study of Pain; 1999. P. 125-42.
8. Courtney CA, Duffy K, Serpell MG, et al. Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *Br J Surg* 2002; 89(10): 1310-4.

9. Fränneby U, Sandblom G, Nordin P, et al. Risk factors for long-term pain after hernia surgery. *Ann Surg* 2006; 244(2): 212-9.
10. Kalliomäki ML, Meyerson J, Gunnarsson U, et al. Long-term pain after inguinal hernia repair in a population-based cohort; risk factors and interference with daily activities. *Eur J Pain* 2008; 12(2): 214-25.
11. Massaron S, Bona S, Fumagalli U, et al. Long-term sequelae after 1.311 primary inguinal hernia repairs. *Hernia* 2008; 12: 57-63.
12. Gottschalk A, Ochroch EA. Clinical and demographic characteristics of patients with chronic pain after major thoracotomy. *Clin J Pain* 2008; 24: 708-16.
13. Brandsborg B, Nikolaisen L, Kehlet H, et al. Chronic pain after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 327-31.
14. Gerbershagen H, Dagtekin O, Rothe T, et al. Risk factors for acute and chronic postoperative pain in patients with benign and malignant renal disease after nephrectomy. *Eur J Pain* 2009; 13: 853-60.
15. Tandon S, Sabanegh E Jr. Chronic pain after vasectomy: a diagnostic and treatment dilemma. *BJU Int* 2008; 102(2): 166-9.
16. Gerbershagen H, Ozgür E, Dagtekin O, et al. Preoperative pain as a risk factor for chronic post-surgical pain – six month follow-up after radical prostatectomy. *Eur J Pain* 2009; 13(10): 1054-61.
17. Nikolajsen L, Brandsborg B, Lucht U, et al. Chronic pain following total hip arthroplasty: a nationwide questionnaire study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006. 50(4): 495-500.
18. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, et al. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*, 2011. 152(3): p. 566-72.
19. Richardson J, Sabanathan S, Mearns AJ, et al. Post-thoracotomy neuralgia. *Pain Clin* 1994; 7: 87-97.
20. Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP, Duffy JP. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostals nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 298-301.
21. Maguire MF, Latter JA, Mahajan R, et al. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 873-9.
22. Abdullah TI, Iddon J, Barr L, et al. Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 1443-5.
23. Gottrup H, Andersen J, Arendt-Nielsen L, et al. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain* 2000; 87: 275-84.
24. Carpenter JS, Sloan P, Andrykowski MA, et al. Risk factors for pain after mastectomy/lumpectomy. *Cancer Pract* 1999; 7: 66-70.

25. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-69.
26. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment. *Pain* 2011; 152: S2-S15.
27. Visser E. Chronic postsurgical pain: epidemiology and clinical implications for acute pain management. *Acute Pain* 2006; 8: 73-81.
28. Borghi B, D'Addabbo M, White PF, et al. The use of prolonged peripheral neural blockade after lower extremity amputation: the effect on symptoms associated with phantom limb syndrome. *Anesth Analg* 2010; 111(5): 1308-15.
29. Edwards RR. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology* 2005; 65: 437-43.
30. Abrishami A, Chan J, Chung F, et al. Preoperative pain sensitivity and its correlation with postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2011; 445-57.
31. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23: 611-5.
32. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, et al. Prediction of chronic postoperative pain: preoperative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain* 2008; 138: 22-8.
33. Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ, et al. Patient with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010; 24: 119-28.
34. Smith WCS, Bourne D, Squair J, et al. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain* 1999; 83: 91-5.
35. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, et al. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain* 2006; 7: 626-34.
36. Poobalan AS, Bruce J, King PM, et al. Chronic pain and quality of life following open inguinal hernia repair. *Br J Surg* 2011; 88: 1122-6.
37. Kristensen AD, Pedersen TA, Hjortdal VE, et al. Chronic pain in adults after thoracotomy in childhood or youth. *Br J Anaesth* 2010; 104: 75-9.
38. Schnabel A, Pogatzki-Zan E. Predictors of chronic pain following surgery. What do we know? *Schmerz* 2010; 517-31.
39. Lautenbacher S, Huber C, Schöfer D, et al. Attentional and emotional mechanisms related to pain as predictors of chronic postoperative pain: a comparison with other psychological predictors. *Pain* 2010; 151: 722-31.
40. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, et al. Psychosocial predictors and correlates for chronic postsurgical pain (CPSP): a systematic review. *Eur J Pain* 2009; 13: 719-30.

41. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, et al. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009; 111: 657-77.
42. Pavlin DJ, Sullivan MJ, Freund PR, et al. Catastrophizing: a risk factors for postsurgical pain. *Clin J Pain* 2005; 21: 83-90.
43. Weissman-Fogel I, Granovsky Y, Crispel Y, et al. Enhanced presurgical pain temporal summation response predicts postthoracotomy pain intensity during the acute postoperative phase. *J Pain* 2009; 10: 628-36.
44. Aasvang EK, Hansen JB, Kehlet H. Preoperative pain and sensory function in groin hernia. *Eur J Pain* 2009; 13: 1018-22.
45. Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson KA. Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 166-71.
46. Karanikolas M, Aretha D, Tsolakis I, et al. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency: a prospective, randomized, clinical trial. *Anesthesiology* 2011; 114: 1144-54.
47. Arguelles LM, Afari N, Buchwald DS, et al. A twin study of posttraumatic stress disorder symptoms and chronic widespread pain. *Pain* 2006; 124: 150-7.
48. Young E, Lariviere W, Belfer I. Genetic basis of pain variability: recent advances. *J Med Genet* 2012; 49: 1-9.
49. Nissenbaum J, Devor M, Seltzer Z, et al. Susceptibility to chronic pain following nerve injury is genetically affected by CACNG2. *Genome Res* 2010; 20(9): 1180-90.
50. Wallace MS, Wallace AM, Lee J, et al. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain* 1996; 66: 195-205.
51. Aasvang EK, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005; 95: 69-76.
52. Peters ML, Sommer M, de Rijke JM, et al. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann Surg* 2007; 245: 487-94.
53. Aida S. The challenge of preemptive analgesia. *Pain Clinical Updates* 2005; XIII: 1-4.
54. Kalso E, Perttunen K, Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 96-100.
55. Aasvang EK, Gmaehle E, Hansen JB, et al. Predictive risk factors for persistent postherniotomy pain. *Anesthesiology* 2010; 112: 957-69.
56. Searle RD, Simpson MP, Simpson KH, et al. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative pain? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9(6): 999-1002.
57. Althaus A, Hinrichs-Rocker A, Chapman R, et al. Development of a risk

index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur J Pain* 2012; 16: 901–10.

58. Fitzgibbons RJ, Giobbie-Hurder A, Gibbs JO, et al. Watchful Waiting vs Repair of Inguinal Hernia in Minimally Symptomatic Men. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2006; 295: 285–92.

59. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, et al. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*, 2012; 115(2): 428-42.

60. Dworkin RH, McDermott MP, Raja SN. Preventing Chronic Postsurgical Pain. How Much of a Difference Makes a Difference? *Anesthesiology* 2010; 112: 516–8.

IMPACTO DE LA CRONIFICACIÓN DEL DOLOR EN LA ENFERMEDAD OSTEOMUSCULAR DEGENERATIVA

Dr. Arturo Perera de Gregorio

Traumatología

Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

IMPACTO DE LA CRONIFICACION DEL DOLOR EN LA ENFERMEDAD OSTEOMUSCULAR DEGENERATIVA

Si partimos de la realidad de que, para el ser humano, el dolor junto con el deterioro mecánico funcional, constituyen dos de las condiciones que considera mas preocupantes a tener en cuenta para tratar de evitar el deterioro de su existencia, no hay duda de que a esta altura de la evolución del hombre la ENFERMEDAD OSTEOMUSCULAR DEGENERATIVA constituye una de las dianas a las que dirigir los recursos socio-económicos disponibles por la ciencia, medicina y recursos socio-económicos. En este sentido, recordaremos que, según las previsiones de la OMS, a partir del año 2015 se prevé que mas del 50% de los recursos económicos sanitarios sean dirigidos a tratar estas patologías.

Nos referimos a las patologías que afectan de manera no traumática a estructuras oseas, musculares, vainas, cápsulas, tendones, ligamentos sinoviales y otras implicadas en el funcionamiento del aparato locomotor.

Por definición, tendrán una duración superior a tres meses, aunque en la practica tendrán una duración muy superior, acompañando muchas veces al ser humano desde su aparición hasta el final de su existencia.

Teniendo en cuenta a las estructuras que afectan, estamos hablando de la osteoporosis, con las fracturas vertebrales y de cadera si al hueso nos referimos. A la osteoartritis o artrosis si a las articulaciones nos referimos; a la osteoartritis reumatoide, lupus y espondilitis anquilosante y enfermedades de depósito como la gota; a la fibromialgia y, por último, de carácter degenerativo mecánico a las lumbalgias.

Estos procesos patológicos afectan al ser humano tanto de forma individual como colectivamente.

De forma individual lo harán de forma fisica provocando dolor, tumefacción, rigidez articular y por lo tanto alteración funcional. Psíquicamente produciendo alteraciones del sueño, perdida de apetito, depresión, angustia y ansiedad llegando en

algunos casos al suicidio. Todo ello conllevará una inmunodepresión, que le hará más vulnerable ante patología concomitante, a una mayor dependencia familiar y social y por último a una disminución del rendimiento laboral y en ocasiones a riesgo de exclusión social.

De forma colectiva conllevarán a un incremento de la conflictividad laboral, aumento de las bajas laborales, incapacidades y minusvalías, necesidad de adecuaciones del entorno físico, aumento del gasto diagnóstico, del tratamiento médico rehabilitador psicológico y quirúrgico. Incrementando todo ello el gasto social.

Todo esto parece una interminable enumeración de fatalidades, pero si nos fijamos en nuestro entorno social veremos que se trata de una realidad cada vez más prevalente y relevante, y si no, hagamos el ejercicio mental de pensar en nuestro futuro personal con el inexorable paso del tiempo.

Para facilitarnos esto no tenemos más que mirar a una serie de datos como que se trata de procesos que afectan a individuos de edad adulta de la tercera edad y jubilados. En estas edades, entre un 15 y un 40% de la población general sufre algún trastorno osteoarticular. Acercándonos más a nuestro entorno, el 24% de los españoles han padecido o padecen en algún momento de su vida dolor crónico y tienen mayor prevalencia en el sexo femenino, especialmente por encima de la 6ª década de la vida. Según estudios de la Sociedad Española del Dolor existe una relación directa entre el Dolor y la calidad de vida, con mayor repercusión en el índice físico que en el mental.

Las patologías más prevalentes son la

artrosis y osteoporosis, con las fracturas vertebrales en las mujeres con más de 70 años, siendo en los hombres, y por este orden la lumbalgia, el dolor visceral y el isquémico, apareciendo en estos a partir de la década de los 50 años.

Teniendo en cuenta que el motivo diana de esta monografía se centra en el DOLOR, recordaremos en este sentido que más de la mitad de los pacientes que acuden a una consulta médica lo harán por dolor; que en uno de cada 3,85 hogares españoles existe un enfermo con dolor crónico y que la cuarta parte de ellos lo padecen entre 41 y 50 años, que se encuentran en una edad social productiva.

Y ¿cómo se siente el paciente con Dolor Crónico?

Pues bien, el 42% se siente cansado todo el tiempo, el 37% se siente mucho más viejo de lo que realmente es, el 34% se siente solo con su dolor, el 27% no puede recordar cómo se sentía cuando no tenía dolor, el 24% no puede llevar a cabo las tareas del día a día, en el 18% el dolor es tan severo que desea morir y en el 29% de los pacientes, el dolor crónico se acompaña de depresión.

¿Y cómo es el dolor en la enfermedad osteomusculoarticular crónica degenerativa?: el 12% sufre un dolor severo, el 64% padece un dolor moderado y para un 24% será leve.

De ellos entre el 88% y el 98% utilizan Consultas de Atención Primaria y entre 12 y 25% acuden a Servicio de Urgencias.

Una vez que hemos repasado la preva-

lencia y las características de estos procesos, ¿cómo enfocaremos su tratamiento?.

Pues teniendo en cuenta su prevención, dentro de las posibilidades a nuestro alcance, utilizando estudios genéticos de prevención, hábitos saludables como dieta, practicando deporte aeróbico, terapias estrogénicas y otros para prevenir la osteoporosis y rehabilitación de funciones perdidas. Y los tratamientos médicos, quirúrgicos, rehabilitadores y psicoterapéuticos. (etiológicos, sintomáticos, sin desdeñar el futuro y sus líneas de investigación).

Atendiendo al tratamiento etiológico, éste será prolijo y según cada proceso, siendo objeto de otras motivaciones diferentes a la actual. El tratamiento sintomático médico contempla el uso de AINE, corticoides, tratamiento del DOLOR y otros. El tratamiento quirúrgico mediante

técnicas que conlleven la sustitución del deterioro condral articular, las sustituciones protésicas y las correcciones mecánicas.

Si tenemos que destacar algunas ideas como conclusiones, destacaremos que esta patología osteoarticular degenerativa crónica presenta una alta prevalencia, destacando la gran importancia que tiene por la afectación funcional, el DOLOR asociado y la afectación emocional, laboral, social y económica. Sin olvidar la importancia de LA CONCIENCIACIÓN IMPACTO SOCIAL del DOLOR, como recuerda la declaración sobre el DOLOR de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (La declaración en el año 2009 del Tratamiento del DOLOR como derecho humano básico).

IMPACTO DE LA CRONIFICACIÓN DEL DOLOR EN EL PACIENTE EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dr. José Herrero Roa.
Médico de Familia.
C.S. Los Comuneros. Burgos.

INTRODUCCIÓN

“El dolor es un problema importante de salud en Europa. Aunque el dolor agudo razonablemente puede ser considerado como un síntoma de la enfermedad o lesión, el dolor crónico y recurrente es un problema de salud específico, una enfermedad en su propio derecho” (EFIC Primera Declaración de 2001).

El dolor que persiste por más de 3 meses se define como crónico. Los métodos como la neuroimagen molecular y otros nos han permitido identificar la magnitud de los cambios en el SNC debidos al dolor crónico, esto nos hacen pensar en una enfermedad por derecho propio.

Para valorar el impacto del dolor crónico en AP deberemos recordar el capítulo 12 de la Ley 16/2003, de 28 de Mayo de cohesión y calidad del SNS que establece que la Atención Primaria es **el nivel básico e inicial de atención** y que garantiza la *globalidad y continuidad* a lo largo de “toda” la vida del paciente, actuando como **gestor y coordinador** de casos y **regulador de**

flujos comprendiendo actividades de **promoción** de la salud, **educación sanitaria**, **prevención** de la enfermedad, **asistencia sanitaria**, **mantenimiento y recuperación** de la salud, así como la **rehabilitación física** y el **trabajo social**.

IMPACTO DEL DOLOR CRÓNICO EN EL PACIENTE DE ATENCIÓN PRIMARIA (AP)

El dolor es una experiencia consciente, una interpretación de la “entrada” nociceptiva influida por recuerdos, emociones, factores patológicos, genéticos y cognitivos. El resultado del dolor no está necesariamente relacionado con la nocicepción de entrada, ni es exclusivo para la protección de las funciones vitales ni la respuesta del sujeto a un mismo estímulo doloroso es siempre la misma ya que se modifica de acuerdo a lo que es apropiado o posible en un caso particular. Por su propia naturaleza el dolor es difícil de evaluar, investigar, prevenir y tratar. (Tracey 2007).

El dolor/síntoma busca desde un punto de vista biomédico el origen de éste para, tratando la causa, terminar con él. En cambio, en el caso del dolor persistente crónico debido a su carácter multifactorial se producen fracasos de tratamiento y los malos resultados acaban frustrando a los profesionales, a los pacientes y al Sistema Sanitario en sí mismo. (David Tauben, 2013)

Una de las acepciones de la palabra “impacto” según la RAE es la de ...”*conjunto de consecuencias provocadas por un hecho o actuación que afecta a un entorno o ambiente social o natural...*”, desde este punto de vista el dolor-enfermedad va a conllevar una serie de consecuencias lógicas en la actuación de Atención Primaria al ser la puerta de acceso al sistema sanitario y estando en un gran número de países, incluyendo EEUU, la atención al dolor abrumadoramente a cargo de médicos de Atención Primaria con consultorios en establecimientos comunitarios.

CONSECUENCIAS EN AP DE LA CONSIDERACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO COMO ENFERMEDAD

1. Cuantitativas (Magnitud del problema)

Prevalencia: afrontar el problema más prevalente de salud clínica en nuestro medio (20% de la población adulta, en particular mujeres y ancianos, -Breivik et al. 2006-) responsable de gran parte de la carga asistencial que soporta el sistema sanitario en recursos materiales y personales (40%-60% de las consultas del total de pacientes es por dolor crónico, el 83% se abor-

dan en Atención Primaria con una derivación al 2º nivel del 17% -SACyL. Castilla y León-). En informes de la Fundación Americana del dolor de 2011, el porcentaje de incidencia estimada del dolor sería del 26% frente a patologías como la diabetes (7%) Ictus/enf. coronaria (8%) o Cáncer (0,4%) El aumento de la utilización de servicios de salud, no solo las visitas a los médicos de AP, sino también a Servicios de Urgencias y hospitalización.

Las patologías más frecuentes que se acompañan de Dolor Crónico No Oncológico (DCNO) (% prevalencia en población) serían: dolor de espalda (65%), dolor articular (50%), dolor cuello (32%), dolor de cabeza (31%), artritis (17%), migraña (14%), dolor dental (12%), dolor menstrual (25%), esguinces/distensiones (10%), cirugía/procedimiento médico (8%).

2. Cualitativas (Complejidad del proceso)

Realizar un correcto manejo desde Atención Primaria (mejorar el diagnóstico y que sea precoz para prevenir la cronificación del dolor).

Potenciar la formación continuada de los profesionales.

Continuidad asistencial entre los distintos niveles asistenciales (trabajo multidisciplinar y coordinado con Unidades de Dolor y otros especialistas a través de protocolos comunes).

Correcto tratamiento del dolor crónico a fin de reducir costes sanitarios y sociales, disminución de cuidados indirectos,

aumento de productividad laboral y mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.

Educación al paciente para mejorar la adherencia al tratamiento, pautas de autocuidado, cuidado compartido, seguimiento continuado y coordinación entre niveles

Procurar un adecuado abordaje de la enfermedad teniendo en cuenta las necesidades y expectativas del paciente, manteniendo una comunicación bidireccional médico/paciente buscando el compromiso de participación activa del paciente en simbiosis con el sistema sanitario para lograr una mejor calidad de vida.

Limitar el impacto económico derivado asociado a incapacidades, pérdidas productivas, efectos adversos y secuelas del dolor mal manejado y de los tratamientos

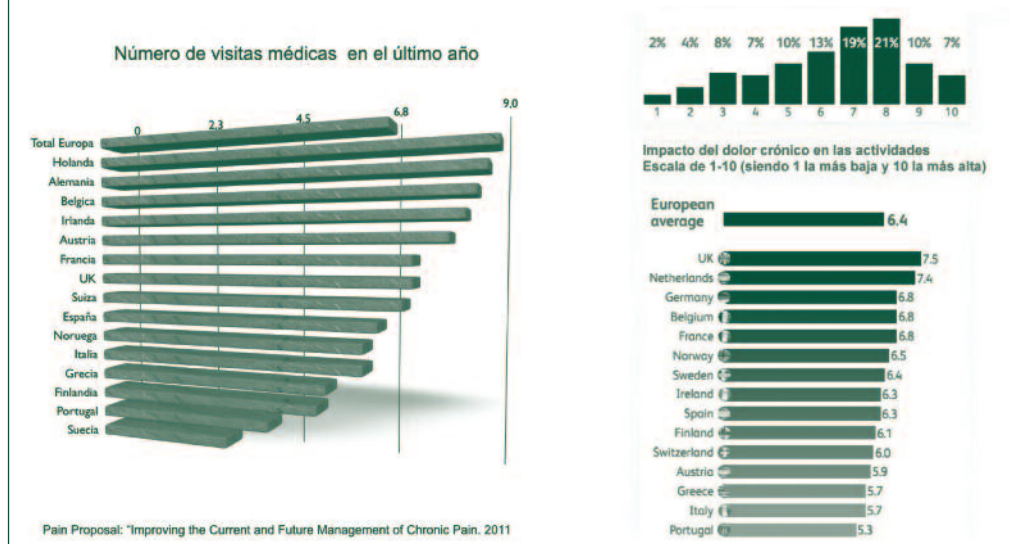
Estrategias organizativas con planes autonómicos/estatales consensuados de dolor; modificación de inercias terapéutico-asistenciales, integración de TICs.

Procurar un cambio de la organización del sistema asistencial actual (no solo de Atención Primaria) de un sistema obsoleto e ineficiente con un enfoque fragmentado pensado para el paciente agudo a otro más integrado de Atención Primaria a la secundaria con el paciente en el centro y adaptado a la cronicidad de las patologías con tratamiento de acuerdo a sus necesidades. (Dra. Beverly Collett. Hospital Universidad Leicester. 2011)

Cambio en el enfoque del tratamiento

Si bien las estimaciones de prevalencia varían ampliamente de acuerdo con la de-

Figura 7.1. Número de visitas médicas en el último año



finición y metodología, en cualquier caso, el alcance y el impacto del dolor crónico es significativo. La encuesta del Eurobarómetro de 2007 afirma: “Exactamente un cuarto de los encuestados de la UE dicen que, en algún momento de su vida, han experimentado el dolor restrictivo crónico”.

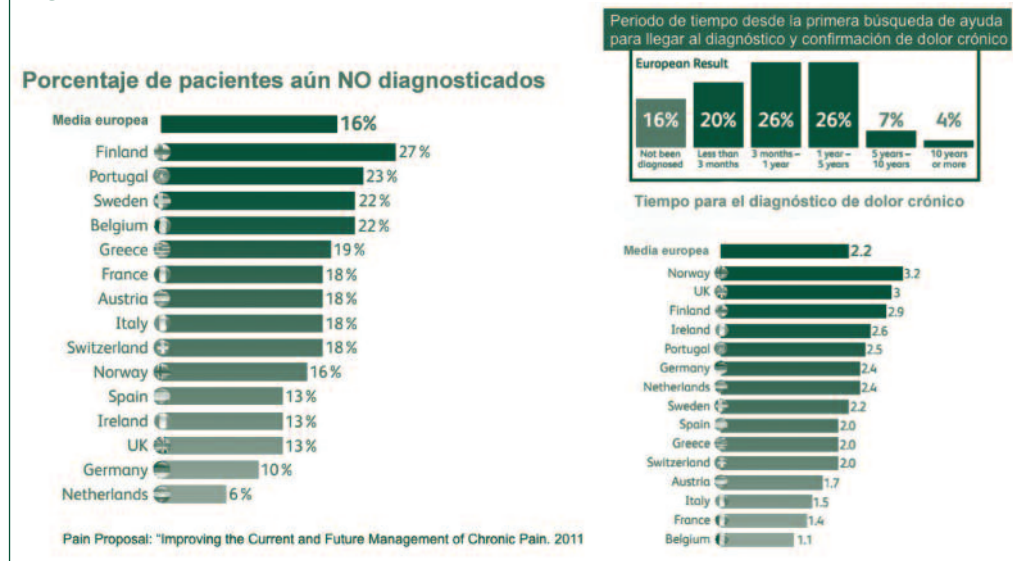
El dolor crónico va a tener un efecto devastador en todos los aspectos de la vida de un individuo ya que puede limitar la capacidad de participar en el trabajo y la actividad social, romper la confianza y perjudicar aún más la calidad de vida (un 27% de las personas con dolor crónico se sienten socialmente aisladas y solas debido a su dolor, un 50% se preocupan por el efecto del dolor crónico en sus relaciones con otras personas y a un 29% les preocupa poder perder su trabajo). La evidencia también muestra que está asociado con un mayor riesgo de depresión y suicidio (al menos duplica al del resto de

la población) y de separaciones matrimoniales.

Los diferentes estudios realizados sobre dolor crónico, tanto en nuestro país como en Europa, muestran que en torno al 11% de la población europea sufre este problema y que, estudios similares de hace 5 o 10 años, indicaban un porcentaje de afectados similar, por lo tanto, “no sólo el dolor es crónico sino que la falta de atención adecuada también lo es”.

Y ¿qué es lo que podemos considerar atención “adecuada”? pues, siguiendo a la “Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations” (JCAHO) para un adecuado manejo del dolor, es preciso dar información al paciente, educación de los profesionales sanitarios, evaluación del dolor y protocolos analgésicos.

Figura 7.2. Porcentaje de pacientes aún NO diagnosticados



Las estrategias para el tratamiento del paciente con DCNO van encaminadas a la reducción del dolor, mejora de la CVRS, la independencia, movilidad, mejora del bienestar psicológico y la prevención de la disfunción secundaria. Para ello, la gestión a largo plazo precisa de una serie de tratamientos especializados administrados por un equipo multidisciplinario y que se adapte a las necesidades individuales del paciente (Fields, 2011).

La multitud de factores que contribuyen al dolor crónico y la propia conceptualización del dolor como *percepción*, es decir, experiencia sensitiva y a la vez emocional, afectiva y cognitiva (respuesta biológica y significado de estos estímulos para el individuo) hacen que, en muchas ocasiones, no responda a un tratamiento único. De ahí la conveniencia de aplicar estrategias terapéuticas complejas, no sólo por asociar diferentes fármacos y vías de administración, sino por la necesidad de abordar el problema de forma global integrando aspectos psicológicos y sociales (**modelo biopsicosocial**) que, por tanto, deberá ser **multimodal** (farmacoterapia, enfoque psicológico, enfoque físico, educación del paciente, asesoramiento profesional, grupos de apoyo a pacientes y procedimientos de intervención como bloqueos nerviosos, bombas implantables intratecales, sistemas de administración de fármacos, de estimulación de la ME/neuroestimulación, procedimientos quirúrgicos, etc.) y **multidisciplinar**.

El equipo multidisciplinario deberá ser capaz de evaluar y gestionar los aspectos médicos, físicos, psicosociales profesionales y sociales del dolor crónico y, dentro de él, el MAP debería jugar un papel clave

central como vigilante y coordinador de la estrategia de tratamiento. La gestión a largo plazo y la atención del paciente con dolor crónico de acuerdo con el plan de tratamiento, así como evaluación y comunicación con el resto de miembros del equipo multidisciplinario, es de suma importancia.

Componentes del equipo multidisciplinario básico para el tto del DCNO:

«Unidad de tratamiento del dolor» (UTD): se recoge en el RD 1277/2003 de 10 de octubre por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios y se define como aquella en la que un médico especialista es responsable de aplicar técnicas y métodos para eliminar o aliviar el dolor de cualquier etiología.

Las UTD en España son heterogéneas en cuanto a su estructura y equipamiento, dotación y perfiles de personal, la cartera de servicios, relación con otros servicios y niveles asistenciales, actividad no asistencial y los mecanismos de evaluación y control de la actividad.

«Unidad asistencial» se define como una organización de profesionales sanitarios que ofrece asistencia multidisciplinaria en un espacio específico que cumple unos requisitos funcionales, estructurales y organizativos, de forma que garantiza las condiciones de seguridad, calidad y eficiencia adecuadas para atender pacientes que tienen unas características determinadas que condicionan las especificidades organizativas y de gestión de la propia unidad, en los documentos de estándares y recomendaciones de unidades asistenciales del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (MSPSI). (Palanca Sánchez I et al.

Unidad de tratamiento de dolor estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011)

La “Unidad de tratamiento del dolor” se organiza en relación a la atención al paciente con dolor crónico que requiere una atención especializada y multidisciplinar. Esta organización estará orientada al apoyo y formación del profesional de atención primaria, a la colaboración en la continuidad de la atención del paciente en otras unidades o servicios y a la atención del paciente en la propia UTD ofreciendo un programa integral que ha demostrado eficacia y costo-efectividad. La IASP (International Association for the Study of Pain), ha definido cuatro tipos de unidad de tratamiento del dolor crónico, que han sido adoptadas por la SED (Sociedad española del Dolor). En orden de mayor a menor grado de complejidad y especialización son: centro multidisciplinar para el tratamiento del dolor; unidad multidisciplinar del dolor; unidad del dolor; unidad monográfica.

Entre los constituyentes del equipo multidisciplinar básico debería haber un Anestesta como especialista en dolor, mejor si tuviese formación adicional, MAP como responsable del tratamiento a largo plazo y coordinador de la estrategia del equipo, traumatólogo como cirujano ortopédico, neurólogo, rehabilitador, reumatólogo, neurocirujano, enfermera especializada, psiquiatra, psicólogo clínico y fisioterapeuta. Además, pueden incluirse otros especialistas según el tipo de dolor de que se trate (urólogo, ginecólogo, pediatra).

Como profesionales en un equipo ampliado se podrían incluir: farmacéutico para supervisión de la compleja medicación y riesgos de interacciones, uso indebido de drogas y de sobredosis; terapeuta ocupacional: ayuda al reciclaje profesional y la vuelta al trabajo; trabajador social: que brinde apoyo a la comunidad y ayuda con el manejo del estrés de los pacientes, familia inmediata de estos y amigos; otros especialistas no médicos (acupuntores, quiroprácticos, masajistas, reflexólogos, etc.).

Los pacientes llevados por equipos multidisciplinarios son más propensos a beneficiarse de diagnóstico y tratamiento precoz y preciso con lo que el inicio de tratamiento se adelanta –esencial a la hora de evitar la cronificación del dolor- (Flor et al. 1992, Carbonell-Baeza et al. 2011). Otro beneficio de estos pacientes es que al estar constituidos estos equipos por profesionales de distintas especialidades médicas podrá someterse a diferentes modalidades de tratamiento (farmacológicas y no-farmacológicas) adaptados específicamente a sus necesidades no limitándose exclusivamente al alivio del dolor, sino también se extienden a mejoras en el funcionamiento físico, calidad de vida, angustia emocional y resultados conductuales (Jensen et al. 2001; Patrick et al 2004; Hurley y col. 2007; Luc et al. 2010). Esto aporta ventajas psicológicas al paciente con sensación de control sobre su propia vida y mayor autoestima.

También se ha demostrado como los programas multidisciplinarios reducen el impacto negativo del dolor en la productividad del trabajo y frecuentación del sistema sanitario.

La IASP recomienda que los miembros de un equipo multidisciplinar se comuniquen entre sí de forma regular y, de este modo, garantizar la continuidad de la interacción y el cuidado.

La incorporación de actividades de investigación y docencia dentro de los programas multidisciplinarios del dolor también se ha visto que contribuye a la mejora tanto de los conocimientos científicos como a la información/formación para pacientes, profesionales de la salud y organizaciones.

Papel del MAP en el manejo del dolor crónico

El MAP es por lo general el primer profesional al que acude un paciente con DCNO por lo que se encuentra en una posición privilegiada para la valoración y, en su caso, remisión a otros profesionales. Como el dolor hemos visto que es un trastorno sensorial, emocional, cognitivo y del comportamiento, es decir, una experiencia subjetiva y personal y por tanto difícil de definir y medir; las habilidades de atención primaria y su adecuado acceso a un equipo multidisciplinar mejorarán el tratamiento del mismo (Keefe et al. 2008).

Entre otras se incluirán las siguientes actividades del MAP:

- Evaluación adecuada para llegar al diagnóstico correcto.
- Gestión a largo plazo de otros problemas de salud asociados al dolor.
- Gestión del alivio del dolor.
- Desarrollo en la asistencia de las habilidades de autogestión del paciente.

- Tratar depresión y/o ansiedad.
- Evaluación de medicamentos: respecto a cambios en el alivio del dolor, en la actividad de los medicamentos, considerar suprimir o reducir el medicamento según respuesta terapéutica.
- Gestión del brote de dolor.
- Decidir la vuelta al trabajo.

La derivación desde AP se podrá hacer a los especialistas clínicos o a otros profesionales de la salud en el hospital según el tipo y naturaleza del dolor crónico, así el dolor por herpes zoster, de espalda musculoesquelético o cuello pueden ser manejados dentro de la AP mediante remisión a fisioterapeutas que aborden la reducción de discapacidad y angustia acompañante.

Otros estados de dolor como un Síndrome de Dolor Regional Complejo de inicio, una inestabilidad articular al andar y/o bloqueo asociado con traumatismo, un trastorno inflamatorio en un menor de 40 años con marcada rigidez matutina, sudoración nocturna, afectación articular periférica, iritis, erupciones en piel (psoriasis, colitis, secreción uretral), antecedentes familiares de conectivopatías, etc serán derivados urgentemente a Traumatología o Reumatología por ejemplo. Asimismo, dolores intratables o de cáncer se remitirán a especialistas en dolor.

Se ha visto que cuando el paciente ha sido remitido por el MAP en lugar de a la propia iniciativa del paciente, la experiencia del paciente ha sido más positiva y la certeza del diagnóstico y la información de los consultores/especialistas también. (Rossemann et al. 2006). Por otra parte, al estar el MAP dentro del modelo biopsicosocial en

el núcleo de un enfoque de gestión multidisciplinar lo convierte en una valiosa fuente de información complementaria en el diagnóstico y pronóstico del dolor pudiendo aportar datos individuales (cultura, creencias de salud, tratamientos prescritos con anterioridad, intolerancias, alergias), datos psicológicos (ansiedad, estado de ánimo, depresión, expectativas, papel pasivo, miedos), datos sociales (interacción con la sociedad, el trabajo, apoyo social en el hogar, etc.). Todo ello sin descuidar las mejores prácticas éticas y de confidencialidad en el tratamiento de la información en su derivación al 2º nivel, especialmente “sensible” en estos pacientes.

La variabilidad en la disponibilidad para

el tratamiento multidisciplinar entre los diferentes ámbitos y Comunidades Autónomas puede restringir la derivación del paciente. Largas listas de espera para la consulta de los especialistas en dolor o simplemente su inexistencia pueden limitar tanto al MAP como al paciente a acceder a esta prestación, ya que no se encuentra entre sus competencias. La no existencia de directrices sobre derivación a los especialistas y/o unidad de referencia hace que, en ocasiones, se pueda infrarremidir a pacientes retrasando el diagnóstico y comprometiendo el tratamiento (Ej.: en Artritis Reumatoide) o un exceso de derivación con el consiguiente aumento de la carga en el segundo nivel (Ej. Cefalea). En ausencia de directrices claras a los MAP, por lo general, se remitirá a los pacientes para el tratamiento del dolor si no han mejorado bajo el cuidado de éste dentro de 6 a 12 semanas.

Consecuencias en el diagnóstico precoz

La complejidad para la medición del dolor crónico, con sus diferentes manifestaciones y causas, pueden hacer que sea difícil de diagnosticar la causa del dolor de un individuo o de definir la mejor forma de manejarlo. Eso hace que estos pacientes tengan un largo, complicado e ineficiente peregrinaje a través del sistema de salud y otros profesionales. Según la encuesta europea “Pain Proposal, 2011”, las personas con dolor crónico deben esperar 2,2 años entre búsqueda de ayuda y diagnóstico, y 1,9 años antes de que se gestione adecuadamente el dolor. Además las personas con dolor crónico intenso visitaron profesionales de la salud un promedio de 13 veces en los últimos 6 meses, de ellos un 25% habían visitado urgencias en ese tiempo y el 22%

Figura 7.3. Derivación del paciente con dolor



había sido hospitalizado por su dolor.

Estas circunstancias obligan al MAP a recabar del paciente lo antes posible toda la información pertinente para permitir el diagnóstico precoz y buscar el tratamiento más eficaz. En el caso de existir una patología subyacente (ej.: neuropatía diabética) el inicio del tratamiento evitará sufrimiento y será más fácil contar con su implicación en dicho tratamiento ya que se sabe que los peores resultados se relacionan con los roles de pacientes pasivos.

En el caso de que los primeros síntomas sean inespecíficos o poco concluyentes, resulta más probable que el MAP retrase un diagnóstico preciso tratando los síntomas no específicos o haciendo derivaciones o pruebas inapropiadas, por eso “todos los pacientes cuyo diagnóstico sea dudoso deben ser remitidos a un especialista del hospital correspondiente” priorizando a aquellos cuyo deterioro sea más rápido.

Por desgracia, en los últimos años y debido a los recortes presupuestarios en la financiación del SNS, se han visto incrementadas las listas de espera para atención especializada en toda España (de 76 a 100 días para operarse en los 6 últimos meses Agosto, 2013). Este hecho ha afectado a todas las Comunidades Autónomas entre las que, además, se producen diferencias notables que vienen a empeorar la derivación temprana y el diagnóstico en varios meses a los Servicios Especializados y/o Especialistas en Dolor. En estas circunstancias el impacto es mayor en la actividad del MAP ya que deberá implicarse más con estos pacientes y su tratamiento.

y disponibilidad local de servicios, existen otros factores que pueden afectar la decisión de derivar un paciente con DCNO a la atención secundaria: tener el diagnóstico claro y ser el paso siguiente para el tratamiento, confirmar el diagnóstico con una segunda opinión (Donohoe et al. 1999), presión por parte del paciente para la derivación (Armstrong et al. 1991), fallo del tratamiento por parte del paciente, paciente complejo con comorbilidades, exigencia por parte del paciente de pruebas específicas no disponibles en Atención Primaria, exigencia de medicación restringida o tratamiento intervencionista, paciente ansioso que solicita una segunda opinión, MAP que considera que el paciente tiene “derecho” a una referencia, necesidad del paciente de informe de especialista a fin de gestionar baja laboral, implicación en un proceso médico-legal, personalidad insegura del MAP (confianza clínica, incertidumbre sobre diagnóstico, comportamientos de referencia), miedo a perder un diagnóstico impotante (Bruyninckx et al. 2009), medicina defensiva, etc.

En varios estudios se pone de manifiesto que muchos MAP se sienten insuficientemente capacitados para hacer frente a las demandas de manejo del dolor crónico en la práctica clínica diaria (Darer et al. 2004; Weiner y col. 2005) por ello, es importante una formación adecuada de los MAP para garantizar la derivación precisa y oportuna de los pacientes con dolor crónico de Atención Primaria a Secundaria.

Consecuencias en la formación del MAP

Junto al aumento de las listas de espera

Las competencias necesarias que debe-

ría tener un médico se Atención Primaria para tratar el dolor crónico han sido definidas recientemente por el Departamento de Salud del Reino Unido.

A. Competencias generales:

- Buenas habilidades de comunicación con pacientes, cuidadores y los demás profesionales.
- Habilidades para explicar los riesgos y beneficios de las diferentes opciones terapéuticas.
- Habilidades para involucrar a los pacientes y sus cuidadores en el manejo de sus condiciones de salud.

B. Competencias específicas (no es necesario que se desarrollen todas las áreas):

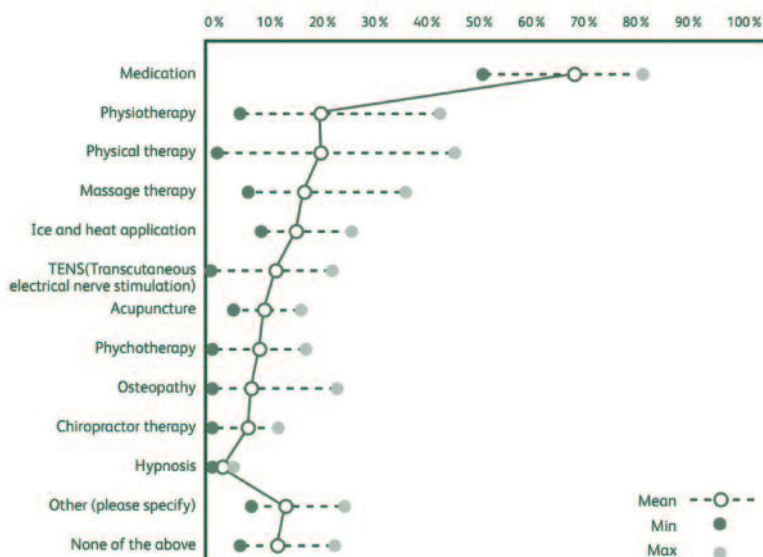
- Valoración integral del paciente con dolor.
- Diagnóstico y manejo del dolor crónico.
- Manejo de condiciones clínicas de larga evolución que cursan con dolor.
- Trabajo en equipo para la rehabilitación multidisciplinar.
- Manejo de los tratamientos farmacológicos.
- Conocimientos de Psicopatología.
- Competencias complementarias: manejo del dolor post- traumático; conocimiento del sistema de servicios sociales y oportunidades de empleo para pacientes con dolor crónico; investigación en dolor crónico.

Principios generales del tratamiento del dolor crónico:

- Necesidad de un enfoque multidisciplinar (ya comentado).
- Objetivo: reincorporación del paciente a una vida personal y laboral discutiendo y consensuando objetivos y tratamientos con el paciente.
- Investigar en extensión y profundidad el origen del dolor ante la ausencia de signos físicos o causas médicas y/o quirúrgicas.
- Hacer protagonista al paciente como asesor y corresponsabilizarle de las decisiones terapéuticas.
- La analgesia se prescribirá y pautará de forma regular y no a demanda.
- Dar la medicación apropiada y en las cantidades precisas según la intensidad del dolor sin limitarse por miedo a la dependencia o adicción.
- La cirugía se utilizará cuando haya evidencia de la reversibilidad del proceso
- La evaluación inicial y la estrategia terapéutica deben quedar reflejadas en la Historia Clínica del paciente. Registrando al menos las siguientes variables:

1. Intensidad del dolor basal valorada con la EVA (EVN u otras escalas en su caso).
2. Intensidad y frecuencia del dolor incidental: valorar con EVA/escalas la intensidad de las crisis de dolor y la frecuencia diaria de ellas. Intentar determinar factores desencadenantes.
3. Mejoría global en el control del dolor desde el último ajuste terapéutico (en %).
4. Efectos secundarios del tratamiento

Figura 7.4. Encuesta Pain Proposal (2011): Tipos de tratamiento y frecuencia con que se aplican.



(haciendo hincapié en los previsibles).

5. Vigilar el adecuado cumplimiento terapéutico.
6. Controlar las modificaciones por otros tratamientos por especialistas valorando que puedan producir interacciones medicamentosas.
7. Presencia de nuevos signos/síntomas relacionados con el dolor.
8. Valorar aspectos psicológicos y de afrontamiento. Valorar cumplimiento y adherencia a las estrategias acordadas.

Consecuencias en el tratamiento farmacológico

El dolor (agudo y crónico) es la primera causa de automedicación (por AINEs) de

la población general en los países desarrollados (con efectos adversos fundamentalmente de tipo gastrointestinal). Además, el tratamiento inadecuado o ineficaz del DCNO y la interrupción del tratamiento por los efectos adversos son frecuentes. (Chou et al 2003; Kalso et al. 2004, Moore y McQuay. 2005).

Desde el punto de vista del MAP los fármacos constituyen la base de su actuación en los pacientes con DCNO pero, el equilibrio entre un adecuado alivio del dolor y una tolerabilidad aceptable del medicamento, se convierte en un reto importante pues hay que evitar caer en el círculo vicioso de muchos pacientes que alternan entre un alivio adecuado del dolor con inaceptable tolerancia y un alivio inadecuado del dolor y una tolerabilidad al medica-

mento aceptable. (Varrassi et al. 2010). Lo ideal sería que la prescripción siguiera el principio de elegir el medicamento correcto, al paciente correcto en el momento correcto, en la dosis correcta y en la formulación correcta con un enfoque individualizado, multimodal y no sólo centrado en la farmacoterapia (Ahmezal S.H. 2012)

- Los objetivos del tratamiento farmacológico del dolor son escalonados:

1. Alivio del dolor nocturno que permita el descanso.
2. Control del dolor en reposo.
3. Control del dolor en actividad.

Respecto a la elección del tratamiento inicial, dependerá de la intensidad, tipo y causa del dolor. Varias directrices internacionales se han publicado sobre la gestión de enfermedades crónicas y dolor, junto con directrices de sociedades nacionales de dolor y grupos de trabajo no siempre coincidentes (OMS 1996, Chou et al. 2007, ASA 2010; Attal et al 2010). Al recomendar opciones de tratamiento para condiciones de dolor diferentes, las directrices pretenden ayudar a los médicos en la gestión eficaz del dolor crónico aunque –al no ser coincidentes- pueden llevar en algún caso a confusión.

Entre las más utilizadas, aunque en principio se desarrollaron para el dolor de cáncer en países con pocos recursos, están las directrices de la OMS (1996). Abogan por tres pasos para el uso de analgésicos comenzando con analgésicos no opioides simples (paracetamol e inhibidores de la síntesis de prostaglandinas -AINEs, inhibidores selectivos de la COX2-) para luego pasar a los opioides débiles y en un tercer paso, a los opioides potentes si el dolor au-

menta o es persistente. Cada paso de esta escalera analgésica supone más potencia analgésica que el anterior y siempre comienzan con analgésicos no opioides constituyendo la base del manejo del dolor en combinación con la terapia coadyuvante con medicamentos (Ej.: anticonvulsivantes, antidepresivos, etc.).

Primer escalón: (Dolor leve): Analgésicos-antiinflamatorios.

- Paracetamol, (Acetaminofén): analgésico/antipirético no antiinflamatorio, inhibe COX 3?, refuerza descendentes inhibitorios del dolor. Hepatotoxicidad.

- Inhibidores de la síntesis de Prostaglandinas (AINEs y COXIBS), si fuera preciso se pueden utilizar también opioides menores. coxiBs menos riesgo gastro-intestinal, similar riesgo cardiovascular, no tienen efecto sobre agregación plaquetaria.

- Los AINEs (iCOX1 + iCOX2), efectos adversos gastrointestinales, tienen efecto techo (por encima de la dosis máxima eficaz aumentos de dosis aumentan el riesgo de efectos secundarios y no la analgesia).

- Metamizol magnésico en este escalón. Se utiliza mucho. Inocuidad gástrica, agranulocitosis.

- Tratamientos tópicos: analgésicos tópicos (rubefacientes: salicilatos + ésteres nicotinato y capsaicina), AINES y agentes diversos (bencidamina, mucopolisacáridos polisulfato, salicilamida y aerosoles de enfriamiento). Preparaciones/apósitos de lidocaína 5% en tratamientos locales de dolor neuropático periférico: neuralgia post-terapéutica, neuralgia del trigémino, poli-neuropatía herpética.

- En este nivel también pueden utilizarse opioides menores. Actúan sobre re-

ceptores específicos en cerebro, médula espinal y el SN periférico, no tienen efecto techo. Eficaces sobre todo en el tratamiento del dolor nociceptivo y parcialmente en el neuropático (Ej.: dolor de espalda). Su correcta utilización incluye el seguimiento cuidadoso del paciente para ajustar dosis y el infratratamiento es una de las causas más frecuentes de fracaso terapéutico de los opioides. Deben prevenirse los efectos secundarios como el estreñimiento, náuseas y vómitos, sedación, depresión respiratoria, retención urinaria, dependencia, etc.

Segundo escalón: (Dolor moderado, o moderado-intenso): Opioides menores

- Menos capacidad de inducir efectos secundarios graves y generar dependencia física que los opioides mayores.
- Pueden combinarse con los del primer escalón y con los fármacos coadyuvantes aunque no con opioides mayores.
- La asociación Codeína-Paracetamol consigue una buena potencia analgésica.
- Tramadol Hidrocloruro: tiene una acción mixta (afinidad débil por receptores opioides e inhibición de serotonina y noradrenalina). Se presenta en tres formulaciones distintas que condicionan su liberación.

Tercer escalón: (Dolor intenso) Opioides mayores

- Morfina: es el opioide mayor de elección por vía oral (biodisponibilidad irregular). Por su rapidez de acción esta indicada para inicio de tratamiento de dolores intensos, dolor incidental o irruptivo. Se admi-

nistra cada 4 horas para mantener niveles plasmáticos constantes. Se ajusta la dosis cada 24 horas. Cuidado en pacientes con insuficiencia renal.

- Fentanilo: potencia superior a la morfina, alta liposolubilidad y útil por vía transdérmica. Indicación en dolor crónico, severo, estable y poco incidental. Cuando no se pueda utilizar la vía digestiva o pacientes con difícil control de la administración. Existe también Fentanilo OTFC –absorción oral transmucosa– de absorción rápida que podemos utilizar para rescate.
- Otros opioides utilizados en AP: Buprenorfina y Oxycodona.
- Tapentadol: nueva categoría de analgésico central que combina dos mecanismos de acción en una molécula: agonista de receptor μ opioide + inhibición de la recaptación de la Noradrenalina (ISRNA). Eficaz en el dolor crónico intenso y tiene mejor tolerabilidad gastrointestinal que la Oxycodona.

Fármacos coadyuvantes:

- Fármacos desarrollados para otras indicaciones diferentes al dolor pero que han demostrado su eficacia en el control adecuado del mismo completando la acción de los fármacos analgésicos.
- Anticonvulsivantes: se utilizan en dolor neuropático ya que producen inhibición de la excitación neuronal y estabilizan las membranas nerviosas. Pertenecen a este grupo la Pregabalina y Gabapentina. Entre sus efectos secundarios presentan somnolencia, mareos, aumento de peso y edema periférico. Administrar con cuidado en insuficiencia renal. La Carbamazepina se relega a la neuralgia del trigémino.
- Antidepresivos: eficaces en el dolor

neuropático, Síndrome Doloroso Regional Complejo y cefalea tensional. Logran la analgesia aumentando las concentraciones de neurotransmisores NA y Serotonina, intensificando la actividad de las vías descendentes inhibitorias del dolor (Duloxetine). Entre los efectos secundarios que podemos observar típicamente en los antidepresivos tricíclicos por sus acciones anticolinérgicas se incluyen sedación, sequedad de boca, visión borrosa, aumento de peso y retención urinaria.

- Otros fármacos coadyuvantes: neurolépticos, corticoides, mexiletina, Baclofén, Elcatonina, bifosfonatos (en dolor asociado a metástasis óseas ej.: ácido Zoledrónico).

Adaptado de (Varrassi et al 2010; Ahlbeck 2011; Morlion; Lange et al. 2010, Cerdá Olmedo, G.-de Andrés, J. 2005).

Podemos resumir el tratamiento farmacológico del dolor crónico diciendo:

- La farmacoterapia sigue siendo en sí un desafío para el MAP.
- Los medicamentos tienen un papel en el tratamiento del dolor crónico pero sus efectos suelen ser limitados.
- La farmacoterapia del dolor crónico siempre tiene que ser colocada en un marco terapéutico más amplio, incluidas las estrategias no farmacológicas.
- La indicación para introducir o mantener agentes farmacológicos en el dolor crónico se deben regir por los mecanismos del dolor (que el MAP debe conocer) y evaluados con regularidad para evitar el círculo vicioso de la suspensión.

- Combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción representa un enfoque racional para el tratamiento del dolor crónico, sobre todo en los síndromes de dolor mixtos que comprenden tanto componentes nociceptivos y neuropáticos como consecuencia de la patología subyacente mixta (ej.: dolor de espalda).

Consecuencias en el tratamiento del DCNO superada la vía oral

Superado el tercer escalón de analgesia de la escalera analgésica de la OMS sin un control adecuado del dolor, los pacientes deberán ser remitidos a las Unidades de Dolor donde se plantearán diferentes opciones terapéuticas en función del tipo predominante de dolor. En cualquier caso el MAP debe saber que existen estas técnicas:

Componente neuropático: Elegir entre estimulación eléctrica o bloqueos nerviosos.

- **Estimulación eléctrica:** es una opción terapéutica buena con dos modalidades:

Estimulación eléctrica transcutánea (TENS): produce una inhibición temporal de las fibras aferentes a las neuronas de segundo orden situadas en el asta posterior de la médula espinal. Los efectos inmediatos son un control adecuado del dolor en el 60-80% de los pacientes, descendiendo su efectividad hasta un 25-30% después de un año de utilización continuada.

En los dolores crónicos inveterados nos

sirve como predictor de una buena respuesta a la estimulación medular. Contraindicaciones del TENS: embarazo, proximidad del seno carotídeo y marcapasos cardíaco.

- **Bloqueos nerviosos:** estimulación medular, bloqueos nerviosos temporales (somáticos o simpáticos), bloqueos neurolíticos (irreversibles), bloqueos somáticos sobre los plexos (plexo celiaco, nervios espláncnicos, plexo hipogástrico, etc). Utilización de opioides espinales (intratecales o epidurales).

Para el dolor crónico maligno se puede utilizar la vía espinal con utilización mediante bombas de infusión implantables y programables (bombas internas) en pacientes con expectativas de vida > 6 meses.

Los sistemas implantables para el tratamiento del dolor crónico (expectativas superiores a los 6 meses de tratamiento) son los reservorios espinales (epidurales o subaracnoideos) y las bombas implantables o de infusión interna (ambos sistemas son seguros en cuanto a riesgo de infecciones (meningitis) o explantes accidentales permitiendo un acceso fácil, repetido y seguro.

El reservorio espinal y el catéter simple tunelizado se realizan en hospital y precisan una pequeña intervención. Las bombas externas tienen importantes ventajas ya que además de mantener flujos constantes y exactos permiten adaptarse al perfil del dolor sobre todo en dolores incidentales o irruptivos mediante la administración de bolos de dosis a demanda del paciente (analgesia controlada por el paciente PCA).

El mantenimiento de ambos sistemas ya se puede realizar en el domicilio del paciente por equipos especializados de Unidades de Dolor.

Consecuencias en la comunicación

La naturaleza subjetiva del dolor puede llevar a dudar de su gravedad y la opinión pública sobre las personas con dolor crónico no siempre es comprensiva. En la encuesta Pain Proposal 2011, el 41% de los que viven con dolor crónico siente que la gente a menudo duda de la existencia de su enfermedad. A pesar del hecho de que el 80% de las personas que viven con dolor crónico están dispuestos a ser miembros activos de la sociedad, el 25% ha sido acusado de utilizar su dolor crónico como una excusa para no trabajar y sólo el 27% sienten que su empleador ha sido comprensivo con su dolor crónico. Casi 2/3 (62%) de los encuestados consideran que la comprensión y la conciencia del dolor crónico es baja.

El éxito del manejo de un paciente con DCNO depende de la comunicación para el intercambio de información adecuada. Ahora bien, las expectativas de pacientes y médicos respecto a la comunicación son a menudo muy diferentes. Pacientes: esperan una comunicación clara y explicación de su diagnóstico, tratamiento y requisitos de seguimiento tanto del MAP como de especializada. También quieren que el médico sea sensible y consciente de las necesidades y preocupaciones de los pacientes. La comunicación ideal es que sea lo más rápida posible destacando la importancia de un rápido informe del especialista (E-mail) (Alba et al. 2003; Piterman y

Koritsas 2005).

Para los MAP es importante recibir una respuesta rápida y clara del especialista en dolor en el diagnóstico y tratamiento, así como justificación de la línea de acción (Scout et al. 2004). Los especialistas del segundo nivel esperan del MAP que les suministre suficiente información y clara del problema y una adecuada historia del dolor (Piterman y Zoritsas 2005)

Para garantizar la gestión eficaz del dolor crónico, es importante que los médicos tengan una buena comprensión del dolor de cada paciente y cómo afecta a su vida diaria. La evaluación del dolor actualmente utiliza métodos estandarizados (Escala Visual Analógica –EVA– y Numerical Rating Scale –NRS–) que se basan en una evaluación subjetiva de la intensidad del dolor y que a menudo llevan a una falta de coincidencia entre el médico y el paciente especialmente por una subestimación del dolor por parte del médico (Glajchen, 2001)

Los resultados de la atención se deben medir rutinariamente incluyendo la seguridad del paciente, la experiencia del paciente y la eficacia clínica, basándose en las recomendaciones del IMMPACT. La evaluación de la calidad de vida implica el uso de cuestionarios lo cual suele suponer un handicap para el MAP ya que necesitan mucho tiempo para realizarse y que estén validados para nuestro país y medio (Ej.: Western Notario y MacMaster University Osteoarthritis Index y EuroQoL). Otro inconveniente es que los pacientes utilicen descriptores del dolor con superposición o confusión con emociones o actitudes predominantes y de comportamiento, lo cual hace que muchos médicos tengan dificultades

para cuantificar el nivel de dolor experimentado por los pacientes y esto se traduce en una mala comprensión por parte del médico de la situación del paciente y de las expectativas de tratamiento, siendo una de las principales razones para el control inadecuado entre los pacientes con dolor crónico (Müller-Schwefe et al. 2011).

Para mejorar esta comunicación médico-paciente han surgido diversas iniciativas que pretenden integrar los datos no solo de la intensidad del dolor sino también de la calidad de vida del paciente y expectativas de tratamiento (Change Pain Scale, DoloTest). En ChangePain durante la evaluación inicial en su parte frontal la escala presenta 11 puntos de calificación numérica (NRS) que sirven para evaluar la percepción de dolor actual del paciente y el nivel que puede ser tolerable. En la parte posterior son seis parámetros de calidad de vida que van a poder ayudar al médico a seleccionar la terapia más adecuada para el paciente. El DoloTest, es una herramienta informática que se utiliza fundamentalmente en osteoartritis: está compuesta por ocho EVAs (Escala Analógica Visual), colocadas como si fueran una rueda. Miden los ocho dominios más relevantes donde el dolor influye en la calidad de vida del paciente: dolor; problemas al realizar actividades físicas ligeras (ej: tareas cotidianas en el hogar), al realizar actividades más importantes (ej: caminar o realizar ejercicio físico), realizando el trabajo, fuerza y energía disminuidas, ánimo bajo, vida social reducida y sueño.

También hay cuestionarios para la evaluación clínica del dolor crónico que permiten su caracterización como el McGill Pain

Questionnaire (MPQ) de aplicación complicada y el Cuestionario de Evaluación Psicológica del Dolor (CEPD) de Vallejo, M.A.. Además un examen físico completo con especial atención a la exploración neurológica y músculo-esquelética. Convendría evaluar la situación funcional y calidad de vida actual con, por ejemplo, la escala de actividad del Eastern Cooperative Group (ECOG) y el Índice de Karnofsky. Respecto a la evaluación psico-social se utilizan la Escala de Ansiedad-Depresión Hospitalaria (HAD) y/o el MMPI (Minnesota Multi-

phasic Personality Inventory). Es conveniente indagar en este punto otros aspectos como existencia de litigio (bajas laborales, sentencias de incapacidad), problemas económicos o problemática social y expectativas del paciente en la terapia.

Existe una dificultad para diagnosticar el dolor crónico y desarrollar nuevos tratamientos mientras no encontremos una potente y menos “subjetiva” medición de la experiencia del dolor. Por eso se está trabajando en el campo de la farmacogenó-

Figura 7.5. Escala de valoración numérica del dolor.

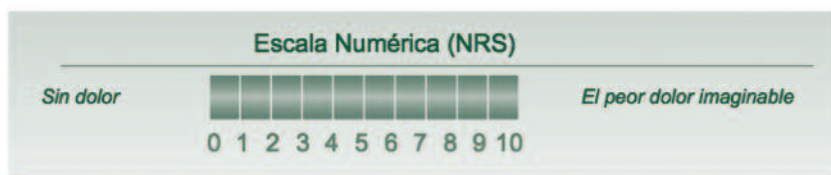


Figura 7.6. E DoloTest herramienta de valoración multidimensional del dolor en soporte informático.

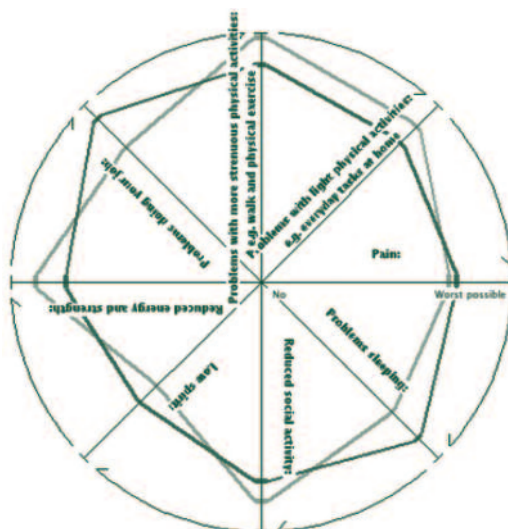


Figura 7.7. Imagen de abajo: la Change Pain Scale que también considera otros factores además del dolor

The image shows a 'CHANGE PAIN SCALE' form. At the top, it says 'Present Pain Level' and 'Pain as bad as you can imagine'. Below this is a horizontal scale from 0 to 10, with 'No Pain' at 0. Below the scale is a line for 'Tolerable Pain Level'. At the bottom, there is a section for functional impact with a table of checkboxes.

		a little	very much
General Activity	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ability to Work	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relations with other people	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mood	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Side Effects	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

mica, también en la fenotipación en subgrupos de los pacientes según su respuesta al dolor; conocimiento del proceso del dolor y de la “firma” única cerebral que deja en relación con la genética, el estado de ánimo, el medio ambiente o factores de daño específicos según nos muestran los estudios de imagen (TEP, RMf, Tracey, I. Mantyh, PW. 2007), o la búsqueda de biomarcadores para el dolor crónico del SNC. Estos hallazgos nos llevarán en los próximos años a una gestión más personalizada del dolor (Ahmedzal. H. 2012).

Una causa frecuente de interrupción o pobre comunicación se encuentra en la inadecuada transmisión de información entre el MAP y especialista del 2º nivel y viceversa y de estos con el paciente por razones como las siguientes:

- Información insuficiente del MAP en la derivación al especialista.

- Información incompleta del especialista al paciente/MAP.

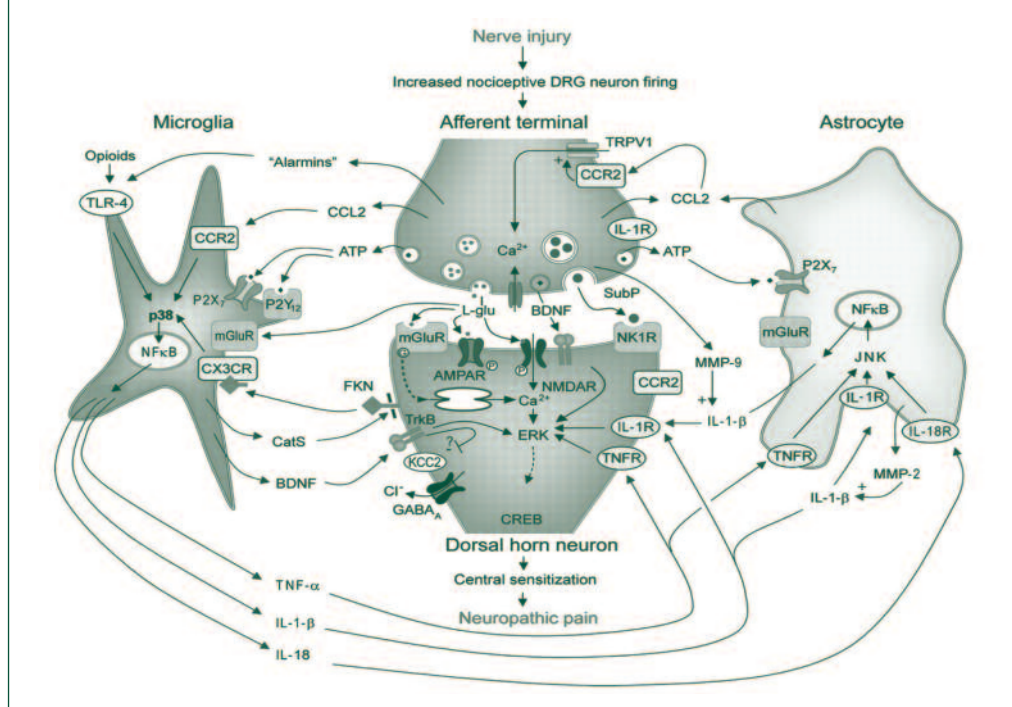
- Falta de comprensión por el médico de la intensidad del dolor en el paciente y de cómo éste afecta a su vida diaria.

- Reticencia del paciente a comunicar el dolor por bajas expectativas de tratamiento o miedo a acontecimientos adversos relacionados con este (Glajchen, 2001).

- Falta de respuesta escrita (informe o Historia Clínica) por el especialista. Esto ha mejorado desde que los informes se hacen mecanografiados en ordenador en formularios de referencia estandarizada (Piterman y Koritsas 2005; Berendsen et al. 2009).

- Expectativas inadecuadas del paciente/MAP sobre lo que el especialista en dolor puede lograr.

Figura 7.8. Es imprescindible la formación continuada y actualización de las bases fisiopatológicas del dolor por parte del médico de atención primaria a fin de poder entender la actuación de los medicamentos y desarrollar estrategias terapéuticas. Por ejemplo, la creciente importancia de la Glia en la cronificación del dolor y alteraciones moleculares.



- Utilización de lenguaje complicado: “jerga” del especialista. –Falta de comprensión–, (Sevinc et al. 2005). Según las British & Wales NICE (2009) la comunicación entre los profesionales sanitarios y pacientes deben ser:

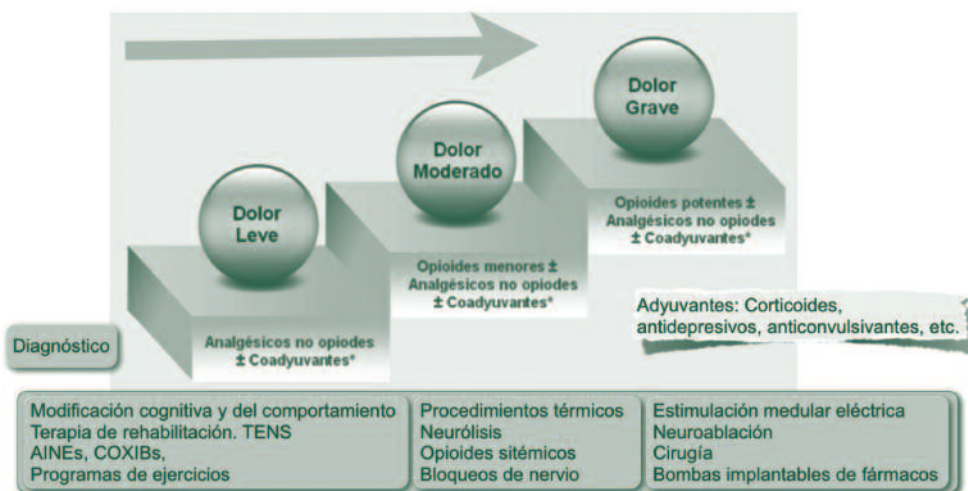
1. Apoyados por la información escrita, basada en la evidencia y a medida de las necesidades del paciente.
2. Culturalmente apropiados y accesibles a los pacientes con necesidades adicionales: discapacidades físicas,

sensoriales o de aprendizaje y en su idioma (árabe, chino, inglés, etc).

- Falta de estructuras interdisciplinarias:

1. Sesiones clínicas multidisciplinares interactivas (incluyendo relaciones interpersonales del equipo).
2. Intercambio de datos en un entorno cara a cara (lo que disminuye posibilidad de errores en el intercambio de información).

Figura 7.9. Si bien de forma pedagógica se sigue hablando de “escalera terapéutica” de la OMS, el concepto de inmediatez en la respuesta y la selección analgésica inmediata ha desarrollado otros conceptos como el de “ascensor analgésico”. En definitiva habrá que dar al paciente el tratamiento que precise para controlar su dolor en el momento que lo precise racionalizando la prescripción e individualizando el tratamiento. El médico de atención primaria deberá conocer bien el tratamiento farmacológico pero también las terapias no farmacológicas que se pueden utilizar para evitar la cronificación del dolor si se deriva el paciente al especialista correspondiente a tiempo.



3. Toma de decisiones con el consenso del equipo.

Tradicionalmente los MAP tienden a centrarse más en el paciente y en el contexto de su enfermedad mientras que los especialistas del 2º nivel están más centrados en el diagnóstico, el tratamiento y la gestión en lugar de cada paciente en su conjunto con énfasis en la experiencia de su enfermedad (Piterman y Koritsas, 2005). Estos roles diferentes a veces pueden conducir a un descuido de los objetivos de los demás tratamientos. Si la comunicación Paciente/MAP/Especialista es pobre esto repercutirá de forma directa sobre los pa-

cientes:

- Retraso en el diagnóstico.
- Control inadecuado del dolor.
- Aumento de la frecuentación a la consulta/urgencias/pruebas innecesarias/polifarmacia/efectos adversos/litigios (Epstein, 1995; Gandhi et al 2000; Piterman y Koritsas 2005; Müller-Schwefe et al. 2011).
- Pérdida de confianza de los pacientes en médicos/Sistema Sanitario con abandono del plan de tratamiento por algunos pacientes (Kaplan et al. 1996).

Consecuencias en la estructura asistencial

El envejecimiento de la población, una sociedad avanzada con exigencias muy altas de bienestar, avances en la evidencia científica, en tecnologías y en tratamientos que conllevan una mejora en la edad media de vida y la cronificación de los procesos (dentro de los cuales podemos incluir el dolor), son los factores de cambio que configuran los grandes retos, al margen de la coyuntura económica, que debe abordar el sector sanitario y que van a condicionar su futuro más inmediato.

Antes de plantear las posibles medidas organizativas convendría detenernos a analizar las características del Sistema (obsoleto) actual de donde partimos, a pesar de las grandes diferencias que existen entre de las diferentes CCAA, e incluso dentro de ellas:

- Desequilibrio entre oferta y demanda: listas de espera. Crecimiento de la demanda debido al aumento de la población de personas mayores, que también supone un mayor número de enfermos crónicos.

- Modelo enfocado a pacientes agudos: disponemos de un modelo en el que prima el volumen de atención más que los resultados, diseñado hace tiempo cuando las necesidades estaban centradas en los cuidados intensivos y en los pacientes agudos.

- Coordinación: al margen de algunos equipos multidisciplinares para el tratamiento del dolor, en general, la coordinación entre los distintos dispositivos asistenciales, se basa en un modelo de “derivación del paciente”, más que en una organización integrada.

- Organización: la organización de la atención al paciente no se adapta de una manera efectiva a sus necesidades.

- Recursos: el aumento de infraestructuras y de nuevos servicios ha fomentando su utilización, equiparando calidad del sistema de salud con una gran disponibilidad y utilización de recursos públicos, generando una demanda de servicios especializados superior a la que sería deseable. Asistencia en ocasiones no apropiada.

- Corresponsabilidad: el desarrollo de la asistencia dentro un sistema paternalista sigue infantilizando al paciente aun cuando las circunstancias culturales y de acceso a la información han cambiado en los últimos años de manera espectacular. Dada esta “mayoría de edad”, el paciente debe corresponsabilizarse en sus cuidados y atención, especialmente importante en los pacientes crónicos.

Por tanto, nos encontramos ante un sistema sanitario que sigue organizado igual que hace décadas, con independencia de los cambios demográficos y epidemiológicos habidos en los últimos años, lo que implica importantes carencias e ineficiencias:

- El sistema sigue enfocando todos sus esfuerzos en un modelo asistencial centrado en los agudos, pero no atiende de manera adecuada a los pacientes crónicos con necesidades asistenciales diferentes a las patologías agudas.

- Existe una fuerte fragmentación entre niveles asistenciales y entre estructuras y compartimientos estancos (hospitales, atención primaria, servicios sociales). Esta fragmentación merma la calidad, impide ofrecer continuidad de cuidados y la eficiencia de los servicios prestados (en muchos casos no se consigue

estabilizar a los pacientes, lo que se traduce posteriormente en un elevado volumen de re-ingresos y urgencias).

- Los pacientes con patologías crónicas son atendidos de forma episódica, quedando a menudo «fuera del radar» del sistema de salud de manera que, una vez se va de la consulta o es dado de alta, desaparece y no recibe ningún tipo de atención de forma proactiva ni preventiva, ni se plantea ningún tipo de monitorización remota ni ningún apoyo para la gestión de su enfermedad. De forma rutinaria muchos informes de alta médica terminan con control por su MAP sin otras indicaciones.

- El estilo de liderazgo y gestión está muy centralizado, lo que sofoca la energía y la ambición de mejora de los profesionales en la red, sin permitir aprovechar su capital intelectual.

La consecuencia probada del modelo actual es que los pacientes no reciben el tratamiento y los cuidados adecuados en un 55% de los casos y el 50% de la medicación no se toma correctamente. Y la evidencia científica indica que esta situación se puede corregir introduciendo una serie de transformaciones en el sistema sanitario sin las cuales resultará imposible desarrollar otras iniciativas como la del tratamiento del dolor crónico.

Por lo tanto, habrá que cambiar el sistema por otro centrado en el paciente y que prime la atención del paciente crónico frente al agudo. Para que ello sea posible los pacientes deberán:

- Utilizar nuevas formas y canales para relacionarse e interactuar con el sistema sanitario de manera continua, en muchas ocasiones sin necesidad de acudir al

centro de salud o al hospital.

- Asumir un mayor protagonismo y mayores responsabilidades en la gestión de su enfermedad, colaborando en mayor medida con los profesionales sanitarios.

- Estar mejor informados y asimilando la importancia de llevar hábitos de vida saludables.

- Comunicarse con su médico y enfermera de forma más fluida y con una mayor confianza, al estar mejor capacitados y disponer de más información.

- Beneficiarse de nuevas formas de atención (telefónica, en el domicilio, en nuevas estructuras como las clínicas del dolor...), más adecuadas a sus necesidades de salud y que le permiten una mayor calidad de vida.

- Recibir una atención integral y coordinada que le evite ingresos innecesarios y le facilite recursos para mejorar su recuperación, sin tener que hacer de intermediario entre médicos, ya que su información clínica está integrada en una única historia clínica informatizada y los profesionales (médico de familia y distintos especialistas) se comunican entre ellos aún estando ubicados en diferentes lugares y pueden acceder a la información sobre su estado de salud. En este sentido, es de interés la implantación de la receta electrónica (no implantada en todas las CCAA en este momento aunque existe un proyecto para desarrollar la tarjeta sanitaria única en cinco años) (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2013):

1. Aumentar la seguridad para los pacientes, evitando efectos adversos o una prescripción inadecuada. La disminución de dichos errores supone también un importante ahorro en el gasto sanitario (se estima en 3.000

euros por paciente el efecto adverso por la medicación).

2. Mejorar la coordinación entre profesionales sanitarios y la continuidad de cuidados, con ayuda de planes fármaco-terapéuticos coordinados.
3. Mejorar la coordinación con las oficinas de farmacia que dispensan los medicamentos, de manera que puedan disponer de la información necesaria para atender mejor a los pacientes. (Simplificar recetas de estupefacientes).
4. Reducir en un 60% las duplicidades en medicamentos, incrementando la eficiencia en el uso de recursos (experiencias similares en Estados Unidos han mostrado ahorros superiores al 25%).
5. Aportar criterios clínicos para prescribir, de acuerdo con las necesidades concretas de cada paciente y con los niveles de riesgo asociados según el grupo de pacientes al que pertenezca.
6. Mejorar la información que recibe el paciente en relación con los fármacos que consume y el efecto en su salud, favoreciendo una mayor gestión del paciente sobre su enfermedad.
7. Reducir los trámites administrativos y los desplazamientos innecesarios a centros residenciales. Asumiendo cada profesional en su nivel la carga burocrática de gestión de recetas.
- 8 Recibir una atención socio sanitaria

más coordinada, y en muchas ocasiones, en su propio hogar, con un seguimiento adecuado (telemonitorización).

9 Participar en proyectos o experiencias piloto para la investigación y mejora de los procesos asistenciales sobre las patologías que les afectan, o beneficiándose de los esfuerzos de innovación realizados por los profesionales sanitarios de su servicio de salud.

10 Beneficiarse de una apuesta clara por mantener e incluso incrementar las prestaciones sanitarias públicas, sin mayores costes para los ciudadanos, gracias a una apuesta decidida por incrementar la eficiencia del sistema.

La atención escalonada en la gestión de las enfermedades crónicas

La medición resulta de crucial importancia en la práctica de la Atención Primaria. Por ejemplo: el seguimiento longitudinal de la glucemia en ayunas, la hemoglobina A1c, la albúmina en orina, los lípidos séricos, la tensión arterial, el peso, las exploraciones de retina y pie y el cumplimiento de los planes de alimentación y mantenimiento físico, son tratamientos estándares en la gestión de la diabetes, otra enfermedad crónica compleja.

Estas determinaciones son útiles para la autogestión del paciente, para la atención médica primaria y hospitalaria y, cada vez en mayor medida, para determinar la calidad de una práctica clínica individual o en grupo. En particular, las especialidades de medicina de familia, pediatría y medicina interna han demostrado mejoras en

los resultados de los tratamientos de la depresión y dolor lumbar crónico cuando se siguen sistemas escalonados de atención colaborativa entre especialidades (Von Korff. M, 1997; Bodenheimer T 2002; Wagner EH, 1996; y Von Corp., 2000).

De igual manera, seguir un enfoque estructurado basado en la medición permitiría a los especialistas en dolor mejorar sistemática y consistentemente la evaluación, e introducir estrategias multimodales de tratamiento específicas para los pacientes con dolor crónico.

Atención escalonada del dolor

Un ejemplo bien conocido de un modelo de tratamiento del dolor mediante atención escalonada, aunque sea estrictamente farmacológico, es la escalera del tratamiento del dolor oncológico de la OMS. Como hemos visto anteriormente, la escalera del

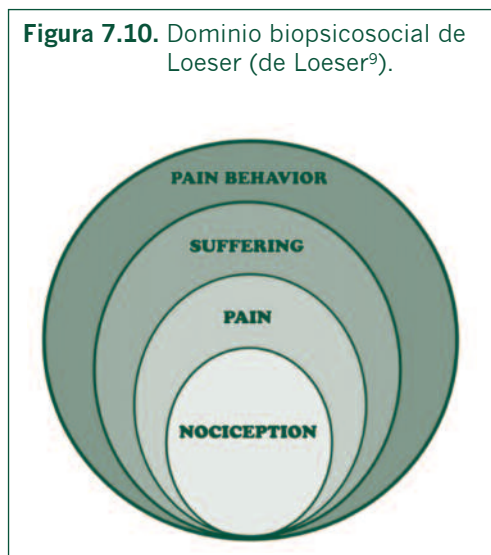
dolor no incluye otros dominios de sufrimiento que suelen verse en el dolor crónico no oncológico, en los que la atención a la mejora funcional y al sufrimiento biopsicosocial en los pacientes con una esperanza de vida larga, requiere tener en cuenta otros aspectos más allá de la simple reducción de la intensidad del dolor.

La serie concéntrica de dominios de John Loeser (Loeser JD, 1980) da a conocer de forma efectiva un modelo más enriquecido de atención escalonada. Aunque este modelo no detalla los pasos médicos para gestionar con eficacia los dominios biopsicosociales del dolor crónico, sí muestra las capas envolventes del sufrimiento y las malas conductas adaptativas que demuestran con frecuencia los pacientes con dolor crónico (Fig. 7.10).

El enfoque de atención escalonada de Von Korff y Moore para la gestión del dolor crónico de espalda en la atención primaria¹⁰ introduce intervenciones “de manera que la intensidad, la complejidad y los costes de la atención sean guiados por los resultados observados en cada paciente”. Otis, McDonald y Dobscha han publicado una fundamentación basada en casos para la integración y coordinación de la atención del dolor en la práctica de atención primaria.

Dobscha y otros han descrito un modelo y los resultados preliminares de la atención colaborativa para el cuidado musculoesquelético crónico en el consultorio de atención primaria. Unutzer y Park han reiterado recientemente su modelo de salud conductual de “atención basada en la medición, el tratamiento dirigido a objetivos y la atención escalonada en la que, de

Figura 7.10. Dominio biopsicosocial de Loeser (de Loeser⁹).



manera sistemática, los tratamientos son ajustados y escalonados hacia arriba si los pacientes no mejoran según lo previsto". Este enfoque ha demostrado una mayor satisfacción del paciente y mejores resultados de salud para el manejo del dolor y de la depresión.

Ashburn y Witkin, han propuesto la integración de los resultados de los pacientes en la atención médica del dolor, sacando la conclusión de que las herramientas de medición de los resultados de la enfermedad específica "pueden permitir la documentación del estado de salud de una persona en el tiempo" y que, en una situación ideal, los datos de los resultados generados por el paciente "deben recopilarse de forma tal que permita el uso de la información para guiar la toma de decisiones sobre cada paciente en particular, con lo que se optimizarán los resultados de los pacientes individualmente".

Modelo de progresión del cuidado del dolor por el especialista

Dubois, Gallagher y Lippe habían propuesto anteriormente un modelo piramidal para implementar un "enfoque de atención escalonada poblacional para el dolor crónico", ya que reconocen la variabilidad de los tratamientos contra el dolor por parte de los expertos y el escaso acceso a la consulta de los expertos en dolor al que se enfrentan los médicos de atención primaria. Ofrecen un modelo que requiere mayores niveles de pericia en la especialidad del dolor basándose en el nivel de complejidad de la enfermedad del paciente. Una atención eficaz del dolor y unos resultados médicos óptimos requieren un conjunto de

destrezas cada vez más especializadas, un modelo escalonado que se extiende en un continuo que va desde los profesionales de la atención primaria hasta los especialistas de atención terciaria. Si bien estos autores no basan en sí mismos estos niveles en puntos de referencia basados en la medición, sin embargo, en este artículo establecen una propuesta de modelo de atención mediante la cual se relaciona la atención escalonada con el enfoque basado en la medición.

Medición de la intensidad y la interferencia del dolor: Nivel 1

Von Korff y otros han desarrollado y validado una escala de dos ítems para la **intensidad e interferencia del dolor** que cuenta con el respaldo del grupo Washington State Agency Medical Directors Group. Está pensada para su uso por los profesionales que recetan opioides en la atención primaria, a fin de evaluar con rapidez (con dos preguntas) la respuesta a los tratamientos con opioides crónicos en relación con la intensidad del dolor y la funcionalidad física (Fig. 7.11).

Durante mucho tiempo se han venido utilizando otras herramientas validadas, pero más detalladas, para la medición de la interferencia del dolor con la funcionalidad, por ej.: el Índice de Discapacidad de Oswestry (Oswestry Disability Index, ODI) y el Cuestionario de Discapacidad de Roland Morris (Roland Morris Disability Questionnaire, RMDQ). Estos cuestionarios más complejos requieren más tiempo para su cumplimentación: el ODI tiene 10 dominios con una selección de 6 opciones cada uno, mientras que el RMDQ tiene 24 preguntas

Figura 7.11. Medición de la intensidad y la interferencia del dolor en dos preguntas¹⁸.

Intensidad e interferencia del dolor

En el último mes, ¿cómo puntuaría en promedio su dolor? Use una escala del 0 al 10, en la que el 0 indica “sin dolor” y el 10 equivale a “el peor dolor que podría sentir”. [Esto es, su dolor habitual en momentos en que usted sentía dolor.]

Sin dolor						El peor dolor que podría sentir				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

En el último mes, ¿en qué medida ha interferido el dolor en sus actividades diarias? Use una escala del 0 al 10, en la que el 0 equivale a “sin interferencias” y el 10 a “incapaz de realizar ninguna actividad”.

Sin interferencias						Incapaz de realizar ninguna actividad				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

a las que debe responderse “Sí” o “No”.

El Cuestionario del dolor de McGill plantea 49 preguntas, el Inventario Breve del Dolor incluye 60 preguntas, sin contar el diagrama del cuerpo y la Encuesta sobre Salud, formulario breve, hace 36 preguntas. Para los especialistas de atención primaria, una pregunta de respuesta única por cada función medida como la escala de puntuación numérica resulta útil; para los especialistas en dolor, es necesario probablemente el uso de una herramienta de evaluación del dolor más detallada.

Medición del estado de ánimo:

Nivel 2

El dolor crónico suele acompañarse de depresión y ansiedad graves que requieren tratamiento: al menos la mitad de los pacientes que sufren dolor crónico padecen también una depresión importante. La medición del estado de ánimo de los pacientes con dolor crónico en cada visita clínica puede considerarse tan importante como

la medición de la tensión arterial, del peso y del pulso al evaluar el estado cardíaco. El Cuestionario sobre Salud del Paciente de nueve preguntas (**Patient Health Questionnaire, PHQ-9**) (Kroenke K, y otros 2001) es un instrumento eficaz para medir y realizar el seguimiento del **estado de ánimo** del paciente.

El instrumento para medición de la **ansiedad general** de siete preguntas, **GAD-7**, es un instrumento validado para la evaluación y el seguimiento de dicho trastorno (Fig. 7.12).

La PHQ-4 es una combinación validada “ultrabreve” de dos medidas obtenidas del cuestionario de depresión PHQ-9 y dos medidas del cuestionario de ansiedad GAD-7. La PHQ-4 permite a un profesional sanitario “cuantificar” rápidamente el nivel de **sufrimiento psicológico** de un paciente y caracterizar sus síntomas como predominantemente de ansiedad y/o de depresión.

Una puntuación significativamente alta,

Figura 7.12. Evaluación del trastorno de ansiedad generalizada con siete preguntas (Generalized Anxiety Disorder, GAD-7)

Durante las pasadas 2 semanas, ¿con qué frecuencia le han molestado los problemas que se indican a continuación?	Nada en absoluto	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Sensación de nerviosismo, ansiedad o de irritación	0	1	2	3
2. Imposibilidad de dejar de preocuparse o de controlar la preocupación	0	1	2	3
3. Demasiada preocupación sobre cosas diversas	0	1	2	3
4. Problemas para relajarse	0	1	2	3
5. Estar con tanta inquietud que es difícil permanecer sentado sin moverse	0	1	2	3
6. Facilidad para enojarse o irritarse	0	1	2	3
7. Sensación de temor, como si fuera a suceder algo terrible	0	1	2	3

Puntuación total — = Suma las columnas — + — + —

Si marcó algún problema, ¿en qué medida le han dificultado estos problemas la realización de su trabajo, el cuidado de las cosas de casa o llevarse bien con otra gente?

Sin dificultad ☐ Cierta dificultad ☐ Mucha dificultad ☐ Extrema dificultad ☐

generalmente considerada como la igual o superior a la mitad de la puntuación máxima (es decir, PHQ-4 ≥ 6), puede servir como indicador de que debe pasarse al siguiente nivel de pruebas, como PHQ-9 (Kroenke K, 2001) y GAD-7 (Spitzer RL, 2006) (Fig. 7.13).

El trastorno de estrés postraumático (Post-traumatic stress disorder, PTSD), que se observa como trastorno concurrente en pacientes con dolor crónico tanto militares (66 %–80 %) como civiles, se asocia con un aumento de la frecuencia del uso

Figura 7.13. Cuestionario de cuatro preguntas sobre la salud de los pacientes (PHQ-4)

Durante las últimas semanas, ¿se ha sentido preocupado por los problemas que se indican a continuación?	Nada en absoluto	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
Sensación de nerviosismo, ansiedad o irritación	0	1	2	3
Imposibilidad de dejar de preocuparse o de controlar la preocupación	0	1	2	3
Sensación de tristeza, depresión o falta de esperanza	0	1	2	3
Poco interés o placer en hacer las cosas	0	1	2	3

de opioides y una percepción anormal del dolor. Es por eso importante que la evaluación del dolor crónico incluya la evaluación del PTSD, especialmente en el caso de pacientes con antecedentes conocidos de traumas o abusos por adultos en su infancia, o de traumas físicos o emocionales en la edad adulta (Beckham JC, 1997; Lew HL, 2009; Liebschutz J, 2007; CEFIRIN R, 2008; Wuest J, 2008; Asmundson GJ, 2008; Kerns RD, 2011).

Phifer y col. (2011), han demostrado que es probable que las personas que obtienen puntuaciones elevadas en el grupo de síntomas de evitación buscaran los opioides “como medio de evitar los pensamientos relacionados con acontecimientos traumáticos”. Las observaciones sobre los pacientes tratados por facultativos multidisciplinarios de la clínica del dolor para pacientes ambulatorios de la Universidad de Washington (UW Center for Pain Relief) indican un resultado elevado del PTSD, en el cuál, los datos preliminares de las mediciones habituales muestran que entre el 50 % y el 70 % de los pacientes remitidos son positivos para la mayoría o para todas las preguntas de la herra-

mienta de cuatro preguntas para detección del PTSD en atención primaria (PC-PTSD) (Ouimette P, 2008).

La utilización del PC-PTSD para diagnosticar el Trastorno de Estrés Postraumático, permite redireccionar el enfoque del tratamiento para obtener resultados más eficaces, sobre todo en aquellos pacientes que se muestran resistentes a las intervenciones iniciales de medicación y de orientación para la salud de su conducta.

El diagnóstico de Trastorno de Estrés Postraumático, permite a los profesionales sanitarios resistirse a aumentar las dosis de opioides en un inútil intento de gestionar el sufrimiento existencial de estos pacientes severamente angustiados y elevadamente vulnerables con dolor. (Fig. 7.14).

Medición del efecto del dolor sobre el sueño: Nivel 3

El dolor casi siempre trastorna el sueño en los pacientes con dolor crónico y el insomnio aumenta la intensidad y frecuencia

Figura 7.14. Detección de PTSD con cuatro preguntas para atención primaria (PC-PTSD)

PC-PTSD
¿Ha sufrido en su vida alguna experiencia tan aterradora, horrible o inquietante que en el mes pasado?
1. ¿Ha tenido pesadillas o ha pensado en ello sin querer?
2. ¿Ha intentado con mucho empeño el no pensar en ello o se ha esforzado por evitar situaciones que se lo recordaran?
3. ¿Se ha mantenido siempre en guardia, vigilante, o se ha asustado con facilidad?
4. ¿Se ha sentido distanciado de los demás, de otras actividades, o de su entorno?
3/4 sí = resultado positivo en la detección

del dolor (al tiempo que reduce el umbral del dolor) incluso en las personas sin quejas de dolor (Haack M, 2012). La dosis de opioides se correlaciona en forma lineal con el riesgo de trastornos de la respiración durante el sueño, incluyendo la apnea del sueño, tanto central como obstructiva (Walker JM, 2007). La evaluación y manejo de los trastornos del sueño es un importante enfoque de primera línea para la atención de los pacientes con trastornos por dolor crónico. Para ello disponemos de herramientas, como el STOPBANG (Cheng F, 2008), desarrollado para evaluar el riesgo de apnea obstructiva del sueño en pacientes durante el período perioperatorio (Fig. 7.15).

Deberíamos realizar una evaluación del sueño a cualquier paciente que utilice opioides además de sedantes o hipnóticos, para determinar la necesidad de trata-

miento y para sopesar el riesgo de continuar con cualquiera de estas o las dos prescripciones para sedación.

Medición del riesgo: Nivel 4

Uno de los temas que sabemos limitan el uso adecuado de opioides en atención primaria en España es la escasísima prescripción que se realiza a este nivel pues, culturalmente han sido mal vistos y se teme la tolerancia. La concurrencia de adicción y dolor va del 18 % al 30 % y el aumento de la complejidad de la atención de los pacientes con dolor y trastornos activos o antiguos por drogadicción (substance abuse disorders o SUD), es importante. Por ello deberemos prestar atención a la evaluación y a los resultados en el momento de recetar opioides y otros fármacos

Figura 7.15. Cuestionario STOP-BANG para la apnea obstructiva del sueño. De Chung et al³.

1. Roncar ¿Ronca ruidosamente (más alto de lo que habla o lo suficiente alto como para que le oigan con la puerta cerrada)?	Si/No
2. Cansancio ¿Se siente con frecuencia cansado, fatigado o somnoliento durante el día?	Si/No
3. Observación de apnea ¿Alguien ha observado que deja usted de respirar durante el sueño?	Si/No
4. Tensión arterial ¿Padece o ha recibido tratamiento para la hipertensión arterial?	Si/No
5. IMC superior a los 35 kg/m ² ?	Si/No
6. Edad ¿Tiene 50 años o más de edad?	Si/No
7. Circunferencia del cuello ¿Es la circunferencia de su cuello mayor de 40 cm?	Si/No
8. Sexo ¿Es hombre?	Si/No
Riesgo elevado de AOS: respuesta afirmativa a tres o más elementos Riesgo bajo de AOS: respuesta afirmativa a menos de tres elementos	

de riesgo, incluyendo las benzodiacepinas y sedantes como el carisoprodol. (Fleming MF, 2007; Trafton JA, 2004; Martell BA, 2007; Chelminski PR, 2005 y Savage SR, 2002).

Tras evaluación durante 1 año de la funcionalidad de los pacientes en atención primaria con dolor musculoesquelético y SUD, Morasco y otros propusieron un enfoque de atención escalonada: “Los pacientes con dolor crónico no oncológico con antecedentes de trastornos de drogadicción presentan una peor funcionalidad relacionada con el dolor y tienen menos probabilidad de experimentar mejoras clínicamente significativas debidas al tratamiento habitual contra el dolor. Los profesionales sanitarios deberían evaluar si se sufre SUD y dedicar intervenciones más intensas a estos pacientes”.

Existe evidencia de que el uso de opioides para el dolor es un factor de riesgo

para la aparición de trastornos de abuso de drogas (Edlund MJ, 2007; Jamison RN, 2000; White AD, 2009; Savage SR, 2009). Además, puede ser necesario medir el abuso de opioides, no sólo al inicio del tratamiento crónico con opioides sino a lo largo del mismo.

(Pergolizzi JV Jr, 2012) Hay muchas escalas validadas de amplio uso que miden el riesgo de adicción a los opioides. Estas incluyen la Opioid Risk Tool (Herramienta del riesgo por opioides), la SOAPP-R, COMM y la puntuación DIRE. Chou y otros analizan estas herramientas en una guía de práctica clínica de la American Pain Society y la American Academy of Pain Medicine.

Aunque la longitud y el número de preguntas determinan de manera decisiva la posibilidad de aplicación de las distintas herramientas dentro del flujo de trabajo de la ocupada práctica clínica, la selección de

Tabla 7.1. Herramienta para medición métrica del dolor

Tabla I Herramienta para medición métrica del dolor		
	Métrica del dolor	Herramienta de medición
Nivel 1	Intensidad del dolor	Escala numérica (NRS) de la intensidad del 0/10
Nivel 2	Interferencia del dolor en las funciones físicas	Escala numérica (NRS) de la interferencia del 0/10
Nivel 3	Estado de ánimo	PHQ-4 (o PHQ-9); PC-PTSD
Nivel 4	Sueño	Cuestionario STOP-BANG
Nivel 5	Riesgo	ORT (o SOAPP-R)
Siempre	Dosis de opioides	Calculadora MED
<i>Abreviaturas:</i> MED: dosis equivalente de morfina; NRS: escala de valoración numérica; ORT: Opioid Risk Tool (herramienta de riesgo por opioides); PC-PTSD, Detección del PTSD (desorden de estrés posttraumático) para atención primaria; PHQ: cuestionario de salud del paciente; SOAPP-R, Detector y evaluación de opioides para los pacientes con dolor, revisada; STOP-BANG: véase la fig. 6.		

la herramienta óptima va a depender del marco de la práctica del clínico. En cualquier caso, debe registrarse alguna medida del riesgo de opioides antes de su prescripción a largo plazo, y el grado de riesgo también puede determinar sistemáticamente la frecuencia del control de drogas mediante análisis de orina y/o la frecuencia de acceso a control de medicamentos recetados.

Medición de la dosis de opioides: Cálculo de la equivalencia de la dosis de opioides

Cada vez hay más pruebas de que existe una relación entre el aumento del riesgo de sobredosis y muertes accidentales (Dunn KM, 2010; Gomes T, 2011), caídas (Saunders KW, 2010) y trastornos respiratorios durante el sueño (Walter JM, 2007) con dosis mayores de opioides. Por lo tanto y pese a la variabilidad de las tablas de conversión de las dosis de opioides, es importante el registro confiable de las dosis de opioides conforme a una fórmula equianalgésica o “dosis equivalente de morfina” (Medical Directors Group (AMGD) ha publicado una calculadora en Internet para determinar la dosis de opioides (Washington State Agency Medical Directors Group –AMGD-). Opioid dose calculator (calculadora de las dosis de opioides) Disponible en: <http://www.agencymed-directors.wa.gov/opioiddosing.asp>.

Seguimiento longitudinal

PainTracker™ (“rastreador de dolor”) (Fig. 7) es una herramienta basada en la web actualmente introducida en la Universidad de Washington, para la eva-

luación y representación gráfica de los resultados fundamentales comunicados por los pacientes sobre el manejo del dolor crónico a lo largo del tiempo (University of Washington. TelePain, 2012). La métrica clave del dolor se representa en una gráfica clínica durante cada visita del paciente.

PainTracker está diseñada para ser breve y visual, lo cual permite a pacientes y profesionales sanitarios “comprender mejor la relación entre los tratamientos del dolor crónico y los resultados que importan a los pacientes, como dolor, función, estado de ánimo, sueño y satisfacción con el tratamiento” (M. Sullivan, comunicación personal, 2012). La atención escalonada basada en la medición exige que se realice a lo largo del tiempo el control de múltiples resultados clínicos del paciente y de su relación con los tratamientos, de forma que las herramientas que permiten el seguimiento a lo largo del tiempo de los efectos de diferentes tratamientos concurrentes presentados en una forma de fácil interpretación, promuevan su implementación dentro del congestionado trabajo clínico de los proveedores de atención primaria y de la atención especializada del dolor. El uso de PainTracker o de herramientas breves de evaluación similares, involucra a los pacientes en la selección y evaluación de los objetivos y resultados personalmente importantes. El seguimiento longitudinal se representa entonces gráficamente en cada visita subsecuente, de forma que el tratamiento del trastorno funcional, del estado de ánimo y del sueño es inmediatamente visible, tanto para el profesional sanitario como para el paciente, lo que favorece la mejoría en la comunicación, la colaboración y la autogestión.

El enfoque de atención escalonada basada en medición para la gestión del dolor crónico

Registrar sistemáticamente las mediciones sensibles a los dominios multidisciplinares de la gestión del dolor crónico permite a los médicos identificar con rapidez las áreas problemáticas específicas, bien al inicio de la atención o en su desarrollo a medida que progresa el tratamiento. Las herramientas como PainTracker avisan de los valores del umbral escogidos, como un PHQ-4 superior a 5 o una puntuación en la Opioid Risk Tool (herramienta del riesgo por opioides) superior a 7 (Tabla I).

Con este enfoque se reduce la omisión inadvertida de problemas claves que necesitan la implicación del especialista en dolor. Este enfoque estructurado permite que los tratamientos específicos “suban de nivel” sistemáticamente cuando los pacientes no mejoran según lo previsto, y sigue los principios fundamentales del manejo de las enfermedades complejas (Ashburn MA, 2012; Williams JW Jr,

2007) (Tabla II, Fig. 8).

Nivel 1: Interferencia funcional

Cuando un paciente muestra un grado elevado de limitación en sus funciones físicas, resulta útil su remisión a un especialista en medicina de rehabilitación u ocupacional. También pueden solicitarse fisioterapia o terapia ocupacional. Puede añadirse la orientación profesional cuando el dolor o las lesiones permanentes retrasan o impiden la vuelta a su anterior trabajo.

Nivel 2: Evaluación del estado de ánimo

La prueba de la existencia de serios problemas de salud conductual deberían indicar la remisión a un psiquiatra o a un psicólogo clínico. No puede dejar de subrayarse la importancia de un diagnóstico y tratamiento tempranos de la ansiedad, depresión, PTSD y otros trastornos psiquiátricos. Idealmente, está indicada la

Tabla 7.2. Puntuación basada en la medición y respuesta escalonada

Tabla II Puntuación basada en la medición y respuesta escalonada	
Puntuación basada en la medición	Remisión a atención por niveles
Intensidad del dolor ≥ 7 sin diagnóstico/plan	Especialista en dolor
Interferencia del dolor > 4	Especialista en fisioterapia y rehabilitación, terapia ocupacional, fisioterapia o rehabilitación ocupacional
PHQ-4 ≥ 6 ; PC-PTSD ≥ 3	Especialista en salud conductual
Cuestionario STOP-BANG ≥ 3 ; MED elevado; opioides + sedantes	Especialista en sueño
ORT ≥ 8 ; desviaciones sin importancia en las pruebas de drogas en orina > 4 ; desviaciones graves	Especialista en adicciones
MED ≥ 100 ; riesgo elevado, mal estado funcional; PHQ-4 ≥ 6	Especialista en dolor
Abreviaturas: Véase la Tabla I.	

Tabla 7.18. PainTracker™ de la Universidad de Washington (por cortesía de M. Sullivan). Copyright de la Universidad de Washington.



implicación de un coordinador de atención de enfermería y/o de un trabajador social cuando la falta a las citas y la frecuencia de las llamadas no programadas del paciente indican un mal cumplimiento del tratamiento.

Nivel 3: Evaluación del sueño

Cuando persiste la interferencia con el sueño o las mediciones muestran un aumento del riesgo de apnea del sueño, pueden identificarse trastornos del sueño y recomendarse un tratamiento.

El aumento de las dosis de opioides, o

incluso unas dosis moderadas cuando se combinan con sedantes, justifican la remisión a un especialista en sueño.

Nivel 4: Evaluación de riesgos

Cuando existe un proceso sistemático para evaluar y realizar el seguimiento de las pruebas de los trastornos por drogadicción, puede haber un aumento en la intensidad del control del cumplimiento del tratamiento, tal como un aumento de la detección de drogas mediante pruebas de orina y el acceso a los datos del control estatal de los fármacos con receta.

Las pruebas de incumplimiento del tra-

tamiento (necesidad de relleno anticipado de los frascos de medicamentos, unos resultados imprevistos en la prueba de detección de droga en la orina, o el robo o pérdida de las recetas) deberían provocar la remisión a un especialista en adicciones o a orientación especializada. En algunos casos, el riesgo puede impedir el inicio o la continuación del tratamiento con opioides, especialmente cuando el beneficio previsto o calculado es bajo.

Remisión a medicina multidisciplinaria del dolor

Cuando el dolor persiste sin que haya un diagnóstico o cuando los tratamientos no muestran mejorías en el alivio del dolor y el estado funcional, especialmente en los casos en los que se ha aumentado la dosis de opioides, suele estar indicada la remi-

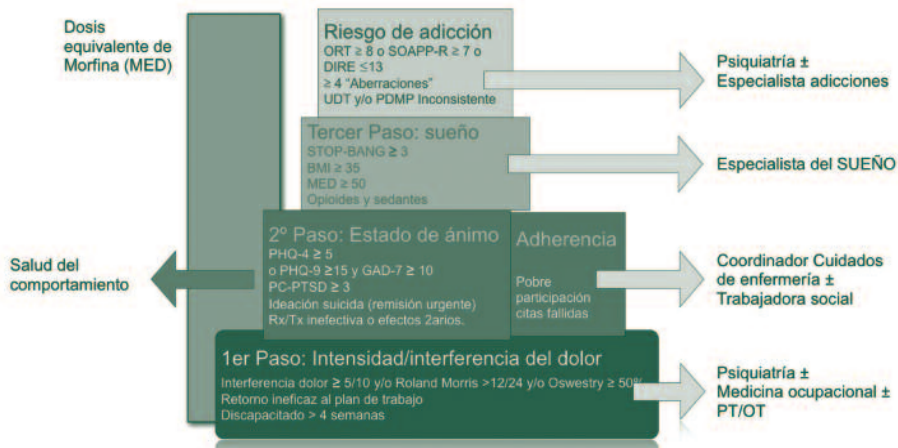
sión a un especialista en dolor. Esta atención escalonada o por niveles incorpora unos hitos de referencia específicos para guiar de forma uniforme y colaborativa la progresión de la atención del dolor.

CONCLUSIÓN

El dolor crónico no es solamente una experiencia nociceptiva. La selección de un tratamiento apropiado se mejora al seguir un enfoque multidimensional estructurado de forma sistemática (Tauben D, Theodore B, 2011).

La atención escalonada es un enfoque bien establecido para la gestión de enfermedades crónicas complejas, en el que se van añadiendo niveles de intensidad de tratamiento cuando no se observan mejoras tras la institución de medidas sencillas.

Tabla 7.19. Modelo propuesto para la atención escalonada del dolor basada en la medición. De Tauben y Theodore.



Proposed model for measurement-based stepped pain care. From Tauben and Theodore. Tauben D, Theodore B. Measurement-based stepped care approach to interdisciplinary chronic pain management. In: Benzon H, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE, Nuytanes C, editors. *Raj's practical management of pain*, 5th ed. St Louis: Mosby; 2011. IASP PAIN Vol. XX, Issue 8 December 2012

Los estudiantes médicos a los que se enseñó este enfoque, en el plazo de 5 días de formación, pueden evaluar y recomendar con rapidez un tratamiento multidimensional para los pacientes con dolor más difíciles que acudan a una clínica de dolor terciaria. Los profesionales de atención primaria que siguen este enfoque de atención escalonada basada en la medición han comunicado lo siguiente: “Ni siquiera sabía que se suponía que debía hacer estas preguntas”.

La atención basada en la medición identifica el nivel inmediatamente posterior en la ruta de remisiones para los pacientes que no responden a las medidas iniciales. Este enfoque está bien establecido como modelo de atención primaria útil para las enfermedades crónicas complejas que implican un soporte colaborativo entre diversas especialidades. Los profesionales de atención primaria están acostumbrados a pedir ayuda para sus pacientes cuando encuentran pruebas de trastornos concurrentes que los complican; como médicos generalistas, deben hacerlo así. La atención basada en la medición debería llevar a

una mayor antelación en la remisión para recibir atención adecuada, antes de que el dolor se haya vuelto intratable y costoso debido a su cronicidad y al progresivo incremento del sufrimiento biopsicosocial.

Además, a medida que la necesidad de evaluar el valor de los tratamientos se vuelve más urgente, los datos de los informes periódicos de los pacientes pueden desempeñar una valiosa función en la evaluación de resultados de forma programada (Institute of Medicine, 2011).

Vivimos en una era en la que la medición es realmente asequible y puede servir de base a una toma de decisiones médicas estructurada. Cuando el tiempo que se dedica a los pacientes es limitado, como suele ocurrir en el entorno de la práctica médica moderna, aumenta la importancia de utilizar todos los medios disponibles para comprender la complejidad del dolor y tratar a la persona, en lugar de tratar simplemente el dolor.

EL RETO DEL DOLOR CRÓNICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dra. M^a Reyes Díaz Ostó.

Médico de Familia. Grupo Dolor SEMERGEN

C.S. El Porvenir. Sevilla

DOLOR CRÓNICO Y COMUNICACIÓN

El dolor crónico en Europa tiene una prevalencia del 19% y en España de un 11%, la duración de este dolor crónico fue de 9 años. Prácticamente la mitad de ellos, el 47% padece dolor diariamente, un tercio padece de dolor severo.

Como médicos de Atención Primaria tenemos poco tiempo, consultas saturadas, media de tres motivos de consulta, gran burocratización, sobrecarga de pacientes y de agendas, etc.

Por lo que mi actitud, como me posiciono en mi tiempo de atención al paciente-

cliente-usuario, va a ser la pieza clave para que la entrevista pueda culminar con éxito.

“Estoy **disponible** para ti, voy a **escuchar**te, voy a intentar, en los pocos minutos de que dispongo, comprender tu sufrimiento, tanto con **lo que me dices** como con **lo que no me dices** y también tú vas a detectar la **honestidad y autenticidad**, no sólo de lo que te digo en relación a tu consulta sino de lo que no te digo porque **tú me ves y sientes que te estoy entendiendo**.”

Nuestros pacientes quieren que hablemos con ellos no como si fueran una placa de Rayos X sino como personas

En nuestras entrevistas clínicas,

Figura 7B.1.



aplicamos técnicas de pedagogía activa constantemente. Facilitamos la asimilación de conocimientos y habilidades.

- **Saber hacer (aptitudes y destreza)**
- **Saber estar (ACTITUDES y valores)**
- **Saber ser (conocimientos)**

Es decir **MI ACTITUD** en consulta será determinante a la hora de **culminar** mi entrevista clínica con ciertas garantías de éxito. En el momento que acepto, se empieza a cambiar mi actitud. Asumo mi responsabilidad en el cambio y que lo que pueda hacer en mi realidad diaria, ya no depende del exterior si no de cómo yo actúe. Esto me produce satisfacción, aumenta mi autoestima y hace que pueda empezar a trabajar desde otra perspectiva.

Si tenemos los mejores profesionales, conocemos muchos mecanismos del dolor y tenemos buenos medicamentos, ¿por qué no obtenemos mejores resultado en el control del dolor crónico?. Se nos está olvidando que **la buena comunicación médico-paciente** es la base para abordar el dolor crónico. Sin comunicación no hay entrevista.

Existe una prevalencia importante de malestar psicosocial en nuestras consultas de Primaria y, más concretamente, en el dolor crónico. **El lenguaje es la esencia de la comunicación y la pieza clave para llegar a dicho abordaje.**

COMUNICACIÓN

• ¿Se puede hablar de dolor y no de comunicación? Es imposible. La comunicación de la persona que sufre, que quiere

hacerse entender, que no sabe cómo o que no puede, ¿cómo puede el paciente hacerse entender con el sufrimiento, la desesperación, la afectación de la calidad de vida, de la relación familiar, de los problemas laborales...? ¿Cómo nosotros como profesionales podemos llegar a entender al otro, ponernos en el lugar del otro, escuchar, hacerle llegar nuestro mensaje también, facilitar la adherencia al tratamiento? Sólo hay una forma: **una buena comunicación. Es todo un arte.**

• Realizamos muchos actos en nuestra vida diaria de forma automática, entre ellos el acto de comunicar. **No tenemos conciencia de cómo hemos transmitido el mensaje hacia el otro interlocutor, no nos damos cuenta. “El éxito en la comunicación depende del funcionamiento correcto y adecuado de todos los componentes del sistema de comunicación. En el acto de comunicar existe una interacción social continua”.**

• Al ser una interacción social **entran en juego las emociones del emisor y del receptor**, entrando en el juego las **cinco dimensiones del control emocional**, señaladas por Goleman, 1998: Motivación, Autorregulación, Autoestima, Empatía, Habilidades Sociales.

• **Y sin comunicación no hay entrevista clínica. La comunicación es el proceso por el que se transmite una información a una o más personas a través del lenguaje verbal (oral y escrito) y del no verbal (lenguaje del cuerpo y el de los signos).**

• **Una buena comunicación médico-paciente reduce el dolor crónico hasta el**

20 %.

- El profesional sanitario es el mejor medicamento. MICHEL BALINT (nace en Hungría y trae a Inglaterra toda la filosofía médica y rica tradición científica de su país natal para desarrollarse, junto con su esposa Enid, como uno de los más innovadores psiquiatras psicoanalistas del orbe.): “La droga más usada en la práctica general era el propio médico general”. En “El médico como droga”: nos dice que éste se puede dosificar, recetar, y puede intoxicar, como cualquier droga.

- Nos tenemos que creer que somos el mejor medicamento para nuestro paciente.

¿CUÁLES PUEDEN SER LAS BARRERAS A LAS QUE SE ENFRENTAN LOS PROFESIONALES SANITARIOS ANTE EL DCNO?

- Falta de actualización en conocimientos, habilidades y aptitudes, con inercia a tratar a largo plazo.
- La distorsión de la comunicación médico-paciente.
- La falta de tiempo, el cansancio por una sobrecarga asistencial, labor no bien reconocida, presiones importantes por parte de la administración.
- El entorno sanitario que no funciona con una mala gestión y coordinación.

¿CUÁLES PUEDEN SER LAS BARRERAS A LAS QUE SE

ENFRENTAN LAS PERSONAS CON DOLOR CRÓNICO?

- La desconfianza en el sistema sanitario, en el profesional.
- La ansiedad, la depresión ante la no resolución de su problema.
- Miedo a no saber lo que le pasa, cómo puede terminar su proceso.
- El estigma, por parte de la sociedad, de los profesionales, a veces, por parte de su familia.
- La soledad, ante la incompreensión.

Como dice la IASP: el dolor es una experiencia subjetiva. El dolor es intransferible, único, es el que es para esa persona porque, solo “ese ser humano” elabora su mensaje de dolor. Esto es algo que debemos de comprender e interiorizar a la hora de abordar su tratamiento. Hay que individualizar el abordaje del mismo.

Es decir, comunicamos más por nuestro lenguaje no verbal que por el verbal y, si el interlocutor observa contradicción entre ellos, tiende a confiar más en la comunicación no verbal.

¿CUÁLES SON LOS ELEMENTOS DE LA COMUNICACIÓN?

- **Emisor** (persona que lanza el mensaje).
- **Receptor** (persona que recibe el mensaje).
- **Canal** (vehículo por el que se transmite o circula la información de la persona emisora a la receptora).
- **Mensaje** (contenidos didácticos, formativos y educativos).
- **Código** (mensaje transmitido a tra-

Figura 7B.2.

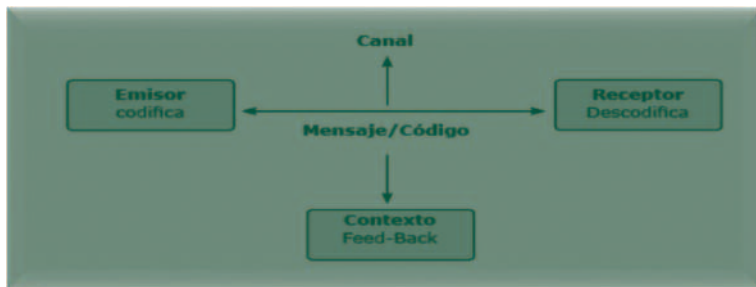


Figura 7B.3.

El que el emisor quiere dar a entender
 El que el emisor trasmite
 El que el receptor recibe y el mismo interpreta

vés de las palabras, escritura, gestuales, signos...).

- **Codificación** (conversión de la información en signos, lenguaje para que sean entendidos y aceptados por el receptor).

- **Descodificación** (es el proceso por el que el receptor recibe la información y la interpreta).

- **Contexto** (todo el proceso que rodea al proceso de comunicación, ruidos, etc.).

- **Feed-back** (es el proceso en que la información vuelve al emisor y capta los efectos que el mensaje ha producido en el receptor).

mensaje que lanza el emisor con el que interpreta el receptor? feed-back

La realidad nos dice que existen **múltiples interferencias** en este proceso de comunicación. **En este proceso** de transmisión del mensaje se irá **produciendo** inevitablemente una **reducción del contenido de la comunicación**, cuando damos la oportunidad al **receptor** del mensaje de **“reproducir lo retenido del mismo”**, de modo que el emisor lo pueda **comparar con lo que quiso decir**; se produce el llamado **feed-back**. El **feed back** implica un camino **bidireccional**, es camino de ida y de vuelta. **No hace falta hablar en muchas ocasiones, una mirada, un gesto nos permite estar en contacto con el otro**. Es imposible no comunicar.

TIPOS DE MENSAJE

¿Por qué no coincide, muchas veces, el

Figura 7B.4.



COMUNICACIÓN EFICAZ

- Se produce cuando la intención de la persona que envía un mensaje y la interpretación de la que lo recibe es prácticamente la misma.

¿Para qué es importante?: gana el paciente, el profesional y el sistema sanitario. Mejora la satisfacción.

TIPOS DE LENGUAJE

- El **LENGUAJE** es la esencia de la

comunicación. La forma de comunicarnos es a través del lenguaje verbal y no verbal.

- **LENGUAJE NO VERBAL:** sería el **lenguaje del propio cuerpo**, es decir, todas aquellas posturas, gestos, expresiones faciales, miradas... que intervienen en el proceso de comunicación de un modo directo y no son palabras explícitamente manifiestas. Un dato curioso de la comunicación nos lo da Albert Schefflen, el cuál descubrió en sus investigaciones que **las personas frecuentemente imitan las actitudes corporales de los demás.**

- **LENGUAJE VERBAL:** es el empleo de las palabras, que van intrínseca-

Figura 7B.5.



mente ligadas al lenguaje no verbal, ya que dependen del tono, el volumen, las pausas, etc. Elegir las palabras adecuadas es muy importante para que el mensaje llegue al interlocutor de forma comprensible.

ALGUNAS HABILIDADES QUE PUEDEN AYUDAR

- Aconsejable **cuidar tanto el nivel verbal como el no-verbal** de nuestro lenguaje.

- **Entrenarnos** en el uso de ciertos verbos: **concretar objetivos, preguntar, escuchar (activamente), empatizar (activamente), sintetizar, retroalimentar y reforzar para lograr el objetivo final: facilitar cambios de conducta y motivar la toma de decisiones del paciente.**

- Pero hay que **“estar atento”** a que no seamos simples repetidores de “habilidades de comunicación”. Es fundamental que a través de dichos lenguajes **el mensaje que le llega al paciente sea de honestidad, autenticidad, respeto y amor.**

- No podemos olvidar que utilizamos mucho de **intuición** en nuestras entrevistas por lo que siempre intentaremos aplicar las habilidades de comunicación antes descritas.

- **Baja reactividad y silencio funcional para que el otro pueda terminar de hablar.**

- **Empatía**

1. La capacidad que tenemos de **ponernos en el lugar del otro** pero, que no

implica aceptar sus argumentos.

2. Son gestos, frases que expresan comprensión y solidaridad emocional sin prejuicios éticos o ideológicos.
3. Mantener el **contacto visual**, disipando los miedos del paciente y generando confianza.

- **Escucha activa**

1. **Las habilidades características de la escucha son la baja reactividad** (dar tiempo a las intervenciones del paciente, sin interrumpir), **gestión del silencio** (asentir, ...), **facilitación verbal y no verbal** (mantener la comunicación que invita a la mirada, emitir sonidos, frases por repetición...). Una escucha activa implica: **atender, parafrasear, clarificar, verificar/feed back, resumir.**

- **Reforzar**

1. “Veo que has encontrado tu propia motivación para hacer ejercicio físico... enhorabuena”.

- **Frases por repetición**

- **Clarificación**

- **Señalamiento**

- **Asertividad**

1. Conjunto de principio y derechos que hacen un modelo de vida personal **enfocado a lograr el éxito en el comportamiento y comunicación humana.** Su esencia radica en la ha-

Figura 7B.6.



bilidad de transmitir y recibir mensajes haciendo esto de manera honesta, respetuosa, directa y oportuna.

2. La persona asertiva es socialmente hábil, expresa sus sentimientos, derechos legítimos, deseos y opiniones sin amenazar o castigar a los demás o sin violar los derechos de los demás.

¿PERO CÓMO CONCRETAMOS ESA ENTREVISTA?

Si el dolor es una experiencia subjetiva, ¿sería interesante un método de entrevista centrada en el paciente?. Pues sí, ya que no se emplea una consulta directiva sino compartida o participativa; permite al paciente expresar sus quejas y demandas, facilita la expresión de ideas, creencias, expectativas y emociones del paciente. Está inmerso en el abordaje psicosocial, se interpreta síntomas como expresión de problemas psicosociales, se proporciona información clara, suficiente y comprensiva,

se aprende a negociar, utiliza el modelo biopsicosocial.

Pues parece lógico y por ello vamos a hablar del Counselling

COUNSELLING

- Técnica basada en la **Terapia Centrada en el cliente** de Carl Rogers (psicólogo humanista).
- Es una manera de comunicarse con el usuario en la cuál el profesional le ayuda para desarrollar sus propios recursos.
- Ofrece una serie de técnicas, instrumentos y métodos perfectamente aplicables a la mejora de las relaciones médico-paciente.
- **Rentabiliza el tiempo** con respecto a la entrevista clínica tradicional pero, utiliza muchos de sus elementos.
- **El profesional colabora con el usuario**

rio para que éste se ayude a sí mismo, sin dirigir ni juzgar.

- El usuario es el que asume la responsabilidad de los cambios, el terapeuta profesional sólo está acompañando y facilitando el darse cuenta.

- Es un modelo no paternalista: paciente y profesional están en la misma simetría moral y se asume que la salud (y el seguimiento de las indicaciones terapéuticas) es un derecho o una opción del paciente, y evita decidir “por el otro”, el paciente conduce su proceso.

- Es una comunicación asertiva: precisa el saber manejar habilidades de comunicación básicas, poder de apoyo emocional, facilitar la resolución de problemas, tener el suficiente autocontrol para lograrlo, intenta evitar la alteración emocional.

- Su objetivo último: mejorar la salud del paciente-cliente-usuario.

- El objetivo intermedio: cuidar al profesional (cuidar al que cuida, curar al que cura). El Counselling introduce un elemento innovador en cuanto a que toma en cuenta al profesional y el profesional “se cuida” en este tipo de entrevista. La mayor eficacia al menor coste emocional posible.

- Es evidente que en toda entrevista puede haber un desgaste emocional para el profesional, “estar atento” a lo que le está pasando en dicha entrevista le va ayudar a trabajar de una forma más eficaz, al menor coste personal posible.

- ¿Quiénes son los protagonistas? El

paciente y el profesional.

¿QUIEN PUEDE EJERCER EL COUNSELLING?

Profesionales que trabajan en áreas sanitarias, sociales, culturales, de prevención, mediación o actividades humanitarias: médicos, psicólogos, trabajadores sociales, DUE, pedagogos, psicopedagogos, maestros, abogados de familia, mediadores, orientadores familiares, trabajadores de ONGs.

¿En qué situaciones puedo utilizar el Counselling?

- Utilidad máxima: situaciones en las que aparecen alteraciones emocionales (angustia, ansiedad, desmotivación, miedo, rabia, etc.) en los dos protagonistas o en uno de los protagonistas.

- En la Educación para la Salud.

- También en la relación “profesional-profesional” con mejora de las relaciones interpersonales de los propios profesionales de la salud.

- Este modelo es ideal para utilizarlo en el paciente con dolor crónico ya que utiliza un enfoque biopsicosocial de la situación.

La calidad del encuentro profesional-paciente influye más sobre la satisfacción y la calidad global percibida que otras variables habituales de medida de la calidad general de los cuidados de salud.

ELEMENTOS

- **Modelos conceptuales:** potenciación, sufrimiento.

- **Principios éticos:** Autonomía, Justicia, Beneficiencia no paternal, No maledicencia.

- **Conocimientos:** del problema atendido, del tipo de enfermedad, de la profesión, del contexto.

- **Actitudes:**

1. **Aceptación incondicional** (el usuario escoge qué ayuda y de qué tipo quiere. Se estimula la participación en la definición de los objetivos de cambio a conseguir y se promueve su participación).

2. **Empatía.** El profesional comunica (verbalmente y no verbalmente) al usuario que lo que siente y piensa es importante.

3. **Congruencia/veracidad:** relacionado con el concepto de autenticidad.

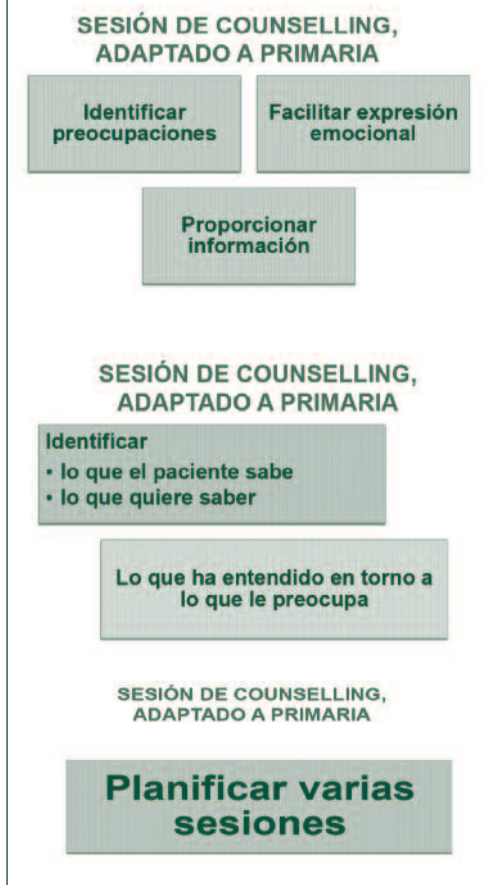
4. **Confidencialidad.**

- **Habilidades relacionales:**

1. Se precisa habilidades en comunicación asertiva.
2. Manejo del apoyo emocional.
3. Manejo de la técnica de resolución de problemas.
4. Trabajar con el concepto de autorregulación.

- **Factores reforzantes:** hace referencia a las consecuencias que tiene para el individuo o el grupo el hecho de haber realizado la conducta.

Figura 7B.7. Esquema de abordaje de una sesión de Counselling



ESTRATEGIAS PARA EL ABORDAJE MULTIMODAL DEL DOLOR CRÓNICO

¿Es posible ese abordaje multimodal en los Centros de Salud?

El sistema sanitario público debe de liderar dicho abordaje. En Andalucía existe el Plan Andaluz de Atención a Personas con Dolor 2010-2013, enmarcado dentro del II Plan de Calidad y del III Plan Andaluz de Salud.

Es totalmente relevante el papel que desempeña Atención Primaria en el abordaje del dolor crónico, la necesidad de formación, la coordinación con las especialidades implicadas y un mayor acceso a pruebas complementarias. Una accesibilidad mayor a las unidades del dolor, menos trabas burocráticas.

¿QUÉ NECESITO COMO MÉDICO DE FAMILIA?

En el Proceso Asistencial Integrado de Dolor crónico No Oncológico, en la página 19 se habla de: acceso a recursos diagnósticos... adecuar cupos y demandas... mejorar tiempo de consulta.

Mejorar la formación en el tratamiento del dolor... cursos, talleres, sesiones clínicas.

Que la política de uso racional del medicamento esté en consonancia con la mejor evidencia disponible.

Coordinación con Atención Especializada... Fluidez con AE, consulta telefónica.

Apoyo psicológico del paciente... desde el centro de salud. Crear grupos... adecuar los equipos de los centros de salud...

Y esta es la herramienta clave: **FORMACIÓN EN DOLOR CRÓNICO** que me permitirá:

1. Identificar y comprender los factores que influyen en el dolor crónico, los tipos de dolor y los diferentes planos que se afectan en las personas que lo sufren.

2. Conocer y manejarse con las herramientas necesarias para realizar una evaluación integral.
3. Conocer e incorporar las medidas farmacológicas y no farmacológicas.
4. Conocer e incorporar a su práctica clínica los elementos necesarios para comunicar, informar y favorecer el aprendizaje del paciente y de sus familiares de cara al automanejo y al afrontamiento efectivo del dolor crónico.
5. Diseñar y aplicar un programa de terapia individual y grupal basado en terapias no farmacológicas y psicoeducación en el dolor crónico.
6. **Conocer los recursos comunitarios.**

La **FORMACIÓN** es la herramienta más potente que permitirá al médico adquirir las competencias y habilidades necesarias para acompañar al paciente con dolor desde un enfoque holístico e integral.

Ya hemos visto el enorme impacto del dolor crónico y que representa un problema importante en Primaria, con un importante coste socioeconómico. Una forma eficaz de enfrentarnos al problema es desde la formación, **tanto de pregrado como de posgrado**. Por fin, se está empezando a valorar la formación en dolor y lo que dicha formación presupone de ahorro socioeconómico.

El **GRUPO** tiene un gran poder de interacción y de punto de encuentro para compartir, aprender, sentirse escuchado, motivarse... y se trabaja de una forma mucho más eficiente a menor coste personal para el profesional.

Fíjense como se abre todo un abanico de posibilidades, que dependiendo del profesio-

Figura 7B.6.



nal, del centro, de los recursos, etc tendrá a su disposición un material buenísimo para poder trabajar en su Centro de Salud, desde la terapia individual a las sesiones grupales: información/educación, ejercicio, T cognitivo conductual/otras psicologías humanistas, mindfulness, fármacos, escuela de pacientes. Grupos: relajación, meditación, acupuntura, sobre cómo mejorar el insomnio, estilos de vida saludables...

¿Quién imparte dichos talleres?

- Médico/a/enfermero/a, trabajador/a social, psicólogo/a, paciente, fisioterapeuta...

- Es cuestión de imaginar el Centro de Salud como una pieza de un puzzle, que pertenece a un todo y que, cada vez que sea necesario, se rediseña. Poco a poco se podrán ir encajando las piezas según necesidades, recursos, etc. Y ello supone un proceso dinámico, en el que se va adaptando según el entorno y realidad que toque vivir... como la vida misma.

- En un artículo que publiqué propuse la existencia de un rehabilitador y un fisioterapeuta en el centro de salud y colaboración con los ayuntamientos para abordar el tema de la fibromialgia. Es acercar el Centro de Salud al ciudadano.

- Es el equipo de primaria el que debe de actuar. En dolor crónico el papel de la enfermera es fundamental porque en la práctica clínica tiene un impacto positivo con respecto a la utilización de la asistencia. Una enfermera entrenada en dolor crónico posibilita que los pacientes utilicen menos otras especialidades hospitalarias.

Y en este abordaje multimodal se necesitan **tratamientos adaptados e integrados que cubran las necesidades psicosociales de los pacientes**. No olvidemos cómo la percepción y cómo siento mi dolor es fundamental. Todos los aspectos psicosociales influyen sobre la señal dolorosa.

Trabajar desde la **terapia cognitivo conductual** nos permitirá que el paciente tenga la opción de cambiar su conducta de

dolor, cada persona elabora su propio **papel conductual frente a él, es el dolor el que causa el sufrimiento interno al paciente. La expresión y comportamientos del dolor se aprenden.** Las creencias, pensamientos e ideas del paciente son fundamentales a la hora de mantener el dolor.

Los aspectos de psicoeducación, ejercicio, etc., son más conocidos, menos conocido es el **mindfulness en el dolor.** Ticht Nat Hanh (Monje budista) nos habla **de una forma de vivir el presente: mantener viva la propia conciencia focalizada en la realidad presente.** Luego nuestra cultura occidental lo fué introduciéndolo a través de Jon-Kabat-Zinn en 1979, desde la fundación del Center for Mindfulness: meditación de reducción del estrés basada en el «estar atento» o MREBEA. Ya hay numerosa bibliografía que avalan como el paciente puede mejorar de su dolor crónico.

Hasta ahora estamos viendo la importancia de la vía descendente en el control de la señal dolorosa y como “yo puedo tener un papel relevante en aliviar mi dolor”.

¿Podemos dar un paso más en Atención Primaria? ¿Todos los mensajes sirven para los mismos grupos de personas?

Las mujeres refieren mayor dolor en relación a la discapacidad con respecto a los hombres, incluso después de controlar la depresión, ansiedad y otros factores psicológicos. Una estrategia de gestión del dolor en las mujeres, para mejorar la capacidad funcional, puede ser un objetivo importante.

Existen unos grupos psicoeducativos. GRUSE, en Andalucía que están enfocados

para mujeres. Los lideran los trabajadores sociales. Fíjense el maravilloso recurso que supone, en época de crisis, si se restructuraran para que contemplaran el dolor crónico. Podrían colaborar con médicos y enfermeros de familia.

En resumen, la idea de todos los talleres es : “tú compartes la responsabilidad en afrontar tu dolor y, tu Centro de Salud está acompañándote en este proceso, facilitándote herramientas y orientándote”.

¿Y si el paciente está tan interesado que quiere aprender más?

Tiene la Escuela de Pacientes, que le ayuda a la autogestión. Les remito la dirección de la web: www.escueladepacientes.es/ui/index.aspx. La autogestión del paciente le crea confianza e influye en la relación con su médico de primaria. El logro del objetivo funcional tiene un gran potencial como herramienta para el paciente en la toma de decisiones y en los pacientes con dolor crónico y la atención de los profesionales.

Un pequeño apunte de como las Escuelas de Espalda tienen efectos positivos en la calidad de vida del paciente.

Las infiltraciones, que nos resuelven tantos dolores musculoesqueléticos, cuando están bien indicadas.

¿Este tratamiento lo puedo realizar en mi centro de salud?

Pues sí, cada unidad podrá elegir qué utilizar según las competencias profesionales que tengan sus componentes, los recursos y la capacidad de coordinarse con las áreas de referencia de su hospital y los Dis-

tritos de los Ayuntamientos, que permitan optimizar recursos ya existentes en la zona o reestructurarlos o crearlos

BIBLIOGRAFÍA

1. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact 2011 Feb; 27 (2): 449-62. doi: 10. 1185/03007995. 2010. 545813. E. pub 2011 03 de enero.
2. Mandy Nielsen et al. Talk to us like we're people, not an X-ray': the experience of receiving care for chronic pain. Australian Journal of Primary Health 19(2) 138-143. Submitted: 9 December 2011. Accepted: 29 February 2012. Published: 23 April 2012.
3. Alamo et al. P Evaluation of a patient-centred approach in generalized musculoskeletal chronic pain/fibromyalgia patients in primary care. Patient Educ Couns. 2002 Sep;48(1):23-31. Source Centro de Salud de Occidente, Córdoba, Spain.
4. Langley PC et al. Time since diagnosis, treatment pathways and current pain status: a retrospective assessment in a back pain population. Med Econ 2013; 16(5): 701-9. doi: 10.3111/13696998. 2013. 777346. Epub 2013 Mar 19.
5. Rodríguez Franco L, Cano García FJ. Papel del Psicólogo en el abordaje del dolor Bayés R. SIDA y psicología. Barcelona, Martínez Roca 1995.
6. CJ. El libro de las habilidades de comunicación: Cómo mejorar la comunicación personal. Ediciones Díaz de Santos, 2005 - 234 páginas.
7. Bayés R. El Counselling como instrumento terapéutico. En: M^a Isabel Hombrados, ed. Estrés y salud. Valencia, Promolibro 1997; 343-350.
8. Bimbela JL. Cuidando al cuidador. Counselling para médicos y otros profesionales de la salud. Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública 2001 (4^a edición).
9. Castro JA, Quesada F. Cómo mejorar nuestras entrevistas clínicas. Aten Prim 1996; 18: 115-118.
10. Green LW, Kreuter MW. Health Promotion Planning. An Educational and Environmental Approach. Palo Alto, CA, Mayfield, 1991.
11. Bimbela JL. El modelo P.R.E.C.E.D.E. y su aplicación en el ámbito de la sexualidad y la promoción de la salud. En: Bimbela JL, ed. Sexualidad y salud (RAPS; 4). Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública, 1995.
12. Arranz P, Costa M, Bayés R, Cancio H, Magallón M, Hernández F. El apoyo emocional en hemofilia. Madrid, Real Fundación Victoria Eugenia, 1996.
13. Bimbela JL. Seminario: Habilidades emocionales y de comunicación en servicios de urgencia y atención a enfermo crónico (Programa). Granada, Escuela Andaluza de Salud Pública, 1999.
14. Bimbela JL. El Counselling: una tecnología para el bienestar del profesional Counselling: a technology for the wellbeing of the professional ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (Supl. 2): 33-42.

15. Bimbela Pedrola JL. Gimnasia Social. La Práctica. Edita: Escuela Andaluza de Salud pública. ISBN 978-84-87385-84-1.
16. CH, A., MW. Chronic pain in German medical practices. Current demands placed on the primary health care system due to pain prevalence. 2010 Sep; 24 (5): 501-7. doi: 10.1007/s00482-010-0958-3.
17. Diaz Osto MR. Semergen 2011; 37 (1): 30-5. Propuesta de Implementación del Proceso de Fibromialgia. Distrito Sevilla. La Fibromialgia desde Atención Primaria.
18. Ryan S et al. The impact of a nurse-led chronic musculoskeletal pain clinic on healthcare utilization. Musculoskeletal Care 2012 Dec; 10 (4): 196-201. doi: 10.1002/msc.1018. Epub 2012 Jun 13.
19. Ryan S et al. Developing a new model of care for patients with chronic musculoskeletal pain. J Enfermeria Manag. 2007 Nov; 15 (8): 825-9.
20. Schütze A et al. Evaluation of a multimodal pain therapy at the University Pain Centre Dresden. Schmerz diciembre 2009, 23 (6): 609-17. doi: 10.1007/s00482-009-0827-0.
21. Morone NE, Greco CM, Weiner DK. Mindfulness meditation for the treatment of chronic low back pain in older adults: a randomized controlled pilot study. Pain 2008; 134: 310-9.
22. Kingston J, Chadwick P, Meron D, Skinner TC. A pilot randomized control trial investigating the effect of mindfulness practice on pain tolerance, psychological well-being, and physiological activity. J Psychosom Res. 2007; 62: 297-300.
23. Ellen L et al. Psychosocial stress and anxiety in musculoskeletal pain patients with and without depression- Gen Hosp Psychiatry. 2009; 31(2): 116-122. Published online 2008 November 22. doi.
24. Stubbs D et al. Sex Differences in Pain and Pain-Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain. Pain Med 2010 Feb; 11(2): 232-9. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00760.x. Epub 2009 Dec 9.
25. Mannerkorpi K et al. Pool exercise for patients with fibromyalgia or chronic widespread pain: a randomized controlled trial and subgroup analyses Rehabil J Med 2009 Sep; 41 (9): 751-60. doi: 10.2340/1650-1977-0409.
26. Wasson JH et al. The impact of primary care patients' pain and emotional problems on their confidence with self-management. Care Manage. 2008 Apr-Jun; 31(2): 120-7. doi: 10.1097/01.JAC.0000314702.57665.a0.
27. Hazar RG et al. Patient-centered evaluation of outcomes from rehabilitation for chronic disabling spinal disorders: the impact of personal goal achievement on patient satisfaction. Columna J. 2012 Dec; 12 (12): 1132-7.
28. Paolucci T et al. Psychological features and outcomes of the Back School treatment in patients with chronic non-specific low back pain. A randomized controlled study. Eur J Phys Rehabil Med. 2012 Jun; 48(2): 245-53. Epub 2011 Nov 18.

IMPACTO DE LA CRONIFICACIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Dr. José Manuel Cervera Grau

Oncología del Instituto para el Tratamiento Integral del Cáncer
Valencia

1. DIMENSIÓN DEL CÁNCER

En 2006 hubo 187.583 nuevos diagnósticos de cáncer y en 2012, 208.268 nuevos diagnósticos, unos 20 mil casos nuevos en los últimos 6 años. Este incremento cercano a las 20 mil personas da idea del incremento que esta enfermedad está llevando en los últimos años.

Sin embargo, cuando trasladamos estos datos al resto de la población Española nos encontramos que la prevalencia del cáncer es de 0,81% respecto a la población que tiene una edad ≥ 18 años en España (Fuente Publicada por el INE (2011), sobre una población total de 38.853.982 personas). Esta situación coloca al cáncer en un lugar poco destacado en cuanto a la incidencia de enfermedades en nuestro País. Así pues, en el año 2012 había 316.271 personas con esta enfermedad vivas con una morbilidad importante. A pesar de que la enfermedad oncológica no parece impactar en el escenario de la incidencia en España, sí lo hace en el escenario de la morbilidad y la mortalidad. ¿Cuántos pacientes mueren al año? El último dato de 2012 describe 90.000

defunciones al año lo que equivale al 25% de las defunciones en toda España.

Hay que alertar que hay dos tendencias en los últimos años; que la INCIDENCIA de cáncer de forma global aumenta en los hombres un 0.1% anual y la INCIDENCIA (Ca. Mama) disminuye en las mujeres 1.4% anual, no así en otros tumores.

A pesar de estos datos podemos decir que el tratamiento de la Oncología en España tiene un buen nivel. La tasa de supervivencia a los 5 años en España nos sitúa en segundo lugar, después de Francia, con un 64% de supervivencia a los 5 años para las mujeres y un 50% para los hombres.

2. DIMENSIÓN DEL DOLOR EN CÁNCER

Según la definición de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), el dolor oncológico es el producido por una neoplasia, cáncer o tumor e incluye el dolor, tanto agudo como crónico, que depende de la evolución de la enfermedad y el debido a los tratamientos.

Impacto

¿Por qué resulta difícil medir el Impacto del dolor en Oncología? En muchas ocasiones, los pacientes con cáncer no expresan su dolor por miedo a que el médico desvíe su atención hacia este síntoma, en lugar de centrarse en el tratamiento de su enfermedad principal. Así pues, es importante que sean conscientes que la medicina posee suficientes remedios farmacológicos para combatir el dolor y que existen otros procedimientos capaces de aliviarles y evitar su sufrimiento en caso necesario y que es posible padecer cáncer sin dolor, por lo que es necesario desvincular ambas circunstancias.

Entonces, ¿cómo podemos conocer si un paciente oncológico no tiene controlado su dolor? El Dolor Oncológico provoca insomnio, aislamiento. El Dolor sin control genera ideas autolíticas. Detectar estas situaciones y tener en cuenta que el Dolor Oncológico no es estrictamente físico ayuda a sospechar que el paciente no nos comenta todo lo que precisa para que podamos ayudarle. El Dolor Oncológico tiene diferentes matices o aspectos; se trata de un Dolor Biológico cuando hay daño corporal. Es un Dolor Psicológico cuando hay daño emocional. Es un Dolor Conductual cuando altera el comportamiento. Es un Dolor Cognitivo cuando altera el pensamiento. Es un Dolor Cultural porque valora y evalúa la fortaleza en diferentes sociedades. El dolor es una experiencia personal que se expresa verbalmente y en el cáncer tiene un significado diferente ya que habla de la evolución de la enfermedad. Normalmente el paciente asocia más dolor a una peor evolución y no siempre es así.

Significado del dolor

¿Qué significa el dolor para el paciente Oncológico? Significa incertidumbre entre otras cosas porque, en el enfermo oncológico, el temor a padecer dolor genera sensación de ansiedad. Ante el sufrimiento, desasosiego y ante la aparición de un posible síntoma, que se desconoce en calidad e intensidad pero que se da como cierto, la más completa de las incertidumbres. Para el paciente también significa miedo, el miedo a sufrir lo que conoce. Puede haber tenido experiencias previas de dolor. Este miedo puede ser en ocasiones casi tan intenso como el temor a perder la propia vida. Significa deterioro, disminución de su capacidad funcional (ECOG, Karnofsky) y la aparición de síntomas físicos, afectivos y emocionales que alteran sustancialmente la calidad de vida. Significa pérdida con una sensación de cansancio permanente, disminución de la capacidad de trabajo, percepción de minusvalía para desplazarse, falta de interés por el entorno y sentimientos de aislamiento del mundo, dando todo ello lugar a la pérdida de la interacción familiar y social. Hay que tener en cuenta que, la introversión-extroversión, el estrés psicológico, la ansiedad, la depresión, el apoyo social, la existencia de estrategias de afrontamiento del paciente influyen en la percepción del dolor.

¿Cuál es la Prevalencia del dolor crónico oncológico?

El 72% de los pacientes oncológicos experimentan dolor que atribuyen al propio tumor. El 70% y el 90% de los pacientes en fases avanzadas o terminales padecen

dolor. Sin embargo, actualmente se dispone de suficientes recursos como para asegurar el control del dolor en > 95% de los pacientes.

El coste del dolor oncológico

¿Pero cuánto cuesta cuidar el dolor de los enfermos de cáncer? El 75% del coste en oncología se debe a los costes indirectos relacionados con la pérdida de productividad laboral de los enfermos. La ganancia en productividad laboral deberá pues considerarse a la hora de evaluar la efectividad de los tratamientos incluidos los del dolor. La estimación de los costes directos e indirectos que el dolor crónico ocasiona en España cada año asciende 16.000-18.000 millones de euros (2,5% PIB). ¿Por qué tanto coste? Si conocemos la dimensión del dolor oncológico lo entenderemos.

El dolor en cifras

El porcentaje personas con dolor crónico que desarrollan un cuadro depresivo ascienden al 29%. El 83% de los pacientes oncológicos deprimidos presentan dolor en algún momento. El porcentaje de personas con dolor crónico que sufren trastornos del sueño es > 50%. El porcentaje de personas con dolor crónico descontentas con el tratamiento son > 50% y el porcentaje personas con dolor crónico con afectación laboral >30%.

DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO (DIO)

El dolor irruptivo Oncológico (DIO)

también se debe vincular al dolor crónico porque la mayoría de enfermos que lo padece sufren crisis de DIO. Las tasas de prevalencia oscilan entre un 23% y 94% con una MEDIA del 62.7%. La incidencia de DIO al día es de 3 episodios, con un amplio margen entre 1-25 episodios al día. El porcentaje de episodios de DIO que son tratados sólo asciende a un 75% siendo el Coste de los fármacos recetados para el dolor irruptivo (Marzo 2011 a Febrero 2012, INS España) de 39.037.682,74 €. El Coste de DIO por día de tratamiento asciende a 5,59 € precisando de media 3 visitas para lograr titulación.

IMPACTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO EN CIENCIA

Buscando en la base de datos más extendida por su uso (PUBMED) con las palabras clave “chronic pain” se hallan: 119 Meta-Análisis relacionados con el dolor crónico en general, 9608 Ensayos Clínicos Fase III y 233 Ensayos Clínicos Controlados. Sin embargo el número de publicaciones en dolor oncológico “chronic pain” AND “cancer”, sólo suman 12 Meta-Análisis sobre el dolor crónico oncológico, 812 Ensayos Clínicos Fase III, 24 Ensayos Clínicos Controlados. Esto coloca a las publicaciones científicas referidas al dolor crónico oncológico en un 10% de todas las referencias. En ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov) en 2013 con las mismas palabras clave encontramos la misma proporción 283 estudios abiertos sobre Dolor Crónico y de nuevo sólo 37 estudios abiertos sobre Dolor Crónico Oncológico.

La diferencia fundamental en el cuidado del dolor en Oncología puede residir

en el paradigma del patrón oro de su control. Mientras que en Oncología el control se realiza con Morfina, en el dolor crónico en general se utilizan otras drogas. No obstante existen otras formas de intervención no farmacológicas para mejorar el control del dolor como es la aplicación de tecnología 3D para inducir emociones positivas.

En definitiva el impacto del Dolor Onco-

lógico está sobredimensionado a nivel profesional y social quedando relegado aproximadamente a ocupar tan sólo un 10% del impacto del dolor crónico en general. No obstante ocurre al revés en Oncología, el impacto que el dolor ejerce sobre Oncología es del 90% ya que este es el porcentaje de pacientes oncológicos que tienen dolor en algún momento de su proceso de enfermedad. El dolor es más importante para la

TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO EN EL PACIENTE AL FINAL DE LA VIDA

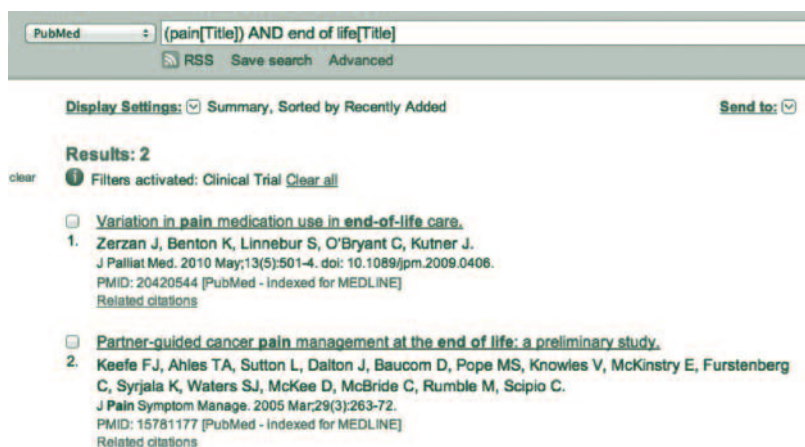
Dr. Álvaro Gándara del Castillo
Presidente SECPAL
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

El dolor crónico es de por sí un síntoma poco estudiado y al que se le han dedicado todavía pocos esfuerzos en investigación y tratamiento, teniendo en cuenta el gran impacto que produce en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren. Si esto es una verdad, más lo es cuando hablamos del dolor crónico en el final de la vida; si hacemos una búsqueda bibliográfica en Medline con los términos dolor crónico y final de la vida, nos encontramos con la sorpresa que

hay sólo dos trabajos indexados que incluyan este término.

Desde que existe la Medicina Paliativa, se sabe que el dolor es uno de los síntomas más frecuentes de los pacientes cuando llegan al final de la vida, y ese dolor suele ser parte de la evolución natural de las enfermedades con la que llegan al proceso previo a la muerte. La gran mayoría de los pacientes que ingresan en nuestras Unida-

Figura 10.1.



des de Cuidados Paliativos, presentan un dolor de más de 6 meses de evolución, que se suma además al dolor producido por la patología que ha obligado al ingreso en la Unidad.

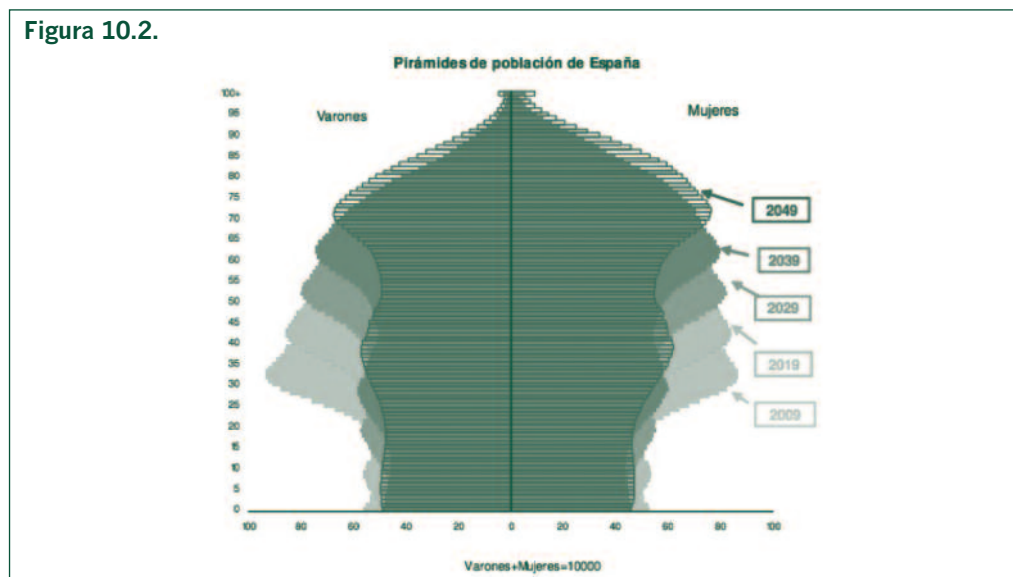
El dolor es el síntoma principal y más frecuente en aproximadamente un 70 % de los procesos oncológicos. No se corresponde necesariamente con una situación terminal de la enfermedad y presenta una intensidad entre moderada y severa en el 50 % de los casos, y en un 30 % puede clasificarse de muy severa o intolerable, a pesar de que en la mayoría de los casos se puede llegar a controlar. Por otro lado, la pirámide poblacional está sufriendo un alarmante envejecimiento, que hace que en un futuro próximo, estemos obligados a cambiar el modelo asistencial.

El gran incremento de las enfermedades crónicas, su aumento de la prevalencia,

así como la mayor supervivencia de los enfermos con cáncer, hacen que el número de enfermos que llegan a la fase final de la vida con patología crónica avanzada se haya incrementado de forma alarmante, con múltiples sintomatología y con el dolor como uno de los síntomas más frecuentes y que causan más impacto sobre su ya deteriorada calidad de vida. Ese modelo de asistencia que debemos cambiar, incluye el tratar a estos pacientes en el ámbito paliativo y si es en el domicilio mucho mejor.

La asistencia paliativa no debe de recaer exclusivamente en los equipos especializados en Cuidados Paliativos. Es una competencia que debe incluir a todos los escalones asistenciales del Sistema de Salud, incluidos Primaria y Especializada. Para ello es fundamental que se introduzca en la Universidad programas de enseñanza de abordaje del dolor crónico, así como de conocimientos básicos de cuidados paliati-

Figura 10.2.



vos para que, desde el nivel básico, todo profesional que tenga que atender a pacientes con dolor crónico sepa abordar dichas patologías con garantías.

El esquema que propongo debe de incluir los siguientes puntos:

- Nivel básico: médicos de familia y especialistas que traten enfermos con dolor crónico en situación del final de la vida. Las habilidades que deberían de poseer serían:

- Aplicación de la escalera analgésica
- Uso de coadyuvantes
- Vía subcutánea (dosis equivalentes)
- Habilidades de comunicación-toma de decisiones.

- Nivel intermedio (pacientes paliativos no complejos): geriatras y médicos de residencias:

- Rotación opioides

- Sedación paliativa

- Nivel avanzado: equipos de paliativos domiciliarios, de soporte hospitalario y unidades de media y larga estancia y unidades de alta resolución.

Coordinación de todos recursos disponibles (U. Dolor-Oncología-Radioterapia-C. intervencionista-C. General-Traumatología-Fisioterapia-MAP)

- Trabajo con equipos completos
- Formación-Investigación

Con la adquisición de este tipo de habilidades, el abordaje del dolor crónico se optimizaría de forma notable, no teniendo el paciente que acude a hospitales de tercer nivel, donde no es precisamente el lugar idóneo para abordar el dolor, y mucho menos si es un paciente al final de la vida.

SITUACIÓN ACTUAL DE LAS GUÍAS FARMACOLÓGICAS DE TRATAMIENTO DEL DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO (DCNO)

Dr. Alejandro Tejedor Varillas

Médico de familia. Grupo de Reumatología-Dolor SEMFYC

Dr. Juan Carlos Hermosa Hernán.

Médico de familia. Grupo de Reumatología-Dolor SEMFYC

CENTRANDO EL PROBLEMA: CONSIDERACIONES PREVIAS

1. Prevalencia. Impacto sociosanitario

El dolor crónico no oncológico es una entidad de gran trascendencia sociosanitaria en sí misma, tanto por su alta prevalencia, estimada entre el 12-24% según los distintos estudios internacionales^{1,2,3,4}, como por ocasionar un alto grado de deterioro de la funcionalidad, de la autonomía y de la calidad de vida del paciente que lo sufre, así como por el alto consumo de recursos económicos y sociosanitarios tanto directos e indirectos que conlleva su abordaje y tratamiento integral para los sistemas sanitarios^{5,6,7,8,9,10}.

El dolor crónico tiene graves consecuencias, desde el aumento exponencial de la discapacidad y pérdida de calidad de vida hasta el incremento significativo del absentismo. El dolor es actualmente uno de los mayores problemas de salud en Europa y en el mundo según declaración de la Organización Mundial de la Salud en 2008.

En este documento la OMS estimó que un 80% de la población mundial tenía un acceso insuficiente a los recursos para tratar el dolor moderado-grave. En términos absolutos supone que más de 10 millones de personas podrían no estar recibiendo una terapia adecuada por distintos factores.

Las enfermedades reumáticas, principal causa de dolor crónico. “Entre las cuatro fuentes de dolor crónico (dolor oncológico, neuropático, isquémico y del aparato locomotor), el principal dolor por su frecuencia es el dolor crónico del aparato locomotor y la artrosis es la principal enfermedad reumática que produce dolor crónico, seguida de las artropatías inflamatorias y la fibromialgia”⁸.

2. ¿Cómo se diferencian y clasifican los distintos tipos de dolor?

Este es probablemente el mayor condicionante para un abordaje terapéutico eficaz del dolor crónico no oncológico: conseguir realizar un correcto diagnóstico del tipo de dolor, de sus características, sus

factores desencadenantes, agravantes o atenuantes, lo cuál condicionará el éxito o el fracaso del tratamiento instaurado. (Figura 11.1)

3. ¿Dónde buscamos?

No es la idea de este artículo hacer una revisión exhaustiva del contenido de la multitud de diferentes publicaciones, artículos, Guías de Práctica Clínica, etc. sobre tratamiento del DCNO sino intentar hacer una síntesis de las aportaciones más relevantes que puedan ayudar al clínico en la toma de decisiones a la hora de planificar una estrategia terapéutica adecuada en su práctica clínica habitual para cada paciente que padece DCNO.

Por ello se ha realizado una búsqueda no solo de guías de tratamiento farmacológico sino de otras publicaciones y artículos que resultan novedosos y aportan recomendaciones actualizadas para la toma de decisiones ante el paciente con DCNO.

Dentro del ámbito nacional hacemos mención de algunas de las Guías de Práctica Clínica sobre DCNO más recientes: Asturias, Murcia, Galicia, Andalucía, Valencia. (Figura 11.2)

Y dentro de las internacionales se hace un recorrido por las Guías o Recomendaciones más conocidas o consultadas: Health Services Technology Assessment Texts (HSTAT), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Scottish Intercollegiate

Figura 11.1. Tipos de dolor según su etiología

TIPO DE DOLOR	PATOLOGÍAS ASOCIADAS
A. Nociceptivo	
1. Somático	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoartropatías (artritis, artrosis, osteoartropatías postraumáticas, algunos síndromes de dolor regional, etc...) • Muscular (síndromes de dolor miofascial, polimiositis, etc..)
2. Visceral	<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera gastroduodenal, pancreatitis aguda, cólico renal, dolor visceral oncológico, etc..
B. Neuropático	
	<ul style="list-style-type: none"> • Neuralgia postherpética • Polineuropatía diabética • Dolor postamputación (dolor del miembro fantasma) • Neuralgia del trigémino • Dolor central post-isquemia • Dolor por mielopatía o radiculopatía (estenosis del canal, aracnoiditis, fibrosis epidural y de raíces) • Síndrome de dolor regional complejo tipos I y II
C. Mixto o inespecífico	
	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor recurrente de cabeza (cefalea tensional, migraña) • Lumbalgia crónica inespecífica • Síndrome de fibromialgia
D. Síndromes de dolor con base psicológica-psiquiátrica	
	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos somatomorfos

Figura 11.2. Ejemplos de guías. Publicaciones nacionales sobre DCNO

Guidelines Network (SIGN), The National for Institute Clinical Excellence Works of the National Health (NICE), National Guideline Clearinghouse (NGC), Osteoarthritis Research Society International OARSI, American College of Rheumatology ACR, European League Against Rheumatism EULAR.

4. ¿Y qué encontramos...?

A continuación se intenta hacer un resumen de las aportaciones más relevantes encontradas para el tratamiento farmacológico del DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO.

CONSIDERACIONES GENERALES

En el abordaje del dolor crónico no oncológico, debemos perseguir diferentes objetivos:

- Tratamiento del dolor como síntoma principal de consulta de nuestros pacientes. Para ello debemos tener en cuenta no sólo las diferentes posibilidades farmacológicas sino la intensidad del dolor y las características diferenciales de las distintas formas etiopatogénicas de dolor (dolor neuropático, dolor de características mecánicas, dolor de características inflamatorias, dolor mixto...).
- Preservar y mejorar la capacidad funcional de los pacientes, para lo que es imprescindible conocer la situación funcional basal, el menos-

cabo que ha producido el dolor sobre las actividades de la vida diaria y las posibilidades de mejora de los distintos fármacos. La utilización de escalas validadas de capacidad funcional son de gran utilidad.

- Evitar la progresión de la enfermedad y el consecuente deterioro funcional que ello determina, aunque en la mayor parte de las ocasiones no disponemos de fármacos que consigan este objetivo.
- Conocer, valorar y preveer adecuadamente los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos que utilizamos, así como las posibles interacciones de éstos con los que habitualmente toma el paciente (polimedicación o polifarmacia), sin olvidarnos de las comorbilidades que presenten.

Entre los tratamientos más ampliamente utilizados en el tratamiento del DCNO están los analgésicos simples, paracetamol, metamizol y antiinflamatorios no esteroideos, incluidos los inhibidores de la COX-2, los opioides, tanto menores como mayores, y los fármacos adyuvantes entre los que destacan los miorrelajantes, los antidepresivos, los anticonvulsivantes, los corticoides y los tratamientos tópicos (aínes, capsaicina y lidocaína al 5%).

Clásicamente se ha abogado por la utilización gradual de los distintos fármacos según el esquema de la escalera analgésica de la OMS. (Figura 11.3) aunque también se ha planteado la teoría o estrategia del ascensor terapéutico (Figura 11.4) en función de la intensidad del dolor, iniciando el tratamiento (en cualquier escalón) directamente por el tercer escalón y después bajando de escalón según el resultado

Figura 11.3. Escalera analgésica de la OMS

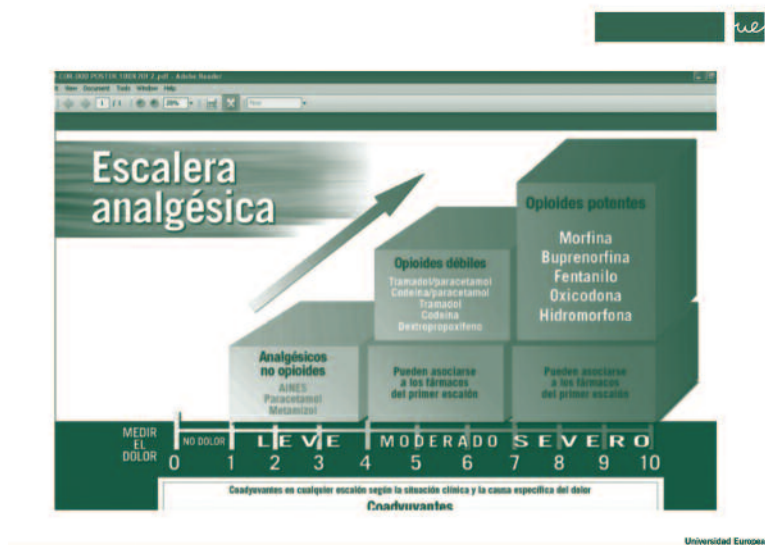
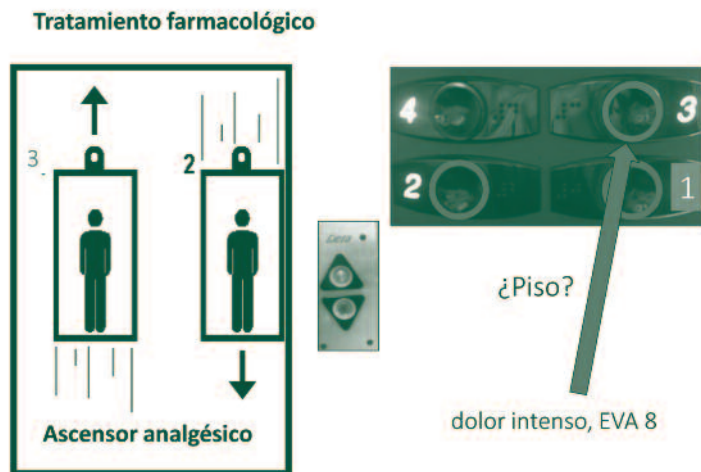


Figura 11.4. Ascensor analgésico

obtenido y el grado de control del dolor.

Pero hoy, aún con debate, la tendencia es más proclive a seleccionar los fármacos en relación con el mecanismo etiopatogénico, tipología e intensidad del dolor, diseñando un tratamiento con carácter

individualizado para cada paciente, y monitorizando los resultados analgésicos obtenidos tanto en el control del dolor, como en la tolerabilidad y la aparición de efectos secundarios no deseados, evitando entrar en el denominado “circulo vicioso del dolor”. (Figura 11.5)

Figura 11.5. Escalera terapéutica versus ascensor analgésico

Llama la atención las grandes diferencias existentes en la utilización de los principios activos más habituales según los distintos países. (Figura 11.6)

PARACETAMOL Y METAMIZOL

El paracetamol es para muchos autores el primer escalón del tratamiento farmacológico del dolor, excepto para el dolor neuropático. Es un tratamiento efectivo en casos de dolor de cualquier tipo y de intensidad leve^{11,12}. Es el tratamiento farmacológico considerado de elección para el tratamiento sintomático de la artrosis, aunque la demostración de su baja eficacia es el punto de partida del ensayo de otros fármacos^{12,13,14,15}. Es también el medicamento preferido en el tratamiento del dolor crónico no oncológico en ancianos, tratamientos que se prevén prolongados o en

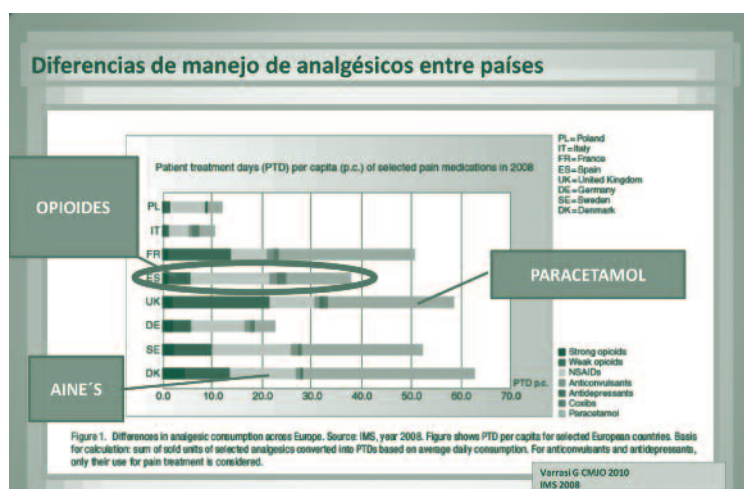
nefrópata¹⁶. Las dosis elevadas, > 3 gramos al día, pueden provocar efectos secundarios a nivel gastrointestinal y cardiovascular similares al de aines.

El metamizol se sigue utilizando en España, no así en los países anglosajones, por su efecto analgésico, antipirético y antiespasmódico. Los efectos secundarios más graves son la agranulocitosis y el shock anafiláctico, aunque su incidencia real se desconoce¹⁶.

AINES

Los aines están indicados en el tratamiento del dolor crónico no oncológico y principalmente en el dolor de origen osteoarticular, artrosis principalmente y lumbalgia. Estarían indicados cuando no es eficaz el paracetamol^{13,14} o en dolor de intensidad moderada, de inicio agudo e insi-

Figura 11.6. Diferencias existentes en la utilización de los principios activos más habituales según los distintos países.



dioso¹². No existe evidencia de la superior eficacia de un AINE sobre otro, por lo que la elección del AINE estará en función de la experiencia de uso, de las preferencias del paciente y de los costes. En el manejo del dolor de origen osteoarticular se recomiendan a la menor dosis posible y mantenidos durante el menor tiempo preciso^{13,17}. No debemos asociar dos o más aines pues sólo empeoramos el potencial tóxico sin mejorar la eficacia^{13,17}. Los AINES tienen efecto techo, por encima de una determinada dosis no mejoramos la eficacia y si la posibilidad de aumentar el riesgo de efectos secundarios¹¹.

La controversia actual de su uso está más en función de la probabilidad de toxicidad a nivel gastrointestinal, cardiovascular y renal que de su eficacia. (Figura 11.7)

A nivel gastrointestinal, los menos gastrolesivos serían los inhibidores de la COX-

2, seguidos por ibuprofeno. En casos de riesgo gastrointestinal alto se aconseja la utilización de inhibidores de la COX-2 asociados a un inhibidor de la bomba de protones incluso^{13,16,18,19,20}.

A nivel cardiovascular el naproxeno, seguido de ibuprofeno a dosis bajas y celecoxib, tendrían un perfil más seguro. Todos ellos no serían recomendables cuando el riesgo cardiovascular del paciente sea elevado, debiendo optar por otras alternativas farmacológicas^{21,22}.

En ancianos el AINE de elección quizás sería el ibuprofeno por el adecuado balance entre eficacia, seguridad y experiencia de uso. Los AINES están contraindicados en enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca e incluso en casos de hipertensión arterial¹⁶.

Figura 11.7. Prescripción de AINE tradicional–COX2 según riesgo gastrointestinal y riesgo cardiovascular.

Manejo de AINE's y COX-2...				
RIESGO CV	ALTO	Evitar AINE	Evitar AINE	Evitar AINE
	INTERMEDIO	AINEt (Naproxeno) + IBP si AAS	COXIB (+IBP si AAS) AINEt + IBP	COXIB + IBP Erradicar Hp
	BAJO	AINEt	COXIB AINEt + IBP	COXIB + IBP Erradicar Hp
		BAJO	INTERMEDIO	ALTO
		RIESGO GASTROINTESTINAL		

Bori G Reumatol Clin 2009; Lanas A Gut 2006

OPIOIDES

Los opioides están recomendados en el tratamiento del dolor neuropático, dolor mixto como las radiculopatías, dolor osteoarticular inflamatorio, artrosis, lumbalgia crónica y cervicalgia e incluso de la fibromialgia (tramadol)²³. Aunque no deben ser utilizados de forma rutinaria²⁴. Se recomienda su uso cuando han fracasado las alternativas anteriores^{12,13,14}. Cada vez existen más evidencias para su uso en ancianos²⁵, pero con las debidas precauciones. (Figura 11.8)

Los pacientes suelen preferir los opioides de acción corta aunque podrían ser recomendables los de acción larga²⁶. Los opioides menores presentan efecto techo, no así los opioides mayores. Así el infratra-

tamiento con estos opioides por el miedo a presentar efectos secundarios graves como la depresión respiratoria, es la causa más frecuente de ineficacia de los mismos¹¹.

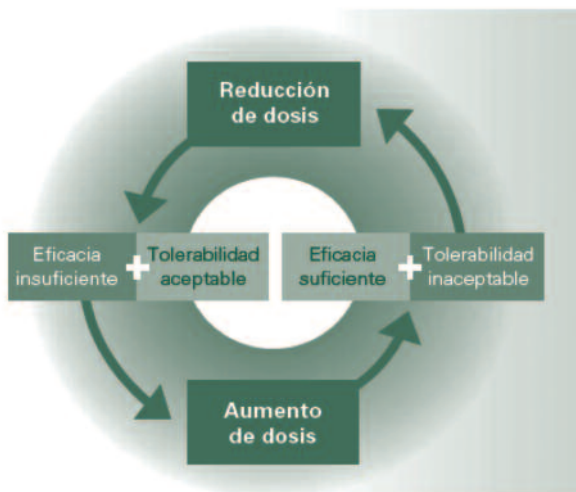
A pesar de ser un grupo de analgésicos muy potentes, la tasa de abandono es frecuente en general por la aparición de efectos secundarios (fundamentalmente de poca importancia y que desaparecen al suspender el tratamiento) por falta de eficacia o por aparición del fenómeno de tolerancia. El resultado es el del modelo del círculo vicioso: un manejo del dolor insuficiente, caracterizado por la elevada tasa de interrupciones del tratamiento y el bajo cumplimiento terapéutico. (Figura 11.9)

Según las últimas recomendaciones de la ACR, de 2012, de todos los opioides, sólo

Figura 11.8. Manejo de opioides en ancianos. Evidencia científica.

ANALGÉSICOS OPIOIDES.	
Principio activo y Fármaco y comparador	Nivel de evidencia
Morfina de liberación mantenida en pacientes con dolor crónico no canceroso	Ia
Oxicodona en lumbalgia	Ib
Oxicodona vs placebo en artrosis	Ib
Hidroximorfona de liberación sostenida en el dolor	IIb
Fentanilo vs oxicodona en lumbalgia	IIb
Fentanilo en lumbalgia secundaria a osteoporosis	III
Fentanilo vs oxicodona en lumbalgia para valorar efectos neuropsicológicos a largo plazo	IIb
Fentanilo vs morfina de liberación lenta en pacientes con dolor crónico no canceroso	Ib
Fentanilo vs oxicodona en pacientes con lumbalgia para valorar seguridad (somnolencia)	IIb
Fentanilo vs morfina de liberación lenta en dolor mixto	Ib
Buprenorfina en pacientes con dolor crónico no canceroso	Ib
Buprenorfina en pacientes con dolor mixto	Ib

Pergolizzi J, Bøger RH, Budd K, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). Pain Pract 2008;8:287-313

Figura 11.9. Círculo vicioso del dolor.

el tramadol estaría indicado para el tratamiento de la artrosis¹⁵.

La Guía NICE de artrosis defiende su uso tras las medidas no farmacológicas, el paracetamol y los aines tópicos¹⁴. La OARSÍ destaca el tamaño del efecto de los opioides en el tratamiento de la artrosis por encima de otras alternativas farmacológicas¹². En resumen, se podría afirmar que los opioides son útiles en el manejo del dolor cuando los analgésicos simples no son eficaces, están contraindicados o cuando la intensidad del dolor es elevada (EVA >7)²⁷. Debemos ser cautelosos en su prescripción, informar adecuadamente de los posibles efectos secundarios y adoptar las medidas preventivas establecidas a tal fin (antieméticos, laxantes...). Se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas que se irán progresivamente aumentando hasta conseguir el alivio del dolor al menos en un 30% y/o mejorar la funcionalidad. La dosis precisa para conseguir estos objetivos es muy variable de unos pacientes a otros, de

ahí la necesidad de individualizar el tratamiento¹¹. Si se utilizan opioides mayores se debe pautar tratamiento de rescate para el dolor irruptivo, generalmente con el mismo fármaco, pero en una presentación de absorción rápida. Pueden ser útiles en el tratamiento del dolor crónico no oncológico incluso a largo plazo²⁸, aunque esta aseveración precisa de estudios a más largo plazo para determinar qué tipo de paciente se beneficiaría de ello²⁹.

En cualquier caso, para el manejo de opioides en el dolor crónico no oncológico precisamos un adecuado balance riesgo-beneficio: identificar riesgos en su uso, seleccionar el tipo de opioide, identificar la fase de inicio, establecer la monitorización y seguimiento del tratamiento, titular la dosis progresivamente, iniciando el tratamiento con dosis bajas, y anticiparse a la posible aparición de efectos adversos³⁰.

En el caso de falta de eficacia de un opioide o de aparición de efectos secunda-

Figura 11.10. Tabla de conversión de opioides.

DOSIS TOTAL / DÍA*					
Morfina	20 mg	40 mg	80 mg	120 mg	160 mg
Oxicodona/naloxona	10/5mg	20/10mg	40/20mg	60/30mg	80/40mg
Tramadol	100mg	200mg	400mg		
Fentanilo TTS		12mcg/h	25mcg/h	50mcg/h	75mcg/h
Buprenorfina TTS			35mcg/h	52,5mcg/h	70mcg/h
Oxicodona LP	10mg	20mg	40mg	60mg	80mg
Hidromorfona	4mg	8mg	16mg		32mg
Tapentadol		100mg	200mg	300mg	400mg

rios debemos optar por el cambio de principio activo para lo que es de gran utilidad disponer de una tabla de equivalencias entre distintos opioides. (Figura 11.10)

La retirada de un opioide debe ser asimismo de forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia o la aparición de nuevo del dolor que indicó su prescripción¹³.

TRATAMIENTOS TÓPICOS

Fundamentalmente son los aines tópicos, la capsaicina y la lidocaína al 5%. Los AINES tópicos pueden ser la primera elección farmacológica junto al paracetamol para el tratamiento de la artrosis¹⁴. Su efecto se agota y no persiste más allá de 4 semanas¹³. Resultan eficaces en el tratamiento de la artrosis de rodilla y de manos, en general en articulaciones accesibles. Pueden ser una opción muy recomendable para el tratamiento de la artrosis en mayores de 75 años³¹.

La capsaicina es eficaz en el tratamiento de la artrosis de rodilla, no así en la

artrosis de manos. La OARSI considera a ambos con un alto nivel de evidencia científica y grado de recomendación para la artrosis de rodilla^{12,15}.

Los parches de lidocaína al 5% pueden ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático localizado^{16,32,33}, particularmente en la neuralgia postherpética.

FÁRMACOS COADYUVANTES

Son un grupo de fármacos que aún no teniendo como indicación principal el dolor son útiles en el control del mismo. Pueden utilizarse solos o en combinación con otros analgésicos. Pueden ser útiles para potenciar la eficacia de otros analgésicos como los opioides, (de ahí su denominación como co-analgésicos), para disminuir las dosis de éstos y por tanto los posibles efectos secundarios cuando se han alcanzado dosis máximas de opioides, o para el tratamiento de dolores refractarios³⁴.

Entre ellos destacan fundamentalmente: los antidepresivos, los anticomiciales, los miorrelajantes y los corticoides.

Figura 11.11. Antidepresivos utilizados en el tratamiento del dolor crónico**Antidepresivos tricíclicos**

- Amitriptilina
- Clomipramina
- Desipramina
- Doxepina
- Imipramina
- Maprotilina
- Nortriptilina
- Ritanserina
- Trazodona
- Trimipramina
- Duloxetina

Antidepresivos de tipo ISRS

Fluoxetina.
 Paroxetina.
 Ritanserina.
 Citalopram.
 Fluvoxamina.
 Sertralina.

Antidepresivos IRSN

Venlafaxina
 Duloxetina

De entre los antidepresivos los que más evidencia disponen son los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina y nortriptilina) que pueden ser útiles a dosis bajas en el tratamiento del dolor neuropático^{16,32,33,35}, fibromialgia³⁶, síndrome de dolor regional complejo e incluso lumbalgia (más discutido)^{24,37,38}. (Figura 11.11)

Su efecto analgésico precede al efecto antidepresivo, pudiendo comprobar su eficacia entre 3 y 7 días después de iniciado el tratamiento. Se recomienda la utilización de antidepresivos tricíclicos y heterocíclicos, a dosis antidepresivas, en pacientes con lumbalgia crónica en quienes hayan fracasado los tratamientos convencionales³⁹.

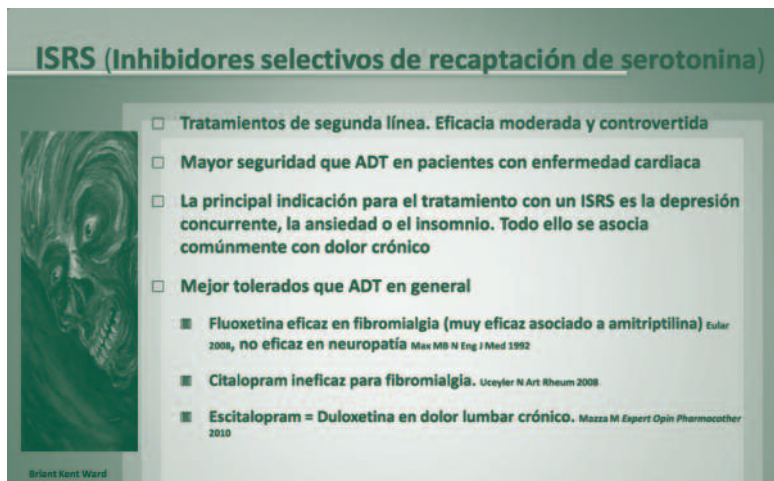
Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de noradrenalina (ISRN) pueden ser válidos para tratar el dolor crónico cuando concurren además síntomas de depresión, alteraciones del sueño o ansiedad. (Figura 11.12) La fluoxetina para la fibromialgia⁴⁰, el escitalopram y la duloxetina para la lumbalgia crónica⁴¹. La duloxetina no está recomendada para el tratamiento de la artrosis de

rodilla ni cadera¹⁵. La venlafaxina puede ser útil en el tratamiento del dolor neuropático^{16,32,33}. La duloxetina está aprobada por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático³³ y de la fibromialgia¹⁶, e incluso puede ser eficaz en el tratamiento de la lumbalgia.

Entre los anticomiciales destacan la carbamacepina, la gabapentina y la pregabalina, eficaces en el tratamiento del dolor neuropático^{14,16,24,33}. (Figura 11.13) La carbamacepina está indicada específicamente en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, pero también en otros tipos de dolor neuropático, con resultados favorables a corto plazo⁴².

En cuanto a los relajantes musculares actualmente no existen evidencias razonables para su utilización de rutina en el dolor crónico de enfermedades reumatológicas, lumbalgia y cervicalgia³⁸. Los más utilizados son clonazepam, baclofeno o toxina botulínica en el tratamiento de dolor neuropático¹⁶. Otros como el metocarbamol o la ciclobenzaprida son ampliamente uti-

Figura 11.12. Antidepresivos utilizados en el tratamiento del dolor crónico



ISRS (Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina)

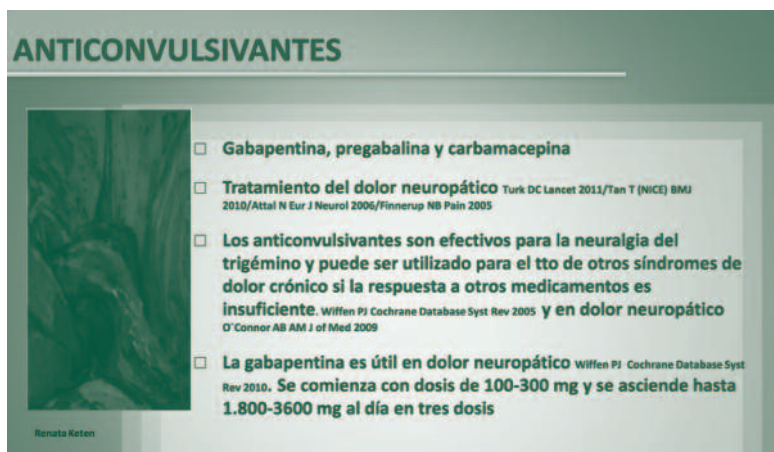
- Tratamientos de segunda línea. Eficacia moderada y controvertida
- Mayor seguridad que ADT en pacientes con enfermedad cardíaca
- La principal indicación para el tratamiento con un ISRS es la depresión concurrente, la ansiedad o el insomnio. Todo ello se asocia comúnmente con dolor crónico
- Mejor tolerados que ADT en general
 - Fluoxetina eficaz en fibromialgia (muy eficaz asociado a amitriptilina) Euler 2008, no eficaz en neuropatía Max MB N Eng J Med 1992
 - Citalopram ineficaz para fibromialgia. Uccyler N Art Rheum 2008
 - Escitalopram = Duloxetina en dolor lumbar crónico. Mazza M Expert Opin Pharmacother 2010

Brian Kent Ward

lizados en el tratamiento de dolor de origen osteoarticular a pesar de su escasa evidencia científica¹⁶. La ciclobenzaprida puede ser útil en el tratamiento de la fibromialgia aunque no superior al tratamiento con antidepresivos tricíclicos^{24,43} y la tizanidina en el tratamiento del dolor neuropático y el

dolor miofascial⁴⁴. Tras más de 1-2 semanas de tratamiento el efecto es más central que periférico por lo que hay que estar atentos a la aparición de síntomas de dependencia física y sedación. En dolor lumbar crónico se podría valorar la administración de mio-relajantes benzodiazepínicos.

Figura 11.13. Antidepresivos utilizados en el tratamiento del dolor crónico



ANTICONVULSIVANTES

- Gabapentina, pregabalina y carbamacepina
- Tratamiento del dolor neuropático Turk DC Lancet 2011/Tan T (NICE) BMJ 2010/Attal N Eur J Neurol 2006/Finnerup NB Pain 2005
- Los anticonvulsivantes son efectivos para la neuralgia del trigémino y puede ser utilizado para el tto de otros síndromes de dolor crónico si la respuesta a otros medicamentos es insuficiente. Wiffen PJ Cochrane Database Syst Rev 2005 y en dolor neuropático O'Connor AB AM J of Med 2009
- La gabapentina es útil en dolor neuropático Wiffen PJ Cochrane Database Syst Rev 2010. Se comienza con dosis de 100-300 mg y se asciende hasta 1.800-3600 mg al día en tres dosis

Ronata Ketan

Los corticoides están Indicados en procesos inflamatorios agudos, procesos compresivos y en fases agudas de neuropatías como por ejemplo la neuropatía herpética. No están recomendados en fibromialgia⁴⁵, ni en dolor lumbar crónico^{46,47}, ni en dolor neuropático. Sólo en fases tempranas de dolor regional complejo⁴⁸. La dexametasona es el corticoide más utilizado por su elevada potencia y por carecer de efecto mineralocorticoide¹⁶. No se recomienda el uso de corticoides sistémicos en el dolor lumbar crónico³⁹.

PUNTOS CLAVES

Visto lo anterior, en resumen ¿qué podemos aportar?

1. Existe un mejor conocimiento de los mecanismos implicados en la génesis y desarrollo del dolor y su cronificación.
2. Es fundamental realizar un diagnóstico certero: tipología del dolor.
3. Hay que conocer los fenómenos de sensibilización y cronificación para establecer un tratamiento más adecuado del dolor crónico.
4. Tratamiento multimodal: importancia de conocer el concepto de las distintas dianas terapéuticas.
5. Necesidad de Individualización del tratamiento.
6. Resulta imprescindible un enfoque biopsicosocial o integral que contemple: Comunicación con el paciente/Educación del paciente/Paciente experto-paciente activo.
7. Realizar intervenciones terapéuticas que busquen el equilibrio entre alivio del dolor; tolerabilidad de los tratamientos y efectos adversos no deseados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May; 10 (4): 287-333.
2. Breivik H, Cherny N, Collett B, de Conno F, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncology*. 2009; 20 (8): 1420-33.
3. Langley P, Müller-Schwefe G, Nicolaou A, Liedgens H, Pergolizzi J, Varrassi G. The societal impact of pain in the European Union: health-related quality of life and healthcare resource utilization. *J Med Econ*. 2010; 13 (3): 571-81.
4. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2006, with special feature on pain. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hsr/hsr12.pdf>.
5. Guías de Práctica Clínica en el Tratamiento del Dolor. Una herramienta en la práctica. Neira F, Ortega JL. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2008; 6: 399-413.
6. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Episer S. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2001; 60 (11): 1040-5.
7. Batlle-Gualda E, Carmona L, Gavrila D, Garcia C, Ruiz M, Carbonell A, et al. ArtRoCad: Health resources utilization and socioeconomic impact of knee and hip os-

teoarthritis. I. Methods and population characteristics. *Reumatología Clínica*. 2006; 2(5): 224-34.

8. Sociedad Española de Reumatología. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. MSD y Sociedad Española de Reumatología, Madrid, 2001.

9. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 646-56.

10. Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients *J Orthop Surg*. 2007; 2: 12.

11. Cerdá-Olmedo G, De Andrés J. Dolor Crónico. Guía de Actuación Clínica en A.P. *Rev.Soc.Esp. Dolor* 2000; 7: 225-233.

12. Zhang W et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18(4): 476-99.

13. Arboleya LR, de la Figuera E, García MS, Aragón B. Tratamiento sintomático de la artrosis: patrón de utilización de antiinflamatorios no esteroides en los centros de salud españoles. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29(6): 300-7.

14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Osteoarthritis: the care and management of osteoarthritis in adults. Nice clinical guideline 59.

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG59NICEguideline.pdf>

15. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyat G, McGowan J et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care & Research* 2012; 64(4): 465-74.

16. Fernández C, Gutierrez J, López R, López JA, Vitoria MA. Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátria. Dolor crónico en el anciano. Sociedad Española de Geriátria y Gerontología. IMC Madrid 2012.

17. Bori G, Hernández B, Gobbo M, Lanás A, Salazar M, Terán L et al. Uso apropiado de los antiinflamatorios no esteroideos en Reumatología. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología y el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin* 2009; 5(1): 3-12.

18. Burmester G, Lanás A, Biasucci L, Hermann M, Lohmander S, Olivieri I et al. The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis* (2011). doi:10.1136/ard.2010.128660.

19. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclooxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations *Gut* 2006; 55: 1731-1738.

20. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, and the practicer parameters Com-

mittee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 728-38.

21. Trelle S, Reichembach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086 doi:10.1136/bmj.c7086.

22. McGettigan P, Henry P. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PlosMedicine* 2011;8(9): e1001098.

23. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain Clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician* 2011; 57: 1269-76.

24. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2226-35.

25. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an international expert panel with focus on the six clinically most often used world health organization step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice* 2008; 8 (4): 287-313.

26. Rauck RL. What is the case for prescribing long-acting opioids over short-acting opioids for patients with chronic pain?

A critical review. *Pain Pract.* 2009 Nov-Dec; 9 (6): 468-79.

27. Sinusas K. Osteoarthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2012; 85 (1): 49-56.

28. Noble M, Tregear SJ, Treadwell JR, Schoelles K. Long-Term Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008; 35 (2): 214-28.

29. Manchikanti L, Vallejo R, Manchikanti KN, Benyamin RM, Datta S, Christo PJ. Effectiveness of long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011; 14: E133-156.

30. Chou R, Carson S. Drug Class Review on Long-Acting Opioid Analgesics. Final Report. Portland (OR): Oregon Health and Science University; 2008.

31. Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J et al on behalf of the TOIB study team. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ* 2008; 336: 138-142.

32. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009 Oct; 122 (10 Suppl): S22-32.

33. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et-al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 1113-88.

34. Bair MJ, Sanderson TR. Coanalgesics for Chronic Pain Therapy: A Narrative Review. *Postgraduate Medicine* 2011; 123 (6).
35. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Dec; 81(12): 1372-3
36. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants: A Meta-analysis. *JAMA* 2009; 301(2): 198-209.
37. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT, Shekelle P et al. Diagnosis and Treatment of Low Back Pain: A Joint Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med*. 2007; 147: 478-491.
38. Kuijpers T, Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Ostelo R, Verhagen A, Koes BW et al. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J*. 2011 January; 20 (1): 40–50.
39. Pérez I, Alcorta I, Aguirre G, Aristegi G, Caso J, Esquisabel R, et al. Guía de Práctica clínica sobre lumbalgia Osakidetza. GPC 2007/1. Vitoria-Gasteiz.
40. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr; 67(4): 536-41.
41. Mazza M, Mazza O, Pazaglia C, Pádua L, Mazza S. Escitalopram 20 mg versus duloxetine 60 mg for the treatment of chronic low back pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 (7): 1049-52.
42. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Fármacos anti-convulsivantes para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
43. Smith B, Peterson K, Fu R, McDonagh M, Thakurta S. Drug class review: drugs for fibromyalgia: final original report [internet]. *Drug Class Reviews* 2011.
44. Semenchuk MR, Sherman S. Effectiveness of tizanidine in neuropathic pain: an open-label study. *J Pain*. 2000; 1(4): 285–292.
45. Guía de práctica clínica. Diagnóstico, tratamiento y prevención de la lumbalgia aguda y crónica en el primer nivel de Atención. Evidencias y recomendaciones. Catálogo maestro de Guías de práctica clínica: IMSS-045-08. CENETEC. México: Secretaría de Salud, 2008.
46. Holve RL, Barkan H. Oral Steroids in Initial Treatment of Acute Sciatica. *J Am Board Fam Med* 2008; 21(5): 469-474.
47. Roncoroni C, Baillet A, Durand M, Gaudin P, Juvin R. Efficacy and tolerance of systemic steroids in sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50 (9): 1603-11.
48. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 16 (8): 445-67.

IMPACTO SOCIO-ECONÓMICO DEL DOLOR CRÓNICO

Prof. Álvaro Hidalgo Vega

Seminario de Investigación en Economía y Salud de la
Universidad de Castilla La Mancha

Instituto Max Weber

INTRODUCCIÓN

El dolor, al igual que la enfermedad, o la propia vida es un elemento inherente a la condición humana. En muchos casos, los pacientes temen más al dolor que a la propia enfermedad. El dolor, tal como lo define The International Association for the Study of Pain (IASP), es una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionado con el daño a los tejidos, real o potencial, o descrita por el paciente como relacionada con dicho daño.

Cuando hablamos de dolor solemos distinguir entre el dolor crónico y el agudo. El dolor agudo se correspondería con aquel que puede ser provocado por una inflamación, daño en un tejido, lesión, enfermedad o cirugía reciente y que, por lo general, se caracteriza por la presencia de dolor, enrojecimiento, temperatura local elevada y tumefacción. Este tipo de dolor es breve, aunque en ocasiones puede prolongarse mientras se mantenga o persista la enfermedad que lo origina. Por su parte, el dolor crónico se define como aquel dolor o molestia que persiste de forma continua o inter-

mitente durante semanas, meses o años. En determinadas circunstancias el dolor mantenido puede superar a los demás síntomas y puede provocar alteraciones psicológicas (ansiedad, depresión, miedo, crispación) que centran al dolor como epicentro de todas sus preocupaciones y agravan la intensidad del mismo. En estos casos el dolor crónico deja de ser un síntoma para convertirse en una enfermedad con un gran impacto sobre la calidad de vida del paciente.

La importancia del dolor desde un punto de vista cuantitativo como cualitativo es muy importante. El impacto económico que tiene sobre la sociedad es igualmente muy significativo. Así según el estudio “Pain in Europe”, la encuesta más amplia sobre el dolor crónico realizada en Europa, el 12% de la población española sufre este tipo de dolencia, siendo el país con más baja prevalencia de los seleccionados en la muestra. En este trabajo se definió el dolor crónico como aquel de duración media igual o superior a 6 meses y con una intensidad igual o superior a 5 en la Numeric Rating Escala (NRS). La media europea se

sitúa en el 19%, siete puntos por encima de la prevalencia española. Sin embargo, tanto el porcentaje con pacientes con dolor severo como la duración media del dolor son superiores en España. Así el 44% de los pacientes españoles presentan dolor severo, frente al 33% de media en Europa, siendo la duración media del dolor de 9,1 años en nuestro país en comparación a los 7 años que dura de promedio en Europa. Esto hace que casi el 50% de los pacientes tengan dolor de forma continua, frente al 18% que lo experimentan de vez en cuando.

Una de las mayores consecuencias que presenta el dolor crónico es el deterioro de la calidad de vida de los pacientes. De hecho, el dolor crónico y las enfermedades musculoesqueléticas son las que se asocian a peores índices de calidad de vida. En un estudio con 600 pacientes con dolor crónico en Australia se aprecia una reducción muy importante en los resultados del SF-36. Diferentes trabajos muestran resultados similares en otros países o en España. Así en el estudio EPISER, la calidad de vida, medida mediante el SF-12, era significativamente peor en los sujetos con lumbalgia frente a los que no referían tenerla en el momento de la entrevista, tanto en la escala física como en la mental. Estas diferencias, se mantuvieron después de ajustar por sexo, edad, bajo nivel de estudios, bajo nivel social y padecer una enfermedad crónica, variables identificadas previamente como asociadas con peores puntuaciones en el SF-12. En otro estudio reciente realizado en España se utiliza y valida el cuestionario EQ-5D para los pacientes con dolor lumbar crónico en comparación a población general. En dicho trabajo se puede apreciar cómo las diferencias son muy importantes, llegando a ser la diferencia de

más de 25 puntos en la puntuación del VAS de las personas sanas (75,8) en comparación con la que presentan los pacientes con dolor lumbar crónico (49,2). Respecto al impacto sobre la calidad de vida de los pacientes, el 22% de los que padecen dolor crónico pierden el trabajo, un 8% sufre cambios en las responsabilidades en su empleo, el 4% experimentan cambios en el trabajo y un 29% sufren depresión como consecuencia del dolor. Estos datos implican una pérdida media de días de trabajo por paciente y año de 8,4.

LA CARGA ECONÓMICA ATRIBUIBLE AL DOLOR

Respecto a la carga económica y siguiendo con los datos de la encuesta “Pain in Europe” el 47% de los casos de dolor crónico son atribuibles a la artrosis y la artritis reumatoide y que las enfermedades reumáticas suponen una pérdida anual de 3.600 millones de euros, siendo el coste medio por paciente de 10.700 euros, podemos hacernos una idea del impacto económico que el dolor tiene sobre los recursos de la sociedad. Un aspecto que debemos destacar es que la carga económica asociada al dolor es superior a otros problemas de salud debido a sus efectos sobre las tasas de absentismo, la reducción de la productividad y el riesgo de perder el trabajo. Así por ejemplo, en Suecia las pérdidas de producción asociadas a la incapacidad provocadas por el dolor crónico representan 9.200 millones de euros, lo que supone el 91% de los costes socioeconómicos del dolor crónico en 2003. En Estados Unidos el impacto de la artritis en las pérdidas de productividad se cifraban en 4.900 millones de euros.

En Dinamarca se ha estimado que se pierden 1 millón de días de trabajo como consecuencia del dolor crónico, representando los costes indirectos de pérdida de la productividad el 85% de los costes totales del dolor lumbar crónico. En esta misma línea, los costes indirectos del dolor lumbar en el Reino Unido se cifran en 6.700 millones de euros. Resultados igualmente muy importantes se han encontrado en Estados Unidos, donde el impacto del absentismo provocado por el dolor común se cifró 4.210 millones de euros por año, de los que un 77% se explican por una reducción del rendimiento de los trabajadores en el puesto de trabajo. En esta línea, en Australia se ha cifrado en 9,9 millones los días de trabajo perdidos debidos al dolor; reduciéndose la efectividad de los días de trabajo en 36,5 millones por año.

Todos estos datos, obtenidos de la revisión reciente que hace Phillips et al. en su artículo de Health Policy ponen de manifiesto que los costes directos sanitarios constituyen una parte muy pequeña de la carga total que supone el dolor. Ahora bien, el consumo de recursos sanitarios y por tanto el manejo del dolor que se realiza en los diferentes sistemas sanitarios es muy diferente, lo que provoca una gran variabilidad entre países. Esta variabilidad hace difícil la comparación entre ellos en lo relativo a los costes directos sanitarios provocados por el dolor.

COSTES DIRECTOS ASOCIADOS AL DOLOR CRÓNICO EN ESPAÑA

En general, los costes directos son aquellos que origina el empleo de una determinada tecnología para tratar un pro-

blema de salud. Así, los costes directos sanitarios comprenderían los salarios monetarios del personal sanitario, el gasto en infraestructuras sanitarias, la inversión en tecnología médica, los medicamentos, etc. Mientras que los costes directos no sanitarios recogen los gastos que origina un tratamiento fuera del sistema sanitario, tales como el tiempo de espera de los pacientes, el coste del desplazamiento al centro de salud o el hospital, etc.

Por ejemplo, los costes directos no sanitarios en programas de cuidados de pacientes con dolor crónico pueden resultar significativos y, sin embargo, no suelen ser contabilizados. La razón de ello es que en la identificación y medición de un coste cobra una importancia fundamental el punto de vista desde el cuál nos situemos. Así, desde la óptica de la sociedad deben ser identificados y recogidos todos los tipos de costes sin excepción, con independencia de sobre quién recaigan. Sin embargo, desde el punto de vista del hospital, el coste relevante es el gasto que aquél tiene que desembolsar por la atención sanitaria del paciente. Por este motivo, el coste del transporte que un paciente hace a un hospital por su cuenta, los costes de espera en consulta o los costes familiares que suponen su cuidado no son considerados por el hospital. Siguiendo con el mismo ejemplo, para el paciente es relevante dicho coste de desplazamiento y espera, pero no lo sería el coste del tiempo del personal sanitario que lo atiende, ni el de las pruebas diagnósticas a las que es sometido, siempre y cuando no le supongan un desembolso monetario. Por este motivo, la perspectiva del análisis es fundamental.

En cuanto a la medición de dichos costes, si existe mercado para los bienes y ser-

vicios objeto de la medición, se acepta como coste de oportunidad el precio del mercado. Es interesante contemplar la idea de un sistema de mercado como un lugar donde los agentes interaccionan y producen flujos de intercambios de bienes y servicios y de información. De esta manera, podemos pensar que el mercado es un instrumento muy amplio que nos informa de las preferencias y las demandas de los diferentes agentes que lo integran, sobre todo si suponemos que los mercados son competitivos. Sin embargo, para los bienes y servicios sanitarios no existe normalmente mercado (por ejemplo, los servicios hospitalarios tienen un carácter eminentemente público), o los precios en los mercados existentes están intervenidos administrativamente. Incluso cuando éstos existen, debemos tener en cuenta sus distintas particularidades, en concreto la existencia o no de fallos de mercado (bienes públicos, monopolios, externalidades, información asimétrica...) para decidir si el precio es un buen indicador o no del coste social de oportunidad.

A fin de ilustrar la forma en que se desarrollaría a cabo un estudio de costes del dolor, se apuntan seguidamente algunos de los conceptos que habrían de tenerse en cuenta y se presentan unas estimaciones realizadas por Antoñanzas en 2010, que pueden servir de referencia para la población española.

En primer lugar, la frecuentación de las visitas médicas es un elemento destacable al valorar los costes sanitarios. Según el estudio *Pain in Europe*, se estima que el 60 por ciento de las personas que padecen dolor crónico acuden entre 2 y 9 veces al médico cada seis meses, el 11 por ciento al

menos 10 veces y un 14 por ciento sólo una vez. Además, únicamente el 35% de las personas con dolor crónico han visitado a un solo médico. Los pacientes con dolor crónico acudirían actualmente en un 70% a médicos de Atención Primaria, un 27% a especialistas diversos y un 2% a especialistas del tratamiento del dolor.

Con estos datos y con los costes unitarios medios españoles de las distintas visitas médicas (y obtenidos de diversas fuentes bibliográficas), se puede aproximar que en consultas médicas, tanto de Atención Primaria como especializada, el coste anual superaría los 1.500 millones para el diagnóstico y seguimiento del dolor crónico de los adultos. En el caso de los adolescentes, dado que la prevalencia se sitúa entorno al 25 por ciento y se asume que el consumo de visitas médicas es menor, el coste anual por primera visita médica superaría los 88 millones de euros.

Otro elemento es el tratamiento no farmacéutico que en España se sitúa en la posición más baja (56%) respecto a la media europea (69%). Se estima que en el caso español, el 20% de los que padecen dolor crónico son tratados con masajes, el 6% con terapia física y el 6% con acupuntura, siendo estas tres opciones de tratamiento no farmacéutico las más comunes en Europa (30%, 21% y 13% respectivamente), según el estudio *Pain in Europe*.

Con los datos presentados en el párrafo anterior se puede observar que el tratamiento no farmacéutico del dolor crónico en adultos, asumiendo un número medio de cinco visitas al año, estaría entorno a los 200 millones de euros anuales con cargo al Sistema Nacional de Salud (SNS) español.

Además, se ha de tener en cuenta el coste farmacéutico. Según la Encuesta Nacional de Salud, el 47,21% de la población española consumió fármacos para el dolor, durante las dos últimas semanas previas a la encuesta. El 28,5% sin receta médica y el 71,5% con receta médica. La citada encuesta Pain in Europe señala que España consume principalmente AINEs, pero pocos opioides. Si consideramos, como aproximación, el precio medio por receta en España (13,51 euros), el coste farmacéutico anual por tratamiento de pacientes adultos con dolor crónico superaría los 550 millones de euros con cargo a las arcas del SNS.

Finalmente, el coste de las hospitalizaciones derivado del padecimiento de dolor crónico en adultos, dado que el 11% de los tratados por un especialista del dolor (27% de los pacientes) son hospitalizados con una estancia media de 12 días, se aproximaría a los 700 millones de euros anuales. Sin embargo, estos valores pueden variar ya que parten de unos datos de prevalencia que difieren de los de otros autores, que fijan el porcentaje de hospitalizaciones en el 24,5% y la estancia media en 22 días; en este caso, el coste por hospitalización superaría los 1.200 millones de euros anuales.

Según lo mencionado, el coste sanitario anual para el SNS de España superaría fácilmente los 3.000 millones de euros para los pacientes adultos con dolor crónico, de los cuales la mitad corresponderían al diagnóstico y seguimiento en consultas médicas. Además, si a dicho importe le sumamos el coste correspondiente a los adolescentes con dolor crónico y a todos los pacientes con dolor agudo (no crónico), el importe soportado por el SNS español de-

rivado del padecimiento del dolor es muy superior al señalado.

Con las estimaciones realizadas el coste sanitario anual soportado por el SNS sería entre 642 y 760 euros por paciente y año con dolor crónico. Esta cifra resulta muy inferior a la que señalan otros autores españoles, que cifran en unos 2.911-3.335 euros el coste para los pacientes tratados por especialistas del dolor y en unos 3.563-4.797 euros para los demás pacientes con dolor crónico. Otros autores consultados cifran en 4.836 euros los costes anuales para pacientes en Unidades de Dolor en España.

Como puede apreciarse, la homogeneización de los conceptos de recursos sanitarios empleados en el tratamiento del dolor, así como las clases de dolor analizadas y las poblaciones de referencia son pasos previos para lograr que las cifras resultantes sean comparables. En cualquier caso, vale la pena resaltar que esta información referente a los costes de los tratamientos, o de la enfermedad, como es llamada por algunos, sirve para enfatizar los esfuerzos económicos que una sociedad lleva a cabo en un determinado ámbito y para gestionar mejor los presupuestos públicos comprometidos en esa tarea.

COSTES INDIRECTOS ASOCIADOS AL DOLOR EN ESPAÑA

Como ya hemos comentado anteriormente el dolor crónico es uno de los principales problemas de salud pública. Las repercusiones socioeconómicas que genera, el cambio que introduce en las conductas de quienes lo padecen, la

repercusión que tiene en el ámbito laboral, la importancia en relación con sufrimiento de las personas que lo padecen hacen que impacto en el terreno sanitario, familiar, laboral y social sea muy elevado tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo. Baste señalar, que el dolor es el síntoma de consulta más frecuente por parte de la población, sin que en muchos casos los pacientes reciban una solución adecuada a su problema.

Para cuantificar el impacto económico del dolor, la aproximación de los estudios de costes de la enfermedad resulta adecuada, ya que este tipo de enfoques son muy útiles a la hora de cuantificar la verdadera dimensión de un problema de salud como el dolor. Este tipo de estudios permiten revelar la influencia de las enfermedades sobre la utilización de los recursos sanitarios y sociales lo que, junto con otros factores epidemiológicos, nos informa de la carga o impacto socioeconómico de la enfermedad sobre la sociedad.

En economía de la salud, los estudios de coste de la enfermedad son una herramienta válida y empleada con asiduidad puesto que pueden constituir el punto de partida para la elaboración de estudios de evaluación económica, en la medida que los efectos de un nuevo tratamiento puede dar lugar a una variación en las pautas de utilización de los recursos sanitarios y sociales existentes. Por tanto, este tipo de trabajos son un primer paso para posteriormente evaluar las diferentes intervenciones, considerando conjuntamente las dimensiones de coste y efectividad.

Para la realización de este tipo de estudios existen dos enfoques alternativos: de

arriba abajo (top-down) y de abajo a arriba (bottom-up). En el enfoque tipo top-down, se parte de datos agregados, generalmente procedentes de registros oficiales o de estadísticas, para estimar el coste asociado a una enfermedad o problema de salud en una determinada población. El enfoque bottom-up consiste en el seguimiento de una muestra de pacientes sobre los que se estudia la utilización de los recursos sanitarios y sociales empleados. En los casos en los que existe suficiente información epidemiológica de calidad, es posible extrapolar los resultados estimados a nivel poblacional. La utilización de uno u otro dependerá de la evidencia existente y de los datos a los que se tiene acceso.

En los estudios de coste de la enfermedad los costes que deben tenerse en cuenta dependen de la perspectiva empleada en el análisis. Si la perspectiva de interés es la del financiador sanitario, entonces los recursos sanitarios empleados en la prevención y tratamiento de una enfermedad o problema de salud son los indicados para integrar el análisis. En cambio si la perspectiva de interés es la del financiador público, en general, entonces además de los recursos sanitarios financiados públicamente, se debería considerar los servicios de atención o cuidados formales prestados financiados públicamente a personas con limitaciones en su autonomía y las prestaciones de baja laboral que ocasionan las enfermedades. En cambio si la perspectiva es la social, entonces nuestro objetivo sería estimar el impacto económico de la enfermedad recogiendo todos los recursos empleados o perdidos a consecuencia de una enfermedad o problema de salud con independencia de quién financie el recurso empleado o sobre quién recaiga la pérdida analizada.

Por tanto en un estudio de carga de la enfermedad, con una perspectiva social, las partidas de costes a estudiar serían los costes directos sanitarios (hospitalizaciones, consultas médicas, atención farmacéuticos, pruebas diagnósticas,...); los costes directos no sanitarios (cuidados sociales formales, cuidados prestados por las familias, también denominados cuidados informales, etc); los costes indirectos generados por las pérdidas laborales ocasionadas por las enfermedades, ya sean bien por incapacidades temporales o permanentes, y las pérdidas de productividad producidas por la mortalidad prematura; y, por último, los costes humanos o intangibles referidos a la pérdida de calidad de vida relacionada con la salud.

Los trabajos existentes en la literatura sobre la carga de la enfermedad relacionados con el dolor demuestran que el peso de los costes indirectos es muy superior al de los costes directos. Así en un estudio realizado en 201 pacientes con artritis reumatoide en el Hospital Clínico San Carlos, el coste medio anual era de 10.419 dólares (entre 8.000 y 13.000 euros). Los costes directos representaron el 70%, dentro de los cuales los costes directos sanitarios representan el 40% (28% del total) del total de costes directos, y los costes directos no sanitarios el 60% (42% del total). Las pérdidas laborales sumaron el 30% del total de costes. Por tanto, los costes no sanitarios representaban algo más del 70% de la cifra de costes estimada para este tipo de pacientes.

Centrándonos en el análisis de los costes no sanitarios, un trabajo de Oliva y Osuna estimaron que más de 353.000 personas con artritis reumatoide reciben cui-

dados informales, los cuales, superándose en un 37% de los casos las 40 horas semanales de cuidados. Ello suponía que para el año 2002, se prestaban más de 625 millones de horas de cuidado en España a personas que padecen artritis reumatoide. La traducción a cifras monetarias del coste de estos cuidados varía según el escenario empleado, siendo la estimación del escenario medio del orden de más de 3.300 millones de euros.

Para tener una aproximación de los costes laborales asociados al dolor López Bastida y Oliva, utilizaron las cifras de población activa del año 2009 y de los datos de prevalencia del dolor y de días perdidos por dolor procedentes del estudio Europeo "Pain in Europe". Encontrando que las jornadas laborales perdidas en España a consecuencia del dolor ascendían a 38 millones de jornadas, lo que se traduce en unos costes de 1.800 millones de euros de pérdidas laborales por incapacidad temporal, asignando un coste por día de trabajo perdido de 47 euros/día.

En otro estudio que emplea cifras del Instituto Nacional de la Seguridad Social sobre Incapacidad Temporal, Oliva estima en 2.488 millones de euros las pérdidas laborales asociadas a incapacidad temporal ocasionadas en el año 2005 por el grupo de enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo, lo que representa el 24,3% de las pérdidas laborales totales asociadas a todas las enfermedades y problemas de salud. En lo relativo a la estimación de las pérdidas laborales por incapacidad las enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo representaban el 39,1% de las bajas por incapacidad permanente, por lo tanto, el coste imputable por

IP a las enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conjuntivo se estimaría en 7.263 millones de euros.

Por último López Bastida y Oliva estiman que los costes intangibles en España estarían en una franja de entre 34.000 a 51.000 millones de euros, cifra que identifica la pérdida social generada por el empeoramiento en la calidad de vida producida por el dolor crónico.

En resumen, una primera aproximación de los costes no sanitarios (costes directos no sanitarios o informales, costes de la incapacidad temporal y costes de la incapacidad permanente) del dolor crónico en España nos acercan a una cifra estimada de en torno a los 14.000 millones de euros, tomando como año base el 2009. Ello representaría aproximadamente un 1,5 % del Producto Interior Bruto (PIB) español del 2009. No obstante, se debe subrayar que esta cifra ha sido estimada únicamente con parte de las patologías asociadas al dolor. Otros estudios realizados, señalan que los costes totales de las enfermedades músculo-esqueléticas podrían representar hasta el 3,4% del PIB, siendo los costes no sanitarios tres veces mayores que los sanitarios. Hay que señalar que existe una evidente escasez de estudios de este tipo en Europa y España. Por ello es necesario insistir en la necesidad de avanzar en el conocimiento sobre el coste social del dolor crónico con trabajos de investigación específicos en este campo.

CONCLUSIONES

Los efectos del dolor no se limitan a efectos económicos, ya sean costes direc-

tos y costes indirectos, sino que generan pérdidas en la calidad de vida de los pacientes y en su bienestar.

En resumen, el dolor crónico tiene efectos muy importantes tanto desde el punto de vista de la calidad de vida de los pacientes, como desde una óptica económica. La carga económica es superior a la de otras enfermedades, siendo los costes indirectos la partida más significativa muy por encima de los costes directos sanitarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antoñanzas, F. Los costes sanitarios del dolor en España. *Medical Economist*, 5 de noviembre de 2010.

EFIC. www.efic.org

Fundación GRÜNENTHAL. Aspectos Socioeconómicos del Dolor. http://www.grunenthal.es/cms/cda/_common/inc/pageelements/preview.jsp?contentItemId=58100190

Lajas C, Abasolo L, Bellajdel B, Hernandez-Garcia C, Carmona L, Vargas E, Lazaro P, Jover JA. Costs and predictors of costs in rheumatoid arthritis: a prevalence-based study. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb 15; 49(1): 64-70

López Bastida J, Oliva J, Perestelo Pérez L, Serrano Aguilar P. The Economic Costs and Health-Related Quality of Life of People with HIV and AIDS in the Canary Islands, Spain. *BMC Health Service Research* 2009; 9 (1): 55-62.

López Bastida J, Oliva Moreno J, Serrano Aguilar P, Perestelo Pérez L. The so-

cial economics costs and quality of life of Alzheimer disease in Spain. *Neurology*. 2006; 67(12): 2186-91.

López Bastida J, Oliva Moreno. Los costes del dolor crónico en España. 2009. Fuinsa.

Oliva J, Osuna R. Los costes de los cuidados informales en España. *Presupuesto y Gasto Público* 2009; 56: 163-181.

Oliva J. Pérdidas laborales ocasionadas por las enfermedades y problemas de salud en España en el año 2005. Instituto de Estudios Fiscales (mimeo, 2010)

Oliva J., López Bastida J, et al., The socioeconomic costs of Mental Illness in

Spain. *The European Journal of Health Economics* 2009;10(4):361-9.

Pain in Europe Survey. <http://www.pain-europe.com>

Phillips C.J., Economic burden of chronic pain, *Expert Rev Pharmacoeconomics Res* 6 (2006), pp. 591-601.

Phillips et al. "Prioritising pain in policy making: The need for a whole systems perspective". *Health Policy* Volume 88, Issues 2-3, December 2008, Pages 166-175.

Villoro, R. López Bastida, J, Oliva J e Hidalgo, A. The social costs of chronic pain in Spain. *Symposium Social Impact of Pain*. Bruselas 2010. (www.imw.es).

POLÍTICAS SANITARIAS EN TORNO A LA CRONICIDAD DEL DOLOR

Dra. Pilar Román Sánchez

Coordinadora de la Estrategia de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud

POLÍTICAS SANITARIAS EN TORNO A LA CRONICIDAD DEL DOLOR

Seis millones de españoles padecen dolor crónico. Nueve de cada diez lo sufren durante más de un año y tres de cada cuatro tienen, además, depresión o ansiedad secundarias. Setecientos mil personas sienten un dolor intenso. La mitad de ellos desea morir a causa del dolor y en la otra mitad el dolor controla su vida.

El 80% de los pacientes que son sometidos a un procedimiento quirúrgico padecen dolor en el postoperatorio que es insuficientemente tratado.

El dolor quintuplica el consumo de recursos sanitarios y eleva la carga asistencial en los diferentes niveles de atención. El coste directo aproximado en España es de unos 15 millones de euros y el gasto de los días de baja laboral que produce supone un coste de 367 millones anuales.

A pesar de estos datos demoledores, el abordaje del dolor en España está lejos de ser el adecuado. Esta realidad

no es ajena al resto de los países occidentales.

Los expertos coinciden en que la sensibilidad de la comunidad científica y de los gobiernos debe aumentar para garantizar el alivio del dolor.

“El acceso al tratamiento del dolor es un derecho humano fundamental”, afirmaron los delegados de cada uno de los 84 países participantes en la Cumbre Internacional del Dolor, realizada en Montreal, Canadá, y organizado por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), en 2010.

Según la **Declaración de Montreal**, las principales razones por las cuales el control del dolor es inadecuado en gran parte del mundo son:

- Acceso inapropiado al tratamiento de dolor agudo causado por un traumatismo, cirugía, exploraciones médicas o enfermedad terminal. Tampoco se reconoce que el dolor crónico es un grave problema de salud que requiere acceso al control del

mismo del mismo modo que cualquier otra enfermedad crónica.

- Falta de conocimiento de los profesionales de la salud en relación con los mecanismos y el tratamiento del dolor.

- El dolor crónico, con o sin diagnóstico, está muy estigmatizado.

- La mayoría de los países carecen de una política nacional o tienen políticas inadecuadas en relación con el tratamiento del dolor como un problema de salud, incluyendo un nivel inadecuado de investigación y educación.

- Hay severas restricciones a la disponibilidad de opioides y otros medicamentos esenciales para el tratamiento del dolor. La Organización Mundial de la Salud estima que 5 millones de personas viven en países con bajo acceso a los medicamentos controlados y tienen un acceso insuficiente al tratamiento del dolor moderado a intenso.

El objetivo de esta declaración es asegurar que los países tienen el conocimiento y apoyo para establecer leyes, políticas y sistemas que ayuden a los que sufren a que reciban asistencia del dolor totalmente adecuada.

Los delegados a la Cumbre Internacional del Dolor propusieron que todas las personas tienen derecho a:

1. Acceso al tratamiento del dolor, sin discriminación.
2. Acceder a una gama adecuada de estrategias efectivas de manejo del dolor con el apoyo de las políticas y

procedimientos adecuados para cada situación particular.

3. Acceder a medicamentos adecuados, incluyendo y no limitando, a los opiáceos así como a los profesionales de la salud capacitados en el uso de dichos medicamentos.
4. La evaluación y tratamiento por un equipo adecuado de educación y formación interdisciplinaria en todos los niveles de atención.
5. Un marco de políticas de salud que, en el manejo de tratamiento para aliviar el dolor en el entorno social, económico y legislativo, es compasivo, comprensivo y bien informado.
6. Acceder a las mejores prácticas, métodos no farmacológicos del tratamiento del dolor (que van desde la relajación y los métodos de fisioterapia para el tratamiento más complejo cognitivo-conductual) y especialistas en los métodos de intervención, dependiendo de los recursos del país.
7. Los profesionales de la salud deben tener la obligación de ofrecer a un paciente con dolor una atención razonablemente cuidadosa y competente en el campo, asegurando las mejores prácticas.
8. Los gobiernos y todas las instituciones de salud deben establecer leyes, políticas y sistemas que ayuden a promover – no inhibir – el acceso al tratamiento del dolor.

La Plataforma Europea Impacto Social del Dolor (Societal Impact of Pain - SIP), que incluye a numerosas organizaciones interesadas, fue creada en 2010 como iniciativa conjunta de la Federación Europea de capítulos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) y la compañía farmacéutica Grünenthal GmbH. Reconoce al dolor crónico como una enfermedad en sí misma.

Sus objetivos son:

- Aumentar la concienciación de la importancia del impacto económico que tiene el dolor en nuestras sociedades y sistemas sanitarios.
- Intercambiar información y compartir las mejores prácticas entre todos los países miembros de la Unión Europea.
- Desarrollar y fomentar estrategias y políticas a nivel europeo para mejorar la asistencia al dolor en Europa.

Han especificado las recomendaciones clave y los factores críticos para alcanzar las características deseables en las estrategias nacionales de los estados miembros, desarrollando cada uno de los puntos.

Han desarrollado una **Hoja de Ruta para la Acción** con siete objetivos estratégicos para su implementación en los estados europeos y el “**Road Map Monitor**” para supervisar los progresos de los distintos países. Han establecido recomendaciones para indicadores de calidad en el manejo del dolor crónico y el uso de las mejores prácticas europeas para la reinserción laboral de los pacientes con dolor crónico.

Por su parte, la Organización Mundial de la Salud ha realizado una declaración para garantizar el equilibrio en las políticas nacionales sobre sustancias fiscalizadas basada en el principio central del equilibrio, con una obligación doble de los gobiernos consistente en garantizar la

Figura 13.1.

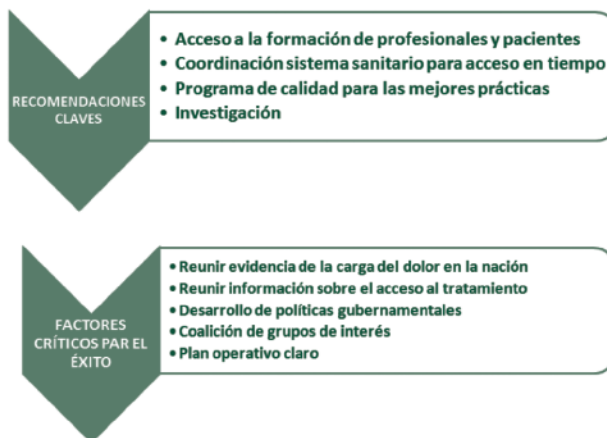
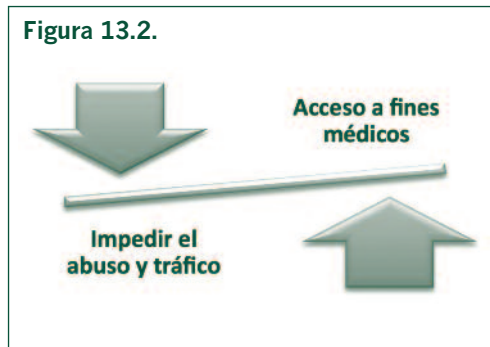


Figura 13.2.



adecuada disponibilidad para fines médicos y científicos y, a la vez, impida el abuso, desvío y tráfico de dichas sustancias. Todo ello asentado en un imperativo cuádruple que se sustenta en fundamentos legales, políticos, de salud y morales.

En España se ha desarrollado una **Estrategia para el abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud** con

la participación de todas las Comunidades Autónomas, Asociaciones de Pacientes y Sociedades Científicas Profesionales. El dolor está considerado en sí mismo como una patología crónica y, como tal, su abordaje debe basarse en los principios rectores de la Estrategia y está contemplado en sus seis líneas estratégicas.

Actualmente se están consensuando los indicadores necesarios para implementar una estrategia nacional del dolor como parte integrante de la Estrategia para el abordaje de la cronicidad.

El ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad ha establecido los **Estándares y Recomendaciones de Calidad y Seguridad de las Unidades Multidisciplinarias del Tratamiento del Dolor**. En la organización y gestión de dichas unidades se recomienda que el modelo asistencial debe

Figura 13.1.

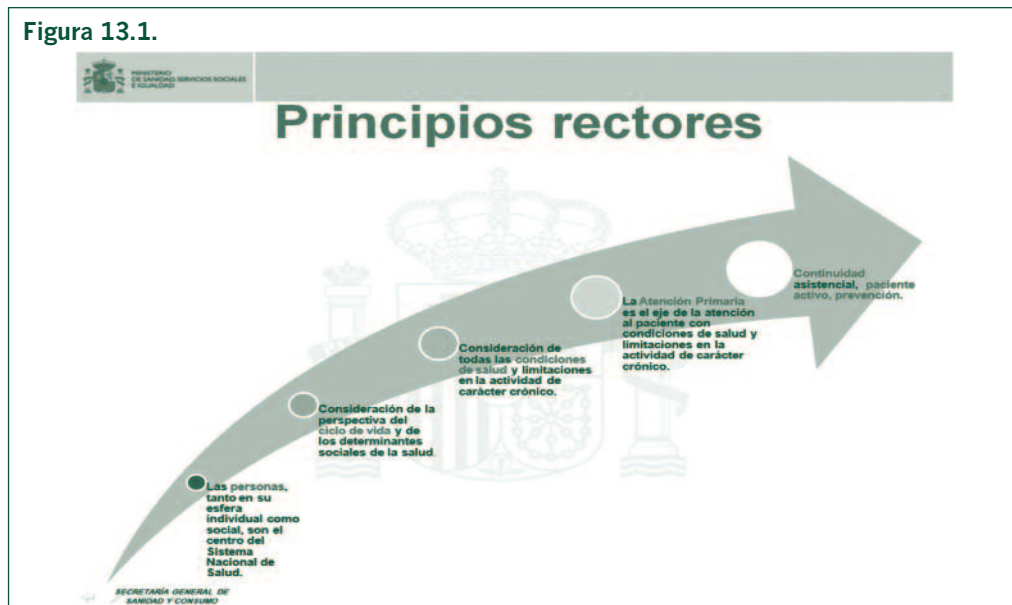


Figura 13.4.



basarse en una estrategia de atención sistemática, vinculada al nivel de necesidades del paciente, especializando la atención en la punta de la pirámide de acuerdo con el esquema de cuidados al paciente crónico desarrollado por la Kaiser Permanente (EE.UU.), adoptado en la estrategia del NHS inglés. En la punta de la pirámide se situaría la unidad del dolor, la cual debe colaborar con otras unidades, especializadas o dependientes de atención primaria, en el manejo del paciente con dolor crónico complejo.

Se aconseja establecer una red asistencial reorientando la atención centrada en episodios a otra que garantice la continuidad asistencial superando los límites estrictos del hospital para integrarse en una red articulada en torno al proceso asistencial. Se definen los tiempos de demora, las tipologías de unidades, la relación con atención primaria, los criterios de deriva-

ción y los criterios de inclusión y exclusión.

En la Tabla 1 se puede observar el diferente acceso a Unidades de dolor multidisciplinarias de alta especialización en países occidentales

En la Tabla 2 vemos la distribución de unidades de cualquier tipología por comunidad autónoma

En Diciembre de 2.012 se publica el RD 1675/2.012 por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario que facilita la prescripción impidiendo el uso indebido o el tráfico de los mismos.

El desarrollo de planes y estrategias en las diferentes comunidades autónomas es dispar. En Andalucía existe El Plan Andaluz a las personas con dolor 2010-2013 y Guías de Práctica Clínica sobre el Uso Se-

Tabla 13.1.

Table I Access to interdisciplinary pain management services in different countries							
Nation	Population	No. Clinics	Publically Funded Clinics	Privately Funded Clinics	No. Citizens/ Clinic	Average Wait for Admission	Change in No. Clinics in Past Decade
Australia	23 million	90	Some public, some private, some mixed	Some public, some private, some mixed	255,555	6 months (median)	Increase
Belgium	11 million	9	9	Private clinics also exist*	1,222,222	7 months	Increase
Canada	35 million	203	122	81	172,413	6 months (public), 2 weeks (private)	Increase
Denmark	5.6 million	10	5	5	560,000	18 months (public), 1 month (private)	Increase
England and Wales	56 million	138	138	Private clinics also exist*	405,797	4-5 months	Increase
France	65 million	81	78	3	802,469	1.5 months	Increase
Israel	8 million	11	8	3	727,000	3 months (mean)	Increase
Netherlands	17 million	7	0	7	2,438,571	2.5 months	Increase
New Zealand	4.4 million	10	10	Private clinics also exist*	440,000	4 months	Increase
Spain	46 million	6	6	0	7,666,666	3 months (mean)	Increase
Sweden	9.5 million	28	25	34-5	339,285	1.3 months (median)	Increase
United States (non-VHA†)	292 million	90 (est.)	0	90	3,244,444	Unknown	Decrease
United States (VHA†)	21.8 million	59	59	0	369,491	Varies	Increase


IASP. Pain. Clinical updates 2011.

Tabla 13.2. Distribución de unidades de dolor por comunidad autónoma

Comunidad autónoma	Nº de Unidades
Andalucía	14
Aragón	4
Asturias	2
Canarias	5
Cantabria	1
Castilla-La Mancha	4
Castilla y León	7
Cataluña	23
Ceuta	1
Comunidad Valenciana	9
Extremadura	2*
Galicia	8
Islas Baleares	2
La Rioja	1
Madrid	24
Melilla	1
Murcia	7
Navarra	2
Pais Vasco	10

Fuente: SED
 * Aunque en el registro de la SED figuran 2 UTD, Extremadura cuenta con 4 UTD.

Tabla 13.3.



COMPARATIVA CON SITUACIÓN ACTUAL (I)

ORDEN DE 25 ABRIL	NUEVO REAL DECRETO
Regula ROE para	
Uso humano	Uso humano y veterinario
Talonarios	
30 recetas/talonario	50 recetas/talonario
ROE y documentos de control	
Solo soporte papel y de cumplimentación manual	Informático o electrónico
Prescripción - Periodo de tratamiento	
1 mes	3 meses
Dispensación en el ámbito del SNS	
2 recetas (SNS + receta oficial estupefacientes)	1 receta

guro de Opioides en Pacientes en Situación Terminal editada por la Consejería de Sanidad.

En Galicia se ha desarrollado recientemente la Estrategia de Atención Integral al Paciente con Dolor.

En la Comunidad Valenciana, Asturias, Murcia, Madrid y Euskadi existen Planes para la Atención de Pacientes en Situación Paliativa.

A pesar de los avances en el desarrollo de planes y recomendaciones de los últimos años y de la mayor conciencia de los profesionales y pacientes sobre los deberes y derechos que les asisten respecto al dolor, queda aún mucho camino por recorrer para que la atención a las personas

con dolor se ajuste a sus necesidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Declaration of Montreal. Declaration that Access to pain management is a fundamental human right. International Pain Summit of the International Association for the Study of Pain (IASP).

2. Recomendaciones de SIP sobre la implementación europea de indicadores de calidad en el manejo del dolor crónico no maligno. Bajo la supervisión de: Profesor Pedro J. Saturno, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, España. Versión borrador propuesta por el grupo de trabajo de expertos de SIP. Bruselas, 14 de mayo de 2013. www.sip-platform.eu.

3. Propuesta para la acción: Uso de las

mejores prácticas europeas para la reinserción laboral de los pacientes con dolor crónico. www.sip-platform.eu.

4. A Road Map for Action, 2011: <http://www.efic.org/userfiles/file/THE%20SOCIAL%20IMPACT%20OF%20PAIN%20%20A%20ROAD%20MAP%20FOR%20ACTION%20%20document%2026%2005%202011.pdf>.

5. European Road Map Monitor 2011. www.sip-platform.eu. [Shttps://www.kaiser-permanente.org/ocietal/Impact of Pain](https://www.kaiser-permanente.org/ocietal/Impact%20of%20Pain).

6. Garantizando el equilibrio en las po-

líticas nacionales sobre sustancias fiscalizadas: orientación para la disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos fiscalizados. www.who.int.

7. Programas de seguridad del paciente en las unidades de tratamiento del dolor: INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS. AETSA 2009 / II Ministerio de Ciencia e Innovación 477-11-088-0. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

8. Unidad del dolor. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. Informes, estudios e investigación 2011. Ministerio