

Cátedra
Extraordinaria del Dolor
“FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”
Universidad de Salamanca



FARMACOTERAPIA PARA EL CONTROL DEL DOLOR: PAUTAS DE USO REUNIÓN DE EXPERTOS



Universidad de Salamanca

FARMACOTERAPIA PARA EL CONTROL DEL DOLOR: PAUTAS DE USO REUNIÓN DE EXPERTOS

Salamanca 29 y 30 de Septiembre de 2008

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

Copyright: FUNDACIÓN GRÜNENTHAL
Depósito Legal: M-37522-2009
Reservados todos los derechos.

FARMACOTERAPIA PARA EL CONTROL DEL DOLOR: PAUTAS DE USO REUNIÓN DE EXPERTOS

Entidades Colaboradoras:

**Escuela Andaluza de Salud Pública
Sociedad Española de Anestesiología Reanimación y Terapéutica del Dolor
Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología
Sociedad Española de Cirugía Vascular
Sociedad Española del Dolor
Sociedad Española de Farmacología
Sociedad Española de Geriatria y Gerontología
Sociedad Española de Oncología Médica
Sociedad Española de Pediatría
Sociedad Española de Reumatología
Universidad de Salamanca
Complejo Hospitalario de Salamanca**

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

DIRECTOR Y COORDINADOR DEL CURSO

Clemente Muriel Villoria

Catedrático de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor
Hospital Clínico Universitario, Universidad de Salamanca

Director de la Cátedra Extraordinaria del Dolor
“FUNDACIÓN GRÜNENTHAL”
Universidad de Salamanca

PARTICIPANTES

Prof. C. Muriel Villoria

Director Cátedra Extraordinaria del Dolor “Fundación Grünenthal”
Universidad de Salamanca
Jefe del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Dra. I. Sánchez Magro

Fundación Grünenthal

Dr. J. M. Recalde

CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

Prof. M. Puig

Prof. Titular de Anestesiología.
Director de la Cátedra Extraordinaria de Dolor
Universitat Autònoma de Barcelona
Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar. Barcelona

Prof. J. A. Micó

Catedrático y Director de Departamento de Neurociencias
(Farmacología y Psiquiatría). Universidad de Cádiz

Dr. J. L. de la Calle

Unidad para el Estudio y Tratamiento del Dolor
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Dra. J. Usón

Sección Reumatología. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

Dra. M. V. Ribera

Jefe de la Unidad de Dolor
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. C. Alegre de Miao

Servicio Reumatología
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.
Institut Universitari Dexeus

Dr. J. A. Virizuela

Servicio Oncología Médica
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

Dr. L. Sannorberto

Hospital Universitario Salamanca
Prof. Asociado Universidad de Salamanca

Prof. F. Lozano

Catedrático de Cirugía Vascular
Universidad de Salamanca

Dr. P. Gil Gregorio

Jefe de Servicio de Geriátrica
Hospital Universitario San Carlos. Madrid

Dr. F. Reinoso-Barbero

Jefe Clínico de Anestesia Pediátrica
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dr. A. Camba

Jefe de Servicio de Anestesiología
Hospital El Ferrol. A Coruña

Prof. R. González-Sarmiento

Unidad de Medicina Molecular-Departamento de Medicina
Universidad de Salamanca

SUMARIO

SUMARIO	9
PRÓLOGO	11
EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR	13
FARMACOLOGÍA DEL DOLOR: ANALGÉSICOS	19
FARMACOLOGÍA DEL DOLOR: COADYUVANTES ANALGÉSICOS	27
SISTEMAS Y VÍAS PARA EL USO DE ANALGÉSICOS	41
CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NOCICEPTIVO	51
CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO	63
CONTROL FARMACOLÓGICO EN LA FIBROMIALGIA	73
CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR ONCOLÓGICO	77
CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR POSTOPERATORIO	93
CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR VASCULAR	103
CONTROL FARMACOLÓGICO EN EL PACIENTE ANCIANO/PACIENTE CON PLURIPATOLOGÍA	109
CONTROL FARMACOLÓGICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA	115
SITUACIÓN ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR SEGÚN LA ESCALERA DE LA OMS	123
GENÉTICA Y FÁRMACOS ANALGÉSICOS	127
CONCLUSIONES	135

PRÓLOGO

Un aspecto que quisiera destacar es la gran oportunidad de trasladar a esta Monografía, un tema de tanto interés como es el de “FARMACOTERAPIA PARA EL CONTROL DEL DOLOR: PAUTAS DE USO en un momento en que están en primer plano diversos problemas referentes a la asistencia sanitaria del tratamiento del dolor visto como enfermedad.

Se trata de una obra sacada de la VIII Reunión de Expertos donde se abordan prácticamente toda la temática más actual de esta parcela de la asistencia sanitaria.

En los primeros capítulos se tratan una serie de temas conceptuales, básicos, que no suelen encontrarse en los tratados convencionales de medicina, ni siquiera en publicaciones más específicas de la temática que nos ocupa. Algo parecido puede decirse de la última parte de la obra, donde se exponen una serie de métodos terapéuticos en función del agente causal, característicos de esta peculiar forma de ejercer la medicina en la asistencia diaria. Quiero insistir en estos aspectos, pues creo que van a constituir el sello de distinción de esta obra.

Entre estos dos bloques se halla el grueso expositivo de las nuevas vías de administración, con especial énfasis en la vía transdérmica y espinal. Cada uno de los capítulos, está desarrollado con una gran sencillez, precisión y, al mismo tiempo, amplitud, para que ningún lector pueda sentir el desencanto de que algo falta.

Hemos expuesto, también, numerosos esquemas y tablas de gran valor didáctico que pienso van a ayudar al estudioso a comprender mejor los temas.

Finalmente debo expresar mi reconocimiento a los autores, amigos todos, muchos de ellos miembros destacados de la distintas Sociedades implicadas en el tratamiento del Dolor, y de manera especial a la FUNDACIÓN GRÜNENTHAL, por el gran reto que mantienen de forma permanente hacia la formación en el estudio y tratamiento del dolor.

Profesor Clemente Muriel Villoria
Salamanca, 2009

EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR

Dr. José M^a Recalde Manrique

CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

El dolor es un síntoma tan viejo como la propia humanidad y ha formado parte inseparable de ésta, iniciándose la lucha contra él con la misma medicina. Es, por tanto, una vivencia consustancial a la propia existencia del ser humano, independiente de cualquier otro atributo o condición de la persona: edad, sexo, situación social o económica; incluso del momento histórico.

Sin embargo, es cuando intentamos definirlo, cuando nos percibimos de la gran magnitud del fenómeno, de los innumerables matices, connotaciones y aspectos que queremos transmitir con el concepto de dolor. De esta dificultad en encontrar una definición de dolor, que comprenda todos estos matices, nos da idea el hecho que, hasta 1979 la comunidad científica, a través de la Asociación internacional de estudio del dolor (IASP), no pudo emitir una definición unificada de dolor. Definiéndolo como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular, presente o potencial, o descrita en términos de la misma”.

Entendiéndolo tanto como un proceso sensorial, como emocional (es decir, fenómeno psíquico); situando al mismo nivel las respuestas biológicas a los estímulos nociceptivos, como el significado de estos estímulos para el individuo. Esto supone entender el dolor como una experiencia de gran complejidad, subjetiva, individual e intransferible.

Los estudios epidemiológicos permiten establecer la dimensión de un problema de salud y podrían ayudar al desarrollo de medidas específicas para su solución. En los últimos veinte años diversos estudios han determinado la presencia de dolor en la población general, en su mayoría realizados en países de influencia anglosajona.

El primero de los estudios realizado en España sobre prevalencia del dolor en la población general, características, opciones terapéuticas y repercusiones, se llevó a cabo en Cataluña en 1999 por Bassols y colaboradores. Este estudio estableció que la prevalencia de dolor durante los últimos seis meses era

elevada (78,6%), significativamente superior en mujeres y con tendencia a aumentar con la edad, aunque solo el grupo de más de 71 años presentó una prevalencia inferior al grupo de 30 años. Las localizaciones más mencionadas fueron la espalda (50,9%, más en mujeres y en todas las edades), la cabeza (42%, sobretodo en mujeres y personas jóvenes) y las piernas (36,8%, preferentemente en personas mayores). Las etiologías más frecuentes fueron las enfermedades osteoarticulares (26,2%), la migraña (16,5%) y las relacionadas con la actividad profesional (7,8%). Se observó un predominio del dolor de larga evolución (84% iniciado más de 6 meses atrás), destacando un 36,1% que refería dolor más de la mitad de los días. Las mujeres manifestaron dolor con más frecuencia y con episodios de más duración, mientras que los dolores breves predominaron en hombres. El 23% de personas calificó el dolor entre muy intenso e insoportable.

El estudio realizado por el Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief determinó una prevalencia en los dos meses anteriores del 54,9% con un predominio en mujeres y personas de más de 61 años. El tercer estudio, publicado por Català et al, mostraba una prevalencia del 29,6% (día de las entrevista) y 43,2% (semana anterior). También confirmó la mayor prevalencia en las mujeres y su relación con la edad.

En el estudio de Bassols et al, el dolor motivó la utilización de diversas modalidades terapéuticas, la más utilizada fue la visita médica (66,3%), seguida de la

automedicación (27,6%), las terapias complementarias (20,5%), la rehabilitación física (13,8%) y el ingreso hospitalario (2,6%); no obstante, un 10,6% se abstuvo de seguir algún tratamiento. Consultaron más al médico las mujeres, las personas con dolores intensos y localizados, sobre todo en la espalda, en las piernas o en la cabeza. El tratamiento más prescrito fue el farmacológico. Se automedican más las mujeres, las personas jóvenes, con dolores de mediana intensidad y predominantemente por dolor de cabeza y odontalgias. El ácido acetilsalicílico fue el analgésico más escogido para la automedicación, seguido de paracetamol. La elección del fármaco varió según la edad (menor uso de paracetamol en personas mayores) y el sexo (en los hombres, más ácido acetilsalicílico). En el estudio de Bernard Krief, sobre el dolor en la práctica diaria del médico de Atención Primaria, consultaron al médico entre un 24% y 60% de personas y la mayoría siguieron algún tratamiento farmacológico. El trabajo de Català et al. evidenció que la mitad de personas también siguieron algún tratamiento farmacológico.

El dolor afectó la actividad habitual de los entrevistados (31,7%) y durante un largo período de tiempo. Las actividades más limitadas fueron andar deprisa, trabajar, estudiar, realizar las tareas del hogar, dormir y subir y bajar escaleras, que estuvieron casi imposibilitadas en un 10,4%. El dolor motivó el reposo en cama en un 19,6% de personas, la baja laboral en un 10,2% de trabajadores remunerados y la incapacidad total en un 3,3% de la población con dolor. El

dolor de espalda fue el que causó más repercusiones tanto personales, laborales como sociales.

Según el estudio “Pain in Europe”, la encuesta más amplia sobre dolor crónico realizada en Europa, el 11% de la población española sufre por esta causa. De este grupo, el 10% define ese dolor como “agónico”. Estas cifras fueron las más bajas de todos los países europeos en los que la media de la prevalencia se sitúa en un 19%. La Sociedad Española del Dolor otorga “una doble interpretación” a este dato. Por una parte, la experiencia de los médicos dice que la prevalencia es mayor, entre el 25 y el 40% de la población, y que esta misma negación del dolor por buena parte de los encuestados refleja una de las características de la vivencia del dolor en España. Según “Pain in Europe”, los españoles también sufren dolor durante más tiempo, unos nueve años, frente a la media europea que es de siete. Al mismo tiempo, España es el país con una mayor prevalencia de depresión por dolor crónico, unas cifras que pueden esconder un manejo inadecuado del dolor.

En el estudio “Pain in Europe” se pone de manifiesto que, uno de cada tres españoles (30,1%) había sufrido el día anterior a la encuesta, algún tipo de dolor, siendo las mujeres las más afectadas, con un 37,6% de respuestas afirmativas, frente a 21,1% de los hombres. Datos prácticamente coincidentes con los del estudio realizado por el Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief.

El Estudio epidemiológico EPIDOR, tenía como objetivo estimar la prevalen-

cia y características del dolor reumatológico en la población adulta española atendida en consultas especializadas de Reumatología. Sus resultados muestran una prevalencia del dolor reumatológico muy elevada, predominando principalmente en mujeres adultas con fibromialgia variando su localización, intensidad, tipo, patología asociada y tratamiento según edad, sexo y tipo de paciente. Los fármacos más utilizados para el manejo del dolor fueron los AINE (58%); mientras que, los opioides tan sólo se utilizaron en el 6,4% de los pacientes, a pesar de que el dolor fue intenso en más de dos tercios.

Existe muy poca información sobre la prevalencia de dolor neuropático en nuestro medio, ya que la mayoría de las encuestas se basan en estudios realizados sobre dolor crónico en los que es difícil de diferenciar la prevalencia del dolor neuropático; de ahí, que las cifras obtenidas sean muy variables, con valores de prevalencia de entre el 2 y el 40%, o entre el 11,5 y el 55,2%, según los diferentes estudios.

En el primer estudio epidemiológico amplio y de ámbito nacional (Estudio PREVADOL), realizado en las consultas de neurología en España durante el año 2005, el diagnóstico más frecuente fue el de migrañas/cefaleas, con una prevalencia del 23,4%. El dolor de origen neuropático representó el octavo diagnóstico más frecuente, con una prevalencia en las consultas de neurología del 3,88%, lo que representa una demanda asistencial considerable en el ámbito de la atención especializada.

Además, de acuerdo con los resultados del estudio DONEGA realizado en España y publicado en el año 2005, el dolor neuropático se asociaría a un impacto negativo en el sueño y sus atributos, a la vez que ocasiona una proporción considerable de pacientes con síntomas de ansiedad y depresión. Sufriendo discapacidad en mayor o menor medida para realizar su trabajo con normalidad, padeciendo limitaciones considerables en su actividad habitual, y su funcionamiento social se ve limitado.

En los pacientes oncológicos, existe dolor en un 20% de los casos durante la fase de tratamiento (Quimioterapia/Radioterapia/Cirugía), y hasta en un 90% de los casos en la fase avanzada de la enfermedad. Se estima que en un 70% de estos casos el control del dolor sería inadecuado y que la aplicación de un sistema terapéutico idóneo, podría controlar el dolor en un 70-90% de estos casos.

EPIDEMIOLOGÍA DEL DOLOR Y SU REPERCUSIÓN SOCIOECONÓMICA

La importancia del dolor, desde el punto de vista social, viene determinada fundamentalmente por ser una entidad de alta prevalencia, con importantes repercusiones laborales, económicas y administrativas. El tratamiento del dolor, tanto agudo como crónico, supone hoy en día una partida importante del gasto global de un país; no sólo por el consumo de recursos para su control, sino como consecuencia de su infratratamiento, y la significativa repercusión

en forma de bajas laborales, jubilaciones, pensiones anticipadas e invalidez.

El coste económico que cada año produce el dolor crónico es enorme. Por ejemplo, las enfermedades reumáticas afectan a un 23% de la población, causando el 50% de las incapacidades laborales de nuestro país lo que supone un coste anual de 3.600 millones de euros. El coste por paciente alcanza la cantidad de 10.700 euros al año, que se divide entre los gastos médicos, las pérdidas de la productividad y las pensiones por incapacidad temporal o por invalidez permanente; fuera de esta partida se encuentran los llamados “costes intangibles” derivados de la disminución de la calidad de vida de los pacientes.

Según el estudio EPISER 2000 la artrosis afecta a casi 5 millones de personas y la lumbalgia a 4,5 millones, con una prevalencia de casi un 15% en la población mayor de 15 años. Por su parte, la osteoporosis afecta hoy en España a 3,6 millones de ciudadanos y la fibromialgia a más de 700.000 personas, mayoritariamente mujeres, con una prevalencia del 4,2 frente al 0,2% en hombres. En este último caso, con la peculiaridad, que el periodo de máximo riesgo de padecer este trastorno, es entre los 40 y 49 años, periodo de alto rendimiento personal y profesional, y por tanto, con una importante repercusión socioeconómica.

En España, González y Condón han calculado que el dolor lumbar supuso un 11,4% de todas las incapacidades temporales en el período 1993-1998, con un coste total sólo por este concepto de 75

millones de euros. Además, Gros et al han descrito un 18,9% de bajas, con una media de 181 días de duración en pacientes de un centro de asistencia primaria de España.

La migraña y su repercusión económica ha sido estudiada en una muestra de 7.621 pacientes de nuestro país en el año 1995. Teniendo en cuenta el absentismo laboral inducido por la misma y el número de días en los cuales los encuestados habían acudido al trabajo a pesar de presentar migraña, durante los cuales el rendimiento era del 66% respecto a los días normales, el coste es de 7,65 días perdido por paciente en el curso de un año. Extrapolando a la población trabajadora española en 1994 en función de una incidencia aproximada de un 14%, supondría unas pérdidas de 13 millones de días de trabajo al año.

CONCLUSIONES

- La literatura médica referida a la epidemiología del dolor es extensa, pero la mayoría se restringe a aspectos muy específicos, se estudian poblaciones muy diversas, el análisis de las características del dolor es muy heterogéneo y ofrecen escasa información sobre las conductas terapéuticas y las consecuencias personales (salvo las relacionadas con las implicaciones laborales y socioeconómicas), lo cual origina resultados muy dispares y difíciles de comparar.
- La prevalencia del dolor en la población española es elevada.

- Los episodios de dolor de espalda afectan a más de la mitad de la población española.
- Las mujeres refieren dolor con más frecuencia que los hombres.
- Existe una situación de infratratamiento del dolor en nuestro medio, con una baja utilización de opioides. El tratamiento farmacológico es el más empleado, siendo los analgésicos más utilizados en la automedicación el paracetamol y el ácido acetilsalicílico.
- El dolor es un motivo importante de pérdida de calidad de vida de los pacientes.
- El dolor tiene importantes repercusiones socioeconómicas, tanto por la atención sanitaria como por la pérdida de jornadas de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ruiz de Villalobos, C. El dolor en la práctica diaria del médico de atención primaria. Noticias Médicas 1999; 3722:34-35.
- 2.- International Association for the Study of Pain (2005). <http://www.iasp-pain.org/>
- 3.- Bassols A, Bosch F, Campillo M, Baños JE. El dolor de espalda en la población catalana. Gac Sanit 2003; 17(2):97-107.
- 4.- Bassols A, Bosch F, Campillo M, Cañellas M, Baños JE. An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). Pain 1999; 83:9-16.

5.- Bassols A, Bosch F, Baños JE. How does general population treat their pain? A survey in Catalonia (Spain). *J Pain Symptom Manage* 2000; 23:318-28.

6.- Libro Blanco sobre el Dolor. Macro estudio socio- epidemiológico. Gabinete de estudios sociológicos Bernard Krief. Laboratorios Knoll. Madrid, 1998.

7.- Catalá E, Reig E, Artés M, Aliaga L, López JS, Segú JL. Prevalencia del dolor en la población española: encuesta telefónica a 5.000 hogares. *Eur J Pain* 2002; 6:133-140

8.- Pain in Europe – A Report. Disponible en: www.painineurope.com/user_site/index.cfm?item_id=440513.

9.- Pain in Europe – About the Survey. Disponible en: www.painineurope.com/user_site/index.cfm?item_id=1241918.

10.- Gamero Ruiz F, Gabriel Sánchez R, Carbonell, Abelló J, Tornero Molina J, Sánchez-Magro I. El dolor en las consultas de Reumatologías españolas: estudio epidemiológico EPIDOR. *Rev Clin Esp* 2004; 204(5):157-63.

11.- Montero J, Gutiérrez-Rivas E, Pardo J, Navarro C. Estudio de prevalencia, incidencia y caracterización del dolor neuropático en consultas de Neurología. Estudio PREVADOL. *Neurología* 2005; 20(8):385-9.

12.- Gálvez R, Marsal C, Vidal J. Vidal J del Real M^a A, Ruiz M, Rejas J. El dolor neu-

ropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio naturalístico DONEGA.

13.- Nabal M, Madrid F. Dolor episódico: definición, etiología y epidemiología. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 88-93.

14.- Casals M, Samper D. Epidemiología, prevalencia y calidad de vida del dolor crónico no oncológico. Estudio ITACA. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 260-269.

15.- Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon, A. Proyecto EPISER 2000: prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 18-25.

16.- González MA, Condón MA. Incapacidad por dolor lumbar en España. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:491-2.

17.- Gros B, Bertol V, Fernández A, Mallén M, García C, Ginés C. Las lumbalgias y su impacto en atención primaria. *Aten Primaria* 1992; 9:319-21.

18.- Sabaté P, Bestraten J, Llor JL, Santigosa J, Murria MJ, Milá A, et al. Estudio de las lumbalgias atendidas en un centro de salud. *Aten Primaria* 1992; 9:208-11.

19.- Laínez, J.M.: Prevalencia de la migraña laboral y su repercusión económica. *Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo* 1995; (supl 1):3.

FARMACOLOGÍA DEL DOLOR: ANALGÉSICOS

Prof. Margarita M. Puig

Prof. Titular de Anestesiología.

Director de la Cátedra Extraordinaria de Dolor.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Servicio de Anestesiología Hospital del Mar, Barcelona

Debido a sus múltiples etiologías y mecanismos, el dolor sigue siendo un problema no resuelto. Los tratamientos farmacológicos convencionales⁽¹⁾ se basan en: 1) La interacción con receptores de membrana (p.e. opioides), 2) La inhibición de enzimas que participan en la síntesis de transmisores (p.e. AINEs) y 3) la manipulación farmacológica de los gradientes aniónicos en la interfase, tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico.

Desgraciadamente todavía existen muchos tipos de dolor resistentes a los tratamientos actuales que se manifiesta en un porcentaje elevado de pacientes con dolor agudo (p.e. postoperatorio) y crónico que persiste a pesar del tratamiento. Este hecho se debe a que todavía no se conocen los detalles sobre los mecanismos precisos implicados en la transmisión / integración de la señal nociceptiva y los procesos de plasticidad neuronal que conducen a la sensibilización nociceptiva, lo que dificulta la intro-

ducción de nuevos fármacos orientados a disminuir los distintos componentes del dolor. Además, es probable que para controlar el dolor de una forma más eficaz, sea necesario además de dilucidar los sustratos neuroquímicos, morfológicos y funcionales, investigar métodos orientados a mitigar los componentes cognitivos y emocionales del dolor.

La definición de la IASP del dolor identifica claramente sus diferentes componentes. En su aspecto sensorial, la lesión tisular activa los nociceptores y las distintas vías y mecanismos de transmisión del estímulo doloroso, determinando los mecanismos fisio-patológicos. Por otra parte, la percepción y vivencia cognitiva y conductual representan la experiencia personal individual y psicológica y la propia alteración de la vivencia del dolor. En un sentido amplio, el tratamiento debería estar orientado a aliviar de forma equilibrada e individualizada, los distintos componentes del dolor y su interrelación.

TRATAMIENTOS HABITUALES DEL DOLOR

Centrándonos en la farmacología del dolor, los principales analgésicos utilizados en la práctica clínica se resumen en la Tabla 1 (aunque se están investigando activamente nuevas dianas y modalidades de tratamiento, que comentaremos más adelante). Es importante mencionar que debido a la dificultad de controlar el dolor moderado-intenso con un solo fármaco, se utilizan en la actualidad asociaciones o combinaciones de analgésicos orientadas a mejorar la eficacia y disminuir los efectos adversos de los tratamientos.

Para obtener resultados beneficiosos en la práctica clínica, se deben establecer inicialmente los fármacos que se

quieren asociar (según el tipo de dolor y de paciente) y la proporción de los mismos en la combinación. Es aconsejable asociar fármacos que actúan por distintos mecanismos, favoreciendo de esta forma la inhibición de la transmisión / integración de la señal nociceptiva a distintos niveles. La proporción de fármacos en la combinación se establece por lo general en estudios pre-clínicos, puesto que el efecto analgésico de la combinación puede ser la suma de los efectos esperados (no-interacción), o los fármacos pueden interaccionar entre sí, apareciendo sinergia o antagonismo. La combinación de analgésicos en una proporción 1:1 (en base a su potencia), es por lo general sinérgica para la analgesia, aunque es imprescindible evaluar también los efectos adversos.

Tabla 1. Tratamiento farmacológico del dolor.

Dolor nociceptivo - inflamatorio
No-opioides: Paracetamol, AINEs, anestésicos locales, otros Opioides (mayores y menores) <i>Combinaciones</i>
Dolor neuropático
Antidepresivos, anticonvulsivantes, opioides, antagonistas de los receptores NMDA, glucocorticoides, agonistas alfa-2 adrenérgicos, antiarrítmicos, capsaicina, entre otros. <i>Combinaciones</i>
Medicación concomitante: Tratamiento de los efectos adversos
Gastrointestinales, cardiovasculares, sedación, otros.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

Una de las dificultades en el tratamiento del dolor de distinta/s etiología/s, es la aparición de sensibilización nociceptiva (central y periférica) y la falta de fármacos específicos para su prevención y tratamiento. Los estímulos nociceptivos repetidos y/o la lesión nerviosa inducen plasticidad neuronal, que conlleva cambios en la estructura y función del sistema nervioso central y periférico, tales como remodelación de la membrana neuronal y cambios fenotípicos (acompañados de la expresión de canales iónicos, proteínas, receptores, etc.). La relevancia y significado clínico de cada una de estos cambios (individual-

mente y en conjunción) no se conoce con exactitud. Como consecuencia aparece sensibilización al dolor, que se manifiesta clínicamente por una disminución de los umbrales sensoriales, con hiperalgesia, alodinia y dolor paradójico. En la actualidad, la prevención de la sensibilización nociceptiva es uno de los principales objetivos terapéuticos.

Algunas de las modalidades de tratamiento que están siendo activamente investigadas se resumen en la Tabla 2. Por motivos de espacio, nos será imposible revisar detalladamente todas y cada una de las posibles dianas, pero incluiremos un breve resumen de las más relevantes.

Tabla 2. Nueva dianas / modalidades terapéuticas en el tratamiento farmacológico del dolor.

- **Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α):**
etanercept, infliximab.
- **Inhibición / activación de canales iónicos:**
Na⁺, Ca⁺⁺, K⁺, TRPV.
- **Inhibidores de la activación de la glia espinal:**
Antagonistas-TLR4: minociclina, (+) naloxona, pentoxifilina, AV411 (ibudilast).
- **Terapia génica:**
 - supresión génica con oligonucleótidos antisentido frente a P2X, NMDA, mGluR1, COX, NOS, neurotrofinas, etc.
 - células madre.
 - vectores víricos que expresan transgenes en el lugar de acción (inyección local en el sistema nervioso central o en la periferia).

Los inhibidores del TNF- α se utilizan con éxito en el tratamiento de la artritis reumatoide ya que son capaces de modificar el curso de la enfermedad. Las estrategias utilizadas para neutralizar el TNF- α utilizan anticuerpos monoclonales IgG anti-TNF o formas solubles del receptor del TNF- α ⁽²⁾. Existen diversos fármacos registrados con actividad anti-TNF- α tales como el etarnecept, el infliximab y el adalimumab. Aunque todos ellos actúan inhibiendo el TNF- α , existen diferencias tanto clínicas como in vitro en lo que respecta a su efecto terapéutico en la artritis reumatoide, así como en otros tipos de enfermedades inflamatorias crónicas (Crohn's, espondilitis anquilosante, psoriasis, endometriosis, etc.). Estos fármacos han sido utilizados experimentalmente en diversos tipos de dolor infla-

matorio tales como el dolor lumbar y cervical radicular agudo y crónico, el dolor discogénico y la lumbalgia crónica, entre otros, con resultados controvertidos. Su administración intradiscal en pacientes con dolor discogénico lumbar o radiculopatía lumbosacra ha resultado ineficaz⁽³⁾.

Los canales iónicos constituyen el área de investigación que más ha proliferado en los últimos años, debido a su posible participación en los procesos de sensibilización central y periférica⁽⁴⁾. Existen múltiples familias génicas con un papel relevante en la excitabilidad de la membrana, la liberación de neurotransmisores, la generación / propagación de los potenciales de acción, etc. Además son regulados en condiciones patológicas y su expresión cambia en

Tabla 3. Canales iónicos y co-transportadores.

Canales dependientes de voltaje	
Na:	1.3, 1.7, 1.8 y 1.9 (9 canales).
CaV:	2.2 (tipo-N), 3.1/3.3 (tipo-T), 2.3 (tipo R), 2.1(tipo-P/Q) (10 canales).
Kv:	KCNQ2/3 , KV1.4 (>70 canales).
TRP:	<i>transient receptor potential</i> (19 canales).
CNG:	<i>cyclic nucleotide-gated</i> (10 canales).
Activados por ligandos	
glutamato, GABA, glicina, ATP, acetilcolina, etc.	
Co-transportadores de cationes (NKCC1)	
Modulan receptores GABA y glicina.	

modelos de dolor neuropático. Por ejemplo, el dolor neuropático va acompañado de un aumento de actividad de los nociceptores que se produce, al menos en parte, por cambios en la expresión de canales iónicos. La caracterización de subtipos de canales iónicos que se expresan en los nociceptores proporciona la posibilidad de regular su excitabilidad exagerada sin modificar otras modalidades sensoriales. La manipulación selectiva de estos canales (bloqueo de determinados canales de sodio y calcio, así como activación de ciertos canales de potasio), podrían constituir dianas terapéuticas importantes⁽⁵⁾. Por su parte, los co-transportadores de cationes como el NKCC1 ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$), permiten al GABA despolarizar las terminales centrales de las neuronas aferente primarias, y podrían ser modificados para obtener analgesia.

Entre las nuevas dianas, caben destacar los fármacos que inhiben el canal Nav 1.8 que se localiza de forma exclusiva en neuronas sensoriales, y su expresión aumenta en diferentes patologías dolorosas (prolapso discal, neuropatía sural, avulsión del plexo braquial, causalgia y neuromas, entre otras). Así por ejemplo, el bloqueo de la expresión del canal Nav 1.8 (ralfinamide, NW-1029) elimina la alodinia mecánica en modelos animales de dolor neuropático, inflamatorio crónico, y visceral, por lo que estos fármacos podrían tener aplicación clínica en el futuro. Los canales de potasio mantienen el potencial de membrana y los agonistas del KCNQ2/3 (flupirtina, retigabina) han demostrado ser eficaces en modelos animales de epilepsia, dolor inflamatorio y neuropático, así como en

pacientes epilépticos y con dolor. Curiosamente se han descrito mutaciones del gen KCNQ2/3 en la epilepsia familiar neonatal, lo que sugiere un cierto grado de similitud entre ambas patologías.

Glia. La activación de la glia espinal, se considera en la actualidad un mecanismo común en distintos síndromes dolorosos⁽⁶⁾. La glia tiene un papel importante en los fenómenos de facilitación ya que puede modular la función sináptica y la excitabilidad neuronal por distintos mecanismos, aunque también puede tener funciones protectoras tales como la defensa frente a factores patógenos y acciones anti-inflamatorias (microglia). Existen distintos subtipos celulares de glia que incluyen astrocitos, microglia perivascular y residente y oligodendrocitos, cada uno con funciones distintas en la regulación del procesamiento de la señal nociceptiva. Los astrocitos y la microglia expresan receptores para diversos neurotransmisores y pueden ser estimulados por el glutamato, el ATP y la Sustancia P. Como consecuencia de su activación continua / repetida, se induce la síntesis y liberación de sustancias pro-inflamatorias ($\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$, PGE_2 , óxido nítrico, entre otras), que contribuyen a la sensibilización nociceptiva.

Tanto los astrocitos como la microglia expresan una gran variedad de "pattern recognition receptors", incluyendo los denominados *toll-like receptors* (TLRs), de los cuales se han identificado 13 hasta el momento. La activación de los TLRs inicia el proceso de liberación de citoquinas pro-inflamato-

rias creando un feed-back positivo en la transmisión de la señal nociceptiva. En la actualidad se piensa que los TLR2, TLR3 y TLR4, podrían ser los más relevantes en los procesos que mantienen el dolor patológico. El antagonismo del TLR4 a nivel de la médula espinal revierte el dolor neuropático en modelos animales de ligadura del nervio ciático.

Es interesante mencionar que los opioides son capaces de activar la glia uniéndose a receptores no-convencionales, es decir distintos a los que se activan para inducir analgesia (μ , δ , κ). Apparently, el TLR4 es el receptor de la glia que reconoce a los opioides y que se activa en el dolor neuropático. La activación por opioides, también induce liberación de citoquinas neuro-excitadoras pro-inflamatorias, contrarrestando o disminuyendo, el efecto analgésico del opioide. Este hecho podría explicar, al menos en parte, los efectos pro-nociceptivos de los opioides conocidos como hiperalgesia-opioide; también se ha postulado que la dependencia y recompensa opioide, podrían estar relacionadas con la activación de la glia⁽⁷⁾. Si se bloquea la activación de la glia inducida por opioides, aumenta la analgesia opioide y disminuye la tolerancia, sin modificar la eficacia analgésica. Fármacos que han resultado eficaces en este sentido, y que bloquean la activación de la glia o los efectos de las citoquinas pro-inflamatorias, incluyen la minociclina, la propentofilina, la pentoxifilina, el AV411 (ibudilast) y los isómeros (+) de la naloxona y naltrexona. La manipulación farmacológica de las interacciones neurona-glia en la actualidad una de las áreas de investiga-

ción más activa para el tratamiento del dolor neuropático.

Terapia génica. Los métodos moleculares para tratar el dolor, tales como la terapia génica, el posible uso de células madre o el uso de vectores víricos para el transporte y liberación de moléculas antinociceptivas al lugar de acción, han generado una activa investigación en los últimos años^(8, 9).

Cambios en la expresión génica pueden inducir re-organización espinal y modificar las vías inhibitorias / excitatorias que controlan los fenómenos de sensibilización al dolor.

Uno de los métodos utilizados inicialmente implica silenciar la expresión endógena de genes mediante oligonucleótidos antisentido o RNA interferencia. La administración de *oligonucleótidos antisentido* disminuye la expresión (*knock-down*) de determinadas moléculas (ARNm, proteína) y produce antinocicepción en modelos animales de dolor neuropático. En la actualidad se están investigando oligonucleótidos dirigidos a canales de sodio (NaV1.3, NaV1.8), de calcio (subunidad α -2/ δ -1), el NMDA-R1, mGluR1, beta-arrestinas, receptores P2X3 (canales iónicos activados por ATP), c-fos, COX, NOS, neurotrofinas, entre otros. En el futuro, estos tratamientos podrían constituir una nueva modalidad de tratamiento, aunque con frecuencia no se consigue un bloqueo completo del gen.

También se está estudiando la posible utilización de células madre en el tratamiento del dolor, pero este campo

está menos desarrollado. Trabajos iniciales muestran que la implantación intratecal de células progenitoras espinales en el asta dorsal de la medula espinal, por medio de la inhibición de la actividad de las neuronas GABAérgicas, podría ser eficaz en modelos animales de dolor crónico.

La transferencia de genes al sistema nervioso central utilizando vectores víricos, como alternativa a la administración continua de péptidos bioactivos de corta duración, es una de las estrategias más avanzadas en la investigación de la terapia génica del dolor⁽⁹⁾. Los vectores víricos utilizados incluyen adenovirus recombinantes, virus adeno-asociados, virus del herpes simple y lentivirus. La utilización de vectores derivados de adenovirus requiere la inyección directa en el lugar de acción. En cambio los vectores derivados del herpes se inyectan en la piel y alcanzan el ganglio de la raíz dorsal por transporte neuronal retrógrado y modifican los niveles de transmisores tanto en la médula espinal como en la periferia. Ambas estrategias, pueden inducir anti-hiperalgesia / anti-alodinia prolongadas en modelos animales de dolor crónico, y recientemente nuestro grupo ha demostrado su eficacia en un modelo murino de dolor agudo postoperatorio⁽¹⁰⁾. Globalmente, la principal ventaja de la terapia génica con vectores víricos es la posibilidad de liberar el péptido analgésico en su lugar de acción, mientras que las desventajas incluyen la posible falta de eficacia de la transferencia génica, su expresión prolongada (en el tiempo) y la dificultad para interrumpirla, así como la posible toxicidad de los vectores.

Dada la elevada prevalencia del dolor crónico y la escasa o parcial eficacia de los fármacos disponibles en la actualidad, será imprescindible seguir investigando nuevas estrategias y posibilidades terapéuticas que nos permitan alcanzar en un futuro cercano el adecuado control del dolor.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs* (2007), 67:2121-2133.
- 2.- Mpfu S, Fatima F, Moots RJ. Anti-TNF-alpha therapies: they are all the same (aren't they?). *Rheumatology* (Oxford) (2005), 44(3):271-3.
- 3.- Cohen SP, Wenzell D, Hurley RW, Kurihara C, Buckenmaier CC 3rd, Griffith S, Larkin TM, Dahl E, Morlando BJ. A double-blind, placebo-controlled, dose-response pilot study evaluating intradiscal etanercept in patients with chronic discogenic low back pain or lumbosacral radiculopathy. *Anesthesiology* (2007), 107(1):99-105.
- 4.- Ossipov MH, Porreca F. Challenges in the development of novel treatment strategies for neuropathic pain. *NeuroRx* (2005), 2(4):650-61.
- 5.- Dray A. Neuropathic pain: emerging treatments. *Br J Anaesth.* 2008 Jul;101(1): 48-58.
- 6.- Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* (2009), 10(1):23-36.

7.- Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *Scientific World Journal* (2007), 7:98-111.

8.- García-Nogales P, Puig MM. Genes y Dolor. En “Analgesia Perioperatoria: Nuevas Implicaciones para el Anestesiólogo”. Editores: Castaño J, Castillo J, Escolano F, Montes A, Samsó E (2006). Grupo Editorial Entheos, S.L. (pp. 249-258) ISBN: 84-935125-0-8.

9.- Mata M, Hao S, Fink D. Gene therapy directed at the neuroimmune component of chronic pain, with particular attention to the role of $\text{TNF}\alpha$. *Neurosci Lett* (2008), 437: 209-213.

10.- Cabañero D, Célérrier E, García-Nogales P, Mata M, Roques BP, Maldonado R, Puig MM. The pro-nociceptive effects of remifentanyl or surgical injury in mice are associated with a decrease in delta-opioid receptor mRNA levels: Prevention of the nociceptive response by on-site delivery of enkephalins (2009), *Pain* 141:88-96

FARMACOLOGÍA DEL DOLOR: COADYUVANTES ANALGÉSICOS

Dra. M^a Remedios Moreno Brea, Prof. Juan Antonio Micó
Departamento de Neurociencias (Farmacología y Psiquiatría)
Universidad de Cádiz. CIBER de Salud Mental (CIBERSAM)

RESUMEN

Los fármacos coadyuvantes analgésicos, inicialmente desarrollados para situaciones clínicas no dolorosas pero de indudable eficacia en ciertos síndromes dolorosos, han mostrado sobradamente su eficacia en distintos tipos de dolor, especialmente crónico. En estos cuadros constituyen una primera elección y también pueden usarse junto a otros fármacos analgésicos. Destacan por su eficacia clínica probada algunos fármacos antiepilépticos.

INTRODUCCIÓN: PRECISIONES CONCEPTUALES Y TERMINOLÓGICAS

Históricamente se ha venido hablando de fármacos coadyuvantes analgésicos, como complementarios en el tratamiento del dolor, haciendo referencia a la

etimología de la palabra coadyuvante (de *co-* y el lat. *adiuvāre*, ayudar, como aquello que contribuye, asiste o ayuda a la consecución de algo¹).

Aún hoy en día se mantiene esta denominación tanto en clínica como en la literatura científica. Sin embargo, sería preciso diferenciar entre un co-adyuvante y un co-analgésico, concepto de más reciente introducción y que responde de forma más certera, en la mayoría de las ocasiones, a las propiedades de los fármacos a los que estamos haciendo referencia.

En efecto, un “coadyuvante analgésico”, *sensu stricto*, es una sustancia que aumenta la respuesta analgésica de un fármaco analgésico propiamente dicho. Sin embargo, denominamos también coadyuvantes analgésicos a fármacos que realmente son eficaces como analgésicos en ciertas situaciones

¹ Diccionario Real Academia Española, XXIIª edición, 2001.

clínicas, en las que constituyen una primera opción terapéutica indudable como revisaremos más adelante. No son fármacos inicialmente analgésicos, es decir, no han sido concebidos como tales ni en su diseño ni en sus aplicaciones terapéuticas originales y genéricas; tampoco son efectivos en todos los tipos de dolor, sino en algunos muy concretos que, con frecuencia, responden mal a los analgésicos convencionales, a los que, por tanto, representan una alternativa real. En estos cuadros, son realmente eficaces y tanto estudios experimentales como clínicos han mostrado sus propiedades analgésicas. Los fármacos con este perfil pueden denominarse con el

término, más preciso, “**co-analgésico**”. Es el caso de algunos fármacos antiepilepticos (o anticonvulsivantes siguiendo la notación anglosajona), tratamiento esencial del dolor neuropático en neuralgias, o el caso de algunos fármacos antidepresivos en estos mismos tipos de dolor o en el dolor oncológico.

Asimismo, reciben la denominación de **co-adyuvantes** sustancias que, sin contribuir a la acción antiálgica de los analgésicos, ocasionan una mejoría en la calidad de vida de los pacientes que sufren dolor, ya sea debido a su acción sobre efectos secundarios originados por otros fármacos utilizados en el

Tabla 1. Diferencias terminológicas y conceptuales entre co-analgésico, co-adyuvante analgésico y co-adyuvante.

Co-analgésico
Fármaco con acción analgésica propia, no incluido entre los analgésicos tradicionales (AINES y opiáceos). <i>Ejemplos: antidepresivos con acción analgésica antineuropática o antiepilepticos con acción analgésica antineuropática.</i>
Co-adyuvante analgésico
Fármaco sin acción analgésica propia, pero que administrado con fármacos analgésicos tradicionales disminuyen el dolor y contribuyen a la analgesia. <i>Ejemplo: Glucorticoides para el dolor causado por la compresión inflamatoria de un nervio periférico.</i>
Co-adyuvante
Fármaco sin acción analgésica, que no contribuye a aumentar la analgesia en sí misma, pero mejora la calidad de vida de los pacientes. <i>Ejemplos: Laxantes para mitigar los efectos indeseables de los opiáceos; antidepresivos sin acción analgésica que mejoran el estado de ánimo de los pacientes.</i>

tratamiento del dolor (por ejemplo, antieméticos para las náuseas y vómitos por opiáceos), ya sea debido a su acción sobre otros componentes patológicos que causan malestar al enfermo e incluso pueden colaborar a incrementar o perpetuar la sensación de dolor (por ejemplo, ansiolíticos para disminuir la ansiedad coexistente en el dolor crónico).

En algunos casos resulta difícil decantarse por situar a un fármaco en uno u otro grupo; así es, por ejemplo, para los glucocorticoides que, como potentes antiinflamatorios que son, disminuyen la inflamación y el edema que en ciertos cuadros comprimen a estructuras nerviosas causando dolor, sin que, *per se*, muestren efecto analgésico directo. Se encontrarían en un camino intermedio entre co-adyuvante analgésico y co-analgésico. Todas estas consideraciones terminológicas quedan recogidas en la tabla 1.

No obstante, en este artículo continuaremos utilizando el término coadyuvante analgésico dada su mayor implantación en clínica y la aún escasa extensión en la literatura científica del término co-analgésico.

IMPORTANCIA DE LOS COADYUVANTES ANALGÉSICOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Los fármacos co-analgésicos han sido integrados de pleno en las estrategias de tratamiento de diversos tipos de dolor y se usan como opción de primera

línea en el tratamiento de ciertos cuadros como el dolor neuropático. Sin embargo, la visión histórica de estos fármacos, clásicamente llamados coadyuvantes analgésicos, como medicamentos que aumentan la analgesia de los analgésicos primarios, ha dificultado en muchos casos su empleo, relegándolos a una opción secundaria una vez demostrada la ineficacia de los analgésicos convencionales (tabla 2). De igual forma, esta consideración de “segunda clase” no ha contribuido al estudio en profundidad y aplicación adecuada de estos fármacos en clínica, negando a los pacientes una opción eficaz a su problema.

En la opción más clásica, tradicionalmente empleada, el tratamiento del dolor se aborda inicialmente con analgésicos convencionales y más adelante, en caso de falta de respuesta, se añaden estos “analgésicos no convencionales”. Esta consideración aún es acertada en muchos casos, especialmente para evitar toxicidad medicamentosa. Sin embargo, en determinados cuadros, hoy son fármacos de primera línea y pueden ser añadidos en todos los escalones de la Escalera Analgésica de la OMS², como tratamiento de primera línea o como aditivos a analgésicos primarios, no siendo preciso esperar a subir peldaños antes de añadir la medicación si el cuadro doloroso es importante. Es preciso recordar que dicha Escalera Analgésica fue diseñada para el tratamiento del dolor oncológico, pero no para dolor neuropático, en el que las estrategias terapéuticas pueden ser diferentes.

Tabla 2. Interpretaciones sobre los adyuvantes analgésicos.

Mitos	Realidades/Hechos
Los adyuvantes son tan fiables como los opiáceos en beneficio del alivio del dolor.	Hay más pacientes que responden a los opiáceos que a los coadyuvantes. Los coadyuvantes tienen un inicio de acción más lento y más efectos secundarios.
Los coadyuvantes sólo son efectivos para el tratamiento del dolor neuropático.	Algunos coadyuvantes son “multi-propósito”, y pueden ser de utilidad tanto para el dolor neuropático como para el dolor nociceptivo.
Los coadyuvantes son tan simples de administrar como los otros analgésicos.	La selección y escalamiento de dosis de los coadyuvantes es más difícil y requiere un trabajo más intensivo que el de los opiáceos.

Adaptada de McCaffery M, Pasero C. Pain: Clinical Manual. Mosby, 1999: 303. Cancer Pain Release. Vol. 15 (2), 2002. WHO Pain & Palliative Care Communications Program.

Con independencia de las evidencias científicas, a la que haremos referencia más adelante, y de la amplia experiencia clínica con el uso de estos medicamentos en el tratamiento del dolor, el principal organismo internacional en materia de salud, la OMS, también ha destacado su utilidad en el tratamiento del dolor neuropático y sugiere su consideración como medicamento esencial².

Entre los fármacos que han demostrado su eficacia analgésica en estudios controlados doble ciego, destacan algunos fármacos antidepresivos y algunos

antiepilépticos, de hecho, son recomendados por guías basadas en la evidencia. Otros fármacos, como algunos anestésicos (caso de los parches de lidocaína al 5%) son apoyados por datos procedentes de ensayos clínicos randomizados y controlados, pero no se dispone de revisiones sistemáticas sobre su uso. Tabla 3.

² Término que designa las recomendaciones terapéuticas de la Organización Mundial de la Salud para alcanzar de forma progresiva la analgesia en relación con la intensidad del dolor en cuadros oncológicos.

Tabla 3. Principales fármacos co-analgésicos/coadyuvantes analgésicos.

Antidepresivos	
	Tricíclicos: Amitriptilina Nortriptilina Desipramina
	SNRI: Venlafaxina Duloxetina
	Mirtazapina
Antiepilépticos	
	Carbamacepina Lamotrigina Gabapentina Pregabalina

FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS COMO CO-ANALGÉSICOS O CO-ADYUVANTES ANALGÉSICOS

Los antidepresivos son un grupo muy heterogéneo de fármacos, tanto estructuralmente, como en su mecanismo de acción bioquímico, sus acciones farmacológicas, sus efectos secundarios, etc. Así pues no pueden ser considerados en su conjunto, haciendo extensivas las afirmaciones a todos ellos. El rasgo común, como su nombre indica, es su capacidad para mejorar los cuadros afectivos (depresión).

Además, en el tema que nos ocupa, las diferencias son evidentes, pues no todos los antidepresivos presentan acción analgésica. Es preciso tener muy clara esta idea antes de emprender su uso en el tratamiento de cuadros dolorosos. De forma que, para el tratamiento del dolor, cuando así esté indicado, se emplearán **antidepresivos con acción analgésica** a las dosis adecuadas (habitualmente inferiores a las dosis antidepresivas, ver tabla 4). Si lo que se busca es atajar la coexistencia de síntomas depresivos en un paciente con dolor, se elegirán, bien antidepresivos sin efecto

³ Por "medicamento esencial" se entiende según este comité "todo fármaco o medicamento que satisfaga las necesidades y cuidados de salud de la mayor parte de la población y que deberían estar en todo momento a disposición en cantidades adecuadas y formas de dosificación apropiadas, además de ser asequibles en precio, de tal forma que cualquier individuo pueda costearlo"

analgésico (de tratarse de un cuadro que responde bien a analgésicos convencionales y/o que no responde a antidepressivos), bien antidepressivos con efecto analgésico, pero a dosis antidepressivas.

Hemos considerado oportuno hacer referencia mínima a la simultaneidad de dolor y depresión en el mismo enfermo, pues la presencia de dolor en los enfermos con dolor crónico no es rara, al contrario, ambas entidades clínicas establecen con frecuencia relaciones complejas, tanto desde el

punto de vista clínico, en el que ambas pueden coexistir o la una ser manifestación de la otra (dolor como síntoma secundario de una depresión) o el origen de la misma (depresión reactiva en cuadro doloroso crónico), como neurobiológico. El dolor se encuentra en la encrucijada de procesos biológicos/emocionales/sociales/ambientales que pueden influir de manera notable en su percepción, vivencia y evolución. El hecho de que en la depresión y en el dolor puedan participar núcleos, vías centrales y sistemas de neurotransmisión comunes,

Tabla 4. Principales antidepressivos con acción analgésica (demostrada en, al menos, un ensayo clínico) y dosis habituales de uso.

Fármaco	Dosis de Inicio	Dosis efectiva habitual
Antidepressivos Tricíclicos		
Amitriptilina*	10-25 mg/noche	50-150 mg/noche
Nortriptilina	10-25 mg/noche	50-150 mg/noche
Desipramina	10-25 mg/noche	50-150 mg/noche
ISRS		
Paroxetina	10-20 mg/día	20-40 mg/día
Citalopram	10-20 mg/día	20-40 mg/día
IRNS		
Venlafaxina	50-75 mg/ día	75-225 mg/día
Duloxetina*	60 mg/día	60 mg/día
Otros		
Bupropion **	100-150 mg/día	150-450 mg/día
Mirtazapina	15-30 mg/día	15-45 mg/día

Adaptada de Mc Donald y Portenoy, 2006.

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. IRNS: Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y de Serotonina.

* Con indicación reconocida.

** Se recomienda evitar dosis individuales superiores a los 300 mg, para reducir la toxicidad asociada a los picos de máxima concentración.

intensifica las relaciones entre ambas entidades nosológicas.

En la tabla 4 se recogen los fármacos antidepresivos con acción analgésica demostrada en ensayos clínicos controlados y las dosis analgésicas habituales. En nuestro país, sólo dos antidepresivos están comercializados con indicación en dolor crónico neuropático: amitriptilina y duloxetina. En el caso de amitriptilina, introducida en el mercado farmacéutico español en 1970, sólo ha sido a partir del año 2000 cuando se ha introducido la indicación en la ficha técnica de una de las dos especialidades farmacéuticas que la contienen como único principio activo. Duloxetina, de comercialización muy reciente ya incluye en su ficha la indicación en dolor neuropático de origen diabético (neuropatía diabética).

A continuación haremos una breve referencia a algunos datos sobre antidepresivos concretos que han demostrado su eficacia analgésica en estudios controlados.

Los antidepresivos tricíclicos son recomendados como agentes de primera línea en el dolor neuropático. La principal limitación de uso viene dada por sus efectos numerosos secundarios, que, parcialmente pueden ser evitados con un buen escalonamiento de dosis.

Concretamente, se ha demostrado de forma controlada su eficacia para aliviar la neuropatía diabética dolorosa (Chong y Hester, 2007), así como neuralgia postherpética, dolor central, etc. (ver revisión sistemática de Saarto y Wiffen,

2007). Se calcula que, al menos una tercera parte de los pacientes con dolor neuropático que reciban tricíclicos, como la amitriptilina, se beneficiarán de un alivio considerable del dolor. Sin embargo, carecen de eficacia en la neuropatía ligada a infección por VIH. Amitriptilina es el antidepresivo tricíclico más utilizado como analgésica en clínica y el que ha mostrado de forma más evidente y reiterada su eficacia analgésica.

Sin embargo, las reacciones adversas pueden suponer el abandono de muchos pacientes (en los ensayos clínicos revisados sistemáticamente, hasta un quinto de quienes tomaban tricíclicos - Saarto y Wiffen, 2007).

Por este motivo, los nuevos antidepresivos con un perfil de efectos secundarios más limitado se muestran como alternativa a los tricíclicos, una vez probada la eficacia analgésica para algunos de ellos.

En relación con los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aunque algunos estudios arrojan resultados positivos en el tratamiento de algunos cuadros dolorosos, los ensayos clínicos no permiten hacer conclusiones definitivas, se precisarían más estudios bien diseñados para poder realizar alguna afirmación al respecto.

Dos antidepresivos Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS), venlafaxina y duloxetina han mostrado su eficacia analgésica en diversos estudios. Ensayos clínicos

controlados han mostrado la eficacia analgesia de venlafaxina en la polineuropatía dolorosa (Sindrup y cols., 2003), la neuropatía diabética (Rowbotham y cols., 2004) y el dolor neuropático tras tratamiento del cáncer de mama (Tasmuth y cols., 2006). Comparada con imipramina en el tratamiento de polineuropatías dolorosas, ambos fármacos se han comportado como analgésicos, si bien venlafaxina no fue tan eficaz como el tricíclico, pero su tolerancia fue mejor, dado su mejor perfil de reacciones adversas (Sindrup y cols., 2003). Esta mejor tolerabilidad ha sido destacada en las revisiones sistemáticas (Saarto y Wiffen, 2007).

Duloxetine fue el primer anti-depresivo aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del dolor debido a neuropatía diabética (año 2004), también ha mostrado su eficacia en ensayos controlados (revisión en McDonald y Portenoy, 2006) e incluso en fibromialgia (Arnold y cols., 2004).

Bupropion, con un perfil de acción distinto, también ha mostrado en algunos estudios clínicos su capacidad para aliviar el dolor en pacientes con dolor neuropático (Semenchuk y cols., 2001).

El mecanismo de acción analgésico de los antidepresivos puede incluir diferentes aspectos: la acción sobre las vías descendentes reguladoras de la transmisión del dolor; a nivel del tallo cerebral y de la médula espinal, la interacción con el sistema opioide, la acción periférica sobre citocinas, etc. (Moreno Brea y Micó, en prensa). Todas

estas acciones son útiles para provocar analgesia, quedando suficientemente demostrado que el efecto analgésico de estos fármacos es independiente del efecto antidepresivo (Micó y cols., 2006), sin perjuicio de que el tratamiento efectivo de un síndrome depresivo pueda contribuir al alivio del dolor (McGeneey 2008).

FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS COMO CO-ANALGÉSICOS O CO-ADYUVANTES ANALGÉSICOS

De forma similar a los antidepresivos, los antiepilepticos (anticonvulsivantes) no son un grupo farmacológico homogéneo, incluyendo sustancias con muy diferente estructura molecular y perfil de acciones bioquímicas, así como aplicabilidad en distintos tipos de crisis epilépticas. Tampoco, en este caso, podemos generalizar en lo que concierne a su uso como co-analgésicos o co-adyuvante analgésicos, de demostrada eficacia en ciertos tipos de dolor, sobre todo neuropático.

A fin de facilitar su abordaje, los antiepilepticos se han dividido siguiendo un mero criterio cronológico, entre antiepilepticos clásicos o de primera generación y antiepilepticos nuevos o de segunda generación, aparecidos a partir de la década de los noventa, con un diseño de acción molecular específico y, en general, con un perfil de reacciones adversas más tolerable.

Durante décadas, muchos de los fármacos antiepilepticos clásicos se han

usado para tratar el dolor. Es el caso de carbamacepina, fenitoína, ácido valproico y clonacepán (revisión en McDonald y Portenoy, 2006). A pesar de su uso histórico, el número de ensayos clínicos controlados que muestren su efectividad analgésica son pocos, lo que no permite hablar de evidencia científica en su uso. No obstante, algunos de ellos tienen un lugar justificado por la evidencia en el tratamiento del dolor (Wiffen y cols., 2005a).

Es sobradamente conocida la eficacia de carbamacepina en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, indicación aprobada desde finales de la década de los sesenta, poco después de su aparición en mercado. Habitualmente es el fármaco de elección en esta patología, que causa un dolor lancinante muy severo. Ha mostrado en ensayos clínicos que es efectiva en el tratamiento de distintas condiciones de dolor crónico, especialmente neuropático; se calcula que de cada 2,5 pacientes con un dolor de este tipo tratados con carbamacepina, al menos uno se aliviará de forma notable (Wiffen y cols., 2005c).

Fenitoína también es eficaz para el dolor neuropático, en el que representa una opción en dolores graves. Aunque el ácido valproico (en su forma de sal, en la que es comercializado) se considera una opción a la carbamacepina por su mejor tolerancia y hay una amplia experiencia clínica con él, las evidencias en los estudios publicados son menores, (Backonja, 2002). En dolor agudo no ha mostrado eficacia analgésica (Martin, 1988). No obstante, está indicado, en otros países, como

tratamiento profiláctico de la migraña. Con clonacepán ocurre algo similar: la experiencia clínica es amplia pero no está suficientemente contrastado su empleo con ensayos clínicos controlados (Backonya, 2002); para algunos autores puede ser una alternativa en personas con dolor con un cuadro de ansiedad importante.

Sin embargo, estos fármacos, hoy en día, tienden a utilizarse menos debido a su peor perfil de reacciones adversas y a las posibilidades de interacciones farmacocinéticas de algunos de ellos.

Por este motivo y tras demostrarse la capacidad analgésica de algunos antiepilépticos de más reciente introducción en el mercado y con un mejor perfil de seguridad y tolerancia, se prefiere el empleo de éstos. En la tabla 5 se recogen los fármacos antiepilépticos de segunda generación con acción analgésica y las dosis habituales de uso. Entre ellos destacan gabapentina y pregabalina; ambos incluyen entre sus indicaciones oficiales, el empleo en cuadros de dolor neuropático. Concretamente para gabapentina, dolor neuropático periférico, neuropatía diabética y neuralgia post-herpética y para pregabalina, dolor neuropático periférico y central y ansiedad generalizada. En Estados Unidos, también ha sido aprobada la pregabalina para empleo en la fibromialgia, que se beneficiaría de su perfil ansiolítico (Zareba, 2008).

Las evidencias científicas sobre la efectividad de gabapentina en dolor neuropático son numerosas; se calcula

Tabla 5. Fármacos antiepilépticos de segunda generación con acción analgésica (demostrada en, al menos un ensayo clínico) y dosis habituales de uso.

Fármaco	Dosis de Inicio	Dosis efectiva habitual
Gabapentina*	100-300 mg	900-3.600 mg/día dividido en 2 ó 3 tomas
Pregabalina*	150 mg/día	150-300 mg en 2 tomas
Lamotrigina	25-50 mg/día	200/400 mg/día
Topiramato	25 mg/día	100-200 mg en 2 tomas
Oxcarbacepina	75-150 mg 2 tomas	150-800 mg en 2 tomas
Tiagabina	4 mg	4 mg en 3 tomas

Adaptada de Mc Donald y Portenoy, 2006

* Con indicación reconocida.

que hasta dos tercios de los pacientes que la reciben en estas circunstancias sienten alivio de su dolor. Remitimos a la detallada revisión sistemática realizada al respecto por el equipo de Wiffen en 2005 (Wiffen y cols., 2005b). Lamotrigina ha mostrado eficacia en cuadros como la neuralgia del trigémino o la neuropatía asociada a infección por VIH o dolor central tras ictus (Simpson y cols., 2000; Vestergaard y cols., 2001). Sin embargo, una revisión sistemática reciente de los ensayos publicados no apoya su uso como analgésico (Wiffen y Rees, 2007). Los ensayos clínicos con topiramato en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa no conducen a conclusiones homogéneas (Thienel y cols., 2004; Canavero y cols., 2002).

Se comienzan a estudiar otros fármacos antiepilépticos como oxcarbacepina, tiagabina, zonisamida o, el

más reciente del grupo, lacosamida (Shaibani y cols., 2009).

El mecanismo por el que los fármacos con capacidad anticonvulsiva pueden causar analgesia tampoco está totalmente clarificado, pero se relaciona, sobre todo, con su capacidad para modular canales de sodio y de calcio a nivel neuronal, además de modular la transmisión gabaérgica.

OTRAS SUSTANCIAS ÚTILES COMO CO-ADYUVANTES ANALGÉSICOS

Los fármacos que pueden resultar útiles en el tratamiento del dolor, sobre todo crónico, a pesar de no ser analgésicos convencionales, son numerosos. Citamos a continuación algunos ejemplos sobre los que se dispone de

evidencia científica sobre su eficacia. Algunos anestésicos locales aplicados por vía tópica, como es el caso de la lidocaína (en parches al 5%) se emplean con eficacia en el dolor asociado a la neuropatía postherpética (Galer y cols., 2002) o dolor asociado a neuropatías periféricas (Meier y cols., 2003). También la capsaicina puede ser empleada de forma tópica.

Ya hemos señalado como ejemplo en la introducción el empleo de glucocorticoides sintéticos para el dolor relacionado con la compresión nerviosa. Otro grupo de fármacos, con cierta utilidad en el dolor maligno asociado a metastásis óseas de cierto tipos de tumores, son los bifosfonatos (Coleman, 2007, Coleman 2009).

ALGUNAS CONSIDERACIONES EN EL EMPLEO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y ANTIEPILEPTICOS EN EL TRATAMIENTO DE CUADROS DOLOROSOS

No hay evidencia científica que permita establecer una primacía en el uso de antidepresivos o antiepilépticos en el tratamiento del dolor neuropático, al carecer de ensayos clínicos adecuados. La experiencia clínica en el manejo de estos fármacos, unida a las condiciones particulares de cada enfermo, el tipo de dolor, la posible comorbilidad, la susceptibilidad y tolerancia a las reacciones adversas, marcará la selección del fármaco a emplear en cada caso.

El espectro de reacciones adversas de algunos de estos fármacos es importante y puede condicionar el seguimiento del tratamiento, no obstante, una adecuada dosificación puede ayudar a disminuir este problema.

Una de las preocupaciones que pueden aparecer en el uso de fármacos coadyuvantes analgésicos concierne a la posible aparición de toxicidad ligada a interacciones medicamentosas por la medicación coexistente en cuadros, en ocasiones, de difícil abordaje. Estas interacciones preocupan, sobre todo en los pacientes de mayor edad, cuyos sistemas de eliminación de los medicamentos tienen una menor capacidad de extracción de los mismos y, por tanto, mayor posibilidad de acúmulo en el organismo (Moreno Brea y Micó, 1998).

Aunque las posibilidades teóricas de interacciones muchas, en ocasiones su frecuencia de presentación real es escasa. Sin embargo, no deben desestimarse, al contrario. Destacamos por su potencial peligrosidad, las posibles interacciones entre antidepresivos y tramadol, por la posibilidad de precipitar un síndrome serotoninérgico.

CONCLUSIONES

- Resulta recomendable realizar ciertas apreciaciones terminológicas con el empleo de la denominación “coadyuvantes” en analgesia.
- Existe evidencia científica de la eficacia analgésica de algunos fármacos antidepresivos y algunos

fármacos antiepilépticos, especialmente en el dolor neuropático.

- Es preciso distinguir el empleo de fármacos antidepresivos como analgésicos en el tratamiento de cuadros dolorosos de su empleo como antidepresivos en estos mismos cuadros.
- Los fármacos antiepilépticos de segunda generación que han mostrado eficacia analgésica, son una opción de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático.

AGRADECIMIENTOS

FIS PI070687, CTS-510, CTS-4303, HP2006-0062, Acción Integrada E42/07.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2974-84.
- 2.- Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R. Lack of effect of topiramate for central pain. *Neurology.* 2002;58:831-2.
- 3.- Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs.* 2007;67:569-85.
- 4.- Coleman RE. Adjuvant bisphosphonates in breast cancer: Are we witnessing the emergence of a new therapeutic strategy?. *Eur J Cancer.* 2009, en prensa.
- 5.- Coleman RE. Bisphosphonates: clinical experience. *Oncologist.* 2004;9 (Suppl 4): 14-27.
- 6.- Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain.* 2002;18:297-301.
- 7.- Martin C, Martin A, Rud C, Valli M. Etude comparative du valproate de sodium et du ketoprofene dans le traitement de la douleur postoperative. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1988; 7:387-92.
- 8.- McDonald AA, Portenoy RK. How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Support Oncol.* 2006; 4:43-52.
- 9.- McGeeney BE. Adjuvant Agents in Cancer Pain. *Clin J Pain.* 2008 24: S14-S20.
- 10.- Meier T, Wasner G, Faust M. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2003;106:151-8.
- 11.- Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27:348-54.
- 12.- Moreno Brea MR, Mico JA. Farmacocinetica de los analgésicos en el anciano. *Dolor* 1998; 14: 172-87.

13.- Moreno Brea MR, Micó. JA. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular. *Reumatología Clínica*, en prensa.

14.- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. 2004;110:697-706.

15.- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD005454.

16.- Shaibani A, Fares S, Selam JL, Arslanian A, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Lacosamide in Painful Diabetic Neuropathy: An 18-Week Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Pain*. 2009 en prensa.

17.- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003; 60:1284-9.

18.- Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain*. 2002; 6:17-24.

19.- Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U; Topiramate Diabetic Neuro-

pathic Pain Study Group. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand*. 2004;110:221-31.

20.- Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56:184-90.

21.- Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005a;(3):CD001133.

22.- Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005b; (3):CD005452.

23.- Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005c;(3):CD005451.

24.- Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD006044.

25.- Zareba G. New treatment options in the management of fibromyalgia: role of pregabalin. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2008; 4: 1193-201.

SISTEMAS Y VÍAS PARA EL USO DE ANALGÉSICOS

Dr. José Luis De la Calle Reviriego
Unidad para el Estudio y Tratamiento del Dolor
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

En el momento actual, existen o están en fase de desarrollo presentaciones farmacéuticas de analgésicos que utilizan todas las vías de posibles para la administración de fármacos en el ser humano. En este sentido, existen presentaciones para la administración de fármacos por vía oral, transmucosa oral, nasal, respiratoria inhalada, transdérmica y parenteral (intradérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, espinal epidural y espinal subaracnoidea).

El estado actual de la técnica permite modificar y controlar la liberación de principios activos medicamentosos por cualquiera de las vías de administración, siendo las vías oral y transdérmica las que han tenido mayor éxito terapéutico. Son estas vías de administración las que gozan de mayor aceptación por los pacientes y, en ellas se concentran los mayores esfuerzos investigadores para desarrollar nuevas formas farmacéuticas de liberación.

A continuación describiremos algunas de las presentaciones novedosas de analgésicos, existentes o en desarrollo,

con sus correspondientes sistemas de administración.

ANALGÉSICOS DE ADMINISTRACIÓN VÍA ORAL

Las formas farmacéuticas de liberación modificada a menudo se han descrito en la bibliografía bajo la denominación de formas retardadas. Esta denominación es inapropiada, por cuanto las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo medicamentoso, sino también a prolongar su acción. En este sentido, la liberación modificada de fármacos en el tracto digestivo implica un suministro de fármaco en el organismo mediante una forma farmacéutica que actúa como un dispositivo con un perfil de cesión determinado, generado como consecuencia de un mecanismo conocido, el cual puede ser catalogado en una de las siguientes categorías:

- 1.- Sistemas que liberan el principio activo durante un periodo prolon-

gado de tiempo de acuerdo con una cinética predecible, con el fin de prolongar el tiempo en que se obtiene un nivel plasmático dentro de la zona terapéutica.

- 2.- Sistemas diseñados para modificar la velocidad de tránsito de la forma farmacéutica a lo largo del tracto digestivo y/o liberar el principio activo en un área específica para obtener un efecto local o sistémico.

La terminología utilizada para definir las formas farmacéuticas orales de liberación modificada es amplia y confusa. No obstante, ha habido diversos intentos de clasificación, siendo quizás el más clarificador el siguiente:

a. Formas farmacéuticas de liberación retardada o diferida:

Liberan el principio activo después de transcurrido un tiempo de latencia, por lo que no se obtienen niveles plasmáticos del fármaco hasta que la forma farmacéutica se encuentre en la zona del tracto digestivo en donde se desea que se active el sistema. Ejemplo: especialidades con antiinflamatorios no esteroideos.

b. Formas de liberación controlada:

b.1. Formas farmacéuticas de liberación sostenida:

Liberan inicialmente la cantidad necesaria de fármaco para conseguir tener la respuesta farmacológica deseada de forma rápida y, posteriormente, en una cantidad adecua-

da y constante para que la velocidad de absorción del fármaco sea igual a la velocidad de eliminación durante un tiempo prolongado, normalmente de 10 a 24 horas. Por lo tanto, estas formas farmacéuticas presentan una cinética de liberación del principio activo de orden cero, con lo que se consigue que el nivel plasmático del fármaco se mantenga constante. Estas presentaciones se denominan comprimidos osmóticos o bombas osmóticas. Uno de estos comprimidos osmóticos es el sistema OROS (*Osmotic release oral system*) también denominado GITS (*Gastrointestinal therapeutic system*), y una modificación del anterior, el sistema OROS-PUSH PULL. El medicamento y el agente osmótico se integran en una membrana semipermeable. Cuando el agua penetra en la estructura, el medicamento disuelto se libera a través de un pequeño orificio practicado con láser. Ejemplo: Hidromorfona Oros® (Gupta y Sathyan, 2007; Wallace et al, 2007), también se está desarrollando con pentazocina (Mishra et al, 2006).

b.2. Formas farmacéuticas de liberación prolongada:

Corresponde a aquellas formulaciones en las que el fármaco se libera inicialmente en la cantidad suficiente para producir la acción terapéutica o incluso en un pequeño exceso nunca nocivo para el organismo, para después continuar

liberándolo de forma lenta pero a una velocidad que no siempre es igual a la velocidad de eliminación. Es decir, estas formas farmacéuticas presentan una liberación lenta pero no constante, observándose un nivel plasmático que varía dentro de la zona terapéutica, describiendo una curva amplia. Un ejemplo de ello serían los comprimidos matriciales, tanto hidrófilos como lipófilos. Ejemplo: MST continus®.

Otras formas de presentación son las microcápsulas, minigránulos, pellets o microesferas. Consisten en la aplicación de una fina cubierta de gelatina u otros materiales de naturaleza polimérica sobre pequeñas partículas que contienen uno o varios principios activos (microencapsulación). La permeabilidad de la cubierta condiciona la velocidad de liberación. Ejemplo: Skenan® y MST unicontinus®.

ANALGÉSICOS DE ADMINISTRACIÓN VÍA TRANSDÉRMICA

La administración tópica de fármacos de acción sistémica es una práctica relativamente reciente. Al constituir la piel la barrera protectora del organismo, esta vía de administración sólo se utilizaba para formas farmacéuticas dermatológicas de acción local. Posteriormente, se ha puesto en evidencia su permeabilidad y la posibilidad de ser atravesada por determinados agentes. De esta manera, la administración

de fármacos a través de la piel con la finalidad de obtener un efecto sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas farmacéuticas conocidas con la denominación de sistemas transdérmicos o TTS (*Transdermal Therapeutic Systems*). Los sistemas transdérmicos han dado lugar a la forma farmacéutica denominada parche transdérmico. Estos sistemas permiten el control posológico y la liberación constante, sostenida y controlada del fármaco, definiéndose como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirve de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto sistémico después de su liberación y paso a través de la piel.

En los últimos años han despertado un gran interés, se utilizan como portadores de fármacos empleados en tratamientos de larga duración y actualmente se está estudiando la incorporación a los mismos de numerosos agentes terapéuticos. Entre las principales ventajas de los sistemas transdérmicos, destacan las siguientes: la liberación controlada de los principios activos con la consiguiente obtención de niveles plasmáticos constantes y sostenidos, la mayor adherencia y cumplimiento terapéutico de los pacientes, la disminución del efecto de primer paso hepático, la comodidad de administración y la disminución de la frecuencia y magnitud de los efectos adversos.

Los parches transdérmicos están constituidos por varias capas o varios estratos unidos. De la parte externa a la

parte interna que contacta con la piel, se pueden distinguir una lámina de recubrimiento impermeable, un reservorio de principio activo o módulo de liberación, una capa adhesiva o sistema afianzador sobre la piel y, protegiendo a ésta, una lámina plástica desprendible que debe retirarse antes de la aplicación. La diferencia principal entre los distintos parches transdérmicos, radica en el sistema de almacenamiento del principio activo (reservorio o matriz) y en el control de la liberación del fármaco.

a. Parches transdérmicos matriciales.

El principio activo se encuentra incluido en una matriz, de donde se libera mediante un proceso de difusión a través de ella. En este tipo de parche no existe membrana semipermeable de control. La matriz puede ser de diversos tipos: membranas poliméricas, hidrogeles, matrices elastoméricas y matrices adhesivas.

Actualmente están disponibles la administración de opioides por vía transdérmica con sistemas matriciales como TRANSTEC® y con Buprenorfina como principio activo, y DUROGESIC® Matrix con Fentanilo. Se está desarrollando otro sistema con sufentanilo denominado TRANSDUR™ sufentanil (estudios en fase II), que presenta la ventaja frente a los anteriores que mantiene dosis estables durante 7 días en lugar de 72 horas. Existen parches transdérmicos para la administración de anestésicos locales como el VERSATIS®, que contiene lidocaína al 5% y se encuentra en fase de comercialización

en nuestro país, o los parches con bupivacaína que se encuentran en fase II de investigación (ELADUR™).

b. Parches transdérmicos reservorio

Bajo esta denominación se incluyen los sistemas provistos de reservorio o depósito de principio activo junto a una membrana de difusión. Pueden diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o líquido pero, en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo medicamento. Inicialmente existían en el mercado parches de este tipo para la administración de Fentanilo, pero se han abandonado por el riesgo de la rotura del reservorio y la potencial toxicidad asociada a esta complicación.

Debido al hecho de que muchos principios activos no se pueden absorber a través de la piel a una velocidad lo suficientemente elevada como para alcanzar concentraciones terapéuticas, se han estudiado una serie de sistemas para disminuir la resistencia a la penetración que ofrece el estrato córneo de la piel, como son el empleo de profármacos, el empleo de promotores de la absorción y el empleo de la iontoforesis.

La iontoforesis es una técnica de administración transdérmica de fármacos ionizables, mediante la cual las moléculas cargadas eléctricamente son desplazadas a través de la piel por un campo eléctrico externo. Son muchos los fármacos analgésicos susceptibles

de ser administrados por iontoforesis. Así, desde hace años se están utilizando anestésicos locales como la lidocaína, antiinflamatorios no esteroideos como Diclofenaco, Aceclofenaco, Indometacina, Ac. Salicilato de lisina, esteroides como la dexametasona y la metilprednisolona y fármacos para el tratamiento del dolor neuropático como la guanetidina y la clonidina. Recientemente se ha desarrollado un sistema para la administración de fentanilo vía transdérmica que utiliza la iontoforesis a través de un dispositivo de un solo uso y fácilmente administrable denominado IONSYS®.

ANALGÉSICOS DE ADMINISTRACIÓN VÍA TRANSMUCOSA ORAL

La mucosa oral y sublingual presenta una superficie de absorción pequeña, aunque con una gran vascularización.

Esta mucosa es exclusivamente permeable al paso de sustancias no iónicas, muy liposolubles. Por tanto, solo pueden administrarse por esta vía fármacos que sean lo suficientemente potentes como para que, tras el paso de unas pocas moléculas a la circulación sistémica, se logre un efecto terapéutico (Ejemplo: opiáceos como el Fentanilo y Remifentanilo). Esta vía se recomienda para conseguir una acción terapéutica rápida de los fármacos. Están comercializadas o en fase de investigación, varias formas de administración de Fentanilo por esta vía de administración (Tabla 1).

ANALGÉSICOS DE ADMINISTRACIÓN VÍA INTRANASAL E INHALATORIA

La vía intranasal y la inhalación por vía bucal constituyen una de las vías de administración de fármacos que más

Tabla 1. Presentaciones de Fentanilo para la administración transmucosa oral.

Producto	Promotor	Presentación	T _{max}	Situación
Actiq	Cephalon	Pastilla transmucosa con aplicador	90 minutos	Comercializado
Fentora	Cephalon	Pastilla transmucosa	45 minutos	Comercializado en EEUU
BEMA Fentanilo	BioDelivery Sciences	Pastilla transmucosa	60 minutos	En fase de registro en EEUU
Rapinyl	Endo	Pastilla sublingual	55 minutos	Fase III
Fentanilo Spray	Insys	Spray bucal	85 minutos	Fase I

han evolucionado en los últimos años. Se han desarrollado forma de administración de Fentanilo por vía intranasal, alguna de ellas en fase de registro por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ejemplo: Instanyl® (Fentanilo) y Nasalfent® (Fentanilo).

La vía inhalatoria ha cobrado importancia por el hecho de que una administración que alcance los alvéolos pulmonares consigue evitar el efecto de primer paso hepático, dar lugar a un rápido inicio de la acción y eliminar degradaciones provocadas en el tracto gastrointestinal. Una de las principales problemáticas de esta forma de administración de fármacos se encuentra en el dispositivo de aplicación, que debe garantizar la administración de la dosis adecuada y con el tamaño de partícula o gotita adecuado.

Existen varias presentaciones de Fentanilo en fase de desarrollo para su administración por vía inhalatoria en

forma de aerosoles, nebulizadores e inhaladores.

1. Los **aerosoles** son dispositivos que contienen soluciones o suspensiones de un principio activo, cuya liberación es impulsado gracias a un agente propelente. Ejemplo: AZ-003 (Fentanilo).
2. Los **nebulizadores** son dispositivos que al hacer pasar una corriente de aire generan partículas uniformes y muy finas del principio activo, permitiendo que el fármaco penetre más profundamente en las vías aéreas. Ejemplo: AeroLEF® (Fentanilo).
3. Los **inhaladores de polvo seco**, a partir del medicamento en estado sólido, se liberan partículas suficientemente pequeñas de forma sincrónica con la inspiración. Ejemplo: Fentanilo TAI-FUN®.

Tabla 2. Presentaciones de Fentanilo de administración Inhalatoria y Nasal.

Producto	Promotor	Presentación	T _{max}	Situación
Instanyl	Nycomed	Intranasal	13 minutos	En fase de registro en Europa
Nasalfent	Archimedes	Intranasal	20 minutos	Fase III
Fentanilo TAI-FUN	Akela	Polvo seco inhalado	1 minuto	Pre-Fase III
AeroLEF	YM Biosciences	Nebulizado	20 minutos	Fase II
AZ-003	Endo	Aerosol Inhalado	1 minutos	Fase I

ANALGÉSICOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA VÍA PARENTERAL

También en el campo de la medicina parenteral se han estudiado sistemas con el fin de proporcionar unos niveles plasmáticos eficaces de fármacos constantes y duraderos en el tiempo. Actualmente, ya se dispone de productos de administración parenteral que posibilitan la liberación del fármaco durante largos periodos de tiempo, fundamentados en la administración de dispersiones líquidas o semisólidas o en la aplicación de implantes, conteniendo en todos los casos fármaco en forma de microcápsulas, microesferas o nanocápsulas. El tamaño de las microcápsulas puede variar entre 5 μ y 2 mm, mientras que las microesferas tienen un tamaño que oscila entre 1 μ y 1.000 μ y las nanocápsulas entre 10 nm y 1.000 nm, siendo estas dos últimas microcápsulas de tipo matricial.

Los sistemas microparticulares tienen distintas presentaciones de administración parenteral. Las microcápsulas, microesferas o nanocápsulas se obtienen por microencapsulación del fármaco, proceso que se realiza depositando una cubierta muy delgada de materiales poliméricos alrededor de las partículas del principio activo, ya sean sólidas o líquidas. Este recubrimiento abarca toda la superficie de la partícula, que actúa como sustrato, siendo su aspecto externo igual a la de una sustancia pulverulenta sólida.

El uso de películas de este tipo de polímeros proporciona una liberación controlada y constante del fármaco

durante largo tiempo, a la vez que se degradan originando monómeros de fácil metabolización por parte del organismo, no tóxicos y fácilmente eliminables. Una gran parte de estos polímeros ya se usan como constituyentes de hilos de sutura, siendo entre otros el ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ambos, policaprolactona y polior-toésteres.

Grupos farmacológicos en donde se han desarrollado formulaciones inyectables de liberación controlada conteniendo microcápsulas, microesferas o nanopartículas son los antagonistas narcóticos (Naltrexona), anestésicos locales (Lidocaína y Bupivacaína) (*Pedersen et al, 2004*), esteroides (Dexametasona, acetónido de Triamcinolona), Antiinflamatorios no esteroideos (Ibuprofeno, Piroxicam) (*Lamprecht et al, 2004*).

LA NANOTECNOLOGÍA Y LOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

La nanociencia y la nanotecnología estudian y utilizan materiales y dispositivos de tamaño nanométricos. Los objetos que pertenecen al nanomundo tienen dimensiones que van desde el nanómetro hasta un centenar de nanómetros. El mundo atómico, el del ángstrom (una décima de nanómetro) lo bordea por debajo y el micromundo, el de la micra (mil nanómetros) lo limita por encima. El nanómetro tiene una dimensión de 10^{-9} m. Existe el convencimiento de que cuando se domine la nanotecnología, esto es cuando se sepan manipular los átomos,

se producirá una revolución sin precedentes en electrónica, computación, medicina, diseño de materiales y en muchos otros campos. La nanotecnología abre la puerta a un mundo fascinante que implica un cambio en la manera de pensar, de enfocar y de acercarse a la Naturaleza. Es un campo de trabajo multidisciplinar, en el que queda mucho por hacer, pero que indiscutiblemente conduce inexorablemente a avances que serán realidad a lo largo de este siglo y que se plasmarán en bienes de consumo en las próximas décadas.

Aunque con información todavía confusa en ocasiones, pero con trabajos de investigación en nanomedicina ya realizados, en marcha o con proyectos de futuro, ya se sabe que es bueno utilizar nanoestructuras para mejorar la liberación de fármacos y sobre todo evitar efectos secundarios no deseados y que la nanotecnología abrirá la puerta a nuevos sistemas de administración de fármacos (*Martin, 2006*).

Una preocupación importante en medicina es la administración de fármacos y drogas al paciente del modo más aceptable fisiológicamente. En general, cuanto menor es el tamaño del fármaco y del material de recubrimiento empleado para encapsularlo, mejor es la absorción del fármaco por el organismo. Para ello tradicionalmente se han utilizado materiales poliméricos. Un ejemplo es la liberación de fármacos con nanofibras de polímeros, que se basa en el principio de que la velocidad de disolución de un determinado fármaco aumenta con el área superficial tanto del fármaco como

del portador. Dado que el fármaco y el portador se pueden mezclar en la fase de electrotrenzado de las nanofibras, el fármaco puede incluirse en el producto de diversas maneras tales como en forma de partículas unido a la superficie del portador, en forma de nanofibras, en un único tipo de nanofibras conteniendo fármaco y matriz, o encapsulado por las propias nanofibras. La liberación de fármacos en forma de nanofibras se encuentra aún en una fase muy preliminar de investigación, pero sin duda dentro de unos años, esperemos que no muy lejanos, será un procedimiento habitual (*Park, 2007*).

Finalmente, comentar que ya existen microdispositivos para la administración de fármacos a través de microagujas, microbombas y microchips, que sin lugar a dudas revolucionarán los sistemas de administración de fármacos en un futuro próximo (*Hilt y Peppas, 2005*).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lamprecht A, Saumet JL, Roux J, Benoit JP. Lipid nanocarriers as drug delivery system for ibuprofen in pain treatment. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 278:407-414.
- 2.- Gupta S, Sathyan G. Providing Constant Analgesia with OROS® Hydro-morphone. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33:S19-24.
- 3.- Hilt JZ., Peppas NA. Microfabricated drug delivery devices. *International Journal of Pharmaceutics* 2005; 306:15-23.

4.- Martin CR. Wellcome to nanomedicine. *Nanomedicine* 2006; 1:5. European Science Foundation nanomedicine report. www.esf.org/publication/214/Nanomedicine.pdf.

5.- Mishra B, Makesh BK, Sankar C. Oral Push-Pull Osmotic Pumps of Pentazocine Hydrochloride: Development and Evaluation. *Indian J. Pharm. Sci.* 2006; 68:85-87.

6.- Park K. Nanotechnology: What it can do for drug delivery. *J Control Release* 2007; 16; 120:1-3.

7.- Pedersen JL, Lillesø J, Hammer NA, et al. Bupivacaine in Microcapsules Prolongs Analgesia Alter Subcutaneous Infiltration in

Humans: A Dose-Finding Study. *Anesth Analg* 2004; 99:912-8.

8.- Sprintz M, Benedetti C, Ferrari M. Applied nanotechnology for the management of breakthrough cancer pain. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71:419-23.

9.- The New Jersey Center for Biomaterials: Enabling the Future of Medical Devices with the Next Generation of Biomaterials. *Controlled Release Society Newsletter* 2005; 22(3):13.

10.- Wallace M, Rauck RL, D. Moulin D, et al. Once-daily OROS® hydromorphone for the management of chronic nonmalignant pain: a dose-conversion and titration study. *J Clin Pract* 2007; 61:1671-76.

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NOCICEPTIVO

Dra. Jacqueline Usón Jaeger

Sección Reumatología

Hospital Universitario de Móstoles, Madrid. España

El dolor nociceptivo es la consecuencia de la activación del sistema neurofisiológico constituido por los nociceptores periféricos, las vías centrales de la sensación dolorosa y, finalmente, la corteza cerebral. La intensidad y la duración de las sensaciones de dolor nociceptivo dependen crucialmente de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nociceptiva. El dolor nociceptivo se debe siempre a la activación de un sistema sensorial específico encargado de su transmisión. La consecuencia inmediata de la activación de los nociceptores periféricos es el dolor agudo. El dolor agudo o eudinia, tiene una función de protección biológica como una señal de “alarma” a nivel del tejido lesionado. Si el dolor es muy intenso, prolongado o repetitivo, se altera la integración de la información y se pierde la relación entre lesión y dolor, apareciendo el dolor crónico llamado maldinia. Este no posee una función protectora y más que un síntoma es en sí mismo una enfermedad. El dolor crónico suele ser

refractario al tratamiento farmacológico y tiene importantes consecuencias psicológicas. Es bien conocido que si se trata satisfactoriamente el dolor agudo, se disminuye y reduce el riesgo de dolor crónico. El dolor nociceptivo es el tipo de dolor más común y su causa más frecuente es la afectación musculoesquelética. La enfermedad que causa más dolor crónico en el mundo, es la artrosis. Así mismo en esta enfermedad y en muchas otras, el control del dolor conlleva a una mejora de la función, una reducción de la incapacidad y por ende una mejor calidad de vida.

Los pilares básicos para controlar el dolor nociceptivo con fármacos son el modificar el origen del dolor, el alterar la percepción central del dolor y el bloquear la transmisión del dolor al sistema nervioso central. Pero, el intervenir en todo el proceso de la nocicepción es complejo y no siempre posible. Aun más, cada paciente responde a los fármacos de diferente manera y se necesita “personalizar” el plan terapéutico.

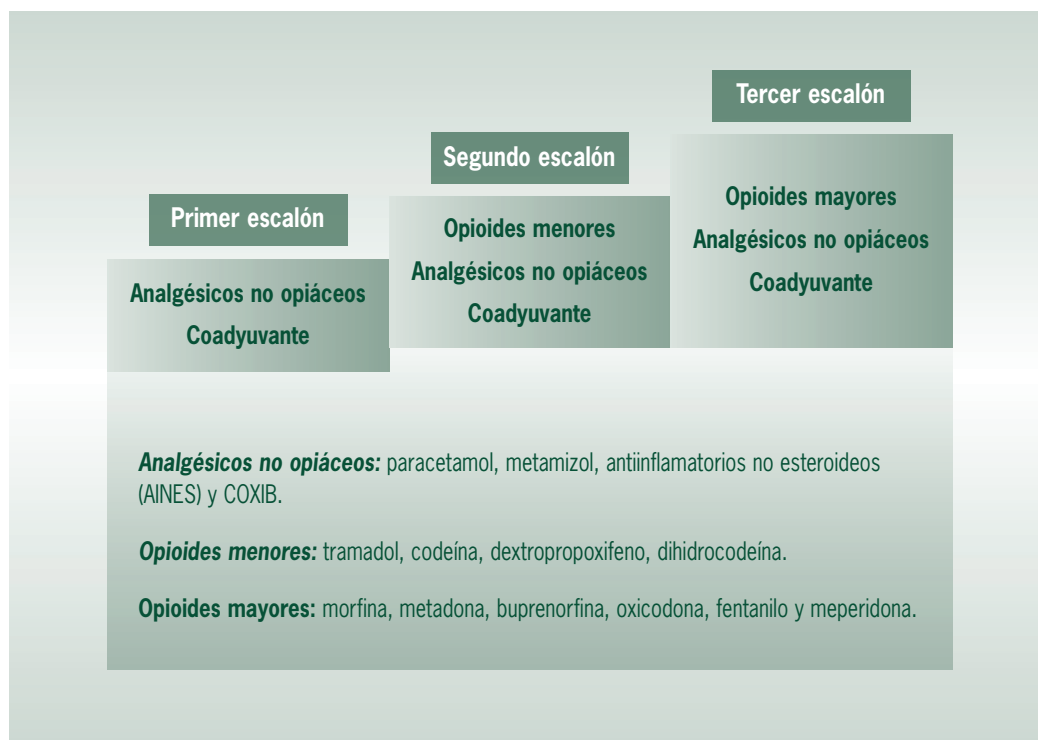
En la actualidad, esto se hace clínicamente y en el futuro, no muy lejano, se podrá individualizar del tratamiento según la farmacocinética y la farmacodinámica del fármaco para cada paciente.

Es importante conocer cómo y donde actúan los fármacos en el proceso nociceptivo. La lesión tisular produce la liberación de prostaglandinas, que son los precursores que favorecen el impulso doloroso por el sistema nervioso periférico a la médula espinal donde se libera la sustancia P (entre otros neurotransmisores) para facilitar el impulso a través de la médula espinal al sistema nervioso central y principalmente a la corteza cerebral. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhiben la síntesis de prostaglandinas (PGE₂) potentes vasodilatadores que producen dolor e inflamación. A nivel periférico se genera un potencial de acción que facilita la transmisión del dolor por el nervio periférico. Este potencial de acción, se debe al intercambio de iones entre el interior y exterior de la membrana neural. Los anti-convulsivantes y los anestésicos locales bloquean este intercambio de iones e impide que se genere un potencial de acción. En la médula espinal se liberan muchas sustancias que transmiten dolor como la sustancia P, colestistoquina, el péptido del gen relacionado con la calcitonina y aminoácidos excitadores. Estas sustancias son liberadas por las neuronas aferentes primarias y estimulan las fibras ascendentes hacia el cerebro. Los opioides se unen a los receptores opiáceos en la médula espinal donde bloquean la transmisión del dolor e inhiben la liberación de los

neurotransmisores. En el cerebro, las vías ascendentes pasan por la sustancia gris periaqueductal, el sistema reticular, y el tálamo para continuar por varias áreas del sistema límbico (centro emocional) y la corteza cerebral. Los receptores opiáceos en el cerebro se localizan en la sustancia gris periaqueductal y es aquí donde los opioides sistémicos se unen para producir analgesia. La terminación de la respuesta dolorosa ocurre en los tractos eferentes que se originan en centros más elevados del cerebro y descienden al asta dorsal de la médula espinal. Aquí existe una liberación endógena de opiáceos, serotonina y noradrenalina. A este nivel actúan los antidepresivos tricíclicos impidiendo la receptación de estos neurotransmisores facilitando la analgesia.

Todo médico que trata a pacientes con dolor no-oncológico y oncológico, debe conocer y aplicar la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ideado para el uso correcto y legítimo de estos fármacos (tabla 1). Desgraciadamente, según la Sociedad Española de Dolor tan solo el 10% de los médicos de atención primaria y especializada emplean esta escala en nuestro país. En la escala analgésica de la OMS, se usan los analgésicos de manera secuencial, de forma que si el dolor no se controla con los fármacos del primer escalón, se sube al siguiente escalón, y así sucesivamente. En los dolores leves, a moderados se emplean paracetamol y/o AINES, asociados o no a coadyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta, es necesario asociar opioides, débiles o potentes, ajustando progresivamente las dosis hasta su control. En el primer

Tabla 1. Escala analgésica de la OMS para dolor no-oncológico y oncológico.



peldaño, se pueden añadir otros fármacos coadyuvantes o también denominados co-analgésicos según las características del dolor y de la patología asociada que presente el paciente. No obstante, generalmente no son necesarios para tratar el dolor nociceptivo agudo, salvo los corticosteroides (considerados en muchos tratados de dolor como fármaco coadyuvante) que se emplean en estados inflamatorios severos que no responden o responden insuficientemente a los AINES.

A continuación se describen las propiedades farmacológicas más importantes de los no-opiáceos y opiáceos. Los fármacos co-adyuvantes o co-analgésicos se describen en otro capítulo de esta obra.

ANALGÉSICOS NO-OPIOIDES

Paracetamol

El paracetamol o acetaminofeno es un analgésico y antipirético de acción

central que no tiene actividad antiinflamatoria. Aún hoy no se conoce bien su mecanismo de acción pero parece que inhibe la recientemente descrita ciclooxigenasa-3 en el sistema nervioso central.

Indicación: dolor leve/moderado: dolor dental, dolores musculares, articulares mecánicos axiales y periféricos como artrosis, cefaleas, fiebre. El paracetamol combinado con opiáceos débiles como codeína o tramadol mejora la eficacia clínica analgésica. Este analgésico se emplea para tratar el dolor per sé, cuando existe riesgo gastrointestinal o cardiovascular importante para el uso de AINEs. Es el fármaco de elección para tratar a largo plazo la artrosis cuando predomina dolor mecánico y/o cuando el paciente es anciano.

Dosificación, formas y vías de administración: 500-1000 mg cada 6-8 h. oral comprimidos, cápsulas, polvo, suspensión, supositorios.

Efectos adversos: Sobredosis aguda: necrosis hepática. Sobredosis crónica: hepatotóxico, nefrotóxico, trombocitopenia.

Comentario: No posee efectos adversos sobre mucosa gástrica, plaquetas.

Metamizol

El metamizol es un analgésico y antitérmico sin actividad antiinflamatoria. Su techo antiálgico es algo superior al del paracetamol. Posee una acción espasmolítica de fibra muscular lisa.

Indicación: dolor leve/moderado: dolor dental, dolores musculares, articulares mecánicos, cefaleas, fiebre, dolor cólico, dolor postoperatorio.

Dosificación, formas y vías de administración: 500-1000 mg cada 6-8 h. Oral cápsulas, IM o IV viales.

Efectos adversos: agranulocitosis (riesgo relativo mucho mayor que con cualquier otro analgésico; 1 cada millón de tratamientos). Anemia aplásica. Intoxicación aguda: convulsiones, coma, parada respiratoria, insuficiencia hepática, insuficiencia renal.

Comentario: Buen perfil gastrointestinal. Este fármaco, proscrito en EEUU y Alemania, se emplea en España frecuentemente. No se debe asociar con AINEs.

Los antiinflamatorios no esteroideos

Constituyen, un grupo numeroso de medicamentos que comparten acciones terapéuticas como analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y comparten efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares, renales y hepáticos. Son los medicamentos más utilizados en el mundo. En España se estima que el 20,6% de la población consumen anualmente AINEs durante al menos un mes para el alivio de síntomas musculoesqueléticos. Se ha reportado que un 42% de los médicos desconocen los efectos adversos de estos medicamentos, los cuales en un 27,6% pueden ser prevenibles. Lo anterior condiciona que hasta un 44% de las prescripciones médicas sean incorrectas.

Estos fármacos inhiben las ciclooxigenasas (COX) bloqueando la síntesis periférica y central de prostaglandinas. Los AINEs inhiben tanto la COX-1 como la COX-2 mientras que los AINEs llamados COXIB solo inhiben la COX-2. La COX-1 está presente en casi todos los tejidos normales y es responsable de la síntesis de prostaglandinas que ejercen efectos protectores sobre la mucosa gástrica e intestinal, agregación plaquetaria, homeostasis vascular y renal. La COX-2 se expresa normalmente en el sistema nervioso central y en tejido renal, pero ante un estímulo doloroso o inflamatoria es “inducida” para producir prostaglandinas que activan y sensibilizan los nociceptores.

Indicación: Existen unos 15 diferentes AINEs y 2 COXIB disponibles actualmente en el mercado español indicados para tratar el dolor leve o moderado nociceptivo agudo y crónico. La tabla 2 describe las indicaciones de los AINEs más empleados. Hasta la fecha los COXIB están indicados para tratar la artrosis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y la artritis gotosa. El ketorolaco, tiene la indicación para dolor agudo moderado a severo (la administración IV tiene una eficacia comparable a 10 mg de morfina IV) no se debe administrar más de 5 días seguidos. Todos tienen una eficacia clínica similar y un techo analgésico, por lo que después de alcanzar la dosis terapéutica máxima no es posible aumentar su efecto. Se deben utilizar a sus dosis correctas durante un periodo suficiente para que alcancen niveles circulantes estables. Generalmente, el efecto analgésico es rápido a partir de los 30 minutos mientras que el efecto antiinflamatorio apa-

rece a partir del 3^{er} día. Si a los 7 días de tratamiento correcto, un AINEs no es eficaz, este se debe cambiar por otro de diferente grupo farmacológico. No se pueden combinar. Los AINEs liposolubles como el ketoprofeno, naproxeno e ibuprofeno pasan la barrera hematoencefálica y producen leves cambios en las emociones y función cognitiva.

Dosificación, formas y vías de administración: En la tabla 2 se describe la dosificación y vías de administración de los principales AINEs. La dosificación única como meloxicam, celecoxib, etoricoxib, ibuprofeno 1800 probablemente mejora la compliance terapéutica. Los AINEs parenterales disponibles son: diclofenaco, ketorolaco, dexketoprofeno y ketoprofeno. Los AINEs con vida media larga, mantienen una concentración en líquido sinovial más constante.

Efectos adversos: En general son fármacos seguros cuando se emplean en pacientes sin riesgo elevado gastrointestinal, renal ni cardiovascular (Tabla 3). Los efectos adversos importantes de los AINEs parenterales usados para tratar el dolor agudo son las reacciones alérgicas, la insuficiencia renal, coagulopatías con una incidencia menor al 1%. Cuando se prescriben para tratar el dolor crónico el efecto adverso más importante son las lesiones gastrointestinales, con una incidencia anual estimada de úlcera péptica, perforación o hemorragia del 0,3-2,5%. Los factores de riesgo identificados son una edad igual o superior a 65 años, historia previa de úlcera gastroduodenal, hemorragia gastrointestinal o perforación gastroduodenal, uso concomitante de

Tabla 2. AINES más comunes: indicación, dosis, posología y observaciones.

Fármaco	Indicaciones	Dosis/posología	Observaciones
Ácido acetilsalicílico	Dolor leve-moderado: cefaleas, dolor dental, dolor menstrual, sinusitis, mialgias, lumbalgia, bursitis, esqui- nces, artritis, fiebre	3 g, Oral, cada 4, 6, 8 h.	Suspender al menos 2 semanas previo intervención quirúrgica
Ibuprofeno	Dolor leve-moderado: cefaleas, dolor dental, dolor menstrual, sinusitis, mialgias, lumbalgia, bursitis, esqui- nces, artritis, fiebre	2,4 g, Oral 4, 6, 8 h.	Menos gastrolesivo que otros AINES no selectivos. 1800 mg liberación lenta: artritis.
Naproxeno	AR, A, EA, ACJ, gota, tendinitis, bursitis, dolor menstrual, fiebre	1g, Oral 12 h.	Pasa BHE
Ketoprofeno	AR, A, dolor menstrual	150 mg, Oral, 8 h.	Muy gastrolesivo
Indometacina	AR, A, gota, hombro doloroso agudo, bursitis, tendinitis	200 mg, Oral 8 h./rectal 24 h.	Pasa BHE. Exacerbación Enf. Parkinson, Enf. psiquiátricas
Sulindaco	AR, A, gota, hombro doloroso agudo, bursitis, tendinitis	400 mg, Oral 12 h.	Menos potente que la indometacina.
Sulindaco	AR, A, gota, hombro doloroso agudo, bursitis, tendinitis	400 mg, Oral 12 h.	Menos potente que la indometacina.
Diclofenaco	AR, A, EA, dolor menstrual, lumbalgia, fiebre, traumas	150 mg, Oral 8 h., vial im 12 h.	
Aceclofenaco	AR, A, EA, dolor menstrual, lumbalgia, fiebre, traumas	200 mg, Oral 12 h., im	
Ketorolaco	Dolor moderado severo visceral, cólico nefrítico, dolor postoperatoria	40 mg, Oral 8 h., 10,30 mg im, iv	Efecto analgésico mayor que antiinflamatorio. Muy gastrolesi- vo. Hepatopatía. Usar no más de 5 días seguidos
Nabumetona	AR, A, EA, dolor menstrual, lumbalgia, fiebre, traumas	2 g, Oral 12 h.	Menos antiinflamatorio que otros. En anticoagulados
Piroxicam	Alteraciones musculoesqueléticas agudas, AR, A, EA, dolor menstrual	20 mg, Oral 24 h. im	Muy gastrolesivo
Lornoxicam	Dolor agudo leve - moderado Dolor e inflamación en A y AR	8-16/8-12 h.	Poco gastrolesivo
Meloxicam	AR, A, EA	15 mg, Oral 24 h.	Poco gastrolesivo
Celecoxib	AR, A, EA, gota	400 mg, Oral 12 h.	Poco gastrolesivo, en anticoagulados
Etoricoxib	A, AR/EA, gota	60, 90, 120 mg, Oral (respectivamente)	Poco gastrolesivo, en anticoagulados

AR: artritis reumatoide, A: artrosis EA: espondilitis anquilosante.

corticosteroides, aspirina y anticoagulantes, comorbilidad sería asociada como enfermedad cardiovascular, renal o hepática, diabetes e hipertensión y el requerimiento de uso prolongado de

AINES. Si se identifica cualquier factor de riesgo se debe prescribir un gastroprotector siempre que se utilicen AINES o bien utilizar un COXIB. Las contraindicaciones son la hemorragia gastroin-

Tabla 3. Efectos adversos más frecuentes AINEs.

Dependientes de COX 1
<ul style="list-style-type: none"> *Aumento del riesgo de sangrado por antiagregación plaquetaria *Toxicidad digestiva <ul style="list-style-type: none"> - Úlcera péptica gastroduodenal y sus complicaciones - Ulceración del tracto digestivo bajo y sus complicaciones
Dependientes de COX 2
<ul style="list-style-type: none"> *Retención hidrosalina <ul style="list-style-type: none"> - Edemas y deterioro de la insuficiencia cardíaca o hepática - Alteraciones iónicas (hiperpotasemia) *Disminución del filtrado glomerular <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal aguda - Necrosis tubular
Independientes de las prostaglandinas
<ul style="list-style-type: none"> *Asma bronquial, reacciones alérgicas, hepatotoxicidad

testinal activa, insuficiencia renal moderada-severa y asma. Las interacciones medicamentosas más conocidas son con los dicumarínicos y fenitoína.

Comentario: En la tabla 4 se describen los aspectos claves de los AINEs.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Los opioides se unen a los receptores opiáceos en el sistema nervioso central para: inhibir la transmisión nociceptiva de la periferia a la médula espinal, activar la vía descendente inhibitoria

Tabla 4. AINEs: Aspectos claves.

- *Potencia muy similar
- *Efecto idiosincrático. Respuesta variable
- *Efecto antiinflamatorio no inmediato
- *Dosis única >cumplimentación pero >toxicidad
- *No asociar más de un AINE
- *Sulindaco no es inocuo para el riñón
- *Nabumetona y diclofenaco se pueden dar con dicumarínicos
- *COXIB menor toxicidad gastrointestinal

que modula la transmisión en la médula espinal y alterar la actividad del sistema límbico. Por todo ello, los opioides modifican los aspectos del dolor sensitivo como afectivo. Los opioides se clasifican según descripción en la tabla 5. Todos ellos se caracterizan por producir efecto analgésico, sedación y sueño.

Indicación: En general, se emplean para tratar el dolor nociceptivo moderado a severo que no responde adecuadamente a no-opiáceos. El dolor oncológico y dolor agudo por traumatismos, fracturas, heridas, quemaduras, parto, infarto, dolor abdominal, dolor irruptivo son los orígenes más frecuentes que requieren opiáceos. En cuanto al dolor crónico musculoesquelético, los opiáceos se emplean cuando el dolor no se controla en dolores de intensidad moderada, severo o cuando existe contraindicación de AINES especialmente cuando existe daño estructural de la articulación como en la artrosis evolucionada en ancianos.

Dosificación, formas y vías de administración: (Tabla 6). Los preparados de absorción oral rápida (solución líquida o comprimidos) permiten controlar el dolor rápidamente, pero presentan el inconveniente que su duración de acción es corta (4 h) por lo que una vez estabilizado el dolor, se recomienda utilizar un preparado oral de liberación prolongada que permite espaciar las dosis (12 h). Los fármacos de vida media más prolongada (metadona) muestran también una posología más cómoda para el paciente pero se acumulan con facilidad en el organismo por lo que se incrementa el riesgo de depresión del sistema nervioso. La vía oral constituye una vía idónea para la administración de los opioides, sin embargo, en situaciones en que no esté disponible (vómitos persistentes, malabsorción, obstrucción intestinal, debilidad extrema, inconsciencia, etc.), puede estar indicada su administración por otras vías como por ejemplo rectal, transdérmica, o transmucosa. Cuando se desea

Tabla 5. Clasificación de los fármacos opiáceos.

Agonistas puros activan los receptores μ y K (y δ a mayor concentración)

Codeína, tramadol, morfina, metadona, oxycodona, meperidina, y fentanilo.

Analgesia, euforia, depresión respiratoria, miosis, náuseas y vómitos, estreñimiento, aumento de presión en vías biliares, dependencia física, sedación en función de la dosis, efectos endocrinológicos a dosis altas mantenidas.

Agonistas-antagonistas activan los receptores μ e inhiben los receptores K . Poco utilizados en la actualidad en nuestro país.

Agonistas parciales: activan el receptor μ , pero con menor actividad intrínseca que los agonistas puros: buprenorfina

Antagonistas puros: carecen de actividad intrínseca y bloquean los receptores: naloxona y naltrexona

obtener un efecto inmediato, la vía parenteral (intramuscular en el deltoides, subcutánea o intravenosa) es de elección. Al cambiar de opioide o vía de administración es preciso tener en cuenta las distintas equivalencias. La administración parenteral mediante sistemas computarizados (analgesia controlada por el paciente, PCA) por vía intravenosa o subcutánea permite individualizar el tratamiento analgésico adecuándolo a las características de cada paciente. En situaciones específicas, el control del dolor requiere la utilización de opioides por vía epidural o intradural. Los parches (fentanilo y buprenorfina) se emplean para controlar el dolor crónico oncológico y no oncológico.

Efectos adversos:

Toxicidad crónica. Depende de la dosis, vía de administración y de la tolerabilidad. Aparece sedación, somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, miosis y diaforesis. Puede aparecer, depresión respiratoria, sobre todo si se administran con otros fármacos depresores o en enfermos con patología de base respiratoria. Menos frecuentes son el prurito, la retención urinaria, las alteraciones hemodinámicas y la intolerancia gástrica.

Toxicidad aguda. Se debe a sobredosisificación y se caracteriza por estupor que evoluciona hacia depresión con acidosis respiratoria y coma así como miosis, eritrodermia y frialdad cutánea. Debe tratarse con naloxona.

Tabla 6. Opiáceos más comunes: vía, duración, índice de potencia de morfina (IPM).

Fármaco	Vía	Duración	IPM
MORFINA	VO	4 - 6	1
	LL	8 - 12	1
	IM/SC	4 - 6	1:0,5 - 0,15
	IV	2 - 3	1:0,5 - 0,15
FENTANILO	IV	0,75 - 1	1:0,3 - 0,25
	TD	72	
	TM	3 - 6	
OXICODONA	VO	4 - 6	1:10
	LL	8 - 12	1:10
TRAMADOL			1:10
CODEINA	VO	4 - 6	1:12
BUPRENORFINA	VO	4	1:0,02
	TD	96	1:0,02
	SL	6 - 8	

VO: vía oral, LL: liberación lenta, IM intramuscular, SC: subcutánea, IV: intravenoso, TD: transdérmica, TM: transmucosa.

Principios generales para el control farmacológico del dolor en la clínica diaria:

- *Identificar el origen del dolor y su mecanismo de producción.* Siempre que sea posible, se intenta conocer la enfermedad que produce dolor, que estructura/s anatómicas están afectadas y porque estas están afectadas. Tanto en el dolor agudo, como en el crónico agudizado es importante identificar “inflamación” bien por las características clínicas: dolor en reposo o nocturno, tumefacción local, aumento temperatura y/o eritema local o bien, ayudado por técnicas de imagen como la ecografía especialmente útil en detectar líquido y valorar la vascularización con power doppler de los procesos inflamatorios. Ante la presencia de inflamación, un AINE es la primera elección.
- *Medición del dolor.* La evaluación del dolor es fundamental para determinar la intensidad, las características y la duración del dolor, para contribuir al diagnóstico, ayudar a decidir en la elección del tratamiento, y para evaluar la eficacia comparativa de los diferentes regímenes terapéuticos. Las escalas para medir la intensidad del dolor son la escala numérica visual (ENV) desde 0 hasta 10 (0 es ausencia de dolor y 10 es máximo dolor imaginable) y la escala visual analógica (EVA) representada por una línea de 10 cm donde en el extremo izquierdo es ausencia de dolor el derecho es dolor máximo imaginable. El EVA es sensible y

fiable pero es más difícil de entender que la ENV. Generalmente se considera que el dolor es severo cuando es mayor de 7, es moderado entre 4-7 y es leve menor de 4. El grado de mejoría clínica y la satisfacción del paciente con el tratamiento se puede medir con una valoración global desde mucho peor, bastante peor, igual, algo mejor, bastante mejor y mucho mejor. En cuanto al dolor crónico musculoesquelético, se considera que la mejoría mínima clínicamente relevante se representa con una disminución en 1 punto en la ENV y corresponde a una mejoría del 15%. El “mucho mejor” corresponde a una mejoría del 33% que se representa como una disminución de 2 puntos en la ENV. También se reconoce que una ENV menor de 5, el paciente con dolor crónico musculoesquelético tiene funcionalidad aceptable.

- *Elegir el fármaco/s más adecuado.* La elección del fármaco depende fundamentalmente de:
 - *Características del dolor* (duración, intensidad y cualidad).
 - *Características del fármaco:* comienzo y duración del efecto analgésico, el efecto techo de los AINEs, las vías de administración disponibles, dosificación, la posibilidad de acumular metabolitos tóxicos o la adicción.
 - *Características del paciente:* edad, sexo, enfermedades asociadas (gastrointestinales, cardiovasculares, hepáticas y renales) y los fármacos que toman,

preferencias del paciente y respuesta a fármacos analgésicos previos.

- *Establecer un plan terapéutico.* Se debe intentar formular un plan terapéutico, siguiendo la escala analgésica de la OMS. Como se ha comentado anteriormente, el tratamiento farmacológico del dolor es polimodal, combinando los fármacos con diferentes mecanismos de acción que actúan sobre diferentes receptores para conseguir un efecto aditivo o sinérgico. A su vez, esto permite disminuir la dosis del analgésico resultado en una reducción de los efectos secundario. Por ejemplo inhibir la transmisión nociceptiva a nivel periférico y central para incrementar el efecto analgésico asociando un AINE con un opioide menor.
- *Optimizar la administración.* La administración pautaada a lo largo de las 24 horas, especialmente en pacientes con dolor crónico ofrece un mayor control del dolor con menos efectos adversos. Se emplean fármacos de acción corta en el dolor irruptivo e intermitente.
- *Vigilar y manejar los efectos adversos/interacción medicamentosa.* Las estrategias generales para manejar los efectos adversos son:
 - Reducir la dosis o cambiar la vía de administración.
 - Probar con un fármaco diferente de la misma clase o asociar otro fármaco para contrarrestar algunos efectos (antihistamínicos para el prurito o laxantes para el estreñimiento).

- Combinar analgésicos (tratamiento polimodal). Pensar en asociar un AINE o paracetamol o coadyuvantes para reducir la dosis de opioides. O para reducir la dosis de AINEs, se puede asociar paracetamol u opioides débiles como la combinación paracetamol + tramadol (nunca se debe asociar más de un AINEs). Los efectos adversos severos de los opioides pueden requerir usar antagonistas como la naloxona para la depresión respiratoria. Usar fármacos con metabolitos potencialmente tóxicos como la meperidona solo durante cortos periodos de tiempo.

- *Diferenciar tolerancia, dependencia física y adicción al fármaco.*
 - Tolerancia aparece con algunos fármacos como con los opioides y se reconoce por una disminución en la duración y en el alivio del dolor. Se puede manejar al incrementar la dosis del fármaco o su frecuencia de administración. Se puede combinar los opioides con no-opioides.
 - La dependencia física es cuando aparece un síndrome de abstinencia al suspender o disminuir bruscamente fármacos como los opioides y los antidepresivos. Una pauta descendente lenta como una reducción del 10-15% del fármaco generalmente evita la aparición de abstinencia.
 - Adicción puede ocurrir en pacientes que toman opioides pero generalmente tienen antecedente de adicción a las drogas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ballina J et al. Impacto del consumo de AINES en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reuma* 2002;337-42.
- 2.- Heath Care guideline: Assessment and Management of ACUTE pain. www.ICSI.org.
- 3.- Kalsoa E, Jayne E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety *Pain* 2004; 112:372-380.
- 4.- McQuay HJ y Moore A. AINES y Coxib: uso clínico. En: *Tratado del Dolor*. Vall y Mekzack. 5 Ed. Elsevier España 2007:484-92.
- 5.- Muriel Villoria C. Dolor Crónico: diagnóstico, clínica y tratamiento. Ed. Aran Madrid 2007.
- 6.- Schug SA y Gandham N. Opioides: uso clínico. En: *Tratado del Dolor*. Vall y Mekzack. 5 Ed. Elsevier España 2007:455-70.
- 7.- Tornero-Molina J. Vidal-Fuentes J Alonso-Ruiz AA et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. *Reumatol Clin* 2006; 2: S50-4.
- 8.- Woodcock J, Witter J, Dionne RA. Stimulating the development of mechanism-based, individualized pain therapies. *Nature Reviews* 2007; 6:703-10.
- 9.- Yaksh TL. Farmacología central de la transmisión nociceptiva. En: *Tratado del Dolor*. Vall y Mekzack. 5 Ed. Elsevier España 2007: 379-423.
- 10.- Zelman DC, Deborah L. Hoffman DL, Seifeldinb R, Dukesb LE. Development of a metric for a day of manageable pain control: derivation of pain severity cut-points for low back pain and osteoarthritis. *Pain* 106 (2003)35-42.

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Dra. M^a Victoria Ribera Canudas
Jefe de la Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona

Según la IASP, el Dolor Neuropático (D.N.) es todo aquel causado por una “lesión o disfunción del sistema nervioso tanto periférico como central”⁽¹⁾. El D.N. comprende síndromes clínicos como la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética, la neuralgia del trigémino, las radiculopatías, el síndrome de dolor regional complejo, el síndrome de miembro fantasma y el dolor central entre otros.

El D.N. reconoce habitualmente una enfermedad de base causal (diabetes, inmunosupresión, neuromas, compresión extrínseca de raíz). El tratamiento etiológico de la enfermedad de base constituye el primer eslabón del tratamiento. Si bien un porcentaje de pacientes con D.N. se controla con el tratamiento correcto de la enfermedad causal y el primer eslabón analgésico, algunos de estos pacientes se muestran refractarios a las terapéuticas consideradas “standard” y se deben proponer otras estrategias de tratamiento^(2,3,4).

En general el D.N. se asocia a la evolución no esperada de una enfermedad o de un acto quirúrgico y requiere su pronta identificación para poder instaurar un tratamiento específicamente dirigido al control del mismo. Este tipo de dolor es generalmente severo, de gran intensidad y a veces de comienzo tardío respecto a la lesión.

Los pacientes con D.N. presentan gran variedad de síntomas aislados o asociados, entre los que destacan sensaciones anormalmente desagradables (disestesias), el aumento de la sensibilidad dolorosa espontánea o provocada (hiperalgesia), la sensación de dolor a estímulos que normalmente no producen dolor (alodinia), parestesias, definidas como una sensación desagradable expresadas como hormigueo o cosquilleo, hiperestesia (aumento de la sensibilidad táctil y térmica), hiperpatía o sensibilidad extrema y en algunos pacientes incluso hipoestesia o disminución de la sensibilidad superficial. Estos síntomas son variables de un paciente a otro, según el tipo de lesión⁽¹⁾.

Los síndromes que cursan con D.N. crónico provocan alteraciones del sueño, del estado psicológico, problemas familiares, sociales, disminución de la capacidad laboral, en definitiva de la calidad de vida y además representan un problema económico importante^(5,6).

El tratamiento de este tipo de dolor representa uno de los de mayor complejidad y más difícil control tanto en las Unidades de Dolor, como de las demás especialidades tanto médicas como quirúrgicas que los tratan, ya que pacientes que presentan la misma patología no responden igual a los mismos tratamientos. Por tanto, se requiere un enfoque multimodal y multidisciplinario, que conlleve un alivio satisfactorio del dolor y una mejoría funcional.

NORMAS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El D.N. es generalmente crónico, severo y resistente a los analgésicos habituales. Antes de iniciar un tratamiento se debe realizar un correcto diagnóstico, basado en la historia clínica relacionada con el dolor y una exploración neurológica adecuada a cada paciente⁽⁷⁾. Se trata de buscar no solo los denominados síntomas espontáneos o provocados propios del dolor neuropático, sino también los posibles síntomas positivos y negativos de la lesión neurológica, que junto con los restantes datos que se recogen en una historia de dolor, configuran el diagnóstico^(7, 8).

Debido a que existen muchos síndromes que cursan con D.N., es importante determinar el origen o causa de dicho dolor. Una vez realizado el diagnóstico, se deben iniciar las terapéuticas específicas de forma rápida para evitar la perpetuación del dolor. Se iniciará el tratamiento con técnicas poco agresivas, y dependiendo de la respuesta terapéutica se determinará la realización de otras terapias más agresivas, siempre dependiendo de la intensidad de dicho dolor, la edad del paciente, la patología asociada y las posibles interacciones con los tratamientos instaurados para el control de la patología de base. Este grupo de patologías pueden evolucionar a cuadros de dolor intenso o muy intenso. Sin embargo, muchos de estos pacientes no podrán tener un tratamiento etiológico, sino sólo sintomático.

Los pilares básicos del tratamiento del paciente con D.N. son el control de los síntomas y signos específicos de cada síndrome y así evitar un deterioro psicológico mediante la restauración del sueño y el control del ánimo.

El tratamiento debe ser precoz, escalonado y agresivo desde el principio, combinando opciones farmacológicas y no farmacológicas, como la terapia física y ocupacional, técnicas intervencionistas, técnicas de neuroestimulación, terapia psicológica y en casos de dolor de muy difícil control, técnicas quirúrgicas. El tratamiento debe ser individualizado en cada caso y siempre valorando un enfoque multidisciplinar^(9, 10). (Tabla 1).

Tabla 1. Normas generales del tratamiento del dolor neuropático.

- Diagnóstico correcto
- Historia clínica
- Exploración neurológica
- Control de los síntomas y signos específicos de cada síndrome
- Tratamiento precoz, escalonado y agresivo desde el principio
- Combinación opciones farmacológicas y no farmacológicas
- Tratamiento individualizado y en muchas ocasiones multidisciplinar

La farmacoterapia continúa siendo la piedra angular del tratamiento. El tratamiento del D.N. debe iniciarse en forma de monoterapia, pero frente a la respuesta parcial a la monoterapia, se pueden proponer tratamientos combinados, siendo importante utilizar fármacos con mecanismos de acción complementarios. En los ensayos clínicos controlados con monoterapia farmacológica, sólo un 10% de los pacientes alcanzan una completa o casi completa mejoría y sólo un 50% alcanzan una mejoría del dolor moderada o satisfactoria. Es por eso que se ha buscado la alternativa, en base a la fisiopatología compleja de este tipo de dolor, en la combinación de fármacos de diferentes grupos para conseguir incrementar las posibilidades de respuesta analgésica a la vez que reducir en lo posible los incrementos de dosis necesarios para alcanzar la dosis analgésica efectiva de un sólo fármaco, reduciendo sus efectos secundarios indeseables^(2,11).

Sin embargo, las combinaciones farmacológicas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos por el aumento de

fármacos utilizados, dificultando además la localización del fármaco responsable del efecto indeseable y no existen aún evaluaciones sistemáticas de la eficacia de las combinaciones farmacológicas frente a las monoterapias, si bien una de las conclusiones de la IV Conferencia Internacional sobre los Mecanismos y Tratamiento del Dolor Neuropático realizada en el 2003, fue que frente a la respuesta parcial a la monoterapia con fármacos de primera línea, se debe considerar la combinación de éstos y de los fármacos de segunda línea⁽²⁾.

Las combinaciones farmacológicas se han ampliado en los últimos años para el tratamiento del D.N. por la evidencia clínica de sus ventajas sobre la monoterapia en algunos síndromes dolorosos, así como, por la introducción de fármacos que se han mostrado efectivos en estos tipos de dolor. La optimización de estos tratamientos combinados requiere por parte del equipo médico el estar familiarizado con todos los fármacos de primera y segunda línea y tener

experiencia comprobada en los ajustes de sus dosis.

Sin embargo, faltan estudios que informen sobre cuales serían los pacientes en los cuales estaría indicado de entrada un tratamiento combinado y estudios que orienten sobre el tipo de tratamiento combinado para cada tipo de dolor neuropático.

Forma parte fundamental del manejo terapéutico la correcta información al paciente tanto en lo que se refiere a las características del tipo de dolor como de las expectativas reales de su resolución, así como de los riesgos y beneficios de las asociaciones terapéuticas^(2, 11).

EVIDENCIA CIENTÍFICA EN EL TRATAMIENTO DEL D. N.

El tratamiento del D.N. continúa siendo poco satisfactorio, a pesar de que en los últimos años se ha ampliado considerablemente el arsenal terapéutico para el control de este tipo de dolor^(2, 3, 4, 11, 12).

La evaluación de la eficacia de los múltiples grupos farmacológicos empleados en el tratamiento de las diversas formas de D.N., encuentra series dificultades debidos a distintos factores entre los que cabe destacar el hecho de que las escalas de evaluación del dolor son subjetivas, los tamaños muestrales suelen ser reducidos en muchas de las patologías estudiadas, que existe gran heterogeneidad de síndromes neuropáticos, así como de la sintomatología acompañante y que existen limitaciones meto-

dológicas en muchos de los trabajos publicados en la literatura especializada.

De entre estas, podemos destacar el hecho de que hay pocos síndromes evaluados con ensayos clínicos aleatorios y con control, ya que la mayoría de ensayos se han realizado en pacientes con neuralgia postherpética (NPH) y neuropatía diabética (ND) y los resultados se extrapolan a D.N. de otras causas en que los mecanismos fisiopatológicos que provocan el dolor pueden ser distintos. Otras de las limitaciones serían el que no suelen realizarse estudios en D.N. leve ó moderado, sólo en grave, que el período de control de los estudios suele ser corto y se suelen desconocer los resultados de los fármacos a largo plazo y también el que siempre se realizan los estudios seleccionando los pacientes por enfermedades, no por síntomas específicos, que son la base fisiopatológica de lo que se denomina dolor neuropático. (Tabla 2).

A pesar de todas estas limitaciones, en los últimos años han ido apareciendo una serie de guías clínicas y de recomendaciones de distintos tratamientos para el control de estos pacientes^(11, 12).

En la tabla 3 se muestran el número de fármacos que están autorizados en nuestro país para el tratamiento del D.N.

Para la práctica clínica diaria, es importante conocer qué fármacos son más eficaces en el alivio del dolor neuropático, y cuáles de ellos presentan el mejor perfil de seguridad y para ello, lo óptimo es manejar guías clínicas y/o

Tabla 2. Limitaciones metodológicas en el tratamiento del D.N.

- Predominio de E.C. en pacientes con Neuralgia postherpética(NPH) y Neuropatía Diabética (ND)
- Los resultados se extrapolan a D.N. de otras causas, con mecanismos fisiopatológicos distintos
- Escasos estudios comparativos de dos tratamientos diferentes en el mismo paciente
- Estudios predominantes en D.N. grave, no en dolor leve o moderado
- Poca duración del periodo de control
- Desconocimiento efectos a largo término
- Selección de pacientes por enfermedades, no por síntomas específicos, que son la base fisiopatológica del D.N.

algoritmos elaborados con criterios de medicina basada en la evidencia.

Algoritmo de tratamiento farmacológico del D.N. (Tabla 4).

Dado que la mayoría de ensayos se ha realizado en pacientes con neuropatía diabética (ND), neuralgia postherpética (NPH) y algunos en neuralgia del trigémino (NT) y dolor central (DC), nos vamos a centrar en estas cuatro patologías para valorar la evidencia de los diferentes fármacos utilizados en su control. (Tabla 2).

POLINEUROPATÍAS DOLOROSAS (PND)

La polineuropatía diabética es el ejemplo más clásico de este grupo. Las neuropatías diabéticas son alteraciones complejas y heterogéneas que afectan tanto al sistema nervioso periférico como autonómico causando gran morbilidad y mortalidad y alterando notablemente la calidad de vida de la persona que las sufre^(13, 14).

Los fármacos con mayor eficacia establecida, con grado de recomenda-

Tabla 3. Medicamentos autorizados en España y para qué indicaciones específicas.

- Antidepresivos tricíclicos: Dolor neuropático periférico
- Carbamazepina: Dolor neuropático periférico (Neuralgia trigémino y glossofaríngeo)
- Gabapentina: Dolor neuropático periférico
- Pregabalina: Dolor neuropático periférico y central
- Duloxetina: Dolor neuropático periférico (Neuropatía diabética)
- Capsaicina: Dolor neuropático periférico (Neuropatía diabética)
- Parches de lidocaína: No aprobado todavía en España (dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética)

Tabla 4. Algoritmo de Tratamiento del Dolor Neuropático.

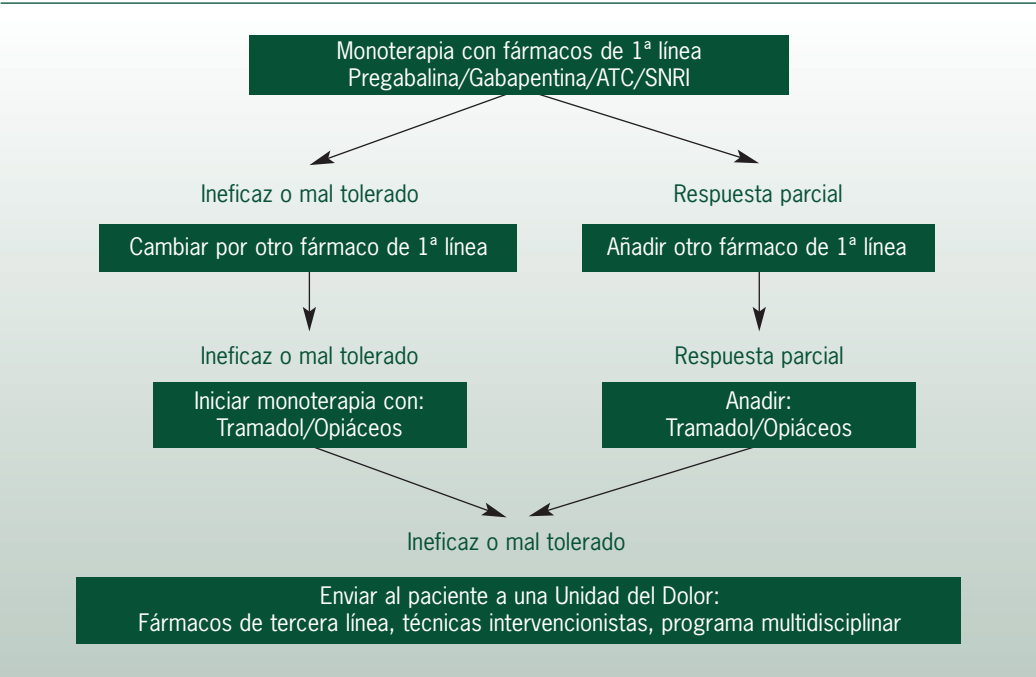


Fig. 2. Algoritmo del tratamiento farmacológico del dolor neuropático SNRI: antidepresivos selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina. ATC: antidepresivos tricíclicos. Modificada de Finnerup NB, et al ³ y Gilron I, et al ¹³.

ción A y recomendados como fármacos de primera opción, son los antidepresivos tricíclicos (ADT), gabapentina y pregabalina^(2, 5). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN) duloxetine y venlafaxina, se consideran de segunda línea, ya que su eficacia es moderada, a pesar de que se consideran más seguros y con menos contraindicaciones que los ADT, y deberían preferirse a los ADT, sobre todo en pacientes con riesgo cardiovascular y también en ancianos^(2, 5). Como tratamientos de segunda / tercera línea

estarían los opioides y lamotrigina (nivel B). Otros fármacos con menor eficacia serían la capsaicina, mexiletina, oxcabazepina, topiramato y clonidina^(11, 12).

NEURALGIA POSTHERPÉTICA (NPH)

La NPH es la complicación más frecuente del herpes zóster (HZ). Los pacientes presentan dolor continuo ó intermitente, de intensidad variable (a menudo lo describen como insoporta-

ble), quemante, con paroxismos lancinantes como descargas y con alodinia y disestesias en la zona afectada^(13, 15).

Los fármacos con eficacia establecida, recomendados como fármacos de primera línea, son los ADT, gabapentina, pregabalina y opioides (grado de recomendación A). Como tratamientos de segunda línea estarían la lidocaína tópica, (en caso de alodinia 1ª línea) capsaiscina y valproato (grado de recomendación B).

Lidocaína tópica es eficaz sobre el dolor quemante, dolor sordo y dolor provocado por el contacto (grado de recomendación B). En pacientes ancianos, en particular en pacientes con alodinia, con áreas pequeñas de dolor, dada su buena tolerancia, es preferible la lidocaína tópica^(11, 12).

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

Es una entidad clínica caracterizada por crisis de dolor paroxístico, fulgurante, de aparición brusca, lancinante y de corta duración⁽¹⁶⁾.

Los fármacos con evidencia establecida en esta indicación, son carbamazepina (grado de recomendación A) y algo menor con oxcarbazepina (grado de recomendación B), aunque algunos pacientes pueden tolerarla mejor^(11, 12).

Baclofeno y lamotrigina tienen grado de recomendación C y se proponen en los pacientes que presentan resistencia a los otros dos fármacos. En los pacientes resistentes al tratamiento médico, se proponen los tratamientos quirúrgicos^(11, 12).

DOLOR CENTRAL

El dolor central puede ser provocado por una lesión del SNC a nivel cerebral o medular como un infarto/isquemia cerebral, lesiones medulares, esclerosis múltiple, siringomielia, tumores, sífilis, epilepsia, enfermedad de Parkinson y otras etiologías que afecten al SNC^(17, 18).

El tratamiento del dolor central es muy complejo. Dentro de los tratamientos de este tipo de patología, el grado de recomendación es B para pregabalina, gabapentina, ADT y lamotrigina, en pacientes postictus. Los opioides tienen un grado de recomendación C^(11, 12).

Los Cannabinoides se han mostrado eficaces en el control del dolor de la Esclerosis Múltiple, cuando han fracasado otras terapéuticas (nivel A)^(11, 12).

CONCLUSIONES

Los fármacos con mayor eficacia establecida y recomendados como fármacos de primera línea son los ADT, gabapentina y pregabalina (nivel A en varios ensayos de clase D). Los ADT tienen efectos cardíacos y por tanto deberían utilizarse con precaución en pacientes ancianos. Como tratamientos de segunda línea estarían la lidocaína tópica, IRSN (venlafaxina y duloxetine), lamotrigina y tramadol. La lidocaína tópica (si alodinia 1ª línea) es preferible en NPH, en pequeñas áreas de dolor y en pacientes ancianos. En varios ensayos de clase I se ha demostrado que los opioides son eficaces en distintas enfermedades neuropáticas, pero sólo se deben prescribir como segunda o tercera línea.

Sobre las comorbilidades y la calidad de vida, sólo se han estudiado de forma adecuada y han demostrado efectos positivos la pregabalina y la duloxetina. Por tanto, deberían elegirse estos fármacos en los pacientes que presentan un grave impacto del dolor sobre la calidad de vida o sobre comorbilidades significativas^(11, 12).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H, Bogduk N, editors. Task force on taxonomy of the IASP. 2nd edition. Seattle: IASP Press; 1994, p. 209-14.
- 2.- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain; diagnosis, mechanismus and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60:1524-34.
- 3.- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. Pain 2005; 118:289-305.
- 4.- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice AS, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain 2007 Dec 5; 132(3):237-51.
- 5.- Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. The Clinical Journal Pain 2002; 18(6):350-4.
- 6.- Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. Clin J Pain. 2007 Jan; 23(1):15-22.
- 7.- Gilron I, Watson P, Cahill CM et al. Neurophatic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 175(3):265-75.
- 8.- Backonja M M, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neurophatic pain. Neurol Clin. 1988; 16:775-789.
- 9.- Jensen TS, Finnerup NB. Management of neuropathic pain. Curr Opin Support Palliat Care. 2007 Aug; 1(2):126-31.
- 10.- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2007 Spring; 12(1):13-21.
- 11.- Attal N, Gruccu, G, Haanpää, M., Hansson P, Jensen T.S. et als FNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Europ. J. of Neurology 2006; 13:1153-1153-69.
- 12.- Butlletí d'Informació Terapèutica de la Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. 2008.Vol 20. núm 2.ISNN 0213-7801. ISSN 1579- 9444 (Internet).
- 13.- Gilron I, Watson P, Cahill CM et al. Neurophatic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 175(3):265-75.
- 14.- Argoff Che, Coll E, Fishbain D, Irving G. Diabetic peripheral neuropathic pain: Clinical and Quality- of-life Issues. Mayo Clinic Proceedings.2006 Supp.; 81(4):S23-11

15.- Dubinsky R.M., Kabbani H., Boutwell C. et als. Practice parameter: Treatment of postherpetic neuralgia. American Academy of Neurology. Neurology. 2004; 63:959-65.

16.- Santos-Franco J., Santos-Ditto R, Revuelta Gutierrez R. Neuralgia del trigémino. Archivos neurociencias. 2005; Vol 10(2): 1-15.

17.- Attal N., Bouhassira D. Central neuropathic pain. In Papagayo M. ed. Neurological Basis of Pain. Mc Graw-Hill, New Cork. 2005:301-19.

18.- Boivie J. Dolor de origen central. En Tratado del dolor neuropático. J. Serra Catafau ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Madrid 2006:429-34.

CONTROL FARMACOLÓGICO EN LA FIBROMIALGIA

Dr. Cayetano Alegre
Reumatología.

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona
Institut Universitari Dexeus

Partiendo del hecho de que en la actualidad (2009) en España no hay ningún fármaco aprobado para su uso en Fibromialgia (FM), se hace difícil aseverar cuáles son los tratamientos más adecuados para este síndrome.

Se trata de un síndrome complejo con multitud de sintomatología de diversa índole, con factores psicológicos y sociales añadidos por lo que no podemos pretender que una sola molécula logre aliviar globalmente al enfermo.

La FM se trata de:

1. Dolor crónico
2. Generalizado
3. Con más de 11 puntos hiperalgésicos sobre 18 preestablecidos.

Los mecanismos fisiopatológicos sobre los que deberíamos actuar no son claros, es evidente que no hay una lesión periférica en esos puntos aunque generadores de dolor periféricos pueden conducirnos hacia una generalización del dolor.

Si encontramos alteraciones a nivel de médula espinal con valores de la sustancia P en LCR cuatro veces superior a lo normal, disminución de la serotonina y otras alteraciones en los neuromoduladores que nos indican que las vías descendentes del dolor se activan proporcionalmente.

También encontramos alteraciones en el SNC ya sea por modificaciones de la perfusión o cambios en la captación en las resonancias magnéticas funcionales.

Así pues la FM sería otro síndrome de sensibilización central y podrían ser eficaces los fármacos que actuaran a ese nivel como son los antidepresivos o los neurolépticos.

Con la sociedad Española de Reumatología (SER) editamos en el 2005 un documento de consenso sobre la FM⁽¹⁾ donde recogíamos, basados en la búsqueda sistemática de la evidencia, los fármacos que parecían eficaces en la FM.

	Dosis	Horario
Analgésicos		
Paracetamol	1 g	6 - 8 h
Tramadol	50 mg	8 h
Paracetamol + tramadol	325 mg/ 37,5 mg	6 - 8 h
Inductores del sueño/relajantes		
Amitriptilina	25 - 50 mg	Noche
Ciclobenzaprina	10 - 30 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zolpidem	10 mg	Noche (tratamientos cortos)
Zopiclona	7,5 mg	Noche (tratamientos cortos)
Antidepresivos		
Fluoxetina	20 - 40 mg	Mañana
Ansiolíticos		
Alprazolam	1 mg	12 - 24 h
Otras benzodiacepinas	Variable	Variable

Recientemente han aparecido las normas de la Liga Europea de Reumatismo (EULAR)⁽²⁾ donde también se hace una búsqueda de evidencia y concluyen con una serie de recomendaciones.

Para abarcar la FM es necesario una adecuada valoración del dolor, de su actividad y de su contexto psicosocial. La FM debe ser considerada una enfermedad compleja y heterogénea como expresión de un procesamiento anormal del dolor y otros síntomas secundarios. Evidencia IV D.

El tratamiento óptimo requiere una valoración multicéntrica combinando el tratamiento no farmacológico con el farmacológico, ajustándolo, de acuerdo con el enfermo, según la intensidad del

dolor, la actividad y los diversos síntomas como la depresión, la fatiga y las alteraciones del sueño.

Esta valoración del enfermo y este ajuste hace imperativo el subagrupar a los enfermos. En la clínica diaria percibimos que realmente no todas las FM se manifiestan del mismo modo ni todas reaccionan de igual forma al tratamiento. Existen diversas publicaciones que sub agrupan las FM ya sea desde el punto de vista genético, según alteraciones bioquímicas, según la clínica, según la asociación de psicopatología, según la respuesta terapéutica.

Giesecke⁽³⁾ en el 2003 propuso una clasificación que simplificando subdiviende a las FM en un grupo 1 con moderado dolor y asociado a depresión/ansiedad y

moderado catastrofismo, un grupo 2 con severa afectación psicopatología y un grupo 3 con escasa afectación psicopatología, y dolor muy acuciante. Posteriormente ha habido otras clasificaciones como la de TurK⁽⁴⁾ en el 2005 o la de Müller⁽⁵⁾ en el 2007 todas ellas basadas en dos parámetros: Intensidad de dolor y presencia o no de psicopatología. Estos subgrupos comportan diferentes opciones terapéuticas para cada uno de ellos.

Las recomendaciones farmacológicas de la EULAR no encuentran datos para recomendar un tratamiento u otro según el tipo de FM quedándose en una relación de los fármacos más o menos eficaces:

- Tramadol se recomienda para el tratamiento del dolor en la FM. También pueden considerarse los analgésicos simples como el paracetamol u otros opioides menores. Los corticoides y los opioides mayores no se recomiendan. Evidencia Ib IV A D.
- Los antidepresivos: Amitriptilina, Fluoxetina, Duloxetina, Milnacipran, Moclobemida y Pirlindole, reducen el dolor y frecuentemente mejoran la actividad, por lo que se pueden recomendar para el tratamiento de la FM. Evidencia Ib A.
- El Tropicsetron, Pramipexol y la Pregabalina reducen el dolor y se recomiendan para el tratamiento de la FM. Evidencia Ib A.

Si buscamos en Cochrane nos encontramos con más de 437 ensayos clínicos

registrados para la FM destacando los siguientes:

- Los antidepresivos duales: Milnacipran, Duloxetina.
- Los antiepilépticos: Locasemida y Pregabalina.
- La hormona de crecimiento.
- Y los agonistas de la Dopamina: Pramipexol y la Rotigotina.

Posiblemente los mejores resultados los obtendríamos en ensayos clínicos que asociasen varios fármacos que actuasen sobre el dolor/fatiga en diferentes campos pero esto es realmente difícil que la industria farmacéutica lo asuma.

BIBLIOGRAFÍA

1. - J. Rivera-Redondo y C. Alegre-de Miquel. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006; 2 Supl 1: S38-49.
2. - Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008 Apr; 67(4):536-41.
3. - Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia

patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003 Oct; 48(10):2916-22.

4. - Turk DC. The potential of treatment matching for subgroups of patients with

chronic pain: lumping versus splitting. *Clin J Pain.* 2005 Jan-Feb; 21(1):44-55.

5. - Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007 Sep; 27(11):1005-10.

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR ONCOLÓGICO

Dr. Juan Antonio Virizuela
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

Se estima que el dolor neoplásico está presente en el 30 a 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico del cáncer, y puede verse en no menos del 65 a 85% de pacientes con enfermedad avanzada. Es uno de los síntomas del cáncer más frecuentes y más temidos. El dolor neoplásico y su tratamiento contribuyen a la aparición de otros muchos síntomas habituales del cáncer y, a su vez, se ve afectado por ellos: astenia, debilidad, disnea, náuseas, estreñimiento y alteraciones cognitivas; además, la percepción del dolor puede verse intensificada en presencia de los síntomas que acabamos de mencionar.

La valoración de la aplicación de las directrices de la OMS para el tratamiento del dolor neoplásico indica que éste puede ser tratado de manera efectiva en el 85-95% de los pacientes con un enfoque en el que se integren tratamientos farmacológicos, antineoplásicos sistémicos y analgésicos. Sin embargo, cuando se estudian los pacientes desde la perspectiva del dolor, sólo el 40-50% refiere tenerlo adecuadamente controla-

do. Esta discrepancia subraya la continua necesidad del tratamiento intensivo del dolor neoplásico tratable.

Existen cuatro formas básicas de controlar el dolor: modificar el origen del mismo, alterar la percepción central del dolor, modular la transmisión al sistema nervioso central y por último, bloquearlo^(1, 2, 3, 4). El tratamiento farmacológico sistémico orientado a los tres primeros enfoques es la piedra angular del tratamiento de la mayoría de los pacientes con un dolor moderado o grave.

Los pacientes con dolor persistente a pesar del tratamiento del segundo escalón, o que se presentan con dolor moderado o grave, deben ser tratados con opioides del tercer escalón, entre los que se incluyen morfina, oxycodona*, hidromorfona*, fentanilo, buprenorfina y metadona. Tanto las formas de liberación inmediata como las sostenidas están disponibles para la morfina en nuestro país y la gran mayoría tienen la posibilidad de ser utilizados oralmente bien en forma de liberación inmediata y algunos de ellos como liberación retardada. Sólo se debe emplear un opioide a la vez debido a la variabilidad en la res-

puesta de cada paciente y a la superposición de los efectos secundarios. Además, la rotación de opioides (uso sucesivo de diferentes opioides) en pacientes concretos puede proporcionarnos un mejor balance final de eficacia y efectos secundarios. No se recomienda utilizar meperidina debido a su corta vida media y a la toxicidad de sus metabolitos.

Mecanismo de acción y farmacocinética de los opioides

Los analgésicos opioides actúan mediante su unión a receptores específicos: ligandos endógenos son los péptidos opioides, principal sistema responsable de la regulación fisiológica de la transmisión nociceptiva⁽⁷⁾. Es importante recordar que el sistema opioide también está presente en otras estructuras, tanto neuronales como extraneuronales, lo que hace comprender en parte la existencia de efectos colaterales de estos fármacos. Por ejemplo, es importante su presencia en el aparato digestivo, sistema inmune o células cromafines entre otros⁽⁸⁾. También pueden expresarse en localizaciones como la piel o las articulaciones⁽⁹⁾. En la actualidad se conocen cuatro tipos de receptores opioides μ , δ , κ y ORL1. Los tres primeros se pueden considerar como los receptores convencionales, conocidos desde hace tiempo, y que comparten ligandos endógenos a los péptidos opioides, si bien exhiben diferente grado de afinidad. Tales péptidos son las encefalinas (met y leu-enkefalina), las endorfinas, las dinorfinas y las recientemente descubiertas endomorfina^(10, 11).

La enorme variabilidad farmacocinética de los opioides impide tener un plan general para su utilización, existiendo una gran variabilidad entre ellos, por ejemplo en lo que se refiere a la relación entre concentraciones plasmáticas y efecto clínico.

No todos los opioides se absorben convenientemente por vía digestiva, que es la vía de elección, hasta hace poco la más lógica en el tratamiento del dolor crónico, y algunos como la buprenorfina apenas lo hace.

Los analgésicos opioides pueden presentar un grado variable de unión a las proteínas plasmáticas y se distribuyen ampliamente, llegando a distintos tejidos entre los que destaca su paso al sistema nervioso central. La vida media de eliminación no es una guía fiable de la duración de los efectos de los opioides orales pues en ello influye no sólo el aclaramiento, sino también la distribución⁽⁸⁾.

La vía de metabolización de los opioides es la vía hepática, siguiendo las vías de la conjugación del ácido glucurónico, la glucuronilación y la hidrólisis. La vía renal se hace cargo de eliminar la fracción de fármaco activo que no ha sido biotransformada, así como de sus metabolitos⁽⁸⁾.

UTILIZACIÓN DE LOS OPIOIDES DEL TERCER ESCALÓN

El tratamiento del dolor oncológico con opioides nos lleva primero a establecer una estrategia clínica que se desprende del algoritmo de la Tabla 3,

que establece 3 pasos para el alivio del dolor neoplásico:

- a. Evaluación del paciente.
- b. Establecer y ejecutar un plan de tratamiento.
- c. Reevaluación del dolor del paciente y cuidado de los efectos secundarios y de la calidad de vida.

a. Evaluación del paciente

Se debe de evaluar el dolor y su relación con el cáncer; más allá de una evaluación global del dolor del paciente, uno debe determinar el estadio de su tumor, así como las posibilidades de tratamiento y el pronóstico, a fin de determinar la mejor manera de aliviarle. Ciertos problemas médicos concurrentes, como úlcera péptica, hipertensión, insuficiencia renal y arritmia cardíaca, pueden agravarse con los co-analgésicos, pudiendo utilizarse procedimientos invasivos. Es importante evaluar a los pacientes acerca de posibles alteraciones psicológicas previas, crisis espirituales y cómo sobrellevan el cáncer y el dolor.

Uno de los mayores problemas reconocidos por los médicos, en el conjunto de todo lo que se refiere al tratamiento del dolor, es la incapacidad para evaluarlo adecuadamente. Los elementos para valorarlo incluyen historia, exploración física y evaluación psicosocial. La historia debe centrarse en los componentes del dolor (localización, patrón temporal, calidad e intensidad), naturaleza, extensión de la enfermedad y pronóstico de la misma, y en los problemas médicos

generales. Los factores que exacerban o alivian el dolor pueden ayudar a caracterizar el síndrome doloroso. Deben constatare los síntomas asociados, como entumecimiento y debilidad. La respuesta del dolor a tratamientos previos puede ayudarnos a aclarar la etiología y sugerirnos la siguiente maniobra terapéutica. Es importante saber qué significa el dolor para el paciente y cómo interfiere con su vida normal.

La intensidad del dolor puede medirse utilizando una escala analógica visual (EVA) representada por una línea en cuyos extremos se anota “sin dolor” y “el peor dolor posible,” una escala gráfica de 10 puntos en la que 0 es sin dolor y 10 representa el peor dolor posible, o una simple escala de categorías verbales (ninguno, medio, moderado, grave o lacerante). Debe destacarse que la utilización de las escalas numéricas permite la comparación entre pre y postratamiento y entre distintos observadores.

b. Establecer y ejecutar un plan de tratamiento

La mejor forma de alcanzar el alivio del dolor de carácter moderado a intenso es el empleo de un analgésico opioide del tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS, es decir, morfina, oxicodeina, fentanilo o buprenorfina. La morfina ha sido el analgésico opioide más comúnmente utilizado durante los últimos 30 años. La introducción de la morfina de liberación controlada, hace 20 años, estableció un patrón de referencia para el control del dolor crónico, con tan sólo dos dosis de analgésico al día^(5,6). Posteriormente, nuevos fármacos

Algoritmo para el Tratamiento del Dolor con opioides orales

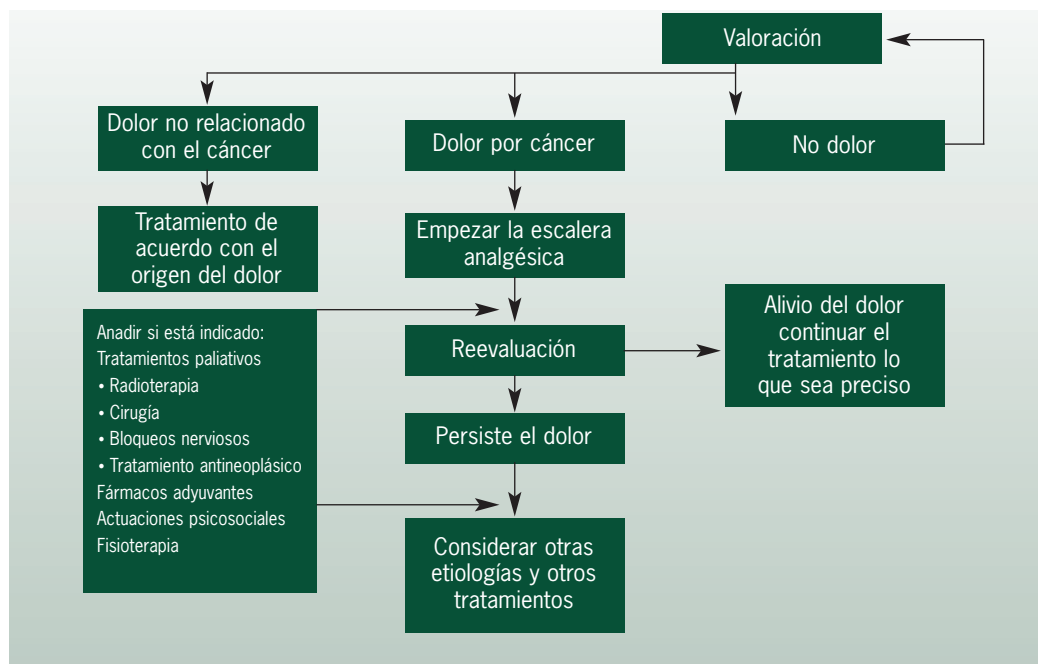


Figura 1. Enfoque del tratamiento del dolor. Algoritmo adaptado de la AHCPR Clinical Practice Guideline.

cos como el fentanilo oral transmucoso, utilizado preferentemente para el dolor irruptivo, y la oxycodona que es un análogo sintético de la morfina con gran biodisponibilidad han ampliado de forma importante el abanico de posibilidades de medicación oral en el tercer escalón.

El uso tradicional de la vía oral emplea la boca como un simple acceso a la absorción entérica. Sin embargo, la mayoría de los opioides se absorben a través de la mucosa oral en proporcio-

nes que oscilan entre el 15-50%, correspondiendo los porcentajes más altos a la buprenorfina y al fentanilo.

La vía transdérmica es principalmente utilizada por el fentanilo y la buprenorfina transdérmica.

Otros tratamientos paliativos, fármacos adyuvantes, actuaciones psicosociales y fisioterapia pueden formar parte de la terapia inicial o ser añadidos, de acuerdo con las necesidades, durante el tratamiento.

Metadona

Es un opioide sintético con efecto agonista mixto μ y δ , y antagonista de receptores NMDA, con una relación de potencia oral /parenteral de $\frac{1}{2}$ y una disponibilidad oral del 85%. La vida media es de 4-24 horas, iniciándose su acción en 30 minutos. Tiene un gran volumen de distribución, con sólo 1% en plasma, gran unión a las proteínas, el doble de la morfina (60-90%), teniendo por lo tanto una vida media muy larga con rango entre 13-200 horas, con gran riesgo de acumulación (A, B). Se metaboliza principalmente en el hígado, eliminándose los metabolitos mitad por intestino y la otra mitad por riñón. La insuficiencia renal y hepática no altera básicamente el aclaramiento de la metadona (C, D).

Los pacientes requieren iniciar el tratamiento con dosis frecuentes para posteriormente alargar el tratamiento hasta 2-4 tomas al día. Es una alternativa a la morfina, si bien requiere experiencia para alcanzar niveles adecuados. Igualmente puede ser muy útil en pacientes con fallo renal que han tenido problemas por excesiva sedación o delirio. Por ejemplo, y en el caso de cambio de morfina a metadona, se puede titular indicando una dosis de metadona de 1/10 de la dosis de morfina por vía oral, hasta un máximo de 30 mg. El paciente puede tomar la dosis cada 3-4 horas. En el sexto día la cantidad de metadona tomada los dos días anteriores se anota y se convierte en la dosis regular cada 12 horas.

Morfina

Es un alcaloide natural derivado de la *Papaver somniferum*. La absorción

oral se produce casi en su totalidad en el medio alcalino del intestino delgado superior. La biodisponibilidad oral es del 20-30%, con marcada variabilidad individual y con una vida media de dos a tres horas, efecto máximo a la hora y duración del mismo entre 4-6 horas^(12, 13). El metabolismo se realiza principalmente en el hígado y el metabolito principal es la morfina-3-glucurónido, que es inactivo y que parece tener un papel como mediador de efectos adversos. La excreción renal de la morfina es del 2-10% y en caso de insuficiencia renal se puede producir un acúmulo del metabolito morfina-6-glucurónido, con clara relación con la toxicidad^(14, 15).

Es el opioide más utilizado en el tercer escalón. Está disponible en una gran variedad de formulaciones, permitiendo la administración oral, rectal, intravenosa, subcutánea, epidural e intratecal. La dosis oral es aproximadamente tres veces mayor que la parenteral debido a que su primera estación metabólica es el hígado. Las morfinas de liberación rápida que se administran oralmente inician su efecto analgésico a los 30 minutos aproximadamente, alcanzado un pico de concentración plasmática alrededor de una hora más tarde⁽²²⁾. Debido a que su vida media es de alrededor de 35 horas, suele administrarse en tomas cada 4 horas, con dosis de liberación rápida si son precisas.

La morfina con formulación de liberación retardada se introdujo hace casi 20 años, con amplia disponibilidad de dosis que va desde 5 hasta 200 mg. con pauta de administración cada 12 horas. Debido a su formulación no se debe

cortar, triturar ni masticar los comprimidos. También se dispone de presentaciones en microgránulos de liberación retradada que pueden ser utilizados por sonda nasogástrica. Estas formas retardadas tienen un pico plasmático de 3-6 horas, manteniendo la concentración plasmática después de 12 horas. También han aparecido preparados que permiten una administración cada 24 horas simplificando el esquema de administración, facilitando también de forma importante la aceptación del paciente.

Cuando se administra una morfina de liberación controlada, se le debe proporcionar al paciente una morfina de liberación rápida para dosis de rescate a demanda. La dosis adecuada de morfina rápida cada 4 horas se corresponde con 1/3 de la dosis de sulfato de morfina de liberación controlada cada 12 horas o el 10-20% de la dosis de 24 horas.

Para ajustar la dosis, se debe aumentar la de morfina de liberación controlada si el paciente necesita más de dos tomas de morfina rápida al día. La morfina de liberación rápida debe incrementarse proporcionalmente a la de liberación controlada.

Oxicodona

La Oxicodona es un derivado semi-sintético del alcaloide natural opioide tabaína. Es una agonista opioide con afinidad por los receptores kappa, mu y delta y que presenta una alta disponibilidad oral (60-90%), prácticamente el doble de la morfina, y con potencia anal-

gésica similar a la morfina. La vida media es corta (2-4 horas), se metaboliza por hígado y se excreta fundamentalmente por riñón⁽¹⁶⁾. Se puede considerar como un producto válido para los escalones 2 y 3. Cuando se prescribe como agente único, se debe ajustar su dosis hasta alcanzar el máximo efecto. Puede tener menos efectos secundarios que la morfina, siendo menos frecuentes las alucinaciones y los delirios. Es más segura en insuficiencia renal, ya que su metabolismo no se ve muy afectado por la función renal.

La oxicodona oral de liberación prolongada tiene una absorción bifásica, con un pico menor inicial a las 0.6 horas y otro mayor a las 6 horas^(17, 18). En la primera fase se absorbe el 38% de la dosis y en la segunda el 62% restante. La oxicodona presenta menor metabolismo de primer paso comparado con la morfina y por ello su biodisponibilidad (60-87%) es más alta⁽¹⁸⁾. Se une en un 45% a proteínas plasmáticas⁽²¹⁾. Tiene una vida media plasmática de 3-5 horas y alcanza la fase de equilibrio estable en el plazo de 24-36 horas⁽³⁾. La Oxicodona se metaboliza en el hígado y se elimina principalmente por orina durante un periodo de 24 horas, siendo necesario, en pacientes con insuficiencia renal, reducir la dosificación. Las formulaciones orales de liberación retardada de morfina y oxicodona han demostrado tener perfiles similares de efectividad y seguridad en el tratamiento del dolor neoplásico en un estudio clínico aleatorizado^(19, 20).

Al igual que con la morfina de liberación prolongada, los comprimidos de oxicodona de liberación prolongada se

deben tragar enteros al incorporar un sistema de liberación prolongada que utiliza dos polímeros hidrófobos para formar una matriz dual de control, difundiendo el fármaco a través de la matriz hidrófobo/acrílica y produciendo de esa manera una liberación bifásica e igualmente una absorción también bifásica con una primera fase aproximadamente a los 30 minutos y una segunda a las 6 horas. De esta manera se asegura que las concentraciones plasmáticas efectivas del fármaco se mantengan durante intervalos de 12 horas. La tasa de disolución de oxicodona a partir de comprimidos de liberación retardada es pH independiente, por lo que su absorción no se ve modificada por la ingesta de alimentos.

Fentanilo transdérmico

Las propiedades del fentanilo, como su potencia, alta lipofilia y su bajo peso molecular, lo convierten en fármaco idóneo para su administración transdérmica. Por otro lado al no tener techo terapéutico, permite hacer una escalada de dosis. Se encuentra dentro del tercer escalón dentro de los opioides mayores, aunque puede ser, en su nivel de dosis mas inferior, una buena opción como opioide de segundo escalón. Actualmente sus indicaciones son para pacientes que precisan tratamiento con opioides por dolor no controlado, dolor crónico no oncológico de larga duración y en fases avanzadas de la enfermedad oncológica, para controlar el dolor.

La biodisponibilidad descrita para el fentanilo es del 92%, con variación interindividual, debido fundamentalmente a

la absorción. Actualmente existe una presentación con un sistema de liberación mas avanzado, como es el parche matricial, donde el fentanilo se incorpora a la cara adhesiva. La presencia de concentración mínima para producir analgesia, aparece entre las 12,7 y 16,6 horas y las concentraciones se mantienen estables mientras persiste el tratamiento. Tras la retirada del parche, los niveles séricos descienden al 50% a las 17 h.

Las dosis disponibles son de 10, 25 50, 75 y 100 μg .

Los efectos secundarios son similares a los del resto de opioides. El eritema en casi un 40% de los casos y el prurito en el 10% se puede minimizar modificando la localización del parche. El tratamiento de los efectos secundarios propios de los morfínicos como la somnolencia, confusión, mareos etc., se tratan con la reducción de dosis y el uso de fármacos coadyuvantes.

Fentanilo oral transmucoso

Preparado indicado para el dolor irruptivo en pacientes que están en tratamiento con fentanilo transdérmico. Destaca por la rapidez de acción, dando paso a una curva de niveles plasmáticos exactamente similares a los de la morfina IV, pero con una potencia que es 10 veces mayor⁽²⁵⁾, adquiriendo así un perfil excelente para el control urgente del dolor irruptivo⁽²⁵⁾, así como por su facilidad de uso. Se trata de un método cuya dosis/efecto es fácilmente controlable. Aproximadamente el 25% de la dosis del fármaco es absorbida rápidamente a través de la mucosa bucal hacia la circula-

lación sanguínea, logrando la respuesta al dolor en pocos minutos⁽²³⁾. La máxima concentración plasmática se logra en 20-40 minutos y la duración de acción es de 1-3 horas. Las múltiples presentaciones de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 μg . En el caso de producirse un dolor irruptivo se debe comenzar con una dosis pequeña de 200 ó 400⁽²⁴⁾. Si tras 15 minutos el dolor no ha cedido se debe repetir la dosis. En el caso de no controlarse el dolor se debe de subir la dosis y evaluar la respuesta. Tras la valoración de la dosis ideal, hay que tener en cuenta que no se deberían utilizar más de 4 dosis diarias, ya que en ese caso habría que plantearse una subida de dosis del opioide de base⁽²⁵⁾.

En la tabla 1 se muestra la dosis equivalente a 15 mg de morfina cada 4 horas para los opioides más utilizados, tanto para medicación oral como parenteral.

Buprenorfina transdérmica

Al igual que el fentanilo, la buprenorfina transdérmica posee una alta lipofilia que permite atravesar la barrera cutánea. Se indica en el tratamiento del tercer escalón de la OMS y también puede ser indicada en el segundo escalón a dosis mas bajas. Está indicado en el dolor moderado a severo oncológico que no responde a analgesicos no opioides, dolor crónico nociceptivo no oncológico y dolor neuropático donde fracasan los tratamientos específicos.

Es un agonista parcial con alta afinidad por el receptor μ y antagonista para el receptor κ , siendo su efecto, funda-

mentalmente, el derivado de la acción del primero. Tiene un efecto dosis-dependiente y tiene una potencia analgésica 50-60 veces superior a la morfina. La forma de presentación es mediante parches de liberación transdérmica. El fármaco alcanza una concentración mínima eficaz a las 12-24 h. Tras la retirada las concentraciones séricas disminuyen en un intervalo entre 24 y 36 h, por lo que se recomienda esperar 24h si se va a realizar un cambio de opioide.

Las dosificaciones son de 35, 52,5 y 70 $\mu\text{g}/\text{h}$. Esta posología en parches supone una gran ayuda para la titulación, pudiéndose realizar en un primer momento al poder dividirse la dosis dividiendo el parche⁽²⁶⁾. La conversión para hacer una rotación se puede ver en la tabla 1. Hay datos del posible papel sobre la posibilidad de tratamiento con altas dosis de este fármaco en posología transdérmica, al igual que el papel en el dolor neuropático en el paciente oncológico, aunque estos datos deberán confirmarse con posteriores trabajos bien diseñados con el fin de confirmar este potencial beneficio^(27, 28, 29).

Los efectos secundarios más frecuentes observados en un estudio observacional de carácter prospectivo realizado en España se presentaron a nivel del sistema nervioso central: náuseas (11%) y mareos (7,5%). Se puede producir prurito y eritema en el 1,4 % y 1,3% respectivamente⁽³¹⁾.

c. Reevaluación del paciente y modificación del tratamiento de acuerdo con el control del dolor y los efectos secundarios producidos por los opioides orales.

Tabla 1. Dosis equianalgésicas fármacos del 3^{er} escalón.

Analgésico	Dosis equianalgésicas diarias			
Morfina LR	40 - 60 mg	90 - 100 mg	120 mg	240 mg
Oxicodona oral	20 - 30 mg	40 - 50 mg	60 mg	120 mg
Morfina parenteral	10 - 20 mg	30 m	40 mg	80 mg
Fentanilo TTS	25 µg/h.	25 - 50 µg/h.	50 - 70 µg/h.	100 µg/h.
Buprenorfina TTS	35 µg/h.	52,2 µg/h.	70 µg/h.	2 x 70 µg/h.

Morfina parenteral	33% morfina oral
Fentanilo TTS	30 - 50% morfina oral
Oxicodona	50% morfina oral
Buprenorfina TTS	50 - 60% morfina oral

Tras el inicio del tratamiento y tras un tiempo prudencial, acorde al fármaco utilizado, se reevaluará al paciente con el fin de plantear una aumento de dosis o cambio de tratamiento en el caso de que no existiera control del dolor o efectos secundarios que no se pudieran controlar con los tratamientos habituales.

Respecto a sus efectos secundarios se ha conseguido un mejor conocimiento de los mismos, así como de su forma de prevenirlos y tratarlos.

El uso de opioides orales requiere realizar un balance entre los efectos deseables de control del dolor y los no deseables como pueden ser las náuseas, vómitos, sedación, confusión mental, estreñimiento, tolerancia (resistencia) y dependencia física, provocando una lógica limitación en su utilización tanto por el tipo de fármaco como por la dosificación del mismo.

EFECTOS SECUNDARIOS BÁSICOS Y SU CONTROL

Náuseas y vómitos

Es más frecuente la náusea crónica, que se puede ver en el 15-30% de los pacientes, que los vómitos^(32, 33). Suele aparecer al principio del tratamiento o cuando se producen escaladas rápidas de la dosificación. Este efecto secundario es transitorio y dura dos o tres días, desapareciendo posteriormente. El mecanismo por el que se produce es por estimulación del área gatillo quimiorreceptora, situada en el suelo del IV ventrículo, aunque también pueden intervenir otros factores como pueden ser el retraso en el vaciamiento gástrico, el estreñimiento producido por los opioides o un aumento de la sensibilidad. Como tratamiento es importante, en primer lugar, informar a los pacientes de la posibilidad de que surja y de su

transitoriedad. Igualmente se debe aconsejar un tratamiento preventivo con antieméticos, sobre todo teniendo en cuenta que este efecto secundario puede impedir la toma de la medicación analgésica. Como antieméticos se utilizan aquellos que actúan a nivel central, a través de la zona trigger quimiorreceptora, donde el transmisor principal es la dopamina. El haloperidol y la clorpromazina tienen acción dopaminérgica. Se puede comenzar con dosis de haloperidol de 1,5 mg (0,1 mg/gota) por la noche, pudiendo incrementar la dosis hasta los 6 mg/día. Este fármaco tiene la ventaja de poderse utilizar de forma subcutánea en el caso de persistir los vómitos^(34, 35). Si se sospecha que el mecanismo responsable de las náuseas y vómitos es el éstasis gástrico, se pueden utilizar fármacos procinéticos como la metoclopramida, domperidona o cisapride. Los dos primeros estimulan el tránsito, principalmente del esófago al yeyuno, mientras que el cisapride lo hace a lo largo de todo el tracto intestinal⁽³⁶⁾. La metoclopramida puede comenzarse con dosis inicial de 10 mg/cada 4-6 h por vía oral o subcutánea. La domperidona no atraviesa la barrera hematoencefálica y produce menos efectos extrapiramidales⁽¹⁶⁾. En el caso de existir un cuadro vertiginoso asociado a las náuseas se pueden utilizar antihistamínicos como la hidroxizina a dosis de 25 mg/8h⁽³⁴⁾. Los antagonistas del receptor 5-HT₃ (ondasetrón, granisetrón, tropisetrón...) se pueden utilizar en el tratamiento de los vómitos, una vez utilizadas las alternativas previas. Es posible usar la combinación de antieméticos de actuación central con otros de actuación periférica para

poder controlar los vómitos⁽³³⁾. Cuando aún así no se controlan adecuadamente, una opción puede ser el cambio de vía de administración del opioide o la posibilidad de rotar el mismo⁽³⁷⁾.

Estreñimiento

Aproximadamente, entre el 50-75% de los pacientes con tratamiento con opioides orales presenta estreñimiento que va a necesitar una actuación terapéutica. El estreñimiento puede provocar en ocasiones otros síntomas como náuseas y vómitos, dolor, anorexia, flatulencia, así como ansiedad. A diferencia de lo que sucede con las náuseas, no existe tolerancia a este síntoma y por lo tanto se mantendrá o incrementará a no ser que se tomen las medidas adecuadas^(35, 36).

Los opioides agonistas puros aumentan el tono de la musculatura lisa del tracto gastrointestinal, disminuyendo la secreción de agua a la luz intestinal. Como consecuencia, existe una disminución del peristaltismo, con retraso del vaciamiento gástrico, endurecimiento de las heces y estreñimiento⁽⁸⁾. Éste está mediado por una interacción de la morfina con los receptores espinales y supraespinales. Además hay otros factores que contribuyen al estreñimiento como es la inactividad, nutrición deficiente, edad avanzada, debilidad, deshidratación, así como la utilización de fármacos anticolinérgicos⁽³⁵⁾. Por todo ello es importante instaurar un tratamiento laxante de forma profiláctica cuando se inicia un tratamiento con opioides orales. Los laxantes deben darse de forma regular y ajustar las dosis de acuerdo con la gravedad del

proceso. En ocasiones se suelen indicar la combinación de 2-3 laxantes con mecanismo de acción diferente, asociando por ejemplo un laxante osmótico con un laxante emoliente y un estimulante del peristaltismo⁽²⁷⁾. Tabla 2.

A veces se puede utilizar una rotación de opioides, pues es conocido que fármacos como la metadona producen menos estreñimiento⁽³⁸⁾.

Igualmente puede favorecer el control del estreñimiento un aumento de la ingesta hídrica, así como un aumento de actividad física.

En ocasiones este cuadro de estreñimiento puede llegar a provocar una obstrucción funcional intestinal. El tratamiento inicial consiste en la utilización de drogas procinéticas como la metoclopramida por vía oral y en caso de no respuesta pasar los cólicos de vía oral a subcutánea. *Xerostomía*

La sequedad de boca es un problema frecuente que aparece en los pacientes tratados con opioides. Ésto unido a otros tratamientos concomitantes como anti-depresivos, a radioterapia, oxigenoterapia y deshidratación, pueden provocar un cuadro especialmente preocupante y molesto para el paciente.

El cuadro suele producir un gran malestar unido al dolor, sensación de quemazón, odinofagia y alteración del gusto. Este cuadro puede favorecer una candidiasis oral.

Para su tratamiento se aconseja medidas generales como la buena higiene

oral o el humedecimiento continuo de la boca así como la estimulación de la saliva. Fármacos como la pilocarpina 2,5-5 mg/12 h, saliva artificial, colutorios o comprimidos estimulantes de la salivación (sorbitol, ácido málico, ácido cítrico, polietilenglicol) puedan aliviar los síntomas. En ocasiones en las que se produce una candidiasis oral se debe utilizar la nistatina o el fluconazol^(27, 39, 40).

Somnolencia

La somnolencia tras la toma de opioides se ve en el 20-60% de los pacientes, produciéndose principalmente durante los primeros días tras el inicio del tratamiento o cuando se sube la dosis, pero suele ser transitoria. Es importante informar al paciente y a su familia. Sobre todo acontece en ancianos y aquellos pacientes con deterioro de la función renal, así como en aquellos que toman otra medicación con acción sedante⁽³³⁾.

Para el control de la sedación se aconseja bajar la dosis, suponiendo que el dolor esté controlado, hacer una rotación del opioide y siempre habrá que descartar la existencia de otras causas intercurrentes como pueden ser la hipercalcemia, la insuficiencia hepática o renal, las metástasis cerebrales y la utilización de fármacos con acción sedante como pueden ser las benzodiacepinas, neurolepticos o anti-depresivos^(35, 37, 41).

Inestabilidad

La morfina puede producir hipotensión ortostática, principalmente en pacientes mayores. Además puede producir vaso-dilatación periférica arte-

rial, venosa y liberación de histamina lo cual puede contribuir a un cuadro de hipotensión, que suele desaparecer pasados unos días. Este cuadro se controla realizando una subida lenta de opioides^(27, 35).

Retención urinaria

Los opioides aumentan el tono de la musculatura lisa e inhiben la respuesta refleja de la micción, lo que puede dar lugar a una retención urinaria. La edad, la hipertrofia prostática, así como la utilización de fármacos con acción anticolinérgica pueden contribuir a la retención urinaria. Se aconseja sondaje vesical hasta que se resuelva el problema^(27, 36).

Prurito

Los opioides liberan histamina por lo que pueden producir prurito en el 2-10% de los pacientes que los reciben por vía oral. Se pueden utilizar antihistamínicos y se ha comprobado también la eficacia de la paroxetina. Otra posibilidad es la rotación de opioides^(27, 33, 37).

Sudoración

Hay pacientes que comienzan con diaforesis, principalmente nocturna, tras iniciar tratamiento con opioides. Esta sudoración puede verse agravada o confundida con la fiebre paraneoplásica o con cuadros de infección o de enfermedad avanzada. Es muy mal tolerada y puede mejorarse con disminución de dosis o corticoterapia a dosis intermedias. La cimetidina también puede ser utilizada^(35, 36).

Síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides

Es un síndrome recientemente descrito en el que se incluyen alteraciones cognitivas, delirium, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia⁽⁴¹⁾. Se relaciona con un metabolismo de la morfina M3G que es el gran responsable de la hiperexcitabilidad neuronal. Existe una serie de factores de riesgo que coadyuvan a la instauración de este síndrome, entre los que están la utilización de altas dosis de opioides de forma prolongada, un cierto deterioro cognitivo previo, deshidratación, edad avanzada y tratamiento con psicofármacos como antidepresivos o benzodicepinas.

Alteraciones cognitivas

Las alteraciones cognitivas pueden asociarse no sólo al cáncer avanzado y a la edad de los pacientes, sino que los opioides pueden tener un papel importante. Confusión, déficit de atención, pérdida de memoria, alteraciones en el lenguaje o pérdida de la capacidad de cálculo, son algunos de las alteraciones que pueden verse de forma transitoria en pacientes con las características previamente comentadas y que inician un tratamiento con opioides orales.

Delirio

El delirio es un transtorno neuropsiquiátrico que se produce por una alteración reversible del metabolismo cerebral como consecuencia de múltiples problemas médicos, metabólicos o farmacológicos y que pueden tener un inicio agudo o subagudo^(27, 42, 43, 44).

La toxicidad de los opioides orales puede ser la única causa del delirio, aunque tiene importancia la deshidratación, así como el acúmulo de metabolitos tóxicos de los opioides. Se debe sospechar el cuadro en un paciente que está tomando opioides y que presenta un cuadro de de alteración del nivel de conciencia y deterioro cognitivo de horas de evolución. La rotación de opioides puede ser adecuada para el control del proceso^(33, 37).

Alucinaciones

Las alucinaciones son alteraciones de la percepción que pueden ser parte del delirio o aparecer sin ningún deterioro intelectual ni disminución del nivel de conciencia. Los pacientes que están tomando opioides orales durante tiempo, pueden tener alucinaciones visuales, táctiles o auditivas, que en principio se relacionan con el acúmulo de metabolitos tóxicos. Siempre se deben descartar otras causas como pueden ser metástasis cerebrales o interacciones con otros fármacos como benzodiacepinas o anti-depresivos, así como un síndrome de abstinencia⁽³²⁾.

Mioclónías y convulsiones

La mioclónías son movimientos repentinos, rápidos, breves e involunta-

rios de uno o varios grupos musculares, pudiendo aparecer al principio durante el sueño y progresivamente durante el día. Pueden ser un signo precoz de neurotoxicidad opioide⁽⁴⁵⁾. Se han asociado principalmente a la utilización concomitante de otros fármacos como antidepresivos, tranquilizantes y AINEs, así como a cuadros de deshidratación e insuficiencia renal y parecen ser más frecuente en pacientes con tratamiento opioide oral⁽⁴⁶⁾.

En principio una pauta a seguir para su control es la disminución de la dosis de morfina y en el caso de que no sea posible, realizar una rotación de opioides^(33, 37). Fármacos como el diazepam, baclofén, clorazepam, midazolam o el ácido valproico pueden ser útiles en el tratamiento.

Depresión respiratoria

Aunque tradicionalmente la depresión respiratoria es el efecto secundario más grave de los opioides, es extraordinaria su aparición cuando el opioide se utiliza de forma oral. La depresión respiratoria no ocurre cuando los opioides se dosifican correctamente, desarrollándose resistencia cuando se dan de forma repetida y con escalada progresiva de dosis hasta el control de dolor. Única-

Tabla 2. Tipos de Laxantes.

- Laxantes osmóticos: Lactulosa, lactitol, sorbitol, polietilenglicol
- Laxantes emolientes: parafina líquida
- Laxantes estimulantes: sena, bisacodilo, picosulfato sódico

mente en pacientes que reciben tratamiento por primera vez con dosis elevadas puede existir un riesgo de depresión respiratoria, que a su vez puede ir acompañada de somnolencia, disminución del nivel de conciencia y bradipnea. En general se puede decir que cuando un paciente con tratamiento crónico con opioides presenta una depresión respiratoria hay que descartar otras causas como tromboembolismo, neumonía etc.

En el caso de que se requiera tratamiento con naloxona, se debe administrar una ampolla de 0.4 mg en 10 ml. de suero salino de forma repetida hasta mejoría de la sintomatología. Hay que tener en cuenta que con los opioides de vida media larga como la morfina de liberación retardada o la metadona se debe de administrar naloxona en infusión continua para evitar la recurrencia de la depresión, ya que la naloxona tiene una vida media corta⁽³⁴⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jacox AK, Carr DB, Payne R et al. Clinical Practice Guideline number 9: Management of Cancer Pain. AHCPR publication 94-0592. Rockville, MD:US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research, 1994.
- 2.- Levy MH. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996; 335:1124-1132.
- 3.- Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N: Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford: Oxford Medical Publishing, 1997.
- 4.- American Pain Society. Principles of Analgesic Use in the treatment of Acute Pain and Cancer Pain 4º ed. Glenview, IL: American Pain Society.
- 5.- Hanks GW. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73:37-45.
- 6.- Lopez Vega JM. Analgesia oral con opioides. En: Eduardo Díaz Rubio (Ed). Tratamiento del dolor oncológico. Editorial You &Us 2003.
- 7.- Eap CB y cols. Binding of D-methadone, L-methadone and DL methadone to proteins in plasma of healthy volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1990; 97:338-346.
- 8.- Faisinger R y cols. Methadone in the management of cancer pain:a review.*Pain*, 1993; 52:137-147.
- 9.- Kreek MJ y cols. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug alcohol dependence*, 1980; 5:197-205.
- 10.- Novick DM y cols. Methadone disposition in patients with chronic liver disease. *Clinical Pharmacology and therapeutics*, 1981; 8:415-426.
- 11.- Hanks GW y cols. Morphine in cancer pain: modes of administration. *Br M J* 1996; 312:832-82.
- 12.- Regnard CFB, Twycross RG. Metabolism of narcotics. *Br M J*, 1984; 288:880.
- 13) Osborne RJ y cols. Morphine intoxication in renal failure: the role of morphine-6-glucuronide. *Br M J* 1986; 292:1548-1549.
- 14.- Hasselstrom J y cols. Morphine metabolism in patients with liver cirrhosis. *Acta Pharmacológica et toxicologica*, 1986 (suppl. V).
- 15.- Vilches Y, Gandara A, "Analgésicos opioides" En: González Baron M y Ordoñez

Gallego A. Dolor y cancer. Hacia una Oncología sin dolor” Edit Panamericana 2003.

16.- Poyhia R, Vanio A, Kalso E. A review of oxycodone’s clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Journal of Pain and Symptom Management. Journal of Pain and Symptom Management 1998; 8(2):63-67.

17.- Shah S, Hardy J. Oxycodone: a review of oxycodone’s clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. J. Pain Symptom Manage. 1993; 8:63-67.

18.- Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B y cols. Characterization and validation of a pharmacokinetic model controlled-release oxycodone. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996; 42(6):747-756.

19.- Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. Br. J. Cancer 2003; 89:2027-2030.

20.- Hagen N, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. Cancer. 1997; 79:1428-1437.

21.- Levy MH, Benziger DP, Fitzmartin RD, Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of controlled-release oxycodone. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 59:52-61.

22.- Thirwell MP, Sloan PA, Maroun JA. Pharmacokinetics and clinical efficacy of oral morphine solution and controlled-release morphine tablets in cancer patients. Cancer 1989, 63 (Supl). 2275-2283.

23.- Lichtor JL y cols. The relative potency of oral transmucosal fentanyl citrate compared with intravenous morphine in the treatment of moderate to severe postoperative pain. Anesthesia/Analgesia. 1999; 89: 732-738.

24.- Farrar JT y cols. Oral transmucosa fentanyl citrate: randomized double-blinded placebo controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1998; 90:611-616.

25.- Hanks GW y cols. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded placebo controlled trial for treatment of breakthrough pain. Eur J Pall Care 2001;8:6-9.

26.- Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. Drugs 1997; 53:109-138.

27.- Mercadante S “Transdermal buprenorphine in cancer pain: A renewed therapeutic opportunity Supportive Palliative Cancer Care 2006, 2:117-122.

28.- Rodríguez López MJ et al ”Transdermal buprenorphine in the management of neuropathic pain” Rev Esp Dolor 1004. Supl V:11-21.

29.- Likar R, Sittl R. Transdermal buprenorphine for treating nociceptive and neuropathic pain: four cases studies. Anesth Analg 2005; 100:781-785.

30.- Akil H, Meng F, Mansour A y cols. Cloning and characterization of multiple opioid receptors. NIDA Res Monogr; 1996; 161:127-140.

31.- Muriel C, Failde I, Micó JM, Neira M and Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: Multicenter, Open Label, Uncontrolled, Prospective Observational Clinical Study. Clinical Therapeutics 2005, Vol 27, 4 (451-461).

32.- Moreno R, Mico J. “Farmacología de los analgésicos” En: M. González Barón, A. Ordóñez Gallego (Eds). Dolor y cáncer. Hacia una oncología sin dolor. Edit. Médica Panamericana. 2003.

33.- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Engl J Med* 1995; 332:1685-1690.

34.- Zadina JE, Hackler L, Ge LJ y cols. A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*, 1997; 386: 499-502.

35.- Bihm CC, Williams CL, Burks TF. Central actions of endomorphins: new endogenous opioids. *Proc West Pharmacolo Soc* 1998; 41:81-83.

36.- Centeno C, Bruera E. Uso apropiado de opioides y neurotoxicidad. *Med Pal* 1999; 6(1):3-12.

37.- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J y cols. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19:2542-2554.

38.- Gómez Sancho M, Ojeda M. El dolor III. Analgésicos opiáceos. En: González Baron M, Ordoñez A, Feliú (Eds). *Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el enfermo con cáncer*. Madrid. Ed. Médica Panamericana. 1996:467-481.

39.- Gómez Sáncho M, Reig E. Efectos secundarios de la morfina. En: Gómez Sancho M, Reig E (Eds). *Uso de la morfina*. Madrid 1997. 84-97.

40.- Hernansanz de la Calle S, Centeno C. Efectos adversos de los analgésicos. Sanz Ortiz J (Ed.) *El control del sufrimiento evitable. Terapia analgésica*. Madrid You&Us SA 2001; 167-187.

41.- De Stoutz ND, Bruera E, Suarez Almanzor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1995; 10:315-317.

42.- Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone. A report of four cases. *J Pain Symptom Manage*, 1999; 18:303-309.

43.- Valentín V, Carretero Y, Ibañez MJ, Síntomas digestivos en el paciente en fase terminal. *Cuidados de enfermería*. López Imedio E (Ed.). *Enfermería en cuidados paliativos*. Madrid: Editorial Maédica Panamericana. 1998; 117-127.

44.- Davies AN. A comparison of artificial saliva and chewing gum in the management of xerostomia in patients with advanced cancer. *Pall Med*. 2000; 14:197-203.

45.- Bruera E, Francojj, Malconi M y cols. Changing pattern agitated impaired mental status in patients with advanced cancer. Association with cognitive monitoring hydration, and opioid rotation. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10:287-291.

46.- Massie MJ, Holand J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psiquiatry*, 1983; 140:1048-1050.

47.- Breitbart W, Cohen K. Delirium in terminally ill. En: Chochinov H (Eds). *Handbook of psychiatry in palliative medicine*. New York. Oxford University Press. 2000.75-90.

48.- Bruera E., Miller L, McCallion J y cols. Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J. Pain Symptom Manage*. 1992; 7:192-195.

49.- Nuñez Olarte JM. Opioid induced myoclonus. *Eur. J Pall Care*. 1996; 2:146-150.

50.- Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J y cols. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: A survey in cancer patients. *Pain* 1995; 61:47-54.

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Dr. Lucio San Norberto García
Hospital Universitario Salamanca
Prof. Asociado Universidad de Salamanca

El dolor postoperatorio (DPO) es el que aparece derivado de la lesión quirúrgica. Es uno de los prototipos de dolor agudo, dolor de inicio reciente, con duración previsiblemente limitada e intensidad proporcional a la agresión quirúrgica. Los componentes del dolor dependerán de las estructuras lesionadas, predominando los componentes nociceptivos, aunque también existirá componente neuropático en muchos casos. El DPO se ve muy influenciado por componentes psicológicos, hay que tener en cuenta que siempre aparece en una situación de estrés para el individuo y está muy influenciado por el diagnóstico que motiva la cirugía, las vivencias previas del paciente y condicionantes socioculturales del individuo.

Pese a ser el mejor ejemplo de dolor previsible, durante muchos años el tratamiento del DPO ha sido deficiente, las razones son muchas, pero gran culpa de este infratratamiento es atribuible a nosotros, los médicos implicados en la atención del paciente quirúrgico, quie-

nes al considerarlo como parte consustancial del postoperatorio e infravalorar su intensidad no aplicamos las medidas disponibles para su control.

La incidencia de DPO es muy variable, más tendiendo en cuenta que el DPO no es sino el denominador común de un sinfín de tipos de dolor distintos, por cuanto cada cirugía asocia un DPO de características propias en intensidad y duración y recibe distintos tratamientos en cada centro, o incluso en plantas y servicios distintos dentro de cada institución.

Podría pensarse que la elevada incidencia de DPO es debida a que se trata de un proceso menor, sin más repercusión en el paciente que el sufrimiento asociado al dolor, incluso en este caso sería un imperativo ético su correcto control buscando evitar todo sufrimiento innecesario; pero además existen datos para afirmar que el DPO es un factor independiente de morbilidad en el enfermo quirúrgico, que su presencia

prolonga innecesariamente la estancia hospitalaria, además de ser percibido por el paciente como un indicador de calidad de la atención recibida⁽¹⁻⁴⁾. Siendo así conscientes de su importancia, el único motivo para la falta de control del DPO sería la falta de herramientas necesarias para el mismo; sin embargo, a continuación veremos que disponemos de fármacos y de técnicas de administración que han demostrado ampliamente su eficacia en el control del DPO, por lo que no es aceptable que hoy en día nuestros pacientes continúen sufriendo DPO de forma habitual.

Por motivos expositivos separaremos los datos referentes a fármacos de los referentes a técnicas de administración, si bien hemos que tener siempre presente que en el manejo del DPO nuestro objetivo deberá ser elegir los fármacos más eficaces administrados mediante la técnica que ha demostrado un mejor control del DPO para cada intervención.

Los datos expuestos a continuación se corresponden con evidencias científicas de nivel I a IV de acuerdo a la clasificación del Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, tal y como se publican en la obra *Acute Pain Management: Scientific Evidence 2nd Edition* publicada en 2005⁽⁵⁾ y su actualización de diciembre de 2007⁽⁶⁾. Esta obra de difusión gratuita y descarga libre online en la dirección <http://www.anzca.edu.au/fpm/resources/books-and-publications>, constituye la más extensa revisión sobre el manejo del dolor agudo publicada hasta la fecha, no solo abarca el manejo del DPO sino que revisa también los datos disponibles

para cualquier otra situación de dolor agudo que haya sido estudiada. Por su exhaustividad y calidad metodológica es el referente bibliográfico fundamental actualmente para el manejo del DPO. El breve resumen de la misma que constituye este artículo sólo pretende glosar datos fundamentales que permitan una aproximación eficaz al tratamiento farmacológico del DPO, mostrando de forma resumida las evidencias más relevantes en cada apartado, de manera tal que permita su traslado rápido a la toma de decisiones en la clínica habitual.

FÁRMACOS EFICACES PARA EL CONTROL DEL DPO

Paracetamol y fármacos antiinflamatorios

- El paracetamol es un analgésico eficaz en DPO, con una incidencia de efectos secundarios semejante a placebo.
- AINEs y COX -2 son fármacos de eficacia semejante en DPO, siendo sólo su perfil de efectos secundarios el motivo para elegir unos u otros.
- La asociación de AINEs y paracetamol mejora la analgesia en DPO.

El uso de estos fármacos se ve limitado por las características farmacológicas de los mismos, si bien son fármacos con eficacia probada en casos de dolor leve o moderado, su eficacia es limitada en los casos de dolor grave, dada la analgesia con efecto techo que proporcio-

nan. Aún así numerosos trabajos han demostrado que la utilización conjunta de cualquiera de los fármacos de este grupo junto con fármacos opioides mejora la calidad de la analgesia obtenida, los requerimientos postoperatorios de opioides y podría disminuir la incidencia de algunos de los efectos secundarios derivados del uso de opioides⁽⁵⁻⁷⁾. Por lo tanto en el marco de la analgesia multimodal que preconiza el abordaje del dolor por diferentes vías para disminuir las dosis totales necesarias de fármacos, así como los efectos secundarios derivados de las mismas, parece totalmente justificada la asociación de paracetamol y un AINE a cualquier estrategia que se utilice para el control del DPO, siempre que el perfil del paciente no contraindique el uso de alguno de estos fármacos.

Opioides

- A dosis equianalgésicas no existen diferencias en la eficacia de los opioides mayores en DPO.
- La respuesta analgésica a opioides presenta una gran variabilidad individual, siendo la edad el mejor factor predictor para elegir su dosificación inicial.

En DPO la analgesia adicional obtenida con el uso de Codeína o Dextropoxifeno al asociarlos a paracetamol es escasa, difícilmente predecible y se acompaña de un aumento de efectos secundarios que desaconseja su uso^(5, 6, 8-10).

El perfil dual de acción del Tramadol, actuando sobre receptores opioides y

sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina a nivel del SNC, junto con un mejor perfil de efectos secundarios, con menos incidencia de depresión respiratoria y una recuperación más rápida de la motilidad gastrointestinal e incidencias semejantes al resto de opioides de náuseas y vómitos, hacen de este fármaco una buena opción en dolor leve-moderado, estando limitado su uso en dolor grave por su menor potencia analgésica que los opioides mayores^(5, 6).

Entre los opioides mayores utilizados en el manejo del DPO no existen diferencias en cuanto a eficacia cuando se usan a dosis equianalgésicas, su elección dependerá de la vía de administración elegida y de la disponibilidad de fármacos en cada centro. Se debe desaconsejar el uso de meperidina, al no ofrecer ventajas sobre el resto de opioides y si un mayor riesgo de efectos secundarios neuroexcitatorios, debido a sus metabolitos activos, no reversibles con antagonistas opioides como la naloxona⁽¹¹⁾.

Anestésicos locales

- En analgesia locorregional, a dosis equianalgésicas no existe diferencias en la calidad de la analgesia ni en la incidencia de bloqueo motor entre levobupivacaína, ropivacaína o bupivacaína; independientemente de la vía de administración elegida.
- El perfil de seguridad de ropivacaína y levobupivacaína es significativamente mejor que le de bupivacaína, particularmente con respecto a los efectos cardiovasculares y sobre el SNC de los anestésicos locales.

Teniendo en cuenta que ninguno de los fármacos citados ha demostrado su superioridad frente a los demás, la elección del anestésico local debe venir determinada por su perfil de seguridad, siendo la ropivacaína y la levobupivacaína los fármacos de primera elección a utilizar ^(5, 6).

Antagonistas NMDA

- Dosis analgésicas de ketamina disminuyen el consumo postoperatorio de opioides, además de reducir la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios. (asociada a PCA de morfina).
- La ketamina puede ser eficaz en analgesia preventiva preoperatoria.
- La ketamina puede ser particularmente eficaz para controlar factores del DPO que responden mal a opioides (alodinia e hiperalgesia) además de ser útil en pacientes con tolerancia a los mismos.

La Ketamina es el único fármaco de este grupo con resultados positivos repetidos que permiten recomendar su uso, mientras que los datos relativos al uso de Dextrometorfano son muy contradictorios, no pudiéndose recomendar su uso en el momento actual.

El principal efecto de la ketamina usada como coadyuvante en DPO, asociada a PCA i.v de opioides, es la reducción en el consumo total de opioides, aunque también existen datos de menor calidad que avalan su uso como coadyu-

vante en pacientes con características particulares de DPO y en pacientes tratados preoperatoriamente con opioides o adictos a los mismos ^(5, 6, 12-14).

Recientes datos han relanzado el posible beneficio de la Ketamina en analgesia preventiva, esos datos se revisarán más adelante en este artículo.

Anticonvulsivantes

- La gabapentina reduce el dolor postoperatorio, el consumo de opioides y la incidencia de algunos efectos secundarios de los opioides, aunque incrementa el riesgo de sedación en el postoperatorio.

Diversos estudios y metaanálisis recientes han demostrado el papel de la Gabapentina en DPO, si bien la evidencia disponible es de buena calidad y los resultados positivos resultan bastante homogéneos, el número de pacientes total que avalan estos resultados es aún escaso, por lo que debemos ser cautos a la hora de generalizar el uso de gabapentina preoperatoria como coadyuvante en DPO. Las características de estos estudios se comentarán a continuación al hablar de analgesia preventiva.

TÉCNICAS EFICACES PARA EL CONTROL DEL DPO

Analgesia Preventiva

- La analgesia epidural anticipada tiene un efecto significativo en el control del DPO, y existen datos que apuntan un efecto semejante

para al administración preventiva de AINEs y para la infiltración preoperatoria de la herida quirúrgica con anestésicos locales.

- Algunas intervenciones analgésicas preoperatorios tienen un efecto analgésico o se asocian a una disminución en los requerimientos analgésicos en DPO que excede la duración de la acción del fármaco en cuestión.
- La ketamina y la gabapentina administrados preoperatoriamente son fármacos eficaces en analgesia preventiva.

En la literatura médica en inglés se usan los términos pre-emptive analgesia y preventive analgesia para distinguir entre: intervenciones idénticas que asocian diferente control del DPO según se inicien antes o después de la incisión quirúrgica (pre-emptive analgesia, traducido aquí por analgesia anticipada); y aquella reducción del DPO derivada del uso de un fármaco que excede en su duración la atribuible al efecto de fármaco, por superar el efecto la vida media del mismo normalmente (preventive analgesia, traducido aquí como analgesia preventiva). En definitiva, cualquiera de los dos tipos de intervención se asocia a un mejor control del DPO, mediante una acción iniciada previamente a la cirugía.

Los primeros ensayos sobre analgesia anticipada y preventiva arrojaron resultados contradictorios, haciendo que a finales de los años 90 del pasado siglo y durante los primeros años de este

se considerara que no existían intervenciones que hubieran demostrado eficacia en ninguna de las dos modalidades para mejorar el control del DPO. Así mismo se consideró que la metodología utilizada en los distintos estudios era tan heterogénea y el objeto de la intervención tan difícil de valorar que era necesario establecer unos criterios comunes para el diseño y desarrollo de estudios sobre este campo, con este objetivo se publicaron unos requerimientos mínimos y la lista de errores potenciales a evitar para considerar válidos los estudios sobre analgesia anticipada⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

El Acute Pain Management concluía en el año 2005 que no existían datos para avalar ninguna técnica como eficaz en analgesia anticipada, sin embargo, en su revisión de diciembre de 2007 esta conclusión había cambiado, siendo la reflejada aquí, y esto ha sido así por la aparición desde 2005 de dos metaanálisis^(19, 20) que revisaban la literatura disponible que se adecuara a los criterios metodológicos anteriormente propuestos, cuyos resultados demuestran el papel de la analgesia epidural, particularmente la analgesia epidural torácica, en analgesia anticipada, así como abren de nuevo la puerta para continuar la investigación del posible papel beneficioso de AINEs y técnicas incisionales. Pese a este cambio en la recomendación, debemos tener en cuenta que los resultados de estos metaanálisis recientes entran en contradicción con los anteriormente publicados, por lo tanto parece el momento de diseñar estudios que siendo metodológicamente válidos terminen por aclarar el papel de la analgesia anticipada en el manejo del DPO. Mientras

tanto podemos concluir que existen datos para iniciar la analgesia epidural antes de la incisión quirúrgica, esperando un mejor control del DPO.

Más sencilla es la interpretación de los resultados conseguidos en analgesia preventiva con el uso preoperatorio de Ketamina y Gabapentina. Si bien por distintos mecanismos, ambos fármacos parecen disminuir el consumo de opioides postoperatorio cuando se asocia la dosis única preoperatoria de uno de ellos a PCA de morfina intravenosa en el postoperatorio.

Los datos sobre el uso de ketamina son más heterogéneos^(12, 13, 21, 22), ya que los regímenes de dosificación de fármaco incluyen su administración preincisional y su continuidad postoperatoria, así mismo hay trabajos que encuentran efectos semejantes administrando el fármaco en dosis única preoperatoria y con la administración continua intravenosa junto con PCA de morfina; por tanto, pese a existir datos que sugieren su papel beneficioso administrado en analgesia preventiva aún esta por determinar si el efecto atribuible al fármaco es semejante al esperado al asociarlo a la analgesia elegida en el postoperatorio, así como el régimen de dosificación adecuado para su uso en analgesia preventiva.

Más recientes y homogéneos son los datos que respaldan el uso preoperatorio Gabapentina⁽²³⁻²⁵⁾, administrada en dosis única preoperatoria entre 300-1200 mg, como una técnica eficaz, que disminuye el DPO y el consumo de opioides en las primeras 24 horas de seguimien-

to, también se ha asociado a una disminución de algunos efectos secundarios de los opioides (náuseas, vómitos y retención urinaria), aunque al precio de aumentar la sedación postoperatoria. Los estudios agrupados en los diferentes metaanálisis tienen tamaños muestrales pequeños, todos resultan coincidentes en la valoración del efecto beneficioso, si bien los resultados sobre disminución de efectos secundarios opioides hay que tomarlos con cautela, pues los tamaños muestrales no permiten afirmar que sean concluyentes.

Analgesia Controlada por el Paciente

- Los pacientes prefieren y muestran una mayor satisfacción con las técnicas de PCA.
- La analgesia con PCA i.v con opioides es mejor que la conseguida con la administración de opioides parenterales a dosis fijas.
- Además de por vía i.v, la PCA con opioides se ha demostrado eficaz por vía subcutánea, intranasal y transdérmica.
- La PCA con opioides debe ser administrada en forma de Bolus a demanda, sin perfusión basal de mantenimiento, ya que ésta no mejora la analgesia, aunque sí se asocia a un mayor consumo de opioides y un discreto aumento de los efectos secundarios de los mismos.
- La PCA epidural es menos eficaz en el control del DPO que la perfu-

sión continua epidural de fármacos analgésicos (asociación de anestésicos locales y opioides a bajas concentraciones).

Si bien los resultados positivos de las técnicas basadas en la PCA intravenosa con opioides cambiaron el panorama del DPO, convirtiendo a esta técnica, durante unos años, en el referente fundamental para el manejo del DPO, los diferentes estudios y metaanálisis⁽²⁶⁻²⁸⁾ nos hablan de mejores resultados en términos de satisfacción del paciente y preferencia del mismo, más que en términos de eficacia analgésica, que también es estadísticamente mejor, aunque clínicamente las reducciones comunicadas de las escalas analgésicas utilizadas tengan dudosa relevancia. Estos datos probablemente reflejan una práctica alejada de la clínica diaria, donde las dosis intramusculares pautadas son más anárquicamente administradas que en los ensayos clínicos, por tanto en situaciones cotidianas los beneficios analgésicos de la PCA intravenosa con opioides probablemente sean mayores y clínicamente más relevantes que los comunicados en los estudios. No existen datos para preferir un determinado fármaco o protocolo de administración, habiéndose demostrado igualmente eficaces todos los que se ajustan a las particularidades farmacológicas de los distintos opioides.

Además de servir como un marco conceptual nuevo en la analgesia postoperatoria, desplazando el papel fundamental en la misma al paciente que sufre dolor y dotándole de autonomía para corregirlo, las técnicas de PCA supusieron el cambio en la considera-

ción del DPO por parte de los profesionales que lo atendían. Junto con su difusión fue pareja la creación de unidades de dolor agudo destinadas al control de los programas de PCA establecidos en los centros hospitalarios. Actualmente las técnicas de PCA i.v con opioides son una alternativa, pero no la mejor, para el manejo del dolor postoperatorio, desde luego son preferibles a cualquier otro régimen analgésico intravenoso para el control del DPO. Las técnicas epidurales, regionales e incisionales han superado a la PCA i.v clásica con opioides, como veremos a continuación.

Analgesia Epidural

- Para todos los tipos de cirugía estudiados la analgesia epidural continua (AE) proporciona mejor control del DPO que la PCA parenteral con opioides.
- La AE se asocia a menores complicaciones pulmonares que la PCA parenteral con opioides.
- Los beneficios de la AE no solo se limitan a un mejor control del DPO, sino que disminuye distintas complicaciones postoperatorias en algunos tipos de cirugía.
- La asociación de opioides y anestésicos locales a baja concentración aporta la mejor analgesia postoperatoria con menos efectos secundarios derivados de la misma.

La analgesia epidural, en cualquiera de sus regímenes de administración y siempre que asegure la cobertura meta-

mérica del territorio intervenido, se ha demostrado como la intervención que mejor analgesia proporciona para las múltiples intervenciones en que se ha estudiado^(29, 30). Además la analgesia epidural es la única intervención analgésica en los beneficios esperables van más allá de la simple analgesia, puesto que el bloqueo epidural postoperatorio se ha relacionado con múltiples efectos beneficiosos en el postoperatorio inmediato, que incluyen como más relevantes: disminución de complicaciones pulmonares, recuperación precoz del tránsito intestinal, disminución de fenómenos tromboembólicos, y descenso de la mortalidad en algunos tipos concretos de cirugía.

De los distintos fármacos utilizados en analgesia epidural continua, la asociación que ha demostrado ser superior a las demás, reduciendo las dosis totales de fármacos empleadas y disminuyendo así los efectos secundarios de los mismos, es la asociación de anestésicos locales a bajas dosis con opioides mayores también utilizados a bajas dosis.

Sin embargo, la técnica epidural también asocia riesgos potencialmente graves en sí misma, por ello el balance riesgo-beneficio para cirugías de menor entidad, en las que los beneficios asociados a la técnica epidural no suponen una mejora relevante del riesgo postoperatorio, siempre ha sido un punto controvertido. Esto llevó al desarrollo de las técnicas incisionales y regionales, buscando un confort analgésico semejante a la analgesia epidural al tiempo que se evitaban los riesgos asociados a la misma. Como veremos a continuación estas téc-

nicas, cuando están indicadas, son igualmente eficaces que la analgesia epidural, si bien no asocian los beneficios añadidos que aporta esta.

Analgesia Incisional y Regional

- La infusión continua de AL en la herida quirúrgica se ha demostrado una técnica eficaz y semejante a la PCA con opioides en distintos tipos de cirugía.
- Los bloqueos regionales continuos son una alternativa analgésica en DPO, habiéndose demostrado más eficaces que la PCA con opioides y tan eficaces como la analgesia epidural continua en distintos tipos de cirugía.
- El perfil de efectos secundarios de las técnicas incisionales y regionales es mejor que el de las técnicas de PCA sistémica y analgesia epidural.

Tanto los bloqueos regionales (interescalénico, axilar, femoral, ciático), en cirugía de extremidades, como la bloqueos incisionales (entendidos como la infiltración continua de los planos superficiales de la herida quirúrgica con anestésicos locales a través de catéteres colocados al finalizar la cirugía en la incisión quirúrgica, utilizados en cirugía de hernia inguinal, cesáreas, cirugía de hombro...), han demostrado una eficacia semejante a la analgesia epidural en diferentes estudios y metaanálisis⁽³¹⁻³³⁾, mejorando el perfil de riesgo de la analgesia epidural y permitiendo extender las técnicas regionales a un mayor

número de pacientes, incluso en régimen ambulatorio. Siendo esta su principal ventaja, aún esta por definir en que cirugías deben de ser la técnica de primera elección y confirmar los resultados de los ensayos realizados hasta la fecha con su utilización en clínica habitual.

En conclusión, en este artículo se refleja la situación actual de la analgesia postoperatoria de una manera muy básica, habiendo mostrado que existe un arsenal de fármacos y técnicas suficiente para proporcionar un buen control del dolor postoperatorio. Sin duda alguna el marco idóneo para la aplicación de estas técnicas es el desarrollo de Unidades de Dolor Agudo Postoperatorio que permitan una atención estandarizada y el mismo tiempo individualizada a cada paciente. Se garantizarían así unos mínimos de calidad y seguridad al tiempo que se ofrecería la técnica con mejor perfil riesgo-beneficio en cada paciente en el postoperatorio inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bonnet F, Marret E. Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 2005; 95:52-8.
- 2.- Wu CL. Effect of post-operative analgesia on patient morbidity. *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology* 2002; 16: 549-563.
- 3.- Rodgers A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000; 321: 1493.
- 4.- Wu CL, Thomsen RW. Effect of postoperative epidural analgesia on patient outcomes. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2003; 7: 140-147.
- 5.- ANZCA. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Second Edition 2005. www.nhmrc.gov.au/publications.
- 6.- ANZCA. Acute Pain Management: Scientific Evidence. 2ND Edition Updates. December 2007. www.anzca.edu.au/resources/books-and-publications.
- 7.- Elia N, et al. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? *Anesthesiology* 2005; 103: 1296-1304.
- 8.- Moore A, et al. (1998) Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD001547. DOI: 10.1002/14651858. CD001547.
- 9.- Li W, Zhang WY. Systematic overview or co-proxamol to assess analgesic effects of addition of dextropropoxyphene to paracetamol. *BMJ* 1997; 315: 1565-71.
- 10.- Davies G, et al. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokin* 1996; 31: 410-22.
- 11.- Latta KS, et al. Meperidine: a critical review. *AM J Ther* 2002; 9:53-68.
- 12.- Subramanian K, et al. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99: 482-95.
- 13.- Weimbroom AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and

sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistance pain. *Anesth Analg* 2003; 96: 789-95.

14.- Eilers H, et al. The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of "small-dose" ketamine. *Anesth Analg* 2001; 93:213-4.

15.- Møinche S, et al. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-741.

16.- Kissin I. Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. *Anesth Analg* 1994; 79: 809-10.

17.- Kissin I. Preemptive analgesia, why its effect is not always obvious. *Anesthesiology* 1996; 84: 1015-9.

18.- Katz J, McCartney CJ. Current status of pre-emptive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2002; 15: 435-41.

19.- Ong CK, et al. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-73.

20.- Bong CL, et al. Effects of preemptive epidural analgesia on post-thoracotomy pain. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19: 786-93.

21.- Bell RF, et al. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004603.

22.- Elia N, Tramer MR. Ketamine and postoperative pain- a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; 113:61-70.

23.- Peng PW, et al. Use of gabapentin for perioperative pain control- a meta-analysis. *Pain Res Manag* 2007; 12: 85-92.

24.- Tiippana EM, et al. Do surgical patients Benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104:1545-56.

25.- Hurley RW, et al. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 237-247.

26.- Walder B, et al. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 795-804.

27.- Macintyre PE. Safety and efficacy of patient-controlled analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 36-46.

28.- Hudcova J, et al. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain control: A quantitative systematic review. *Acute Pain* 2005; 7: 115-132.

29.- Block BM, et al. Efficacy of postoperative epidural analgesia: A meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 2455-63.

30.- Werawatganon T, Charuluxanun S. Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 3. Art No.: CD004088.

31.- Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2007; 105: 789-808.

32.- Richman JM, et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis. *Anesth Analg* 2006; 102: 248-57.

33.- Wound catheter techniques for postoperative analgesia. A critical review of the literature. Borgeat A, Rawal N. Darwin Grey Communications 2008.

CONTROL FARMACOLÓGICO DEL DOLOR VASCULAR

Prof. Francisco S. Lozano Sánchez
Catedrático de Cirugía Vascular.
Universidad de Salamanca

INTRODUCCIÓN

Rene Leriche decía en 1942: *“sin duda, es el dolor el signo de enfermedad que más angustia y sufrimiento produce en el hombre y, por tanto, el combatirlo la misión más perentoria que el médico debe cumplir”*⁽¹⁾.

Casi toda la patología vascular, tanto arterial como venosa presentan cuadros clínicos donde el dolor está presente, si bien con características bien diferentes ⁽²⁾. En este artículo, nos centraremos en el control farmacológico del dolor de origen arterial a nivel de las extremidades inferiores. No obstante es preciso señalar que el tratamiento definitivo del dolor de origen vascular, casi siempre pasa por una actuación quirúrgica específica (ej. la realización de un by pass para solventar una obstrucción arterial que, entre su sintomatología, ocasiona dolor).

ISQUEMIA ARTERIAL CRÓNICA

La isquemia o insuficiencia arterial crónica (IAC), es el producto de una progresiva disminución de aporte sanguíneo (flujo arterial), en el presente caso de las extremidades inferiores (EE.II), producido por el desarrollo y evolución de lesiones estenosantes u ocluyentes a nivel de sus arterias y que, según el grado de afectación, se expresa por diferentes manifestaciones clínicas (estadios de Fontaine).

Diversas enfermedades degenerativas (arteriosclerosis) o inflamatorias (Tromboangeitis ocluyente o enfermedad de Buerger), entre las más importantes desde el punto de vista epidemiológico, condicionan dolor en algún momento de su evolución. La arteriosclerosis a nivel de las extremidades inferiores tiene una prevalencia del 0,9-22% (Dormandy, 2000) y una incidencia de 9,9 casos/1.000 habitantes/año (Hooi, 2001).

Seguando a Fontaine, la clínica de la IAC a nivel de las extremidades inferiores, se divide en cuatro fases, o grados evolutivos: I (periodo asintomático), II (claudicación intermitente), III (dolor en reposo) y IV (lesiones tróficas –úlceras y gangrenas–)⁽³⁾.

ISQUEMIA CRÍTICA

Según el Consenso Europeo, actualizado por el TransAtlantic Inter-Society Consensus (TACS-II) en 2007⁽⁴⁾, el concepto de “isquemia crítica” estaría integrado por los pacientes de los estadios IIIb y IV (presente en el 1-3% de todos los pacientes con isquemia crónica sintomática) (Figura 1). Este concepto de amenaza de pérdida de la extremidad, presenta el complementario de salva-

miento de la misma (“limb salvaje”). Estas situaciones son:

- Dolor en reposo > 2 semanas (con regular analgesia) + presión tobillo menor o igual a 50 mm Hg, o presión digital menor o igual a 30 mm Hg.
- Ulceración o gangrena digital o del pie + presión tobillo menor o igual a 50 mm Hg, o presión digital menor o igual a 30 mm Hg.

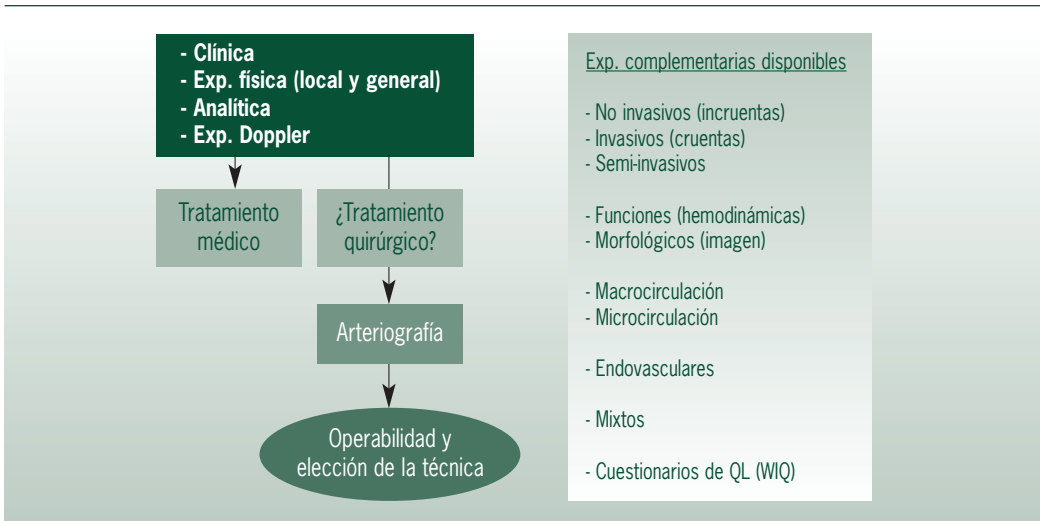
Evaluación diagnóstica

Para conseguir un diagnóstico sintromico, etiológico y topográfico de isquemia arterial es preciso conocer la clínica de esta afección, realizar una meticulosa exploración física y por último recurrir a los procedimientos de



Figura 1. Pie isquémico.

Tabla 1. Diagnóstico.



diagnóstico complementario que se precisen. En este sentido referir que existen dos tipos de exploraciones vasculares complementarias, unas denominadas incruentas o no invasivas, entre las que destacan el doppler y el eco-doppler (asociación del doppler con la ecografía, incluso de color), y los métodos invasivos (angiografía, angio-TC). Como es lógico se debe comenzar por los métodos más sencillos (ej. palpación de los pulsos) y menos cruentos (ej. doppler) y sólo deben emplearse los invasivos en las situaciones imprescindibles (ej. arteriografía para decidir la técnica quirúrgica a realizar).

El índice tobillo-brazo: la presión arterial máxima a nivel del tobillo (medida en la arteria tibial posterior o en la tibial anterior o pedia) dividida por la

presión máxima o sistólica determinada en el brazo, nos proporciona el denominado índice tobillo brazo (T/B).

Para determinarlo se precisa un doppler convencional y un manguito para medir la tensión arterial. Su determinación es sencilla y rápida de realizar. Al ser una prueba indolora se puede repetir.

Variaciones del índice informan de enfermedad vascular y del grado de la misma. Dicho de otra manera, permite identificar el origen del dolor (isquemia) y la intensidad del mismo (fases de Fontaine) (Tabla 1).

Planteamiento terapéutico

Una vez realizado un diagnóstico correcto y certero, el tratamiento del

dolor como un síntoma más de una enfermedad vascular (aunque quizás el más importante para el paciente), pasa por solucionar el problema vascular en concreto. Para ello, los angiólogos y cirujanos vasculares, disponemos de diferentes métodos terapéuticos que van desde la terapia medicamentosa hasta la cirugía, pasando por otra serie de medidas intermedias. Según las circunstancias estarán indicadas unas u otras, si bien ante una situación concreta siempre hay un método de elección. Sin embargo, hay muchos pacientes que aunque esta clínicamente indicada la intervención, las circunstancias generales o locales convierten al mismo en inoperable y es necesario buscar alternativas médicas (ej. la terapia celular)⁽⁵⁾.

La isquemia crítica, salvo contraindicación, es tributaria de tratamiento agresivo revascularizador (*limb salvaje*).

Tratamiento farmacológico. Nuestra experiencia

Cuando hablamos de tratamiento farmacológico en la IAC, nos referimos sistemáticamente a medicamentos vasodilatadores, hemorreológicos estatinas, antiagregantes plaquetarios, etc⁽⁶⁾. De hecho el control farmacológico del dolor en pacientes con IAC, es un tema poco/nada tratado en la literatura médica⁽⁷⁾ y relacionado casi en exclusividad con el miembro fantasma postamputación⁽⁸⁾. Como refiere una encuesta alemana precisa además de mayor documentación científica un abordaje interdisciplinar⁽⁹⁾.

En nuestra experiencia, los buenos resultados obtenidos por Muriel et al⁽¹⁰⁾ con buprenorfina transdérmica en

pacientes con dolor crónico moderado/grave, nos llevó a realizar un estudio con este fármaco en pacientes con IAC, cuyos resultados preliminares han sido recientemente presentados⁽¹¹⁾.

Diseñamos un estudio prospectivo, observacional, no controlado y unicéntrico con el objetivo de valorar la eficacia y seguridad de una pauta analgésica con buprenorfina transdérmica (Transtec®) en el tratamiento del dolor en pacientes afectados de IAC estadio III-IV.

Se han incluido 65 pacientes (primer corte sobre los 100 previstos). Criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, IAC en estadio avanzado (III-IV de Fontaine), y consentimiento informado. Criterios de exclusión: hipersensibilidad conocida a la buprenorfina o contraindicación a la administración del opioide.

Recogida de datos: antecedentes, historia de la arteriopatía, tratamiento actual, tratamiento analgésico, alergias, EVA, escala verbal de dolor, EuroQol (cuestionario de calidad de vida), índice T/B y arteriografía.

Según nuestro estudio la buprenorfina transdérmica (35 µg/72 h) muestra un buen control analgésico del dolor en los pacientes con IAC grado III (31 casos) y IV (34 pacientes), (Figura 2).

CONCLUSIONES

1. El dolor en la IAC es un importante problema clínico, debido a su frecuencia e intensidad.



Figura 2. Control del dolor evaluado por EVA.

2. La buprenorfina transdérmica muestra un buen control analgésico del dolor en los pacientes con IAC grado III y IV (isquemia crítica).
3. Estos pacientes esperan tratamiento revascularizador para el tratamiento definitivo del dolor. En caso contrario (no candidatos a revascularización) la angiogénesis terapéutica se muestra como una alternativa a la amputación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Leriche R. Cirugía del dolor. Morata Ed, Barcelona 1942.
- 2.- Lozano F, Muriel C. Dolor de origen vascular periférico. En Dolor Crónico de Muriel C. Editorial: Arán Ed, Madrid, 2007:189-206.
- 3.- Lozano F. Isquemia arterial crónica de las extremidades. En Cuadernos de Angiología y Cirugía Vascular (Volumen 2) de Lozano F. Arán Ed, Madrid 2005: 85-130.
- 4.- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007; 45 Suppl S:S5-67.
- 5.- Cañizo MC, Lozano F, González-Porras JR, Barros M, López-Holgado N, Briz E, Sánchez-Guijo FM. Peripheral endothelial progenitor cells (CD133+) for therapeutic vasculogenesis in a patient with critical limb ischemia. One year follow-up. Cytotherapy 2007; 9:99-102.
- 6.- Mannava K, Money SR. Current management of peripheral arterial occlusive disease: a review of pharmacologic agents and other interventions. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7:59-66.

7.- Rüger LJ, Irnich D, Abahji TN, Crispin A, Hoffmann U, Lang PM. Characteristics of chronic ischemic pain in patients with peripheral arterial disease. *Pain* 2008; 139: 201-208.

8.- Edwards N, Wallbridge A. The chronic pain clinic. In *Pathways of care in vascular surgery*. Beard JD, Murray S eds. Tfm Publishing Limited. London 2002:299-306.

9.- Rüger LJ, Irnich D, Grasmueller S, Lang PM. [Therapy of chronic ischemic pain in peripheral arterial disease. A survey among physicians]. *Schmerz* 2008; 22:164-170.

10.- Muriel C, Failde I, Mico JA, Neira M, Sanchez-Magro I. Effectiveness and tolerability of the buprenorphine transdermal system in patients with moderate to severe chronic pain: a multicenter, open-label, uncontrolled, prospective, observational clinical study. *Clin Ther* 2005; 27:451-462.

11.- Blanco F, Muriel C, González-Sarmiento R, Lozano F. Control del dolor de origen isquémico con buprenorfina transdérmica. Resultados preliminares en 65 pacientes afectados de isquemia crítica de las extremidades inferiores. Salamanca, 8-10 de mayo del 2008. XV Congreso de la Sociedad Española de Investigaciones Quirúrgicas (actas en formato CD).

CONTROL FARMACOLÓGICO EN EL PACIENTE ANCIANO/PACIENTE CON PLURIPATOLOGÍA

Dr. Pedro Gil Gregorio

Jefe del Servicio de Geriatria.

Hospital Universitario San Carlos. Madrid

La asociación dolor-vejez es un binomio que se asocia con gran frecuencia. Tal es así, que incluso en el refranero castellano se llega a decir “no hay sábadodo sin sol, mocita sin amor ni viejo sin dolor.

Algunos estudios estiman que la presencia de dolor decae en la población anciana como consecuencia de alteraciones fisiológica en la capacidad nociceptica y a una mayor presencia de posturas estoicas. Sin embargo, se estima que el dolor crónico afecta al 25-40% de ancianos que viven en la comunidad y al 70-80% de los que viven en el mundo residencial. El dolor de tipo crónico y de origen musculoesquelético es el tipo de dolor más referido por este grupo etario.

Otro dato epidemiológico de gran interés hace referencia a la intensidad del dolor pues algunos autores han hablado de una disminución en la severidad del mismo en los ancianos. Algunos estudios aportan datos sobre la presencia de dolor moderado-severo en el 75% de los mayores de 77 años y en el 68% de los mayores de 65 años.

Por último, otro dato epidemiológico de gran interés y que nos debería llevar a una profunda reflexión es que el 93% de los ancianos no están satisfechos con el control del dolor.

Las consecuencias que el dolor, y sobre todo el mal control del dolor, va a tener sobre la población anciana son múltiples y entre ellas se encuentran la depresión, el aislamiento social, las alteraciones de la marcha y del ritmo vigilia-sueño y una mayor utilización de los diferentes recursos sanitarios

El dolor como sensación subjetiva va a estar influenciada por la edad, el género, la presencia de patologías acompañantes, la existencia de alteraciones del estado de ánimo y por un buen puñado de factores psicosociales. Esta patología se va a acompañar, en este grupo poblacional, de importantes repercusiones en la realización de actividades de la vida diaria y en la propia calidad de vida.

En relación con la edad surge el concepto de presbialgia, término que cuenta con un buen número de detractores.

¿Hay un aumento de la tolerancia al dolor con el paso de los años? No lo sabemos. ¿Hay una reducción de la capacidad para discriminar entre dolores de diversa intensidad? Tampoco. Sí sabemos que hay un aumento de la frecuencia del dolor crónico y hay un aumento en la frecuencia del dolor atípico pero estos aspectos no justificarían la utilización de ese término. Decir que el dolor del anciano es diferente puede llevar a manejarlo también de forma diferente y esto es un mito que debemos desechar. Algunos estudios indicaban que el principal factor de riesgo para no tratar el dolor de forma conveniente y adecuada es una edad superior a 70 años

Por los datos que hemos obtenido tanto de estudios españoles como de otros estudios, parece ser que no hay un buen manejo del dolor en el anciano. Y, ¿a qué sería debido esto? Los motivos son varios y abarcan tanto a los profesionales sanitarios como a los pacientes y al propio sistema. Todos ellos están recogidos en el libro “Manejo del Dolor en Anciano” de Michael Glow publicado hace cuatro años, y que nos puede servir para un adecuado posicionamiento en el acercamiento diagnóstico y terapéutico.

Los obstáculos para un adecuado manejo del dolor por parte del personal sanitario incluyen los siguientes: falta de formación. Presencia de deterioro cognitivo y de sintomatología depresiva que pueden dificultar la correcta valoración tanto de la presencia como de la intensidad del dolor; ausencia de signos y síntomas típicos en comparación con los más jóvenes; comorbilidad y fármacos que puedan afectar a la capacidad de repor-

tar dolor; información errónea sobre adicción a opioides y creencia de que el dolor es normal en el anciano, riesgo exagerado de creer que los opiáceos van a producir depresión respiratoria; investigación insuficiente en este grupo etario y rechazo para remitir al anciano a otro especialista. Y, además, como nos dicen algunos, y sostienen otros, aunque no en foros científicos: como gastan mucho, para qué vamos a remitirlo.

Pero hay obstáculos también por parte del propio paciente o de su entorno familiar y de cuidador entre ellos se encuentran: miedo a la adicción de opioides, probablemente por creencias culturales o religiosas, falsa creencia de que el dolor es normal en el anciano por ejemplo, “Es que ya, con mi edad...”; miedo a ser llamado ‘mal paciente’, miedo a que le llamen ‘abuelo coñazo’; falsa creencia de que el dolor crónico no es manejable, “Mire, me lleva doliendo tantos años, ya no me lo puedo quitar”; falta de coincidencia en respuesta a reportar al dolor.

Por último, también evidentemente, problemas por parte del sistema. Entre estos obstáculos se encuentran los siguientes: gran rotación de médicos de atención primaria, con lo cual, muchas veces se cambia, un insuficiente acceso a formación y a recursos específicos, hay escasos equipos multidisciplinares, ausencia de grandes líderes de opinión y excesiva regulación de la prescripción. Hemos asistido durante unos años, y seguiremos asistiendo, a la creación de obstáculos para recetar a personas mayores de 75 años fármacos psicótrópos; probablemente también nos impon-

gan trabas para el manejo con analgésicos a estos pacientes. El concepto de “Ageismo”, es decir, discriminación en función de la edad sigue estando vigente en el momento actual.

La valoración del dolor debe ser definida como el quinto signo vital. Es decir, en todo paciente anciano debemos recoger datos sobre la tensión arterial, la temperatura, la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, y además recoger la presencia y cuantificar la existencia de dolor.

Son múltiples y variadas las escalas diseñadas para la evaluación y valoración del dolor, las más ampliamente utilizadas son las escalas analógicas. Sin embargo, en el anciano demos conocer más que la intensidad del dolor la repercusión que el mismo está teniendo sobre la funcionalidad. En este sentido se han desarrollado escalas como la Functional Pain Scale que mide no solo la cuantía del dolor, sino cómo ese dolor está repercutiendo en la funcionalidad. Es un dolor que es tolerable o intolerable para concentrarme, para poder utilizar el teléfono, para ver la televisión, leer, etc.

Functional Pain Scale

0 - No dolor.

1 - Dolor tolerable y que no dificulta la realización de actividades.

2 - Dolor tolerable pero con dificultad para algunas actividades.

3 - Dolor intolerable pero puede usar teléfono, ver TV o leer.

4 - Dolor intolerable y además no puede usar teléfono, TV o leer.

5 - Dolor intolerable e incapaz de concentrarse por el dolor.

Pero probablemente, los grandes perjudicados del sistema en cuanto a la valoración del dolor, son aquellas personas a las que les duele y no se pueden quejar, porque tienen importantes problemas de comunicación. ¿Qué hacer con aquellos personas que no pueden comunicarnos verbalmente la existencia de dolor?

Los pacientes con demencia, los pacientes con delirium o los pacientes que están en las unidades de cuidados intensivos con enfermedades agudas, que ya ven que son muchos. ¿Qué hacemos con estos pacientes? Habrá que ver cómo podemos comunicarnos con ellos, observando conductas y comportamientos. Son ancianos que en muchas ocasiones gritan, se agitan, se encuentran irritables y tienen alteraciones del ritmo vigilia-sueño y que son con demasiada frecuencia tratados de forma incorrecta con sedantes y/o antipsicóticos.

La valoración del dolor en el paciente con problemas de comunicación debe abarcar aspectos como la información obtenida a través de cuidadores y familiares, observar conductas, investigar posibles patologías que cursen con dolor e incluso utilizar analgésicos en el tratamiento de alteraciones conductuales.

Son múltiples las escalas utilizadas en la valoración de este tipo de pacientes. Las más ampliamente utilizadas en

nuestro medio y validadas en nuestro país se encuentran la PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia) y la PACSLAC.

CNPI (Checklist of Nonverbal Pain Indicators).

6 items. Score: 0-12. Consistencia interna: 0,54-0,64.

Más adecuado para enfermos agudos

Doloplus 2.

10 items. Score 0-30. Consistencia interna 0,82.

Difícil para puntuar e interpretar.

PACSLAC-D (Pain Assessment Checklist of senior).

24 items. Score 0-24. Consistencia interna: 0,82-0,86.

Escala muy prometedora.

Adaptaciones a otros idiomas.

PAINAD (Pain Assessment in Advanced Dementia).

5 items. Score: 0-19. Consistencia interna: 0,69-0,74.

Validez cuestionada.

BPS (Behavioral Pain Scale).

3 items. Score 3-12. Consistencia interna 0,64-0,72.

Instrumento no evaluado en ancianos.

CPOT (Critical Care Pain Observation Tool).

4 items. Score 0-8. Consistencia interna: No establecida.

Útil en cuidados intensivos.

No evaluada en otras situaciones.

Y una vez que lo hemos valorado, ¿cómo lo manejamos? El manejo del dolor en el anciano se estableció a través

de un consenso realizado en el año 2002 y publicado en la revista *Journal of the American Geriatrics Society*.

La prescripción de analgésicos en este grupo etario está condicionado por varias circunstancias. En primer lugar los cambios en la fármaco-cinética, en la fármaco-dinámica, en la distribución de los fármacos, en el metabolismo que deberíamos de conocer, e incluso, en la función renal. Por lo tanto, deberíamos de conocer cuáles son esos cambios a la hora de poder marcar los fármacos a utilizar en esta población.

En segundo lugar la alta prevalencia de comorbilidad que crea lo que llamamos interacción fármaco-enfermedad. Cerca del 80% de los ancianos padece alguna enfermedad crónica tipo diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia renal, e insuficiencia cardíaca entre otras. Varios estudios indican que los ancianos por término medio presentan 4-5 enfermedades.

En tercer lugar, la polifarmacia es más una norma que una excepción. El 85% de los ancianos están tomando por lo menos un fármaco, con una media de 3-4 medicamentos por persona mayor de 65 años. En consecuencia, en el momento de realizar cualquier prescripción se deben considerar las interacciones fármaco-fármaco.

En los ancianos se deben tener presentes unas normas generales de prescripción que incluyen: ajustar las dosis, considerar alternativas, mejorar el estado funcional y minimizar los efectos secundarios. Hay una frase que utiliza-

mos con mucha frecuencia en geriatría: “*start low and go slow*”, es decir, comenzar bajo e ir subiendo lentamente la medicación. Esa frase hay, no obstante, que saberla utilizar, porque probablemente, a veces, si la llevamos a un extremo, estamos haciendo nihilismo o infratratando a los pacientes con dolor. Por lo tanto, comenzar lento, valorar adecuadamente e ir subiendo en función de la respuesta.

En cuarto lugar debemos conocer el estado nutricional como un elemento clave la valoración geriátrica integral, pues la existencia de malnutrición acompaña con demasiada frecuencia a los ancianos. Como consecuencia las interacciones fármaco-nutrientes también deben ser cuidadosamente analizadas.

Por último debemos tener presencia que los ancianos son excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos por lo cual la información que disponemos sobre los ancianos deben ser extrapolados de los estudios realizados en población adulta. Como dato que ilustra la anterior afirmación se analizaron 83 *trials* de forma aleatoria con antiinflamatorios no esteroides (AINE) en ninguno de esos estudios se incluyen a mayores de 85 años, y sólo el 2,5% eran mayores de 65 años. ¿Qué nos pueden decir los trials sobre la utilización de fármacos en el anciano?

En conclusión, los ancianos que siguen tratamiento para el dolor deben ser monitorizados y reevaluados frecuentemente, con el fin de lograr un estado en el que su dolor, en caso de no

poder ser controlado totalmente, no interfieren con su situación funcional, intentando conseguir un adecuado balance entre analgesia y efectos adversos. Alcanzar la máxima calidad de vida es nuestra meta, también en el anciano.

BIBLIOGRAFÍA

1.- American Geriatrics Society Panel on Chronic Pain in Older Persons. The management of chronic pain in older persons. AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:S205-S224.

2.- Bassols A., Bosch F., Campillo M., Canellas M., Banco J.E. An epidemiologic comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain) *Pain* 1999; 83:9-16.

3.- Bjorkman D. Current status of nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the United States: Risk factors and frequency of complications. *Am J Med* 1999; 107:3S-8S.

4.- Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life and treatment *Europ J Pain* 2005.

5.- Cleeland C.S., Gonin R., Hatfield A.K. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 592-598.

6.- Feldt K.S. The Checklist of nonverbal Pain Indicators. *Pain Manage Nurs* 2000; 1:13-21.

7.- Gibson S.J., Helme R.D. Age-related differences in pain perception and report *Clin Geriatr Med* 2001; 17:433-456.

8.- Harkins S.W., Price D.D., Bush F.M. et al Geriatric pain. En Wall D.D., Melzack M. (eds) *Textbook of Pain*. Churchill-Livingstone. New York 1994:769.

9.- Helme R.D., Gibson S.J. The epidemiology of pain in elderly people. *Clin Geriatr Med* 2001; 17: 417-431.

10.- Phillips A., Polisson R., Simon L. NAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications. *Drugs Aging* 1997; 10: 119-130.

11.- Reyes-Gibby C.C., Aday L., Cleeland C. Impact of pain on self-related health in the community-dwelling older adult *Pain* 2002; 95:75-82.

12.- Ruehlman L.S., Karoly P., Newton C., Aiken L.S. The development and preliminary validation of a brief of chronic pain impact for use in the general population. *Pain* 2005; 113: 82-90.

13.- Ruiz Adana R., Elípe P. El anciano en Atención primaria. En Ribera J.M., Gil P. (eds) *Atención al Anciano en el medio Sanitario*. Editores Médicos. Madrid. 1998 47-57.

14.- Sengstaken E.A., King S.A. The problems of pain and its detection among geriatric nursing home residents *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:541-544.

15.- Stannard C., Johnson M. Chronic pain management- can we do better? An interview-based survey in primary care. *Curr Med Res Opin* 2003; 19:703-706.

16.- Unützer J., Ferrell B., Lin E., Marmon T. Pharmacotherapy of Pain in Depressed older adults *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:1916-1922.

17.- Von Korff M., Dworkin S.F., Le Resche L., Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints *Pain* 1988; 32: 173-183.

18.- Wynne C.F., Ling S.M., Remsburg R. Comparison of pain assessment instruments in cognitively intact and cognitively impaired nursing home residents *Geriatr Nurs* 2000; 21:20-23.

19.- Zarit S.H., Griffiths P.C., Berg S. Pain perceptions of the oldest-old: a longitudinal study *Gerontologist* 2004; 44:459-468.

CONTROL FARMACOLÓGICO EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Dr. Francisco Reinoso-Barbero
Jefe Clínico de Anestesia Pediátrica
Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

El número de artículos científicos dedicados al dolor pediátrico ha ido creciendo exponencialmente desde el año 1980, en que sólo se publicaron 17 artículos, en tanto que sólo en el año 2005 se produjeron 402 artículos dedicados al mismo tema. Estas cifras corroboran el importante incremento de la información científica disponible acerca del dolor infantil, pero sin embargo, no parece que toda esta información esté redundando en un mejor tratamiento analgésico. De hecho, los ensayos clínicos en el tratamiento farmacológico del dolor crónico muestran que tan sólo un 1-2% de los mismos involucran a pacientes pediátricos. Según recientes estudios epidemiológicos se ha comprobado que el 5% de la población pediátrica padecen dolor crónico invalidante⁽¹⁾ en el entorno mediterráneo: unos 800.000 niños españoles. Igualmente, en el mismo entorno se comprobó que la incidencia de dolor crónico era de un 20% en la población adulta europea, unos

6.000.000 de adultos españoles padecen dolor crónico⁽²⁾. Según estos datos, en España 1 de cada 10 pacientes con dolor crónico sería un niño, mientras que sólo 1 de cada 50-100 ensayos clínicos se llevan a cabo en niños, lo que sugiere que el dolor crónico se trataría 5 a 10 veces menos en los niños que en los adultos.

Entre las causas de este infratratamiento del dolor infantil se han encontrado causas de diversa índole, incluyendo las económicas, sociales, o culturales. Al personal sanitario incumbe, sin embargo, aquellas de naturaleza científica. Entre estas se encuentran una serie de ideas sin fundamento científico: como que la inmadurez del sistema nervioso infantil supone una menor sensibilidad al dolor, o que el dolor que se sufre en la infancia no producirá secuelas posteriores, o que el dolor crónico no se puede medir en los niños (especialmente en aquellos que todavía no han desarrollado la capacidad del habla), y finalmente que el propio tratamiento analgésico puede ser tanto o más peligroso que

el mismo dolor que se quería evitar. Por todos estos motivos parece importante determinar la eficacia y seguridad de los fármacos analgésicos específicamente en pediatría.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANALGÉSICO EN PEDIATRÍA. EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE DOLOR INFANTIL DEL HOSPITAL “LA PAZ” DE MADRID

En nuestra Unidad de Dolor Infantil se atienden unos 50 nuevos pacientes anuales que consultan por dolor crónico infantil. La distribución por edad y las causas del dolor crónico ya han sido publicadas⁽³⁾. En los 125 primeros pacientes atendidos 18 eran pacientes neonatos o lactantes, 39 eran pacientes pre-escolares (entre 2 y 6 años), 55 eran pacientes escolares (7 y 14 años) y el resto, 12 pacientes, eran adolescentes (14-18 años). Las causas de dolor eran tanto dolor oncológico en la mitad de los casos, como no oncológico en la otra mitad. Entre las causas de dolor no oncológico destacaban el dolor neuropático, el dolor por artritis crónica juvenil y la espasticidad. El tratamiento que se sigue en estos síndromes dolorosos infantiles consiste en un programa multidisciplinario con la participación de diversos especialistas entre los que destacan: anestesiólogos, cirujanos, pediatras, psicólogos, y personal de enfermería.

Esto ha permitido definir cinco programas de tratamiento del dolor crónico infantil bien definidos: dolor oncológico, artritis crónica, dolor neuropático, dolor

por espasticidad, cuidados paliativos. En dichos programas se busca optimizar el uso de fármacos analgésicos como puedan ser los analgésicos convencionales como el paracetamol, el metamizol, o los agentes tipo AINE. También incluye las medicaciones llamadas co-analgésicas como son los antidepresivos, los anticonvulsivos o los antiespásticos.

Igualmente se protocolizan la administración de fármacos coadyuvantes como los laxantes, los antieméticos o los hipnóticos sedantes (<http://www.anestped.org/protocolos.htm>). Recientemente se evaluó la eficacia de dichos tratamientos en el grupo de pacientes de dolor no oncológico y se observó como la instauración de estas medidas analgésicas se seguían de una reducción del dolor crónico infantil que rondaba un 51% y que se asociaba a una mejora en la calidad de vida de un 45%⁽⁴⁾.

Concretamente las escalas analógicas visuales (EAV dónde 0 el menor dolor posible y 100 el peor dolor imaginable) antes del tratamiento pasaban de los siguientes valores (EAV máxima, media y mínima); 77,9+/-25, 56+/-23, y 42+/-28 a los siguientes valores post-tratamiento: 42+/-32, 29+/-24 y 19+/-22. Igualmente, la calidad de vida medida mediante la Escala de Afectación de Salud Pediátrica (EASP dónde 0 era la calidad de vida óptima y 100 la peor calidad de vida posible) pasaba de 46+/-27 antes del tratamiento a 18+/-16 después del tratamiento. En pacientes adultos con dolor crónico la eficacia media de los tratamientos analgésicos no es en todos los casos tan satisfactoria como en la población pediátrica estudiada.

SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANALGÉSICO EN PEDIATRÍA

Si el tratamiento es eficaz, otra motivación para no aplicarlo sería el miedo a los efectos secundarios.

En este sentido es importante recordar que si el dolor no se trata adecuadamente en la edad infantil puede provocar secuelas a largo plazo, pues, de hecho en un estudio de cohortes incluyendo más de 10.000 niños, con un seguimiento desde 1958, observó que la incidencia de dolor crónico en la edad adulta era casi el doble (56% vs 32%) al comparar un grupo de pacientes que habían tenido dolor crónico en la infancia frente a otro grupo de pacientes que no habían padecido dolor crónico durante su infancia⁽⁵⁾.

Farmacodinamia

Medicaciones que se usan habitualmente con seguridad en pacientes adultos pueden producir en pacientes pediátricos efectos adversos propios de la actuación del fármaco en órganos diana en crecimiento. Así, la rizomelia asociada a la talidomida, la hipertrofia gingival asociada a la difenilhidantoína, o el síndrome del hombre gris asociada al cloranfenicol serían algunos ejemplos de estas complicaciones específicamente pediátricas. Estas inquietudes se han trasladado también al campo de los fármacos usados para sedación-anestesia, pues en recientes estudios experimentales se ha constatado que la administración de agentes hipnóticos (propofol y halogenados) o de agentes analgésicos (como la ketamina) se asocian a

efectos neurotóxicos sobre las neuronas neonatales⁽⁶⁾. Estos estudios demostraban en ratas, monos y conejos la producción de apoptosis neuronal en una manera dosis-dependiente y exposición-dependiente con los agentes estudiados y, proponía la posibilidad de que en humanos anestesiados repetidas veces en periodo neonatal se pudiese asociar un déficit cognitivo posterior derivado de la técnica anestésica empleada⁽⁶⁾.

Más inquietante aún, si cabe, es la reciente asociación (vista en un estudio de cohortes que implicaba a miles de pacientes pediátricos) entre lactante que habían tomado paracetamol y la aparición de enfermedad asmática a los 6 años de edad⁽⁷⁾. La especial sensibilidad del sistema inmunitario en los pacientes más pequeños sería el factor implicado por los autores para explicar dicha asociación.

Parece, pues, sensato que antes de iniciar cualquier medicación analgésica en el periodo neonatal sea conveniente el comprobar previamente su seguridad en dicha grupo poblacional, y por extensión en la infancia.

Farmacocinética

En general, hay importantísimas variaciones farmacocinéticas en la capacidad del organismo de manejar los distintos fármacos administrados. En el caso de los pacientes pediátricos, casi todas estas variaciones conducen a la predisposición a una mayor toxicidad. Así, es característico que la administración de opiáceos por vía espinal se asocia en neonatos y lactantes a la posi-

bilidad de depresión respiratoria tardía debido al especial “turn-over” del líquido cefalorraquídeo en esta edad⁽⁸⁾.

Las principales variaciones farmacocinéticas que encontramos en recién nacidos y lactantes son:

- Aumento de la composición corporal de agua: lo que se traduce en un aumento del volumen de distribución de los fármacos más hidrosolubles y polares, y por lo tanto en una mayor dificultad del organismo para eliminarlos, lo que supone un menor aclaramiento plasmático y una mayor vida media de los mismos⁽⁹⁾.
- Inmadurez enzimática hepática y del filtrado renal: con disminución de la metabolización de los productos y por tanto de su eliminación, lo que se traduce por una mayor vida media plasmática⁽¹⁰⁾.
- Menor concentración de proteínas plasmáticas: lo que supone un aumento de la fracción libre plasmática de los fármacos, especialmente de aquellos más liposolubles, y en una mayor posibilidad de toxicidad sistémica⁽¹¹⁾.

Con estos datos las recomendaciones generales en pacientes pediátricos serían:

- Titulación de la dosis ajustándola al peso o a la superficie corporal del paciente.
- Individualización posológica: A pesar de dosis ajustadas por peso o superficie, observar en cada

paciente el efecto de la dosis administrada para modificar las dosis sucesivas dependiendo del efecto de la primera dosis.

- Recomendaciones por rango de edad de acuerdo a las recomendaciones de las dosis empleadas en los pacientes adultos:
 - Neonatos: Dosis menores administradas a intervalos mayores.
 - Lactantes: Dosis mayores administradas a intervalos mayores.
 - Niños menores de 3 años: Dosis mayores administradas a intervalos menores.
 - Niños mayores de 3 años: Dosis iguales administradas a intervalos iguales que en los pacientes adultos.

A pesar de lo cual, se entiende la importancia de estudios específicos en cada subgrupo de la población pediátrica, para identificar las características farmacocinéticas de cada analgésico a emplear en la población pediátrica.

Galénica: Formulación y etiquetado

Más de la mitad de las medicaciones que se usan en pacientes pediátricos no tienen indicación pediátrica. La principal causa radica en la complejidad de realizar estudios clínicos en niños y en la pequeña cuota de mercado que supone el subgrupo de población pediátrica para las empresas farmacéuticas. Actualmente no existe NINGUNA

MEDICACIÓN CON INDICACIÓN ANALGÉSICA QUE TENGA UNA PRESENTACIÓN EXCLUSIVAMENTE PEDIÁTRICA. Sin embargo, existen fármacos con presentación pediátrica que están comercializados con otras indicaciones como antitérmicos, antiinflamatorios, anticomiciales o incluso como antitusivos que pueden ser utilizados como agentes analgésicos (Figura 1). Se puede observar como la inmensa mayoría de los fármacos analgésicos, especialmente los de reciente aprobación, tienen autorización exclusivamente para pacientes adultos. Por este motivo, en la mayoría de los casos la administración de los analgésicos en

pediatría se produce bajo la indicación de “uso compasivo”, lo que implica su empleo fuera de su indicación por patología o por edad.

Este abordaje supone evidentemente el asumir una importante serie de riesgos, pues fármacos que son seguros en adultos no tienen porque ser seguros en niños, ni las dosis eficaces en adultos tampoco tienen porque ser eficaces en niños. De hecho, se ha reportado recientemente como esta falta de seguridad puede condicionar incluso complicaciones tan serias como el fallecimiento en algunos niños por el uso inadecuado del fentanilo transdérmico y el subsiguiente

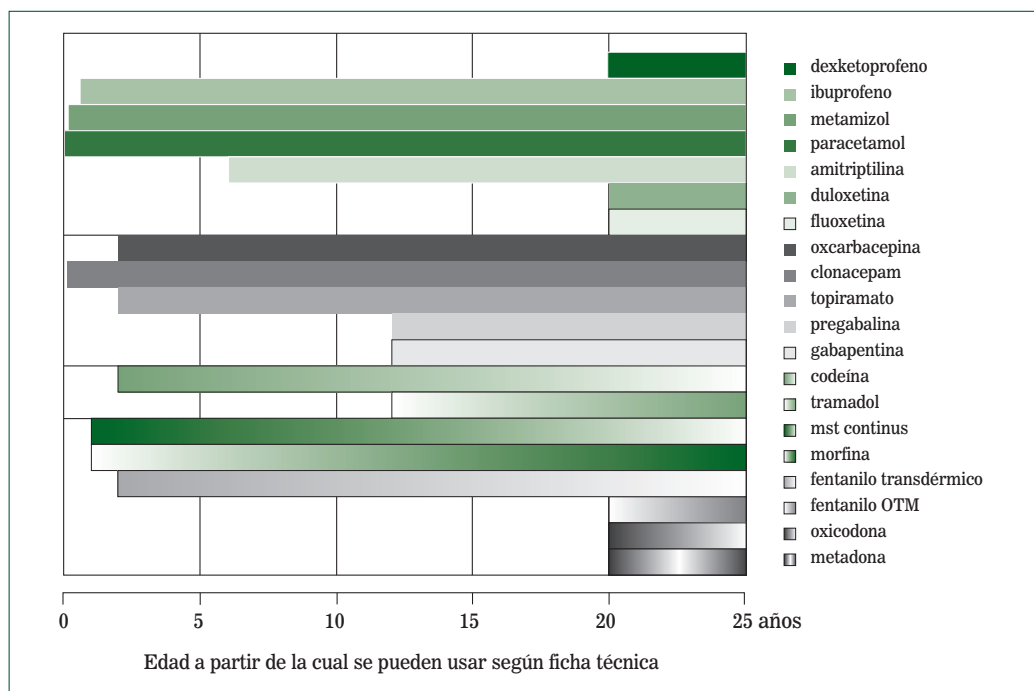


Figura 1. Indicaciones por edad que se permiten en la ficha técnica de cada uno de los grupos farmacéuticos que pueden ser empleados como analgésicos.

cambio de indicación por parte de la FDA⁽¹²⁾.

Hay también analgésicos que se comercializan con presentaciones para pacientes adultos pero cuya autorización incluye también a pacientes pediátricos. En estos casos, el que se puedan utilizar dichos fármacos en pacientes pediátricos dependerá del tipo de formulación galénica (Figura 2). En general, presentaciones en soluciones como jarabes o gotas permiten de un modo mucho más fácil su dosificación en los pacientes más pequeños. La presentación en comprimidos ranurables, permite dosificar con alguna limitación, pues aún así nos podemos encontrar con que la porción resultante exceda la dosis

deseada. Finalmente las cápsulas, los parches transdérmicos o los comprimidos de liberación retardada (no deben ser partidos) sólo admiten su administración si la dosis total se corresponde al peso del paciente. Los jarabes y gotas se suelen emplear en recién nacidos y lactantes, las porciones de comprimidos en niños preescolares y escolares, y las cápsulas o comprimidos de liberación retardada en niños mayores y adolescentes.

En cualquier caso, esta ausencia de medicaciones específicas en pediatría ha conllevado un esfuerzo legislativo a ambos lados del Atlántico. De hecho, en Estados Unidos la FDA ha incentivado, bajo la Ley de la Sección 505-A de la

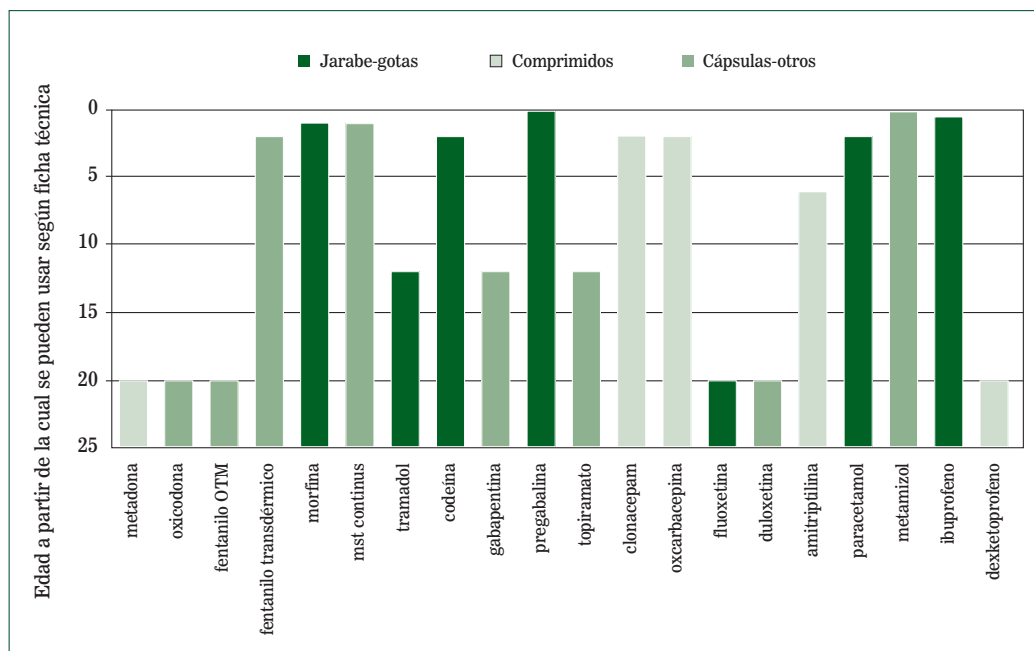


Figura 2. Tipo de presentación galénica de los principales analgésicos disponibles en el mercado en España.

Federal Food, Drug and Cosmetic Act, la realización estudios para otorgar exclusividad pediátrica a un gran número de fármacos. La incentivación consistió en la extensión de la patente por un periodo de 6 meses al laboratorio responsable del estudio.

También el Parlamento Europeo ha legislado la ley 1901 con incentivaciones en la extensión de la exclusividad de las patentes que van de 6 meses para las medicaciones habituales y 2 años para las indicaciones huérfanas (fármacos para enfermedades raras). Con dicha propuesta se pretende hacer frente a la situación actual en Europa, en la que más del 50 % de los medicamentos administrados a los niños no han sido sometidos a prueba ni están autorizados para su utilización pediátrica, lo que repercute sobre la salud y, con ella, la calidad de vida de los niños. El objetivo general de la política fue mejorar la salud de los niños de Europa mediante el aumento de la investigación, el desarrollo y la autorización de medicamentos pediátricos. Sus objetivos generales eran los siguientes:

- Aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos se sometían a una investigación de calidad.
- Asegurar que los medicamentos pediátricos estén debidamente autorizados para su administración a niños.

- Mejorar la información disponible sobre la administración de medicamentos a niños.
- Alcanzar estos objetivos sin someter a los niños a estudios clínicos innecesarios y cumpliendo plenamente la legislación comunitaria sobre ensayos clínicos (Directiva 2001/20/CE).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Huguet A, Miró J. The severity of chronic pediatric pain: an epidemiological study. *J Pain* 2008; 9:226-36.
- 2.- Collado F, Torres LM. Debemos hacer mucho más. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2005; 12: 71-73.
- 3.- Reinoso-Barbero F. Dolor crónico en niños: ¿Un gran desconocido o un gran olvidado? *An R Acad Nac Med* 2003; 120: 297-305.
- 4.- Díez Rodríguez-Labajo A, Martín-Capilla MC, Madero R, Fernández E, Reinoso-Barbero F. Estudio de la utilidad de una escala de afectación de calidad de vida como escala de medición del dolor crónico en pacientes en edad pediátrica. *Algia hospital* 2006; 1:94-108.
- 5.- Jones GT, Silman AJ, Power C, Macfarlane GJ. Are common symptoms in childhood associated with chronic widespread body pain in adulthood? Results from the 1958 British Cohort Study. *Arthritis& Rheumatism* 2007; 55; 1669-75.
- 6.- Mc Gozan FX, Davis PJ. Anesthetic-Related Neurotoxicity in the Developing Infants: Of Mice, Rats, Monkeys and, Possibly, Humans. *Anesth& Analg* 2008; 106: 1599-1601.

7.- Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutios E, Lai CKW, Montefort S, Stewart A. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: análisis from Phase Three of ISAAC programme. *The Lancet* 2008; 372: 1039-1048.

8.- Kumar M, Paes B. Epidural opioid analgesia and neonatal respiratory depression. *J Perinatol* 2003; 23:425-7.

9.- Bösenberg AT, Thomas J, Cronje L, Lopez T, Crean PM, Gustafsson U, Huledal G, Larsson LE. Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants: *Pediatr Anaesth*. 2005; 15:739-49.

10.- Claahsen-van der Grinten HL, Verbruggen I, van den Berg PP, Sporken JM, Kollée LA. Different pharmacokinetics of tramadol in mothers treated for labour pain and in their neonates. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005; 61:523-9.

11.- Allegaert K, Van der Marel CD, Debeer A, Pluim MA, Van Lingen RA, Vanhole C, Tibboel D, Devlieger H. Pharmacokinetics of single dose intravenous propacetamol in neonates: effect of gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89:F25-8.

12.- Smith PB, Benjamín DK, Murphy MD, Johan-Liang R, Iyasu S, Gould B, Califf RM, Li JS, Rodriguez W. Safety Monitoring of Drugs Receiving Pediatric Marketing Exclusivity. *Pediatrics* 2008; 122;629-633.

SITUACIÓN ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR SEGÚN LA ESCALERA DE LA OMS

Dr. Alberto Camba
Jefe Servicio de Anestesiología
Hospital Ferrol. A Coruña

Según la IASP el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular existente o presumido; el dolor es el principal motivo de consulta médica.

El dolor crónico puede ir acompañado de una serie de síntomas como la ansiedad, problemas hormonales, trastorno del sistema inmunológico, trastornos del sueño, etc, lo cual lleva a una disminución de la calidad de vida de las personas que lo padecen.

Todos estos factores hacen que el dolor crónico sea uno de los problemas sanitarios con mayor coste dentro de nuestra sociedad tanto por los gastos directos como por los indirectos. Su gasto está calculado en el 2,5% del Producto Interior Bruto.

La Organización Mundial de la Salud en la década de los 80 promovió una escalera analgésica como marco para el uso racional de los fármacos analgésicos en el dolor de origen oncológico.

Fue claro que este método aportó un gran beneficio en el tratamiento del dolor oncológico, series importantes y documentadas con esta forma de tratamiento así lo avalaron, siendo un grupo importante de pacientes que con este método obtuvieron alivio del dolor; los diversos estudios epidemiológicos lo cifran entre un 77% y el 100%.

Considerándose los principios clave o los conceptos esenciales:

- La vía oral, la administración pausada horariamente, seguir los escalones de la escalera analgésica, indicación individual y atención al detalle.
- Los peldaños de la escalera analgésica nos enseñan la selección de un fármaco para un dolor específico en función de la intensidad del mismo.
- La utilización de la escalera analgésica en el tratamiento del dolor en principio fue ideada para el

dolor de origen oncológico, y posteriormente paso a ser utilizada en el dolor de origen no oncológico.

A mediados de la década del 2000 la IASP cuestiona la eficacia analgésica de la Escalera en el tratamiento del dolor severo, al seguir todos los escalones paso a paso y no iniciar el tratamiento en el peldaño según la intensidad del dolor; es decir se cuestiona el segundo escalon que corresponde a la utilización de AINEs y opioides menores y coadyuvantes. Esto tiene sus detractores con estudios que concluyen con ambas posturas. Lo que sí está claro es que la utilización de la escalera analgésica para el tratamiento del dolor fue una herramienta muy útil para la enseñanza a profesionales sanitarios en distintas circunstancias y países, con fármacos fáciles de obtener.

Por otro lado partiendo de la premisa que los términos de opioides menores y mayores o moderados y fuertes eran muy utilizados en la década de los 70 y 80 para clasificar a los fármacos en los estudios clínicos en los que se basó la escalera. Pero desde un punto de vista práctico se debe de tener en cuenta la respuesta a un opioide por parte de un paciente va a estar determinada por diferentes factores: Intensidad del dolor, edad del paciente, estadio de la enfermedad, tipo de dolor, etc.

Así mismo se intentaron realizar metaanálisis pero la heterogeneidad clínica de los métodos y los resultados de los estudios hizo que solamente se pudiese realizar una revisión sistemática cualitativa y se vio que los AINEs son más eficaces que el placebo sin dife-

rencias en los efectos secundarios en el tratamiento del dolor de origen oncológico; que las asociaciones de AINEs con opioides han dado como resultado una tendencia mínima estadísticamente insignificante en comparación del uso de cada uno por separado.

La Sociedad Española del Dolor en un trabajo dirigido por el Dr. M. Rodríguez, realizó un estudio epidemiológico transversal realizado en 20 Unidades del dolor en todo el estado español mediante un corte trasversal para evaluar la situación del paciente con dolor crónico. Se estudiaron varios ítem relacionados con el paciente con dolor, tratamientos y efectos secundarios, repercusiones económicas; en que las conclusiones obtenidas son que todavía se continua aplicando de forma mayoritaria dentro de las Unidades del Dolor las recomendaciones de la OMS excepto en los pacientes con dolor neuropático.

Por ello para concluir diré que el concepto de la escalera analgésica de la OMS desde un punto de vista académico tiene su utilidad y es necesaria para difundir entre los profesionales de la medicina y producir una clara mejoría en el tratamiento del dolor crónico. Pero desde un punto de vista práctico es demasiado simplista, para continuar defendiendo su aplicación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- NSAIDS or paracetamol, alone or combinet with opioids for cancer pain. Cochrane Database of Systematic Reviews (1): CD005180, 2005.

2.- M. J. Rodríguez y cols. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades del Dolor en España. Estudio STEP. Revista de la Sociedad Española del Dolor. Vol. 13, 8, 2006, 525-532.

3.- Breivik y cols. Survey of chronic pain in Europa: prevalence impact in daily life and treatment. Eur J.Pain 2006, 10; 287-334.

4.- Pain Clinical Updates. International Association for the Study of Pain. Time to modify the WHO Analgesic Ladder 2005, 5:1-4.

GENÉTICA Y FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Prof. Rogelio González Sarmiento

Unidad de Medicina Molecular-Departamento de Medicina.

Universidad de Salamanca

Es bien conocido que la administración de un fármaco produce efectos diferentes no sólo entre pacientes sino incluso en un mismo paciente dependiendo del momento de su administración. Aunque existen múltiples factores que influyen en la variabilidad de la respuesta a fármacos como la edad, el sexo, el peso, las enfermedades y los tratamientos concomitantes, etc., actualmente se estima que la genética es la responsable de entre el 20 y el 80% de la variabilidad en la respuesta al tratamiento farmacológico. A diferencia de los otros factores, los factores genéticos permanecen estables a lo largo de la vida de una persona, explican la variabilidad interindividual y su caracterización favorece una correcta administración de fármacos.

La farmacogenética es la rama de la genética que estudia las diferencias interindividuales en el DNA que explican la respuesta variable a fármacos, mientras que la farmacogenómica estudia la variabilidad de la expresión de genes individuales en relación con la

respuesta a fármacos a nivel celular, tisular, individual o poblacional.

Los estudios de genética están teniendo gran utilidad en la elección y ajuste de tratamientos de los pacientes con dolor. En este sentido, los estudios de genética permiten definir genotipos que explican la diferente respuesta al tratamiento analgésico y ajustar tanto el fármaco de elección como la dosis del mismo de acuerdo con las características genéticas del individuo.

La interacción entre los genes y los fármacos se producen a diferentes niveles, desde los procesos de absorción, distribución y metabolismo, hasta su interacción con los efectores y el proceso de transducción de señales necesarias para ejercer su efecto (Figura 1).

La metabolización de fármacos suele tener lugar en el hígado y se produce en, al menos, dos etapas: una inicial, en la que se altera la estructura química de la molécula, consistente habitualmente en reacciones de oxidación y reducción,

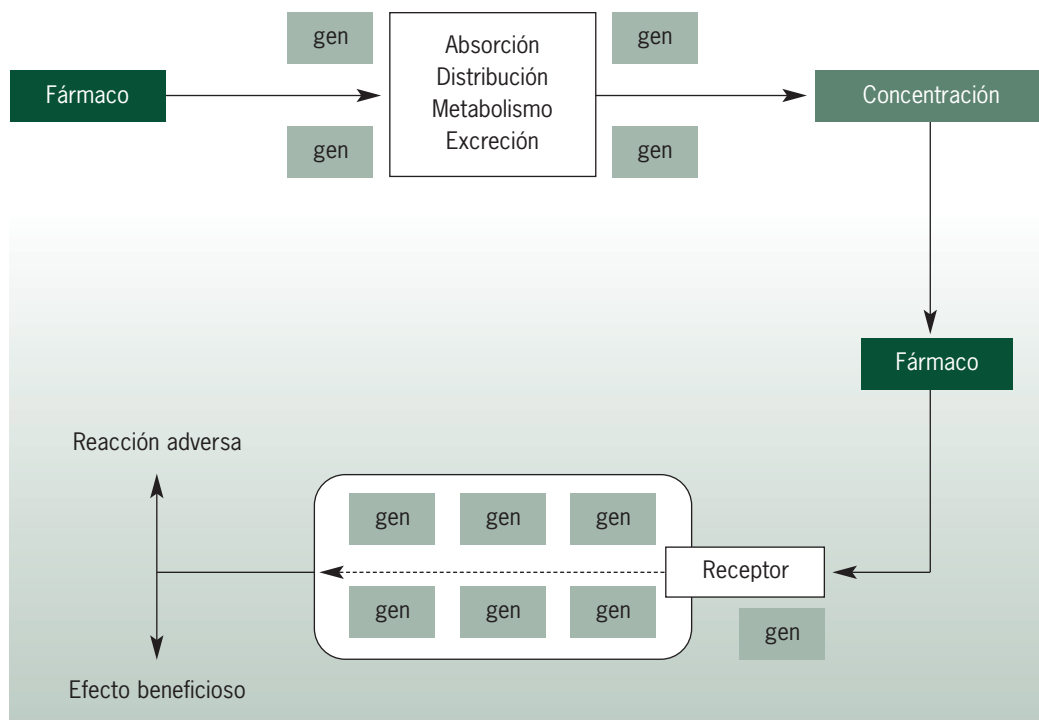


Figura 1. Representación esquemática de los diferentes niveles de interacción entre los fármacos y los genes.

hidrólisis, descarboxilación. Al modificar la molécula, el resultado va a ser un metabolito derivado del fármaco. En una segunda fase, denominada de conjugación, el fármaco o el metabolito procedente de la fase anterior se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, el ácido acético o el ácido sulfúrico, aumentando así el tamaño de la molécula, con lo cual casi siempre se inactiva el fármaco y se facilita su excreción al transformarse en una molécula soluble; aunque en ocasiones la conjugación puede activar al fármaco (Figura 2).

Existen numerosos ejemplos de fármacos analgésicos cuya actividad está modulada por variaciones a nivel genético. Las variaciones en la secuencia de nucleótidos de un gen, que aparece con una frecuencia superior al 1% de la población, se denominan polimorfismos, incluso si modifican la secuencia de aminoácidos de la proteína y puedan modificar su función.

Así, la codeína se transforma en morfina a través de un proceso de O-desmetilación regulado por la enzima citocromo P450IID6 (CYP2D6). El estudio de

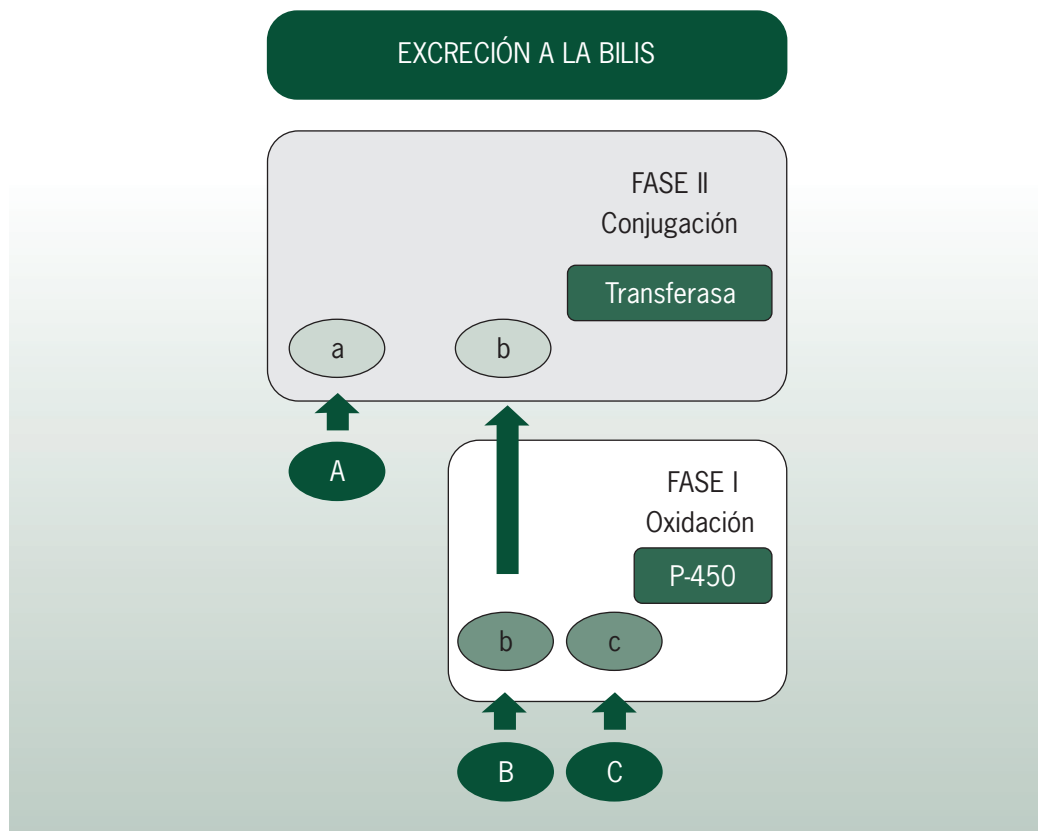


Figura 2. Representación esquemática de las diferentes vías de metabolización hepática de un fármaco. En algunos casos, el fármaco es excretado sin sufrir ninguna modificación hepática; en otros casos, el fármaco es modificado exclusivamente para ser solubilizado (fase II); finalmente, la mayoría de los fármacos requieren dos etapas, una de modificación estructural (fase I) y una segunda de solubilización (fase II).

este gen ha permitido dividir a la población en tres grupos: los denominados “metabolizadores lentos” (PM) cuyos beneficios terapéuticos tras la administración de codeína son mínimos; los llamados “metabolizadores rápidos” (EM), que responde mejor al tratamiento, y un tercer grupo intermedio. Un estudio realizado en 300 pacientes con cirugía

abdominal reveló que un 46,7% de los pacientes del grupo de PM no responde al tratamiento con un analgésico opiáceo, frente a tan sólo un 21,6% de los pacientes del grupo de EM. Los pacientes del grupo PM requirieron mayor dosis de analgésico y mayor frecuencia de administración que los pacientes del grupo EM. (Figura 3).

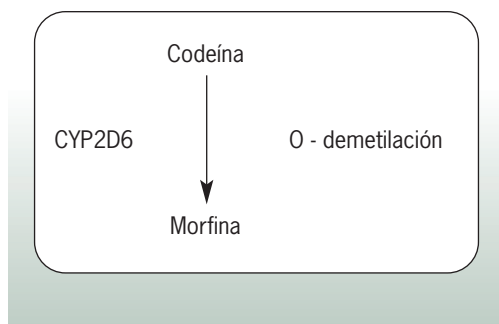


Figura 3. La codeína tiene una afinidad 200 veces menor por el receptor opioide que su metabolito, la morfina, de manera que los individuos pobres metabolizadores tienen un menor efecto analgésico.

En otros estudios, se han encontrado asociaciones con genes que codifican para algunas glutathion-S-transferasas (GST). Hoy conocemos varios genes de la familia de los citocromos que están implicados en el metabolismo de diferentes fármacos cuyas variantes modifican la respuesta individual tras la administración de estos fármacos.

Por otra parte, la morfina es metabolizada por la enzima UDP Glucuroniltransferasa 2B7, codificada por el gen UGT2B7, en glucuronil 6 morfina que es un metabolito más activo. El gen UGT2B7 presenta un polimorfismo en el nucleótido 802 (c.802 C>T) que es responsable de una modificación en la secuencia de aminoácidos (p. 268

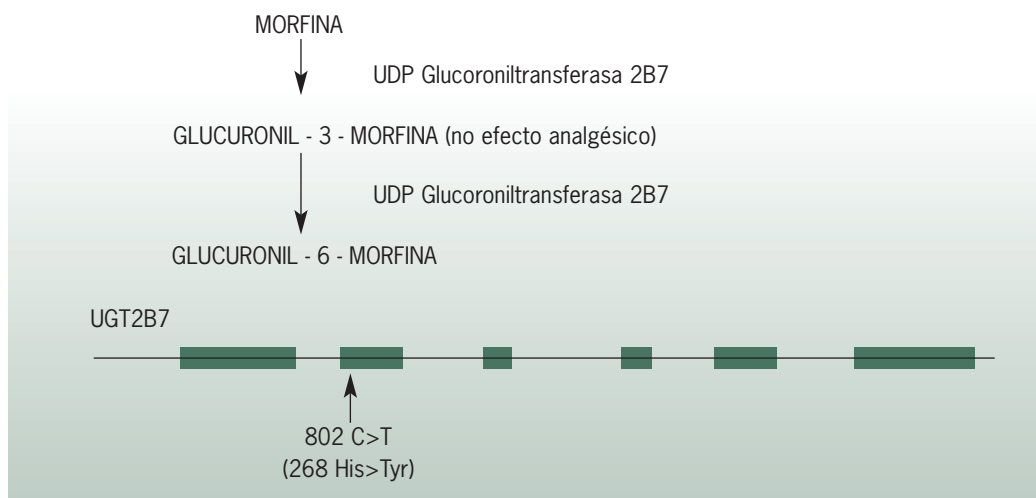


Figura 4. Representación esquemática de la metabolización de morfina a glucuronil-6 morfina, y del polimorfismo del gen UGT2B7 que modifica esta vía metabolizadora.

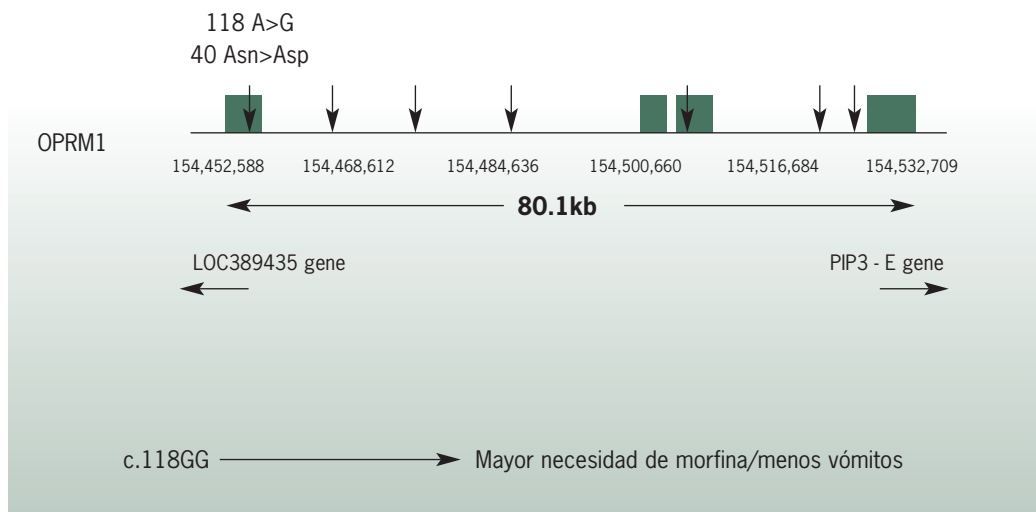


Figura 5. Representación esquemática del gen OPRM1 y localización de los polimorfismos más frecuentes, resaltando el polimorfismo c.118 A>G.

His>Tyr) que modifica la función de la proteína y podría modificar la respuesta al tratamiento con derivados morfínicos (Figura 4).

Además de polimorfismos en genes metabolizadores de fármacos, los genes que codifican proteínas que intervienen en el mecanismo de actuación de los mismos también pueden explicar la variabilidad de la respuesta.

Así, el gen del receptor opioide mu (OPRM1) presenta varios polimorfismos, uno de los cuales modifica los efectos de la morfina y sus derivados, de manera que los individuos homocigotos para el alelo G en el nucleótido 118 (que presentan Asn en lugar de Asp en la posición 40 de la proteína) necesitan una mayor dosis de morfina pero, sin embargo, presentan menos eventos emetizantes (Figura 5).

De manera indirecta, se ha demostrado que variantes en el gen COMT (catecol-O-metil transferasa), implicado en la degradación de catecolaminas como la dopamina, regula los niveles de expresión del gen OPRM1 y, en consecuencia, los niveles necesarios de morfina para alcanzar la analgesia. Así, los individuos portadores del alelo A en posición 472 (c.472 G>A), que presentan el aminoácido Met en posición 158 de la proteína (p. 258 Val>Met), presentan una menor actividad de la COMT, una menor degradación de dopamina y una disminución de encefalinas que induce un aumento de expresión del gen OPRM1 y, como consecuencia, una menor necesidad de morfina (Figura 6).

Resulta también de interés la observación de una mayor tolerancia al dolor

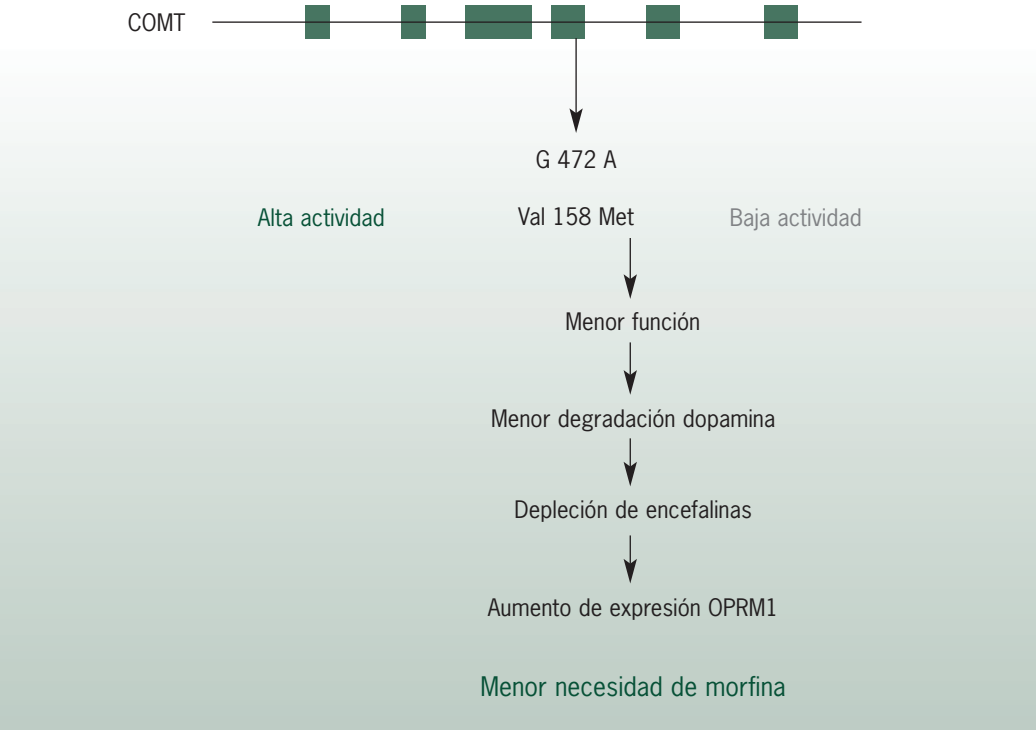


Figura 6. Representación esquemática del efecto de las variantes alélicas del gen COMT.

por parte de las mujeres pelirrojas portadoras de variantes nulas del gen MC1R, responsable del fenotipo. Estas

mujeres responden mejor a la analgesia con pentatzocina mediada por receptores kappa opioides.

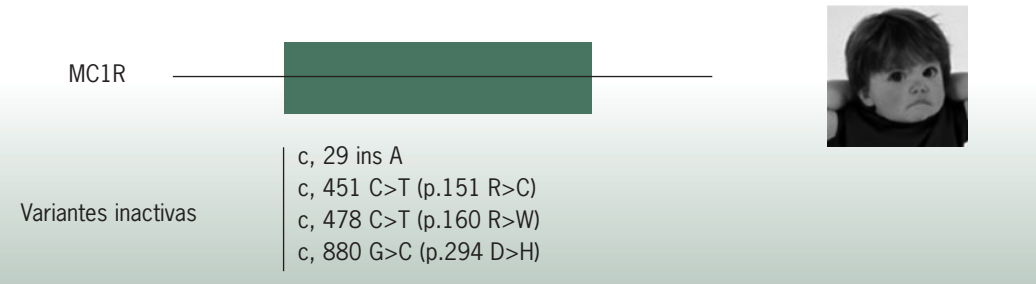


Figura 7. Variantes inactivas del gen MC1R asociadas con una menor sensibilidad al dolor.

Este tipo de estudios permite establecer perfiles de genes metabolizados en la población, específicos para cada fármaco, lo que facilitará el desarrollo de una medicina más personalizada o, al menos, la elaboración de pautas terapéuticas basadas en los perfiles genéticos de los pacientes y con ello permitirá un mejor control del tratamiento del dolor.

Finalmente, en el momento actual sabemos que la expresión génica está regulada por factores epigenéticos, como son la metilación de citosinas del ADN; la remodelación de la cromatina, en este caso principalmente a través de la modificación de las cadenas laterales de las histonas que componen el nucleosoma; y la capacidad de los ARN no codificantes de impedir la traducción del ARNm. El mejor conocimiento de estos procesos está permitiendo desarrollar nuevas estrategias terapéuticas frente al dolor que implican la modificación de los procesos antes enumerados, siendo de especial interés la capacidad de los RNA no codificantes de disminuir la expresión de proteínas implicadas en la transmisión y regulación de la sensación dolorosa, abriendo nuevas vías para el tratamiento del dolor. Estas nuevas aproximaciones de investigación están abriendo nuevas vías del tratamiento del dolor de las que sólo podemos intuir un futuro inmediato a nivel experimental pero no dudamos que a medio plazo ocuparán un lugar importante en el tratamiento de los pacientes con dolor.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. COMT (Val158Met) polymorphism is not associated to neuropathic pain in a Spanish population. *Eur J Pain*. 9: 229-32. 2005.
- 2.- Doré-Savard L, Roussy G, Dansereau MA, Collingwood MA, Lennox KA, Rose SD, Beaudet N, Behlke MA, Sarret P. Central delivery of Dicer-substrate siRNA: a direct application for pain research. *Mol Ther*. 16: 1331-9. 2008.
- 3.- Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics-Drug disposition, drug targets, and side effects. *N. Engl. J. Med*. 348: 538-549. 2003.
- 4.- Guttmacher AE, Collins FS. Inheritance and drug response. *New Engl. Med*. 348:529-537. 2003.
- 5.- Ikeda K, Ide S, Han W, Hayashida M, Uhl GR, Sora I. How individual sensitivity to opiates can be predicted by gene analyses. *Trends Pharmacol Sci*. 26: 311-7. 2005.
- 6.- Lötsch J, Flühr K, Neddermayer T, Doebering A, Geisslinger G. The consequence of concomitantly present functional genetic variants for the identification of functional genotype-phenotype associations in pain. *Clin Pharmacol Ther*. 85:25-30. 2009.
- 7.- Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR, Romberg RR, Bijl H, Sarton EY, Fillingim RB, Dahan A. Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and mu-opioid analgesia in mice and humans. *J Med Genet*. 42:583-7. 2005.
- 8.- Röhl T, Kurreck J. RNA interference in pain research. *J Neurochem*. 99: 371-80. 2006.

9.- Sawyer MB, Innocenti F, Das S, Cheng C, Ramirez J, Pantle-Fisher FH, Wright C, Badner J, Pei D, Boyett JM, Cook E Jr, Ratain MJ. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. Clin Pharmacol Ther. 73:566-74. 2003.

10.- Stamer UM, Stüber F. Codeine and tramadol analgesic efficacy and respiratory effects are influenced by CYP2D6 genotype. Anaesthesia. 62:1294-5. 2007.

11.- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science. 299: 1240-3. 2003.

12.- Webster LR. Pharmacogenetics in pain management: the clinical need. Clin Lab Med. 28:569-79. 2008.

CONCLUSIONES

1. La epidemiología del Dolor demuestra que el dolor tiene importantes repercusiones socioeconómicas, tanto por la atención sanitaria como por la pérdida de jornadas de trabajo. Dada la elevada prevalencia del dolor crónico, será imprescindible seguir investigando nuevas estrategias y posibilidades terapéuticas que nos permitan alcanzar en un futuro cercano el adecuado control del dolor.

2. Resulta recomendable realizar ciertas apreciaciones terminológicas con el empleo de la denominación “coadyuvantes” en analgesia. Existe evidencia científica de la eficacia analgésica de algunos fármacos antidepresivos y algunos fármacos antiepilépticos, especialmente en el dolor neuropático.

Para una correcta aplicación en clínica es preciso distinguir el empleo de fármacos antidepresivos como analgésicos en el tratamiento de cuadros dolorosos de su empleo como antidepresivos en estos mismos cuadros.

Los fármacos antiepilépticos de segunda generación que han mostrado eficacia analgésica, son una opción de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático.

3. Es bueno utilizar nanoestructuras para mejorar la liberación de fármacos y sobre todo evitar efectos secundarios no

deseados y que la nanotecnología abrirá la puerta a nuevos sistemas de administración de fármacos.

En el momento actual, existen o están en fase de desarrollo presentaciones farmacéuticas de analgésicos que utilizan todas las vías posibles para la administración de fármacos en el ser humano.

4. Los fármacos con mayor eficacia establecida y recomendados como fármacos de primera línea son los ADT, gabapentina y pregabalina (nivel A en varios ensayos de clase I). Los ADT tienen efectos cardíacos y por lo tanto deberían utilizarse con precaución en pacientes ancianos. Como tratamientos de segunda línea estarían IRSN (venlafaxina y duloxetina), lamotrigina y tramadol. En el caso de presentar alodinia, la lidocaína tópica es un fármaco de primera línea.

5. Los mejores resultados en el tratamiento de la fibromialgia se obtendrían asociando varios fármacos que actuaran sobre el dolor/fatiga.

6. El tratamiento del dolor neoplásico indica que éste puede ser tratado de manera efectiva en el 85-95% de los pacientes con un enfoque en el que se integren tratamientos farmacológicos, antineoplásicos sistémicos y analgésicos.

7. Las líneas de investigación futuras en DPO deberían permitirnos establecer una gradación de la eficacia y seguridad de cada técnica para cada tipo de cirugía. Así como confirmar la analgesia preventiva como una técnica estándar para el manejo del DPO.

8. El dolor en la Insuficiencia Arterial Crónica es un importante problema clínico, debido a su frecuencia e intensidad. La buprenorfina transdérmica muestra un buen control analgésico del dolor en los pacientes con IAC grado III y IV (isquemia crítica).

9. Los pilares básicos para controlar el dolor nociceptivo con fármacos son el modificar el origen del dolor, el alterar la percepción central del dolor y el bloquear la transmisión del dolor al sistema nervioso central.

10. Es necesario aumentar el desarrollo de medicamentos pediátricos; tras ser sometidos a una investigación de calidad; debidamente autorizados para su administración a niños y con una información disponible sobre la administración de medicamentos a niños; alcanzar estos objetivos sin someter a los niños a estudios clínicos innecesarios y cumpliendo plenamente la legislación comunitaria sobre ensayos clínicos.

11. La situación actual en el tratamiento del dolor según la escalera de la OMS desde un punto de vista académico tiene su utilidad y es necesaria para difundir entre los profesionales de la medicina y producir una clara mejoría en el tratamiento del dolor crónico. Pero desde un punto de vista práctico en demasiado simplista, para continuar defendiendo su aplicación.

12. Las nuevas aproximaciones de investigación genética están abriendo nuevas vías del tratamiento del dolor de las que sólo podemos intuir un futuro inmediato a nivel experimental pero no dudamos que a medio plazo ocupará un lugar importante en el tratamiento de los pacientes con dolor.

