

V EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY PAIN MEETING
X MULTIDISCIPLINARY MEDITERRANEAN PAIN FORUM
II INTERNATIONAL CONGRESS OF PAIN EFHRE SINE DOLORE



PAINMEETING.ORG  @PAINMEETING  PAIN MEETING MENORCA #PAINMEETING



HOT TOPICS IN MULTIDISCIPLINARY PAIN MANAGEMENT
TEMAS CANDENTES EN EL TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DEL DOLOR

HOT TOPICS IN MULTIDISCIPLINARY PAIN MANAGEMENT

TEMAS CANDENTES EN EL TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DEL DOLOR

Prof. Dr. D. Jordi Moya Riera
Prof. Dr. D. Jaime Rodríguez Quintosa
Prof. Dr. D. Alfonso Vidal Marcos
Prof. Dr. D. Manuel Corral Rosado

TOMO V

V EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY PAIN MEETING
X MULTIDISCIPLINARY MEDITERRANEAN PAIN FORUM
II INTERNATIONAL CONGRESS OF PAIN EFHRE SINE DOLORE

Hot topics in multidisciplinary pain management

2015

Temas candentes en el tratamiento multidisciplinar del dolor

Prof. Dr. Jordi Moya Riera

Prof. Dr. Jaime Rodríguez Quintosa

Prof. Dr. Alfonso Vidal Marcos

Prof. Dr. Manuel Corral Rosado

Título: Hot Topics in multidisciplinary pain management 2015. Temas Candentes en el tratamiento multidisciplinar del dolor 2015

Prof. Dr. Jordi Moya Riera, Prof. Dr. Jaime Rodríguez Quintosa, Prof. Dr. Alfonso Vidal Marcos y Prof. Dr. Manuel Corral Rosado

I.S.B.N.: 978-84-617-4844-0

Edición: EIU International
C/ Mare de Déu del Remei, 31-37
08004, Barcelona
Tel. (+34) 930.117.180
www.eiu.edu.bz
info@eiu.edu.bz

Maquetación: Hartley - EIU
C/ Mare de Déu del Remei, 31-37
08004, Barcelona
Tel. (+34) 930.117.180
hartley@eiu.edu.bz

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| • Prólogo..... | 7 |
| • The use of low level laser therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders. Review of the literature. Review of the literature | 11 |
| • Cuidados paliativos del paciente terminal | 27 |
| • Papel del Especialista en Rehabilitación en el Tratamiento del Dolor | 37 |
| • Combinación de opioides en Dolor Crónico. | 43 |
| • Uso de opioides en dolor crónico no oncológico | 59 |
| • Facilitation of accurate and effective radiation therapy through the use of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) to reduce incidental breakthrough pain due to procedure positioning..... | 69 |
| • Aproximación a la definición y actualización del Dolor Irruptor | 71 |
| • Rotación De Opioides. Definición y Objetivo. Indicaciones y Contraindicaciones | 79 |
| • Rotación De Opioides. Procedimiento General..... | 85 |
| • Rotación De Opioides. Procedimiento especial el caso del Dolor Irruptivo..... | 89 |
| • Rotación De Opioides. Caso clínico: Rotación y Titulación opioide en paciente complejo..... | 97 |
| • Repercusión del dolor neuropático en los pacientes y en su entorno familiar | 111 |
| • Regression of Schwannomas Induced by Adeno-Associated Virus-Mediated Delivery of Caspase-1 | 125 |
| • La enseñanza del dolor en España: ¿Están formados los médicos en nuestro país?..... | 145 |
| • ¿Qué variables predicen la puntuación EVA en una muestra con dolor crónico?..... | 155 |

- Evaluación de la eficacia de la radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal, en el tratamiento de los pacientes con dolor radicular lumbar crónico 161
- El papel de los platillos vertebrales en el dolor discogénico 171
- Excelencia en la analgesia perioperatoria 185
- Dolor anterior de rodilla. A propósito de un caso..... 191
- Experiencia clínica con parche de capsaicina 8% 199
- Manejo de dolor con lidocaína transdérmica: un caso de disfunción temporomandibular y neurofibromatosis 205
- Enfoque actual del Dolor Irruptivo/Irruptor, su manejo, regulación e implicaciones medicolegales. Consideraciones de la Prescripción inducida. Consentimiento informado, para su prescripción..... 211
- Nivel de evidencia actual de los tratamientos del dolor con acupuntura. Hacia la inclusión en la guías clínicas 225
- Hay un lugar para la epigenética en el tratamiento de dolor crónico?..... 231
- ¿Estamos tratando bien el dolor leve-moderado? Optimizando el uso del ibuprofeno 239
- Dolor en el paciente geriátrico una revisión práctica a 2015 243
- Nuevas tecnologías en la investigación y tratamiento del dolor 257
- Approach to plantar fasciitis with Osteopathy and Phototherapy 265
- Treatment of pain and TMJ dysfunction with diode laser.....269
- Oxidodona frente a Oxidodona-Naloxona para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio tras cirugía de resección hepática271
- Assessment of quality of life, sleep and mood after a step increase in analgesic. Prospective Study273
- Cialgia secundaria a hematoma retroperitoneal espontaneo, debido a anticoagulación cumarínica. Caso clínico275
- Doctor...¿qué me está pasando en la espalda?.....283

- Dolor nociocectivo secundario a trastorno de la marcha en paciente con amputación transtibial izquierda.....285
- Tratamiento de secuelas post-mastectomía con toxina botulínica287
- Uso de parche de buprenorfina (feliben) en paciente pluripatológico y polimedcado con dolor severo.....289
- Dolor multicausal, abordaje multidisciplinar. A propósito de un caso293
- Tratamiento con buprenorfina transdérmica. A propósito de un caso295
- Tratamiento del dolor y movilidad articular del hombro en pacientes con cáncer de mama mediante toxina Botulínica.....297
- Por una mejor calidad de vida.....299
- Eficacia del tratamiento con oxicodona/naloxona en pacientes con deformidad de las plataformas vertebrales y dolor crónico no oncológico. A propósito de un caso 301
- Eficacia del tratamiento con naloxona hidrocioruro + oxicodona hidrocioruro en pacientes con aplastamiento vertebral y dolor crónico no oncológico. A propósito de un caso305
- Walking epidural. Nuestra experiencia en tres años309
- Utilidad de Tapentadol como tratamiento analgésico en el síndrome de dolor regional complejo 311
- Erythromelalgia management update 313
- Dorsal root ganglion as a new target for spinal cord stimulation in crps..... 315
- Efectividad de Palexia® para el control del dolor mixto tras un vaciamiento cervical en pacientes con neoplasia de cabeza y cuello avanzada..... 317
- Eficacia del tratamiento con Tapentadol Retard en pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas 319
- Treatment of cancer pain: comparison between basic therapy and ROO..... 321
- Does transcutaneous electrical nerve stimulation reduce pain associated with multiple sclerosis?..... 323

- Estudio observacional para evaluar la calidad de vida y alivio del dolor en pacientes con dolor irruptivo oncológico en tratamiento con citrato de fentanilo: resultados preliminares 327
- Analgesia post-hemorroidectomía con el uso de bombas elastoméricas de infusión continua intravenosa..... 331
- Manejo del dolor en la articulación temporomandibular tras el primer tiempo quirúrgico..... 333
- Tratamiento multidisciplinar de la Distrofia Simpático – Refleja de Sudeck. A propósito de un caso..... 335
- Lidocaína en parches: adecuación de su uso en la práctica clínica 337
- A propósito de un caso de... Dolor de causa “Oculta” 339
- Impacto de la existencia de una comisión específica en la prevalencia del dolor en Hospital Plató 341
- Experiencia con Histoacryl® en la reparación de hernia inguinal. hacia una cirugía sin dolor..... 343
- Dolor crónico en retropié. Ruptura tendones peroneos laterales por hipertrofia de la apófisis troclear del calcáneo..... 345
- El uso de apósitos adhesivos de lidocaína 5% para el tratamiento de la osteoartritis crónica de la articulación temporomandibular (a propósito de un caso)..... 347
- Síndrome de boca Ardiente..... 349
- Neuralgias post-traumáticas en la cavidad bucal. El Tapentadol como nueva alternativa terapéutica 351
- Promoción de buenas prácticas en el tratamiento del dolor en atención primaria 353
- ¿Se siguen las recomendaciones de uso en las presentaciones de fentanilo transmucoso? 359

PRÓLOGO

La Isla de Menorca, situada en el Mediterráneo Occidental, se convertirá este año 2015 en el primer parque temático del mundo dedicado al tratamiento del dolor: Sine Dolore World Park (SDWP), coincidiendo con el aniversario del X Multidisciplinary Mediterranean Pain Forum, el V European Multidisciplinary Pain Meeting y el II International Congress of Pain Efhre Sinedolore que continuarán siendo el núcleo central del evento, donde especialistas de todo el mundo participarán en ponencias y mesas redondas en las que presentarán las técnicas y experiencias más innovadoras en el tratamiento del dolor. El dolor crónico, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un mal que afecta al 20% de la población y que en las últimas décadas y debido al progresivo envejecimiento de la población se ha convertido en todo un desafío para la medicina, pues exige del desarrollo e investigación dirigidas hacia el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de patologías dolorosas como la artrosis, lumbalgias, cervicalgias, cefaleas, neuralgias, cicatrices dolorosas...etc.

Para mí es un año más un honor haber recibido la gran responsabilidad de escribir el prólogo de estas V Guías de Temas Candentes en el Tratamiento Multidisciplinar del Dolor que, junto con las cuatro anteriores, se han convertido en una colección de referencia científica internacional y con una gran acogida como manual de consulta para todos aquellos profesionales que, de una manera u otra, se encuentran vinculados al manejo y tratamiento de pacientes con dolor.

En este décimo aniversario, podremos compartir con la experiencia y gran conocimiento de algunos de los principales especialistas mundiales en el tratamiento del dolor, entre los que se encuentran el Dr. Srinivasa Raja, Jefe de la Unidad del Dolor del Johns Hopkins Hospital de la prestigiosa Universidad Johns Hopkins University School of Medicine (Baltimore), el Dr. Gary Brenner, Jefe de Docencia de la Unidad del Dolor del prestigioso Massachusetts General Hospital, de la reconocida Universidad de Harvard (Boston), el Dr. Detlef Schikora, Neurólogo y Jefe del Grupo de Investigación de Biofísica de la Facultad de Ciencias de la Universität Paderborn (Germany), el Dr. Eli Soto, que ha desarrollado buena parte de su trayectoria como Especialista en la Unidad del Dolor del Beth Israel Medical Center (New York) y como Profesor

Asociado en el Albert Einstein College of Medicine, el Dr. Ricardo A. Cruciani, Neurólogo que ha sido Vicepresidente de la Unidad del Dolor y Cuidados Paliativos del Beth Israel Medical Center (Nueva York) y el Dr. Javier Ruiz, que ha desarrollado su labor en instituciones como el Jackson Memorial Hospital de la Universidad de Miami, la Universidad de California y el Mount Sinai Medical Center de Florida.

También tendremos otra buena noticia que ayudará a reforzar la formación profesional e investigación en el tratamiento del dolor, Efhre International University (EIU), una universidad con un compromiso indeclinable en la búsqueda constante de la excelencia y cuyo objetivo fundamental es garantizar de una forma institucional la presencia de talentos con vocación docente en el mundo universitario, científico y cultural de nuestra actualidad, aportando unos profesionales excelentes por sus conocimientos técnicos, su desarrollo competencial y sus valores.

La Universidad pretende facilitar una herramienta válida que dé respuesta de manera eficiente a los grandes problemas e interrogantes de la sociedad, ofreciendo un modelo educativo flexible, cuyos estudios se ofertan en modalidad presencial y online, teniendo en cuenta todos los perfiles de estudiante y contribuyendo así al desarrollo sociocultural y humano de la sociedad.

La Escuela Internacional de Medicina, como centro neurálgico, ofrece un importante catálogo de títulos universitarios adaptados a las nuevas tecnologías, la información y la comunicación, prestando especial atención a postgrados con programas científicos de alta calidad y autofinanciación sostenible que fomenten la adquisición de las competencias que correspondan a los estudios elegidos e incluya conocimientos, habilidades, actitudes y valores propios de una cultura basada en el respeto a los demás y al entorno, una enseñanza personalizada y transferencia de conocimiento a la sociedad.

Otro de los compromisos de EIU es atender de igual manera a la gran demanda de la formación médico-odontológica continuada (FMOC) con reconocimiento internacional para una enseñanza estructurada de alta cualificación profesional y desarrollo de nuevos talentos.

Bajo el paraguas de Efhre International University se constituye la Cátedra Universitaria de Investigación Sine Dolore. Por un lado, acogerá al Grupo de Investigación EMNIPRE (European Network for Pain, Research and Education), que aboga por el estudio y la búsqueda de nuevos horizontes en investigación como parte de la necesidad de descubrir, averiguar, dar explicaciones del porqué de las cosas y acercarse a los pacientes para dar respuestas a sus interrogantes mediante la Escuela Internacional Sine Dolore para pacientes y familiares con dolor. Y por otro lado, pone en marcha el Máster Universitario de Especialista en el Tratamiento del Dolor por Efhre International University con 60 créditos y concluyendo cada edición con la presentación de un proyecto de investigación en cada encuentro del European Multidisciplinary Pain Meeting.

El estudio por la búsqueda nuevos horizontes en investigación ha llevado al Grupo de Investigación EMNIPRE a realizar el pasado año una encuesta epidemiológica sobre hábitos de consumo de vino en pacientes con dolor crónico, con la finalidad de reunir

datos sobre una muestra de la población para analizar la actividad analgésica del Resveratrol presente en el vino tinto por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Este año presenta su segundo trabajo de investigación —"El alivio del dolor: Un Derecho Humano Universal", donde el dolor se debe considerar como la preocupación sanitaria más importante a nivel mundial, que su alivio debería de constituir uno de los derechos fundamentales de los seres humanos, y eliminar así las barreras culturales, educativas, políticas y económicas para un control eficaz del mismo.

El European Multidisciplinary Pain Meeting, el European Multidisciplinary Network for Pain, Research and Education, la Escuela Internacional Sine Dolore para pacientes y familiares con dolor y ahora la Cátedra de Investigación Sine Dolore de Efhre International University serán, sin duda alguna, una gran aportación a la ciencia y la investigación en el tratamiento del dolor, por la gran retroalimentación que se producen entre todos los eventos, siendo los verdaderos protagonistas los pacientes y los numerosos profesionales que acuden cada año en la búsqueda de actualización y consenso para ese único objetivo en común, que es hacer visible lo invisible de ese gran mal desconocido que es el dolor, y así dar un paso más en la búsqueda incansable de mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de dolor crónico y de sus familiares. Reforzado con la entrega del Premio a la Investigación en el Tratamiento Avanzado del dolor Padre Vicente Macián, cuya principal motivación es la de pretender reconocer la labor que realizan cada día los profesionales en la investigación sobre dolor, otorgado este año por Efhre International University.

Al Dr. Jordi Moya Riera lo conozco desde hace ya muchos años y lo tengo, en lo profesional, por un médico de excepcional reputación, y en lo humano, por un ser extraordinario y original.

Es posible que el arte de su oficio le venga de su anclaje mediterráneo, de la perfección y minuciosidad de sus métodos. Excelente orador y comunicador, es realmente un maestro en la comunicación médica. Cada año nos sorprende gratamente con algo nuevo, siempre a favor de aquellos que sufren dolor, por aliviar su dolor, mejorar su calidad de vida y hacer más llevadero su padecimiento. Enhorabuena al Dr. Moya y la Asociación Sine Dolore por este tipo de iniciativas y por el resultado que estas consiguen en la población; Efhre International University declara su más profundo interés por la difusión de estas prácticas así como de colaborar mediante jornadas, publicaciones, investigación y herramientas docentes para fomentar el conocimiento, actitudes y aptitudes en su lema de "Formación de calidad para todos". Nos enorgullece transmitirle al Dr. Moya nuestro franco deseo de éxito en el desarrollo de este excitante proyecto.

Prof. Dr. D. Jaime Rodríguez Quintosa

President & Rector, Efhre International University (EIU)

President, European Foundation for Health, Research and Education (EFHRE)

President, Efhre Institutes

Presidente de la Asociación Española de Emergencias 112 (AEM112)

THE USE OF LOW LEVEL LASER THERAPY IN THE TREATMENT OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT DISORDERS. REVIEW OF THE LITERATURE. REVIEW OF THE LITERATURE

Judit Herranz-Aparicio⁽¹⁾, Eduardo Vázquez-Delgado⁽²⁾, Josep Arnabat-Domínguez⁽³⁾, Antoni España-Tost⁽⁴⁾, Cosme Gay-Escoda⁽⁵⁾

Herranz-Aparicio J, Vázquez-Delgado E, Arnabat-Domínguez J, España-Tost A, Gay-Escoda C. The use of low level laser therapy in the treatment of temporomandibular joint disorders. Review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Jul 1;18 (4):e603-12.

Article Number: 18794 <http://www.medicinaoral.com/>
© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - pISSN 1698-4447 - eISSN: 1698-6946
eMail: medicina@medicinaoral.com
Indexed in:
Science Citation Index Expanded
Journal Citation Reports
Index Medicus, MEDLINE, PubMed
Scopus, Embase and Emcare
Índice Médico Español

ABSTRACT

Introduction: The temporomandibular disorders (TMDs) have been identified as the most important cause of pain in the facial region. The low level laser therapy (LLLT) has demonstrated to have an analgesic, anti-inflammatory and biostimulating effects. The LLLT is a noninvasive, quick and safe, non-pharmaceutical intervention that may be beneficial for patients with TMDs. However the clinical efficiency of LLLT in the treatment of this kind of disorders is controversial.

Objectives: Literature review in reference to the use of LLLT in the treatment of TMDs, considering the scientific evidence level of the published studies.

Material and Methods: A MEDLINE and COCHRANE database search was made for articles. The keywords used were “temporomandibular disorders” and “low level laser therapy” or “phototherapy” and by means of the Boolean operator “AND”. The search provided

¹ DDS. Fellow of the Master degree program of Oral Surgery and Implantology, School of Dentistry, University of Barcelona

² DDS.MS. Head of the TMJ and Orofacial Pain Unit of the Master of Oral Surgery and Implantology. University of Barcelona, School of Dentistry. Investigator of the IDIBELL Institute. Specialist of the Orofacial Pain Unit of the Teknon Medical Center. Barcelona

³ DDS. MD, MS. PhD. Associate Professor of Oral Surgery. Co-director of the Master in Lasers in Dentistry. Barcelona University, School of Dentistry. Investigator of the IDIBELL Institute

⁴ DDS. MD, MS. PhD. Associate Professor of Oral Surgery. Professor of the Master of Oral Surgery and Implantology. Director of the Master in Lasers in Dentistry. Coordinator of the European Master's Degree in Oral Laser Applications (EMDOLA). Barcelona University, School of Dentistry. Investigator of the IDIBELL Institute

⁵ MD, DDS, MS. PhD. Chairman and Professor of Oral and Maxillofacial Surgery. Director of the Master of Oral Surgery and Implantology. Barcelona University, School of Dentistry. Coordinating/ Investigator of the IDIBELL Institute. Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Coordinator of the Orofacial Pain Unit, Teknon Medical Center. Barcelona, Spain

a bank of 35 articles, and 16 relevant articles were selected to this review. These articles were critically analyzed and classified according to their level of scientific evidence. This analysis produced 3 literature review articles and 13 are clinical trials. The SORT criteria (Strength of Recommendation Taxonomy) was used to classify the articles.

Results: Only one article presented an evidence level 1, twelve presented an evidence level 2, and three presented an evidence level 3. According to the principle of evidence-based dentistry, currently there is a scientific evidence level B in favor of using LLLT for treatment of TMDs.

Discussion and conclusions: Publications on the use of LLLT for treatment of TMDs are limited making difficult to compare the different studies due to the great variability of the studied variables and the selected laser parameters. The great majority of the studies concluded that the results should be taken with caution due to the methodological limitations.

Key words: *Low level laser therapy; phototherapy; temporomandibular joint disorders.*

INTRODUCTION

Temporomandibular disorders (TMDs) is a collective term that includes disorders of the temporomandibular joint (TMJ), and of the masticatory muscles and their associated structures; characterized by pain, joint sounds, and restricted mandibular movement^(1,2). TMD etiology is currently known to be multifactorial, including the presence of parafunctional habits, trauma stress, as well as emotional, systemic, hereditary, and occlusal factors⁽²⁾. The etiology is related to an association of predisposing factors that increase the risk of TMD, initiating factors that cause the onset of TMD, and perpetuating factors that interference with healing or enhance TMD progression⁽³⁾. Epidemiological studies show that about 75% of the population presents one sign of TMD and 35 % present at least one symptom, however, only a minor percentage of the population, 3-7%, presents problems severe enough to look for treatment for TMD^(4,5). There is still a lack of consensus on the classification of TMD, largely because there is unclear etiology and clinical findings can result from different causes, including psychological causes. One commonly used diagnostic scheme intended for research purposes is the Research Diagnostic Criteria for TMD (RDC/TMD)⁽⁶⁾. This standardizes the clinical examination of patients with TMD, improves reproducibility among clinicians, and facilitates comparison of results among researchers⁽⁷⁾. Aggressive and irreversible treatments, such as complex occlusal therapies and surgeries should be avoided. Nonsurgical treatment of TMDs generally consists of medication, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and antidepressants, splint therapy

or/ and physiotherapy. NSAIDs may reduce the inflammation but may also increase the risk of complications, such as gastric ulcer and nephrotoxicity. Other treatments used are physical therapy (electrotherapy, ultrasound, acupuncture and laser), treatment of parafunctional activities and alternatives therapies. Physical therapy is used in the treatment of TMD because of its analgesic, myorelaxing, anti-inflammatory and stimulations effects. Low level laser therapy (LLLT) is an option for the treatment of musculoskeletal disorders, it is easy application, limited treatment time and minimum contraindications, due to its analgesic, anti-inflammatory and regenerative effects^(3,4,8).

The clinical efficacy of LLLT for the treatment of TMDs is controversial. Some authors reported best results comparing the LLLT with a placebo control group, while others found no significant differences. According to some authors there is considerable diversity in the results reported, depending on parameters and methodology used.

The aim of our study is to make a review of the literature published on the use of LLLT for the treatment of TMDs, considering the level of scientific evidence according to the principals of evidence-based dentistry.

MATERIAL AND METHODS

A MEDLINE search was made for articles without restriction in year publication. The keywords used were “temporomandibular disorders” and “low level laser therapy” or “phototherapy” and by means of the Boolean operator “AND”. The literature identified was then limited to studies in humans and articles written in English. The same process was used in the COCHRANE database of the Cochrane Oral Health Group. Two authors analyzed the abstracts to verify that the articles obtained were pertinent to the topic under study. The irrelevant articles were discarded. Next, the same two authors independently stratified the scientific articles according to their level of scientific evidence using the SORT criteria (Strength of Recommendation Taxonomy). Subsequently the authors compared their results; in the event of disagreement the results were discussed. If no consensus regarding the level of scientific evidence of a certain article was possible, a third author was included in the discussion. Subsequently, a recommendation was given for or against the use of LLLT in the treatment of TMD according to the level of scientific evidence of the articles analyzed.

RESULTS

The MEDLINE search for TMDs and LLLT or phototherapy when were cross provided a bank of 35 articles. Next, the abstracts of each article were analyzed to determine if they were pertinent to the topic under study. The search in the COCHRANE database provided no relevant articles that agreed with the search criteria of this study. After this process 16 relevant articles remained. These articles were critically analyzed and classified according to their level of scientific evidence. This analysis produced 3 literature review articles and 13 are clinical trials.

DESCRIPTION OF STUDIES.

1. Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tuner J, Ljunggren EA. Literature systematic review. Evidence level 2.
2. Medlicott MS, Harris SR. Literature systematic review. Evidence level 2.
3. McNeely ML, Armijo Olivo S, Magee DJ. Literature systematic review. Evidence level 2.
4. De Medeiros JS, Vieira GF, Nishimura PY. Clinical trial. Evidence level 3.
5. Carvalho CM, de Lacerda JA, dos Santos Neto FP, Cangussu MC, Marques AM, Pinheiro AL. Clinical trial. Evidence level 3.
6. Fikáčková H, Dostálová T, Navrátil L, Klaschka J. Clinical trial. Evidence level 2.
7. Çetiner S, Kahraman SA, Yücetaş S. Evidence level 2. Clinical trial. Evidence level 2.
8. Nañez SC, Garcez AS, Suzuki SS, Ribeiro MS. Clinical trial. Evidence level 3.
9. Venancio Rde A, Camparis CM, Lizarelli RF. Clinical trial. Evidence level 1.
10. Emshoff R, Bösch R, Pümpel E, Schöning H, Strobl H. Clinical trial. Evidence level 2.
11. Kato MT, Kogawa EM, Santos CN, Conti PCR. Clinical trial. Evidence level 2.
12. Hotta PT, Hotta TH, Bataglioni C, Bataglioni SA, Coronatto EAS, Siesseré S, Regalo SCH. Clinical trial. Evidence level 2.
13. Katsoulis J, AusfeldHafter B, Windecker-Gétz I, Katsoulis K, Blagojevic N, Mericske-Stern R. clinical trial. Evidence level 2.
14. Mazzetto MO, Hotta TH, Pizzo RCA. Clinical trial. Evidence level 2.
15. Shirani AM, Gutknecht N, Taghizadeh M, Mir M. Clinical trial. Evidence level 2.
16. Kulekcioglu S, Sivrioglu K, Ozcan O, Parlak M. Clinical trial. Evidence level 2.

The results of the clinical trials that study the effects of LLLT are summarized in **table 1**, the results of studies that compare LLLT with the use of TENS application are summarized in **table 2**, the results of studies that compare LLLT with the use of laser acupuncture are summarized in **table 3** and the results of laser application parameters are summarized in **table 4**. In accordance with the principals of evidencebased dentistry, the analysis produced a level B recommendation strength in favor of using LLLT in the treatment of TMDs. However, these results should be taken with caution since these

recommendations are based on studies with important methodological defects such as insufficient sample size and/or lack of homogeneity among the studied populations or the laser application parameters.

DISCUSSION

Many clinical applications of laser light can be found in medicine, dentistry, surgery and many types of lasers in different wavelengths have been offered clinicians and researchers⁽⁹⁾. The use of LLLT has gained much popularity in recent years as a method of management of many localized, painful, musculoskeletal conditions⁽⁹⁾.

LLLT makes use of the electromagnetic radiation of a single wavelength, usually in the red or infrared regions. LLLT provides treatment for several pathologies, including impaired wound healing, pain conditions, and inflammatory situations⁽¹⁰⁾.

Its basic effects are bio-stimulative, regenerative, analgesic and antiinflammatory. It also seems to act on the immune, circulatory and haematological systems⁽⁹⁾. The mechanism of analgesic effect of LLLT is not well understood, but according to some reports, LLLT may promote analgesic effects via several mechanisms (e.g. increases liberation of endogenous opiates, increases urinary excretion of glucocorticoids, improves local microcirculation, increases lymphatic flow thus reducing edema, decreases permeability of the nerve cell membrane, decreases release of algogenic agents in pathological sites, increases ATP production, decrease tissue asphyxia and acceleration of wound healing)^(3,5,8,11-13). Other authors such as Gam et al.⁽¹⁴⁾, suggested that there is no scientific evidence to show that laser light can penetrate deeper structures, and some studies questioned the clinical and biological benefits of the physical therapy in the treatment of musculoskeletal pain, while other authors demonstrate the effectiveness of the low level laser therapy for musculoskeletal disorders^(2,9). The importance of investigating the actual analgesic efficacy of LLLT lies on the fact that TMD symptoms have been treated by a wide array of methods separately, such as interocclusal splint, medication, physical therapy, and transcutaneous electric nerve stimulation; in most cases, however, better outcome is achieved when the therapies are associated, where lasers can be of great value⁽¹²⁾.

LLLT is a noninvasive, quick and safe, non-pharmaceutical intervention that may be beneficial for patients with TMJ pain disorders^(4,11). Like in any therapy, patients respond similarly to LLLT. Patient response depend not only on the type of laser, but also on the target tissue and immunological system conditions. An unsatisfactory outcome can be due to very low or high dose, incorrect diagnosis, small number of sessions, inadequate energy density, among others⁽¹²⁾.

Publications are scarce on the specific case of using LLLT on TMDs. Our research found only 35 which related the two terms.

The relative clinical efficacy of LLLT for treatment of TMD is controversial⁽⁴⁾. For most authors, such as Kulekcioglu et al.⁽⁵⁾ Fikácková et al.⁽⁷⁾, Carvalho et al.⁽⁸⁾, Çetiner et al.⁽⁹⁾, Nuñez et al.⁽¹⁰⁾, Shirani et al.⁽¹¹⁾, Mazzetto et al.⁽¹²⁾, Medeiros et al.⁽¹³⁾, Kato et al.⁽²⁾ and Hotta et al.⁽¹⁵⁾ demonstrated that LLLT is an effective therapy for the pain control in subjects with TMD, while other studies, like those published by De Abreu Venancio et al.⁽³⁾, and Emshoff et al.⁽⁴⁾, presented controversial results. Medlicott and Harris and McNeely et al. supported that the use of LLLT may improve the treatment results of TMD^(16,17). Due to utilization of different parameters such as wavelength, power, irradiation time, beam area at the skin, energy/energy density, number of treatments and interval between treatments of laser radiation in various patients groups, the results could not have been standardized^(4,18).

Light penetration and absorption in biological tissue are dependent on several variables, and one of the most important is the wavelength of the laser. Different wavelengths have been used for treatment of TMDs: 632.8 nm neon–helium (He–Ne) laser⁽⁴⁾, 670 nm^(10,13), 690 nm⁽¹⁹⁾, 780 nm^(3,15), 830 nm^(2,7,9,12), 890 nm⁽¹¹⁾, wavelengths of 830 nm to 904 nm⁽²⁾ and 904 nm⁽⁵⁾⁽²⁾. Carvalho et al.⁽⁸⁾ used a combination of different wavelengths: 660 (red laser) and/or 780 nm, 790 nm or 830 nm (infrared laser), thinking that the association of red and infrared laser light could be effective in pain reduction on TMD's. The same results are were presented by Shirani et al.⁽¹¹⁾ who reported that the combination of two wavelength 660 nm (InGaAlP visible red light) and 890 nm (infrared laser), were proven to be effective treatments for pain reduction in patients with myofascial pain dysfunction syndrome.

Emshoff et al.⁽⁴⁾ used a 632 nm rather than the more typical choices of 830 nm or 904 nm. They reported that a 632.8 nm wavelength penetrates more deeply into musculoskeletal tissues than shorter wavelengths. It was also reported a pain reduction with 632 nm compared to 820 nm. These results are in accordance with Brosseau et al.⁽²⁰⁾ who reported that here were no statistical difference between wavelengths. However, there was a trend for improved outcome with the 632nm compared to 820 nm for pain although the confidence limits overlap [SMD 632 nm: -0.7 (95% CI: -1.2, -0.3) vs SMD 820 nm: -0.4 (95% CI: -0.8, 0.1)].

Concerning the energy density in the different studies reviewed, it is possible to observe a great diversity, since that has still not been any definite consensus about. De Medeiros et al.⁽¹³⁾ recommend an applied energy density of 2 J/cm², Venancio et al.⁽³⁾ 6•3 J/cm², Emshoff et al.⁽⁴⁾ 1,5 J/cm², Fickácková et al.⁽⁷⁾ 10 or 15 J/cm², Carvalho et al.⁽⁸⁾ 1-2 J/cm², Çetiner et al.⁽⁹⁾ 7 J/ cm², Shirani et al.⁽¹¹⁾ 6.2 J/cm² and 1 J/cm², Mazzetto et al.⁽¹²⁾ 5 J/cm², Kulekcioglu et al.⁽⁵⁾ and Nuñez et al.⁽¹⁰⁾ 3 J/cm², Kato et al.⁽²⁾ 4 J/cm² and Hotta et al.⁽¹⁵⁾ 35 J/cm². The radiation penetration depth is also a controversial issue, and more objective data about tissue optics is necessary⁽¹⁰⁾. Kulekcioglu et al.⁽⁵⁾, suggested that infrared laser penetrates deeper than ultraviolet laser, and is most effective between the frequency ranges of 700- 1000Hz.

Further studies are required to establish a radiation time and energy dose for significant effects on pathological conditions⁽⁹⁾. Given the large range of treatment parameters involved in this therapy (i.e. wavelength, fluence, intensity, exposure time, total duration of the treatment), it is not difficult to understand that results differ from one study to the next⁽¹⁰⁾. Bjordal et al.⁽²¹⁾ refers that literature on LLLT is full of conflicting reports, which is caused by the lack dosage consensus, suggesting that some poor results in some studies may have been caused by insufficient irradiation. Kulekcioglu et al.⁽⁵⁾ and Çetiner et al.⁽⁹⁾, reported a reduction of pain and chewing difficulties in myogenic TMDs, referring that one month follow-up is a meaningful time to get effective results with LLLT.

Most of the reviewed studies evaluated the patients using a VAS^(2-5,8,9,11,12,15,19) fact that makes very important to remark the psychological component. Patients with diagnoses of TMDs are rendered susceptible to placebo effects of any treatment carried out and has been shown to be effective in more than 40% of the cases⁽¹⁰⁾. The conflicting results may be due too for the placebo effects in the treatment period⁽⁹⁾, psychological factors, such as the desire to feel better, may have influenced physiological processes thereby resulting in the desired outcome⁽⁴⁾. Venancio et al.⁽³⁾ suggested that the power of the placebo effects has been widely demonstrated in the treatment of TMDs because a good relationship between professional and patient, associated with the appearance of the high technology of the laser, might explain the VAS reduction for laser and placebo groups in clinical control group trials. Kulekcioglu et al.⁽⁵⁾ reported that pain was significantly improved in the placebo group and this might be explained in two ways; the placebo effect which is frequently encountered when evaluating subjective symptoms in similar studies and the indirect influence of daily exercise program. The literature has associated placebo analgesia with 2 potential mechanisms: one sustained and engaged for the duration of placebo analgesia, the other transitory, that is the feedback mechanism⁽²²⁾. In the others parameters, significantly improvements were found, only in the laser group. Double blind studies are more appropriate when a new therapeutic modality is being tested, because the placebo effect seems to be very strong, especially in chronic patients⁽³⁾.

Other or additional way to evaluate the patients is by measuring the different jaw movements^(3,5,9,10,12,15). On the other hand, de Medeiros et al.⁽¹³⁾ studied the effect of 670 nm on the bite strength of the masseter muscle using a gnathodynamometer and observed and improvement in muscle contraction strength in all patients with only one application of 14 minutes.⁽¹³⁾ They remark that the placebo effect did not affect the measurement of bite strength since it is evaluate before treatment, after placebo lamp session and after laser treatment. The use of this kind of devices, like the algometer, is an attempt to quantify pain better, standardizing data collection and making their comparison possible⁽⁴⁾. Hotta et al.⁽¹⁵⁾ and Katsoulis et al.⁽¹⁹⁾ studied the effect of LLLT in acupuncture points, and they concluded that laser acupuncture is a good complementary therapy option for patients with TMDs. Katsoulis et al.⁽¹⁹⁾ reported that the effectiveness of LLLT seems to be comparable to that splint therapy; however it is less costly and less time consuming. On the other way, Kato et al.⁽²⁾ and Nuñez et al.⁽¹⁰⁾ compared LLLT with the TENS therapy

and reported a stronger analgesic effect and greater improvement with LLLT than with TENS, but both therapies show good results for the treatment of TMDs.

Few clinical studies, systematic reviews and metaanalysis investigated the efficacy of the LLLT in other musculoskeletal disorders and pain relief. Chow et al.⁽²³⁾, in a systematic review, evaluated the efficacy of LLLT in the management of neck pain, and concluded that the LLLT reduces pain immediately after treatment in acute neck pain and up to 22 weeks after completion of treatment in patients with chronic neck pain. These results are consistent with a double blind, randomized, placebocontrolled study published by themselves⁽²⁴⁾. Bjordal et al.⁽²¹⁾, in other systematic review, analysed the efficacy of LLLT in pain reduction associated in chronic joint disorders. They also concluded that LLLT, in correct doses, can reduce significantly the pain and improve health status in chronic joint disorders. Brosseau et al.⁽²⁰⁾ also made a systematic review about the efficacy of LLLT in the treatment of rheumatoid arthritis. It was concluded that LLLT could be considered in short-term treatment for pain relief and morning stiffness for rheumatoid arthritis patients, particularly since there were few side-effects. Brosseau et al.⁽²⁰⁾ Bjordal et al.⁽²¹⁾, and Chow et al.⁽²³⁾, considered that the interpretation of the results should be taken with caution because there was heterogeneity in patient samples, treatment procedures and trial design, remarking the need of further investigations^(20,21,23).

Jenkins and Carroll⁽¹⁸⁾, in their report explain that there is no consensus among manufactures in the way they measure and present the specifications of their devices complicating even more this issue. Without some standardization the studies are not reproducible, and outcomes in clinical research and practice will not be consistent. These authors propose a standardized tabular format, in attempt to provide a standardized method for presenting what amount to a quite comprehensive set of parameters, and suggest accompanying procedures for this and other Journals to follow to ensure compliance by authors⁽¹⁸⁾.

Publications on the use of LLLT for treatment of TMDs are limited. A problem detected in this literature reviewed is the variation in methodology, dosimetry and other parameters between studies, and the inclusion criteria and diagnosis of the patients. The studies are not standardized and consequently the results differ and comparison is difficult.

According to the principal of evidence-based dentistry, there is currently a scientific evidence level B in favor of using LLLT for treatment of TMDs. The results published in the literature should be analyzed with caution since none have sufficient scientific basis, either because the sample size is inadequate, or methodological defects are present.

We believe that the diagnosis based on the Research Diagnostic Criteria for TMD

(RCD/TMD) proposed for Dworkin and LeReserche⁽⁶⁾ and the use of tabular format proposed for Jenkins and Carroll⁽¹⁸⁾, could standardize the clinical examination for the use of LLLT in patients with TMDs, improving reproducibility among clinicians, and facilitating comparison of results among researchers.

Furthermore controlled doubleblind clinical trials and multicentric studies are necessary to demonstrate the efficacy of LLLT in TMDs.

Table 1. Low level laser therapy clinical trials.

| Authors and year | Type of study and Level of Evidence | Subjects | Inclusion and Exclusion Criteria |
|-------------------------|---|-------------------|---|
| de Medeiros et al. 2005 | Prospective clinical trial. Blinding techniques?. | 15 | Inclusion - Pain in palpation of masseter muscle. - First molars (upper and lower) without periodontal disease or second molars. taking over the place of missing first molars. |
| Venancio et al. 2005 | Prospective randomized double blind clinical trial. | 30 (15 LG, 15 PG) | Inclusion - Diagnosis of TMD, with pain restricted to the joint area, associated with the absence of any muscle tenderness or palpation. - Included capsulitis/synovitis and painful disk displacements with reduction. - Not professional treatment for the last 6 months. Exclusion - Psychiatric disorders, heart diseases, epilepsy, pregnancy, rheumatoid arthritis, degenerative joint diseases, tumors, and patients with pacemakers. |
| Çetiner et al. 2006 | Prospective double blind clinical trial. | 39 (24 LG, 15 PG) | Inclusion - Systematically healthy with myogenic orofacial pain and limited mouth opening and with chewing difficulties or pain, and pain in the myofascial area either during compression or jaw movements. Exclusion - Disc displacements, arthralgia and osteoarthritis. - Patients regularly taking medicines such as analgesics and anti-anxiety drugs, and patients with missing molar teeth. |
| Emshoff et al. 2008 | Prospective double blind randomized control trial. | 2 (26 LG, 26 PG) | Inclusion - A report of orofacial pain referred to the TMJ as well as the presence of unilateral TMJ pain during function. - Absence of a clinical TMJ disorder condition. - Preoperative VAS pain level greater than 20 mm and less than 80 mm. - Recently of pain onset of 2 years or less. - Be ambulatory and able to be treated as an outpatient. - Be available for the study schedule. Exclusion - Patients with a myalgia, collagen vascular disease, or a history of trauma. |
| Shirani et al. 2009 | Prospective double blind clinical trial. | 6 (8 LG, 8 PG) | Inclusion - Patients with myofascial pain dysfunction syndrome who did not have any other TMD's. - Had suffered unilateral pain in their masticatory muscles for up to 1 month. Exclusion - Patients with psychiatric disorders, epilepsy, heart diseases, or who were pregnant, and those with pacemakers, dental disorders like degenerative joint disease, rheumatoid arthritis and disc displacement. - Had not undergone any treatment for myofascial pain before this study. |
| Mazzetto et al. 2010 | Prospective clinical trial. Blinding techniques?. | 40 (20 LG, 20 PG) | Inclusion - Patients with articular symptoms. Exclusion - Use of medications for pain control, use of occlusal splint, and clinical conditions in which LLLT could be contraindicated by aggressive tumor and infections. |
| Carvalho et al. 2010 | Prospective clinical trial. Blinding techniques?. | 74 | Inclusion - TMJ pain during initial examination - Not being treated with any other type of therapeutics. |
| Fikáčková et al. 2007 | Prospective clinical trial. Blinding techniques?. | 80 (61 LG, 19 PG) | Inclusion - Myofascial pain and arthralgia of the TMJ Exclusion - Painless joint sounds, disc displacements with limited opening, and degenerative joint diseases related to systemic diseases. |
| Kulecioglu et al. 2003 | Prospective double blind clinical trial. | 35 (20 LG, 15 PG) | Inclusion - Orofacial pain, TMJ sounds, limited mouth opening, or TMJ locking. Exclusion: - Congenital abnormality, concomitant inflammatory or neoplastic conditions, and those with a recent history of any form of treatment within the last month. |

CG= control group, CO= Co-treatment, NR= not registered, PG/LG= placebo group/laser group, MVO= maximum voluntary opening, LLLT= low level laser therapy, TMD= temporomandibular disorder, VS= verbal scale, MP= muscular palpation, SC= self-care

| | CG | CO | Evaluations | Evaluation methods | Author's conclusions |
|--|-----|-----|--|------------------------------------|--|
| st molars. | No | NR | Before treatment, after placebo lamp session and after 30 minutes. the laser was used and registered again. | Bite strength | LLLT is an effective tool for the treatment of patients with orofacial pain. |
| uring palpation. torms and subjects | Yes | SC | Immediately before the. first, third and fifth. sessions, and at the. follow up appointments. after 15, 30 and 60 days. of the end of treatment. | VAS PPT MVO LE P | The effect of the low level laser therapy in pain was not demonstrated in this study, because it was similar to the placebo effect. It is suggest that studies in this area should continue based on the non-invasive aspect. |
| r having tender eth. | Yes | NR | Just before, just after. and 1 month after the. treatment. | VAS MVO LE | LLLT is an appropriate treatment for TMD's and should be considered as an alternative to other methods |
| | Yes | No | Before, and week 2, 4, and 8 after the first laser therapy. | VAS | No significant difference between LLLT and placebo in the outcome. measure of TMJ pain during function. It suggested that LLLT is not better than placebo at reducing TMJ pain. |
| tumors, intra-cap- | Yes | No | Before and immediately after treatment, 1 week after, and on the day of complete pain relief. | VAS | The treatment with the combination of two different diode laser wavelengths (660 and 890 nm) were proven to be effective treatments for pain reduction in patients with myofascial pain It suggested that LLLT is not better than placebo at reducing TMJ pain. dysfunction syndrome. |
| ndicated such as | Yes | NR | Before application, immediately after each session, 7 days after the laser application, 30 days after the laser application. | VAS. MVO. LE. | LLLT can be a supportive therapy in the treatment of TMD's, the results showed decreased painful symptoms and increased MVO and LE. |
| | No | No | Before treatment at the end of the 12 sessions. | VAS. | The association of red and infrared laser light was effective in pain reduction in TMD's of several origins. |
| emic causes. | Yes | NR | Before the treatment and on the second day after the last session. | Questionnaire about pain. | LLLT can be considered as a useful method for the treatment of TMD's related pain, especially long lasting pain. |
| acute trauma or any | Yes | DEP | Before, after and 1 month after the treatment. | VAS. NTP. JS. MVO. LE. | LLLT can be considered as an alternative physical modality in the management of TMD's. The results were better in the laser group. |

vertical opening, LE= lateral excursions, P= protrusion, EA= electrograph activity, VAS= visual analog scale, LLLT= low level laser therapy, PPT= pressure pain threshold, DEP= daily exercise program, NTP= number of tender point, JS= joint sounds.

Table 2. Clinical trials with TENS and low level laser application.

| Authors and year | Type of study and Level of Evidence | Subjects | Inclusion and Exclusion Criteria | CG | CO | Evaluations | Evaluation methods | Author's conclusions |
|-------------------|--|--------------------------|--|----|----|--|--------------------|---|
| Nuñez et al. 2006 | Prospective clinical trial. Blinding techniques? | 10 | Inclusion - Limitation of mouth opening due to pain, and not having medical or pharmacological treatment for TMD in the past 6 months. Exclusion - Patients with systemic disease. | No | No | Before and immediately after therapies | MVO. | Both therapies (LLLT and TENS) are effective in improving the MVO. LLLT was more effective than TENS therapy. |
| Kato et al. 2006 | Prospective double blind clinical trial. | 18(9LG and 9 TENS group) | Inclusion - Individuals presenting signs and symptoms of pain on the masticatory muscles (temporal and masseter). Exclusion - Patients presenting with more than 5 posterior missing teeth (except for third molars) or other occlusal risk factors for TMD. - Subjects with muscle tenderness caused by systemic diseases, dental-related pain. - Patients with psychological disturbances. - Any restriction for the employment of electrical therapy. | No | No | Immediately before and 5 minutes after each session. | VAS. MVO. MP. | Both therapies were effective for decreasing the symptoms of patients with TMD's. The cumulative effect may be responsible. |

CG= control group, CO= Co-treatment, NR= not registered, PG/LG= placebo group/laser group, MVO= maximum vertical opening, LE= lateral excursions, P= protrusion, EA= electrograph activity, VAS= visual analog scale, LLLT= low level laser therapy, TMD= temporomandibular disorder, VS= verbal scale, MP= muscular palpation, SC= self-care, PPT= pressure pain threshold, DEP= daily exercise program, NTP= number of tender point, JS= joint sounds.

Table 3. Clinical trials with acupuncture and low level laser application.

| Authors and year | Type of study and Level of Evidence | Subjects | Inclusion and Exclusion Criteria | CG | CO | Evaluations | Evaluation methods | Author's conclusions |
|-----------------------|---|---------------|--|-----|----|---|--------------------|--|
| Katsoulis et al. 2010 | Prospective clinical trial. Group 1: not blinding. Group 2 and 3: double blind. | 11 (7LG, 4PG) | Inclusion - Diagnosis of tendomyopathy of the masticatory musculature - Maximum pain intensity on the VAS >30 (mandibular pain and facial pain) during the last 14 days. No other therapy one month before and during the study (a total of four months). - Age between 18 and 70 years. Exclusion - Diagnosis of arthropathy of the temporomandibular joint with arthralgia or reduced mobility of the mandible. - Temporomandibular joint arthritis or any recent cranial or facial fractures. - Acute dental problems. - History of ear, nose or throat illnesses. - General medical complications requiring treatment, psychological illness, clinical diagnosis of rheumatoid arthritis, current pregnancy, abuse of antipsychotic medication, drugs or alcohol or ongoing other treatment of MAP problems outside the prosthodontics clinic. | Yes | No | At the beginning (week 0) and at the end (week 16). | VAS. VS. | The number of patients treated was too small to allow generalized conclusions. This therapy had no detrimental effect on patient's complaints. Laser acupuncture is an option for patients interested in a non invasive, complementary therapy |

Table 3. Continue

| Authors and year | Type of study and Level of Evidence | Subjects | Inclusion and Exclusion Criteria | CG | CO | Evaluations | Evaluation methods | Author's conclusions |
|-------------------|--|--------------------------|--|-----|----|---|----------------------|---|
| Hotta et al. 2010 | Prospective clinical trial. Blinding techniques? | 10 (NR the number of PG) | Inclusion - Presence of temporomandibular pain. Exclusion - Use of other treatment for pain control and clinical conditions that laser beam may be dangerous. | Yes | No | MVO, LE, P, EA: After each session of application. VAS: pre and post treatment. | VAS. MVO. LE. P. EA. | LLLT in specific acupuncture points promoted improvement of symptoms and it may be used as complementary therapy for TMD's. |

CG= control group, CO= Co-treatment, NR= not registered, PG/LG= placebo group/laser group, MVO= maximum vertical opening, LE= lateral excursions, P= protrusion, EA= electro- graph activity, VAS= visual analog scale, LLLT= low level laser therapy, TMD= temporomandibular disorder, VS= verbal scale, MP= muscular palpation, SC= self-care, PPT= pressure pain threshold, DEP= daily exercise program, NTP= number of tender point, JS= joint sounds.

Table 4. Low level laser technical characteristics.

| Authors and year | Wavelength (nm) | Power Output (mW) | Total time of each session (seconds) | Number of total laser sessions/ Number of sessions for week/ Number of weeks |
|---|---------------------------------------|----------------------|---|--|
| LLLT clinical trials | | | | |
| de Medeiros et al. 2005 | 670 nm | 15 mW | 858 | 1/1/1 |
| Venancio et al. 2005 | 780 nm | 30 mW | 10 | 6/2/3 |
| Çetiner et al. 2006 | 830 nm | NR | 162 | 100/50/2 |
| Emshoff et al. 2008 | 632.8 nm | 30 mW | 120 | 20/ 2-3/8 |
| Carvalho et al. 2010 | 660 nm | 17.3 mW (0 Hz) | 360 | 6/2/3 (combination of two lasers) |
| | 890 nm | 9.8 W (1,500Hz) | 600 | |
| Mazzetto et al. 2010 | 830 nm | 40 mW | 10 | 8/2/4 |
| Fikácková et al. 2007 | 660 nm and/or 780nm, 790 nm or 830 nm | 30-40 mW or 40-50 mW | The time of laser application was automatically set by the laser units according to the dose selected, following the calibration of the manufacturer. | 12/NR/6 |
| Fikácková et al. 2007 | 830 nm | 400 mW | Not registered | 10/not registered/4 |
| Kulekcioglu et al. 2003 | 904 nm | 17 mW (1,000Hz) | 180 | 15/NR/NR |
| Clinical trials with TENS and LLLT | | | | |
| Núñez et al. 2006 | 670 nm | 50 mW | 60 | 1 week (1 laser session for week and 1 TENS sessions for week). |
| Kato et al. 2006 | 830 - 904 nm | 100 mW | 240 | 10/3/4 |
| Clinical trials with acupuncture and LLLT | | | | |
| Hotta et al. 2010 | 780 nm | 70 mW | 20 | 10/1/10 |
| Katsoulis et al. 2010 | 690 nm | 40 mW | 900 | 6/2/3 |

NR=not registered.

REFERENCES

1. Cascos-Romero J, Vazquez-Delgado E, Vazquez-Rodriguez E, Gay-Escoda C. The use of tricyclic antidepressants in the treatment of temporomandibular joint disorders: systematic review of the literature of the last 20 years. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2009;14:E3-7.
2. Kato MT, Kogawa EM, Santos CN, Conti PC. TENS and low-level laser therapy in the management of temporomandibular disorders. *J Appl Oral Sci*. 2006;14:130-135.
3. Venancio RA, Camparis CM, Lizarelli RF. Low intensity laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders: a doubleblind study. *J Oral Rehabil*. 2005;32:800-807.
4. Emshoff R, Bosch R, Pumpel E, Schoning H, Strobl H. Lowlevel laser therapy for treatment of temporomandibular joint pain: a double-blind and placebo-controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;105:452-456.
5. Kulekcioglu S, Sivrioglu K, Ozcan O, Parlak M. Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular disorder. *Scand J Rheumatol*. 2003;32:114-118.
6. Dworkin SF, LeResche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. *J Cranio-mandib Disord*. 1992;6:301-55.
7. Fikackova H, Dostalova T, Navratil L, Klaschka J. Effectiveness of low-level laser therapy in temporomandibular joint disorders: a placebo-controlled study. *Photomed Laser Surg*. 2007;25:297-303.
8. Carvalho CM, de Lacerda JA, dos Santos Neto FP, Cangussu MC, Marques AM, Pinheiro AL. Wavelength effect in temporomandibular joint pain: a clinical experience. *Lasers Med Sci*. 2010;25:229- 32.
9. Cetiner S, Kahraman SA, Yucetas S. Evaluation of low-level laser therapy in the treatment of temporomandibular disorders. *Photomed Laser Surg*. 2006;24:637-41.
10. Nunez SC, Garcez AS, Suzuki SS, Ribeiro MS. Management of mouth opening in patients with temporomandibular disorders through low-level laser therapy and transcutaneous electrical neural stimulation. *Photomed Laser Surg*. 2006;24:45-9.
11. Shirani AM, Gutknecht N, Taghizadeh M, Mir M. Low-level laser therapy and myofacial pain dysfunction syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2009;24:715-20.
12. Mazzetto MO, Hotta TH, Pizzo RC. Measurements of jaw movements and TMJ pain intensity in patients treated with GaAIs laser. *Braz Dent J*. 2010;21:356-60.
13. de Medeiros JS, Vieira GF, Nishimura PY. Laser application effects on the bite strength of the masseter muscle, as an orofacial pain treatment. *Photomed Laser Surg*. 2005;23:373-6.
14. Gam AN, Thorsen H, Lønnberg F. The effect of low-level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta-analysis. *Pain*. 1993;52:63-6.
15. Hotta PT, Hotta TH, Bataglion C, Bataglion SA, de Souza Coronatto EA, Siessere S, et al. Emg analysis after laser acupuncture in patients with tem-

- poromandibular dysfunction (TMD). Implications for practice. *Complement Ther Clin Pract.* 2010;16:158-60.
16. Medlicott MS, Harris SR. A systematic review of the effectiveness of exercise, manual therapy, electrotherapy, relaxation training, and biofeedback in the management of temporomandibular disorder. *Phys Ther.* 2006;86:955-73.
 17. McNeely ML, Armijo Olivo S, Magee DJ. A systematic review of the effectiveness of physical therapy interventions for temporomandibular disorders. *Phys Ther.* 2006;86:710-25.
 18. Jenkins PA, Carroll JD. How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed Laser Surg.* 2011;29:785-7.
 19. Katsoulis J, Ausfeld-Hafter B, Windecker-Getaz I, Katsoulis K, Blagojevic N, Mericske-Stern R. Laser acupuncture for myofascial pain of the masticatory muscles. A controlled pilot study. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2010;120:213-25.
 20. Brosseau L, Robinson V, Wells G, Debie R, Gam A, Harman K, et al. Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD002049.
 21. Bjordal JM, Couppe C, Chow RT, Tuner J, Ljunggren EA. A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for pain from chronic joint disorders. *Aust J Physiother.* 2003;49:107- 16.
 22. Marini I, Gatto MR, Bonetti GA. Effects of superpulsed lowlevel laser therapy on temporomandibular joint pain. *Clin J Pain.* 2010;26:611-6.
 23. Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or activetreatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374:1897-908.
 24. Chow RT, Heller GZ, Barnsley L. The effect of 300 mW, 830 nm laser on chronic neck pain: a double-blind, randomized, placebocontrolled study. *Pain.* 2006;124:201-10.

Conflict of interest and source of funding

The authors declare that there are no conflicts of interest in this study. This study was performed by the “Dental and Maxillofacial Pathology and Therapeutic” research group of the IDIBELL Institute.

CUIDADOS PALIATIVOS DEL PACIENTE TERMINAL

Objetivo: Definir el paciente terminal y las pautas a seguir en los problemas que suelen presentarse en el mismo

Propietario del proceso: Dr. Andrés Glenny Faggi

Alcance: Médicos y personal de enfermería de POLICLÍNICA MIRAMAR.

DEFINICIÓN

Un paciente se considera terminal cuando tiene una enfermedad avanzada, progresiva e incurable sin posibilidades razonables de respuesta al tratamiento específico, con presencia de numerosos problemas o síntomas intensos, múltiples y cambiantes, que genera un gran impacto emocional en el paciente, familia y equipo terapéutico generalmente en relación a la cercanía de la muerte y cuyo pronóstico de vida es inferior a 6 meses.

GENERALIDADES

En el paciente terminal siempre la prioridad debe ser la calidad de vida/enfermedad/muerte o confort y evitar los síntomas controlables, siempre debe estar definida esta prioridad con el paciente y con su familia y promover la autonomía del paciente dentro de las posibilidades.

Si es posible debe optarse siempre por los tratamientos domiciliarios y priorizando la vía oral o la más simple si esta no fuera una opción. Teniendo en cuenta la continencia domiciliaria (personal, familiar, acompañantes, sistemas de asistencia domiciliaria); cuando el sistema domiciliario se ve desbordado debe ingresarse al paciente sin retrasos innecesarios que generan angustia e intranquilidad en el paciente y su familia.

Informar al paciente de todo lo que él quiera saber acerca de su enfermedad y su pronóstico y explicar a su familia que el que decide qué información quiere recibir es el paciente.

Si lo pregunta o precisa, explicar que será asistido cuando llegue el momento de su muerte, evitando sufrimiento innecesario.

Atención por un equipo interdisciplinar especializado (médicos, psicólogos, rehabilitadores, etc.).

Aplicar la dinámica que seguiríamos en cualquier otra patología: Evaluar antes de tratar identificando la causa de cada síntoma específico; Explicar las causas al paciente y su familia y la estrategia terapéutica; Fijar los plazos para la valoración de la respuesta a las medidas aplicadas; Monitorización de los síntomas/problemas mediante instrumentos estandarizados; Atención a los detalles, previniendo los efectos adversos de nuestro tratamiento y explicándole al paciente para evitar sorpresas desagradables que lo intranquilizan.

Nunca minimizar lo que nos refiere el paciente (dolor, insomnio, disnea, etc.) Y utilizar todos los recursos necesarios para el control de los mismos, recordando que en el paciente terminal la primer prioridad es el confort. Prevenir los efectos adversos comunes de los medicamentos.

Aclarar los prejuicios acerca del uso de opioides y explicar sus ventajas con respecto a otros analgésicos.

Si el cuadro se prolonga siempre revisar el diagnóstico de Paciente Terminal.

Intentar mantener la alimentación por vías naturales, tratando síntomas o complicaciones locales (Mucositis), fraccionar la ingesta, tipo de dieta (blanda, suplementos, etc), evitar restricciones relativas a otros problemas de salud que en este momento son intrascendentes (dislipemia, enfermedad cardiovascular, etc) permitir las transgresiones alimentarias que satisfacen al paciente y no generan una complicación mayor, evitar medidas agresivas como sondas, que solo deben usarse como puente en un paciente que puede mejorar de dicho problema; cuando llega el momento de la agonía evitar sufrimiento y solo tratar los síntomas referentes al confort, en el momento final el paciente no debe sufrir, debe estar tranquilo y asintomático, si lo precisa sedado.

Siempre se debe mantener con el paciente y su familia una comunicación fluida, destinada a informar, orientar y apoyar, para lo cual es importante entrenarnos e informarnos en las maneras de la comunicación, tanto verbal, como no verbal (posturas, contacto, mirada, movimientos).

Ayudar a la familia y al paciente a prepararse para la muerte y a elaborar el duelo correspondiente.

CLASIFICACIÓN

1. Paciente en etapa terminal con un cuadro agudo potencialmente recuperable con medidas no invasivas sin posibilidad de tratamiento domiciliario.
2. Paciente en etapa terminal con un cuadro agudo no recuperable con medidas no invasivas sin posibilidad de tratamiento domiciliario.

3. Paciente en etapa terminal con un cuadro agudo potencialmente recuperable con medidas no invasivas con posibilidad de tratamiento domiciliario.
4. Paciente en etapa terminal con un cuadro agudo no recuperable con medidas no invasivas con posibilidad de tratamiento domiciliario.

SÍNTOMAS/CLÍNICA

1. Disnea/Insuficiencia respiratoria/sofocación.
2. Dolor intenso no controlado.
3. Caquexia/Anorexia/Astenia
4. Disfagia
5. Deterioro del estado de conciencia/Delirio
6. Hemorragias
7. Convulsiones
8. Crisis de claudicación del paciente o familia
9. Colestasis

DIAGNÓSTICO

1. En las 4 situaciones posibles en el paciente terminal el diagnóstico siempre se basará en los síntomas referidos, exploración física y conocimiento de el estado clínico previo y los resultados de sus pruebas; En la gran mayoría de las situaciones con estos elementos simples podemos tener un diagnóstico adecuado evitando someter al paciente a pruebas innecesarias; solo realizaremos las pruebas que nos puedan cambiar una conducta terapéutica.
2. Pruebas de imágenes. Las pruebas de imagen nos serán útiles para definir la terapéutica de ciertos síntomas, ante el dolor de nueva aparición no estudiado nos puede ayudar de definir su causa (nuevas metástasis óseas, etc) que puede condicionar una conducta más activa como ser radioterapia con fines analgésicos; ante convulsiones la situación será similar si no sabemos si el paciente tiene lesiones a nivel de SNC, ya que puede condicionar una radioterapia paliativa. En cuadros de colestasis nos puede ayudar a definir la posibilidad/indicación de una drenaje. En cuadros de disnea definir la causa para tratarla si procede y si es reversible. Nunca realizar una prueba si no nos condicionará una conducta, no realizar pruebas con el solo fin diagnóstico.

3. Pruebas invasivas. Las pruebas invasivas como gastroscopia, laparoscopia, broncoscopia solo se realizarán si buscamos un diagnóstico que nos cambiará una conducta y si el pronóstico del paciente lo amerita, y siempre previa información y consulta con el paciente.
4. Analíticas de sangre u otras. Son de gran utilidad para definir cuadros potencialmente reversibles, con maniobras no invasivas, por lo que siguiendo las mismas directrices que con las otras pruebas deben hacerse con criterio y solo las estrictamente necesarias y que nos condicionarán conductas.
5. La valoración por su especialista e referencia (oncólogo, etc) si es precisa tanto para definir una conducta o solo para continencia del paciente y su familia.

TRATAMIENTO

1. Disnea/Insuficiencia respiratoria/sofocación. (En todos los casos inicialmente aplicar O2, reposo y postura adecuada)
 - 1.1 Obstrucción de la vía aérea: Siempre el primer paso es definir si el paciente por su pronóstico es candidato a su estudio y tratamiento o si debe solo tratarse los síntomas. Si es candidato a estudio proceder al mismo de manera ágil (TAC/RM/Laringoscopia/Broncoscopia) y actuar acorde a los hallazgos si es posible resolver la obstrucción de manera quirúrgica o mediante una traqueostomía y si no fuera posible desobstruirla proceder a tto médico como en el caso del que no es candidato a estudio. Si no es candidato a maniobras invasivas iniciar tratamiento médico con corticoides (dexametasona 8 mg cada 8 hs por vía parenteral), broncodilatadores (salbutamol, bromuro de ipatropio, corticoides inhalados), si las secreciones son muy abundantes agregar al tto butilescopolamina (buscapina 20 mg 1 cada 12 hs ev), morfina a dosis baja para control de síntomas (10-20 mg/día). Si la obstrucción no responde a tratamiento médico proceder a indicar una sedación con morfina, midazolam y butilescopolamina por vía endovenosa o subcutánea si no fuera posible, evitar otros medicamentos innecesarios.
 - 1.2 Disnea de causa parenquimatosa pulmonar: Definir la causa y si la misma es reversible; Si hay posibilidad de que sea de origen infeccioso tratar con antibióticos, corticoides y broncodilatadores, igual que cualquier otro cuadro infeccioso pulmonar. Si la disnea es por progresión de su enfermedad de base Inicialmente tratar con corticoides y valorar la respuesta, si es buena se mantendrán y bajarán de manera gradual; si es mala valorar morfina inicialmente a dosis baja y si la disnea persiste valorar sedación; tener en cuenta que en la mayoría de los casos hay cierto grado de edema pulmonar por lo que dosis bajas o intermedias de diuréticos (furosemida), son beneficiosas.
 - 1.3 Disnea por derrame pleural: si el pronóstico del paciente lo amerita realizar toracocentesis evacuadora y si se reproduce valorar pleurodesis preferente-

mente con talco y si no fuera posible con bleomicina; si el pronóstico es muy malo valorar diuréticos aunque la respuesta suele ser mala y dosis progresiva de morfina para controlar la disnea y si no fuera controlable sedación.

1.4 Disnea de otras causas: Valorar causas sistémicas como la anemia, si la hubiera trasfundir para mantener una Hb por encima de 8 mg%, si pese a las transfusiones baja y el pronóstico es malo nuevamente valorar solo el control de síntomas con morfina; valorar los desequilibrios del estado acido-base que pueden también ser causa de disnea. Si no hay causa que la justifique descartar TEP (Angio TAC y si no fuera posible gammagrafía V/Q) , ya que los pacientes terminales por su patología de base y su escasa movilidad tienen alta prevalencia de problemas tromboticos. Otras causas pueden ser el síndrome de vena cava superior (tratamiento con anticoagulación y tratamiento sintomático) , derrame pericardio (pericardiocentesis, ventana pleuropericárdica o solo tto sintomático), distensión abdominal, arritmias cardíacas, etc.

2 Dolor intenso no controlado. Como en los otros cuadros primero valorar la causa del dolor y si es reversible tratarla de acuerdo al diagnóstico.

2.1 Dolor por metástasis óseas: Valorar la localización de las mismas, iniciar tratamiento médico con primero con analgesia convencional y según la respuesta aumentar a opioides y si lo precisa o está indicado por el tipo de dolor coadyuvantes (Pregabalina, Gabapentina, Duloxetina, Venlafaxina, etc.); Valorar el riesgo de fractura y de acuerdo a eso definir si debe tomarse una conducta más invasiva como intervención, colocación de prótesis , etc; Radioterapia con fines analgésicos y de estabilización de la metástasis. Si el dolor no se controla valorar analgesia local por técnicas de intervencionismo de anestesia (infiltraciones, bloqueos neurolíticos, bomba de analgesia neuroaxial). Siempre recordar tratar los efectos adversos de la analgesia como las nauseas por opioides (metoclopramida, ondansetron, haloperidol), gastrolesividad (omeprazol), etc, preferentemente adelantándonos a ellas. Si el dolor no puede controlarse valorar sedación, siempre con el consentimiento del paciente y familia.

2.2 Dolor por otras causas: En primera instancia descartar las causas reversibles, como causas digestivas, estreñimiento, litiasis, oclusión a nivel digestivo, y si fueran reversibles resolverlas; Una vez descartadas las causas sobre las que podríamos actuar sobre su causa tratar solo el dolor. Identificar el tipo de dolor nociceptivo o neuropático (en la mayoría de los casos suele ser mixto), y su localización para elegir los fármacos más eficaces. Como siempre comenzar con analgesia convencional simple (paracetamol, metamizol, aines) y valorar la respuesta; si el dolor fuera neuropático iniciar con pregabalina en dosis creciente desde 25 mg cada 12 hs o gabapentina. Si el dolor no se controla valorar primero opioides débiles como tramadol o buprenorfina y en segunda instancia opioides mayores como morfina, fentanilo, oxicodona, hidromorfona, tapentadol, etc. Tener en cuenta en situaciones especiales, como

en las que el riesgo de obstrucción intestinal es más alto que los opioides más modernos (Targin (oxicodona/naloxona) y Palexia (tapentadol) minimizan el estreñimiento y de estos el tapentadol también tiene efecto sobre el dolor neuropático por su doble efecto, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y mórfico. Al igual que en otros síntomas si el dolor no es controlable tener en cuenta las técnicas de analgesia por intervencionismo y en última instancia debe pensarse en la sedación del paciente , una vez descartadas otras posibilidades.

- 3 Caquexia/Anorexia/Astenia. En los pacientes terminales es común encontrar cuadros de caquexia y deterioro general, a veces secundarios al mismo progreso de su enfermedad de base o a interurrencias; siempre es primordial identificar la causa, ya que si es una interurrencia como una candidiasis oral, infección asociada, etc su tratamiento específico resolverá el problema.

Cuando es por progresión de su enfermedad o lo que se llama cuadro tóxico que se ve con frecuencia en pacientes oncológicos, los corticoides y el megestrol (Borea), son las herramientas que más pueden ayudarnos a mejorar el estado del paciente, ya sea por mejorar su ingesta o mejorar su estado general y fuerzas, con los corticoides prevenir la aparición de mouguet con nistatina oral, para evitar una recaída del cuadro por complicaciones iatrogénicas. También pueden ser de utilidad antidepresivos y canabinoides, aunque con una respuesta menos definida. Al igual que en los casos anteriores si el cuadro no mejora en las 1º 24 – 48 hs valorar la necesidad de sedación, según el cuadro clínico del paciente.

4 Disfagia.

- 4.1 Disfagia obstructiva: En tumores esofágicos o de cuello la disfagia obstructiva es un problema frecuente, siempre debe en primera instancia valorarse la posibilidad de mantener la vía oral normal de alimentación, si fuera posible resolverla mediante tratamiento (quimioterapia o radioterapia), o mediante la colocación de una endoprótesis, en los casos en que no fuera posible debe plantearse 1º el pronóstico a corto plazo del paciente, si el pronóstico es malo no plantear soluciones definitivas y en caso de deterioro plantear una sedación, si el pronóstico es aceptable y también su calidad de vida puede plantearse la colocación de una gastrostomía. La nutrición parenteral no es una solución en el paciente terminal, ya que solo es útil como un puente a una solución más definitiva, así como la colocación de sonda nasogástrica (siempre la prioridad es evitar un sufrimiento innecesario sin beneficio razonable).
- 4.2 Disfagia irritativa: La disfagia irritativa se suele deber principalmente a una de dos causas, o bien mucositis secundaria a tto radioterápico o candidiasis oral y esofágica; En la secundaria a radioterapia el uso de corticoides sistémicos suele mejorar el cuadro, siempre asociados con antimicóticos de acción local como la nistatina (micostatin solución), ya sea como prevención de la sobreinfección por cándida o como complemento si sospechamos que esta última puede estar implicada en el cuadro, la nistatina siempre se utiliza

en enjuague bucal y tragándola por la presumible afección esofágica. Si el cuadro es principalmente secundario a candidiasis se trata inicialmente con nistatina en solución, de manera similar al caso previo, si fuera muy severa o no respondiese puede utilizarse un antimicótico sistémico (EJ: Fluconazol).

5. Deterioro del estado de conciencia/Delirio: El deterioro del estado de conciencia es muy frecuente en los pacientes en etapa terminal, como en los cuadros previos primero se debe buscar la causa del mismo, este puede deberse a toxicidad o sobredosis de medicamentos, sepsis, deshidratación, hipercalcemia, hipoxia, lesiones ocupantes cerebrales, hemorragia, insuficiencia hepática avanzada. Siempre primero se debe valorar actuar sobre la causa subyacente, si no hubiera una causa clara del deterioro los corticoides pueden mejorar de manera temporal el cuadro clínico del paciente; antes de tomar cualquier medida tener en cuenta el pronóstico a corto plazo del paciente y el estado general, si fuera malo no tomaremos medidas activas, solo de confort, evitando el sufrimiento, si está agitado la sedación es una opción y si ya está sedado por su cuadro clínico limitarnos a tratar los síntomas (evitar secreciones, sobrecarga hídrica , dolor, etc).
6. Hemorragias. En el paciente terminal las hemorragias pueden deberse a causas sistémicas o locales; entre las sistémicas el fallo hepático o la sobremedicación con anticoagulantes son las más comunes, y se deben corregir como en cualquier cuadro clínico similar (vitamina K, transfusión de plasma o plaquetas, etc), La mayoría de las causas locales suelen ser cuadros catastróficos que en la mayoría de los casos no son reversibles, como ser hemorragias digestivas, hemóptisis masivas, hemorragias cerebrales; por tratarse de pacientes terminales y de mal pronóstico a corto plazo en la mayoría de los casos solo deberemos evitar sufrimiento, aplicar una sedación adecuada e higiene adecuada que evite imágenes o situaciones desagradables para sus familiares y el paciente. Si la hemorragia fuera fácilmente controlable y el estado del paciente lo permite pueden aplicarse medidas mínimamente invasivas.
7. Convulsiones. En primera instancia definir la causa, que puede ser metabólica, por trastornos hidroelectrolíticos, o secundaria a lesiones ocupantes cerebrales; ante la crisis siempre el diazepam ev suele ser la primera opción (si no tenemos una vía ev el diazepam por vía rectal suele ser efectivo y rápido) , si no responde puede utilizarse otros anticonvulsivantes como la fenitoina y si lo precisara fenobarbital; Tener en cuenta que las metástasis y el edema secundario a las mismas es una de las principales causas de convulsiones y en estos casos los corticoides (dexametasona 8 mg cada 8 hs ev) suelen ser efectivos para controlar los síntomas, seguidos de radioterapia si el estado del paciente lo amerita; si el status epiléptico no es controlable debe optarse por sedar al paciente, ya que en este tipo de pacientes siempre la prioridad debe ser el control de síntomas y evitar el sufrimiento. Si el paciente supera la crisis y debe indicarse tto para prevenir otras crisis el levetiracepam es una buena opción de mantenimiento, simple de administrar por vía oral y sin mayores efectos adversos. Tener en cuenta que si realizamos radioterapia inicialmente esta puede aumentar la inflamación perilesional, por lo que es importante mantener los corticoides y anticonvulsivantes.

8. Crisis de claudicación del paciente o familia. En casos de pacientes muy sintomáticos o deteriorados es frecuente la claudicación del paciente o su familia, en estos casos siempre hay que adelantarse, indicando a su familia y paciente que cuando la situación supera las posibilidades de tratamiento en su domicilio debe ingresar y evitar situaciones desagradables. En los equipos de medicina paliativa siempre debe estar incluido un equipo de psicología/psiquiatría especializado para apoyar el control clínico. Ante la claudicación del paciente siempre se debe tener en cuenta que la voluntad del paciente es la que debe prevalecer, siempre con el máximo de información para que el paciente pueda tomar sus decisiones de manera adecuada y conociendo sus opciones y las consecuencias de sus decisiones. Los equipos de soporte domiciliario son de utilidad para evitar la claudicación de la familia y evitar ingresos innecesarios, ya que siempre debe valorarse el tiempo que el paciente pueda pasar en su domicilio y no hospitalizado.
9. Colestasis. Los cuadros de colestasis pueden ser de causa intrahepática o extrahepática; inicialmente los corticoides mejoran los cuadros de insuficiencia hepática e ictericia, así como el control de los síntomas; teniendo en cuenta el pronóstico del paciente los drenajes por radiología intervencionista suelen ser una solución temporal que nos permita mejor calidad de vida y control de síntomas. Si el estado y pronóstico del paciente también puede optarse por una cirugía de derivación biliodigestiva. Si el pronóstico es muy malo a corto plazo tener en cuenta que la insuficiencia hepática terminal suele sedar al paciente, llevándolo a una muerte con escaso sufrimiento, por lo que nuevamente se debe replantear la situación del paciente antes de tomar una medida invasiva.

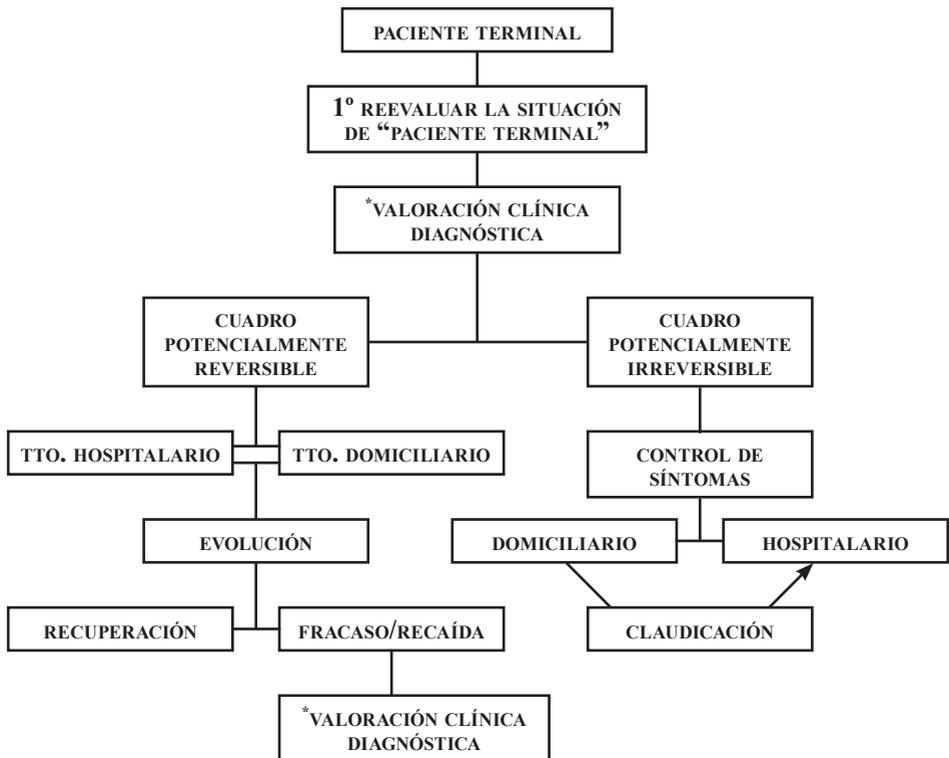
SEDACIÓN

Se entiende por sedación terminal a la administración de fármacos que disminuyan el nivel de conciencia superficial o profundamente, de forma transitoria o permanente, con la intención de aliviar el sufrimiento físico y/o psicológico inalcanzable con otras medidas, con el consentimiento implícito, explícito o delegado del paciente.

- 1 INDICACIONES CLÍNICAS: 1) cualquier síntoma refractario que no pueda ser controlado con las maniobras terapéuticas adecuadas en un paciente terminal. 2) Emergencias que precisen sedación transitoria o permanente (Delirium/agitación, Status epiléptico, sofocación/disnea, Hemorragia no controlable, etc.)
- 2 FÁRMACOS A UTILIZAR: Los fármacos a utilizar variarán de centro a centro, teniendo en cuenta los objetivos de la sedación, que básicamente son el control del sufrimiento (síntomas como disnea y dolor son los más frecuentes), las asociaciones de morfina y midazolam suelen ser las más habituales, se indica en perfusión continua ev si es posible, las dosis de morfina son de aprox 1 mg/Kg./día, que se debe regular según la respuesta del paciente y la de midazolam suele ser de 0,5 mg/Kg./día. Estas dosis varían mucho de paciente a paciente y también teniendo en cuenta las dosis de mórficos y/o sedantes que estuvieran utilizando previamente. Es conveniente agregar 2 amp de butilescopolamina repartidas en 24 hs para redu-

cir las secreciones bronquiales molestas para el paciente y que además intranquilizan a sus acompañantes. Siempre explicar a los familiares que el paciente sedado no es consciente de lo que le pasa, no padece sufrimiento y que la duración de la sedación es muy variable dependiendo del estado del paciente. El paciente con una sedación terminal irreversible, y cuyo pronóstico es malo debe recibir solo el tratamiento sintomático necesario, no mantener otras medidas de sostén que prolongan la agonía y no proporcionan ningún beneficio. Este esquema de sedación también puede aplicarse a un paciente sin vía endovenosa, con morfina y midazolam subcutánea, consiguiendo el mismo resultado. Otros fármacos que pueden utilizarse son la levopromazina, clorpromazina, fenobarbital, haloperidol, propofol, etc. En cualquier caso es recomendable estar acostumbrado a un esquema y conocerlo bien para tener un mejor manejo de la situación y evolución del paciente.

TABLAS Y ALGORITMOS



BIBLIOGRAFÍA

1. Oxford textbook of Palliative Medicine (2011)
2. Evidence-Based Practice of Palliative medicine (Goldstein/Morrison 2012)
3. Manejo del Paciente Terminal, Lara et al, *Cancerología 1* (2006): 283-295
4. Guía de cuidados paliativos, Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) 2014
5. Tratado del Dolor, Mc Mahon/Koltzenburg, 5º edición, 2007
6. Guía Practica de Actuación en Urgencias Oncológicas para Especialistas Internos Residentes y Médicos de Atención Primaria (ONCOURG), David M Muñoz Carmona/Juan Bayo Calero, Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva), 2013

PAPEL DEL ESPECIALISTA EN REHABILITACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Dra. Roser Garreta Figuera

Jefe de Servicio de Rehabilitación Hospital Universitari Mútua Terrassa. Jefe de Servicio de Rehabilitación Egarsat. Presidenta de la Sociedad Española de Rehabilitación (SERMEF).

Presidenta de la Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina Física y Rehabilitación

Dr. Joaquim Chaler Vilaseca

Jefe Clínico de Servicio de Rehabilitación Egarsat. Vocal de la SERMEF y Director de la Revista Rehabilitación.

Dr. Ángel León Valenzuela

Facultativo Especialista de la UGC Intercentros Rehabilitación HH.UU. Puerta del Mar y Puerto Real

Dr. Rogelio del Pino Algarrada

Director UGC Intercentros Rehabilitación HH.UU. Puerta del Mar y Puerto Real.

Vocal de la SERMEF y director de la pág. Web

Dr. Francisco Javier Juan García

Jefe de Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Vocal de la SERMEF y responsable de relaciones institucionales con Sociedades Filiales

Dr. Francisco Luna Cabrera

Director Gerente de la Gerencia de Atención Integrada de Puertollano. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Vicepresidente SERMEF

DÉFICITS BIOMECÁNICOS Y DOLOR:

EVIDENCIAS E IMPORTANCIA DE LA REHABILITACIÓN

Las patologías músculo-esqueléticas tienen una incidencia enorme en nuestro entorno. De hecho constituyen la mayoría de las consultas en primaria y en Servicios especializados. A menudo son tratadas con analgésicos y antiinflamatorios. No obstante en una gran parte de ellas se pueden identificar déficits biomecánicos (acortamientos musculares, desequilibrios musculares, debilidades musculares, etc.) fácilmente abordables con terapia física, fundamentalmente ejercicio prescrito individualmente. El objeto de esta presentación es repasar la evidencia disponible sobre déficits biomecánicos asociados a patologías músculo-esqueléticas de alta frecuencia: Dolor lumbar, gonalgias mecánicas-gonartrosis y hombros dolorosos. También se repasará su abordaje desde el punto de vista de terapia con ejercicio. En todos los casos se han identificado alteraciones biomecánicas que responden a abordajes basados en terapia física y, sobre todo, ejercicio. La implementación de una buena valoración de estos casos y la consecuente terapia, más basada en ejercicio auto-administrado por el paciente que en medicación, podría suponer un gran salto cualitativo en el manejo de las patologías músculo-esqueléticas no complicadas.

MANEJO INTERVENCIONISTA DEL HOMBRO DOLOROSO POST-ICTUS

El hombro doloroso es una complicación frecuente tras el ictus, la prevalencia estimada en nuestro entorno es del 53%. Su aparición se relaciona con peor pronóstico de recuperación funcional, así como una mayor limitación para las actividades de la vida diaria y para el desarrollo del propio programa de rehabilitación.

El manejo del hombro doloroso post-ictus, una vez instaurado, supone un verdadero reto clínico no solo por su etiología multifactorial, sino también por la limitada y conflictiva evidencia disponible.

El uso de técnicas intervencionistas, dentro de un programa individualizado de Rehabilitación, se está mostrando como un recurso fundamental en el manejo de esta patología, por lo que se pretende presentar las principales opciones terapéuticas disponibles y desarrollar el enfoque de manejo más óptimo.

EL DOLOR EN LA DISCAPACIDAD: EL PACIENTE AMPUTADO

Los pacientes que sufren una amputación sufren habitualmente de dolor. Conocido es el dolor del miembro fantasma, dolor de carácter neuropático que aparece tras la amputación y que suele tener una duración de tres a seis meses. La presencia de dolor más allá de seis meses de la cirugía de amputación suele estar relacionado con el dolor residual del muñón, y no hace referencia al dolor fantasma.

Por tanto, la interpretación del clínico cuando el paciente dice que le duele la “pierna amputada” va a requerir de un análisis cuidadoso para identificar la estructura que genera el dolor.

La causa más frecuente de dolor más allá de los seis meses suele ser un defecto de ajuste de la prótesis, y por tanto habrá que valorar la correcta adaptación de la misma antes de iniciar una escalada terapéutica que acabe en una medicación crónica con altas dosis de opiáceos.

La presencia de signos indirectos de incorrecta adaptación como la presencia de heridas o flictenas, la hiperpigmentación cutánea, hiperplasia verrucosa nos orientará a las zonas de mala adaptación de la prótesis.

En otras ocasiones, el dolor se encuentra en la propia estructura del muñón, como una cicatriz adherida y dolorosa, una prominencia ósea subcutánea, o la presencia de un neuroma.

Las actuaciones para controlar el dolor generado por un neuroma van desde el simple ajuste de prótesis, una infiltración corticoidea, la radiofrecuencia o la cirugía. Un neu-

roma no controlado puede provocar que un paciente no consiga el nivel de funcionamiento esperado.

Otras causas de dolor de estirpe muscular como disfunciones miofasciales se deben a una inadecuada prestación ortoprotésica, o en la elección inadecuada de los componentes protésicos.

TOXINA BOTULÍNICA Y REHABILITACIÓN: NUEVA HERRAMIENTA PARA PROCESOS DOLOROSOS

En la práctica clínica habitual está implantada la utilización de la toxina botulínica (TB) en diferentes enfermedades neurológicas como las distonías o complicaciones como la espasticidad. En estos paciente se ha descrito la eficacia de la TB en el alivio del dolor, lo que se ha relacionado con la mejoría de la hiperactividad muscular.

Actualmente la eficacia demostrada de la TB en el tratamiento del síndrome miofascial, la migraña y la cefalea sugieren un efecto antinociceptivo de la toxina sin relación con la relajación muscular.

En esta breve comunicación revisaremos los mecanismos fisiopatológicos que explican el efecto de la TB sobre el dolor y la utilidad clínica de la TB en aquellas patologías donde la toxina ha aportado más evidencias de su posible efecto analgésico: dolor lumbar, epicondilitis, túnel del carpo, etc.

UNIDADES DEL DOLOR, APROXIMACIÓN DESDE LA GESTIÓN

DESARROLLO HISTÓRICO

Si bien es cierto que el desarrollo de la atención al paciente con dolor ha evolucionado de una manera importante en los últimos años, a mi juicio falta un paso por dar traslado la Atención al paciente a su domicilio, a su centro de salud.

- A. Unidades del Dolor
 - i. Creación
 - ii. Desarrollo
 - iii. Evolución
 - iv. Multidisciplinariedad
 - v. Interprofesionalidad

SITUACIÓN ACTUAL

En el momento actual hay un mapa bien extendido geográficamente de las mismas, con diferente perfil de las mismas y una cartera de servicios NO muy homogénea, pero en todo caso es difícil que no haya una Unidad del Dolor en cada provincia y en las grandes ciudades, al menos una, en cada hospital de nivel I y II.

- i. Cartera de Servicios
 - a. Protocolos
 - b. Guías de Práctica Clínica
 - c. Atención por Procesos (PAI's)
- ii. Recursos Humanos
 - a. Coordinación
- iii. Tecnología
 - a. Mantenimiento desigual
 - b. Obsolescencia
 - c. Renovación
- iv. Áreas de Cobertura
 - a. Hospitalaria
 - b. H. + A. Primaria

NECESIDADES DE EVOLUCIÓN

Con la evolución de los sistemas sanitarios desde modelos de atención proteccionista (cuasi paternalista) a modelos orientados al usuario/paciente como centro del sistema y el empoderamiento del paciente y sus cuidadores, tenemos que adaptar nuestros modelos de atención.

- A. Cambio de modelo
 - i. Integración de la Atención Primaria
 - ii. Atención Transversal
 - a. Puertas de entrada y salida
 - b. Trazabilidad en la atención
 - iii. Estrategias de Atención al Paciente Crónico
 - iv. Atención “Mirando al Cuidador”
- B. Introducir otros modelos innovadores
 - i. Control del dolor desde el propio domicilio
 - a. Telemonitorización
 - b. Tecnologías 2.0 (Smartphones, Tablets, etc.)
 - c. Atención individualizada
 - d. Hospitalización Domiciliaria

VENTAJAS DE LA ADAPTACIÓN

- C. Evitamos a Pacientes y Cuidadores
 - i. Esperas innecesarias
 - ii. Secuestro por los profesionales hospitalarios
 - iii. Puertas giratorias en el propio sistema sanitario
 - iv. Programación de la atención / según necesidades
 - v. Desplazamientos inadecuados

- D. Aportamos a nuestros Pacientes
 - i. Atención Personalizada
 - ii. Mejoramos su entorno socio-familiar
 - iii. Aportamos valor a la conciliación familiar
 - iv. Mayor confortabilidad
 - v. Añadiremos calidad a sus años de vida

CONVIRTIENDO EL PRESENTE EN FUTURO

- A. Integración de la Historia del Dolor en la Historia Digital

- B. Sensibilización de los Profesionales al Dolor
 - i. “El Dolor no se aguanta, Se trata”

- C. Profesionales de AP de cara en la atención del Dolor

- D. Creación de Unidades Básicas de Atención al Dolor
 - i. Hospitales de niveles III y IV
 - ii. Centros de Salud (rurales, isocronas > 30 m)

- E. Mejorar la Accesibilidad, Confortabilidad y Calidad de Vida.

COMBINACIÓN DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO

Salvador E*, Aliaga L**, Nebreda C**, Ojeda A**, Lorente M. A**, Franceschi C**, González I***

* Anestesia Hospital Hernán Henríquez, Temuco; Asistente Clínica Dolor Hospital Quirón Teknon

** Clínica Dolor Hospital Quirón Teknon.

*** Clínica del Dolor Sagrada Familia.

El dolor es, probablemente, la señal de alarma que ha permitido a la especie –entre ellas el hombre – sortear los peligros que hubiesen culminado con su extinción. Sin embargo, este se puede transformar en un enemigo. Se acepta que el dolor crónico, si no se trata adecuadamente y con rapidez, puede convertirse en una enfermedad en sí misma, a menudo intratable e irreversible. Esto es debido principalmente a la neuroplasticidad de las vías del dolor.

Puesto que el dolor es imprescindible para nuestra subsistencia, los mecanismos para su procesamiento han evolucionado de tal manera que, combatirlo, es una lucha que demanda la búsqueda constante de nuevas estrategias.

Con el fin de mejorar la eficacia analgésica y reducir los efectos adversos de los fármacos que utilizamos, se han intentado diferentes esquemas. Entre ellos, el uso de opioides es frecuente para aliviar el dolor de moderado a intenso. Ahora bien, en el tratamiento del dolor crónico (DC) con opioides había una máxima que era NO pautar dos opioides conjuntamente y mucho menos administrarlos por vías distintas; argumentándose que aumentaba la posibilidad de efectos secundarios, sobre todo de depresión respiratoria. Actualmente, pruebas clínicas en pacientes con cáncer apuntan a que la combinación de dos opioides puede ser una alternativa útil^(1,2). Mientras que, otros trabajos indican que no todas las combinaciones entre opioides ni las de sus dosis evidencian claros beneficios^(3,4).

Por lo tanto, debemos evaluar los beneficios de administrar dos o más fármacos, de la familia de los opioides, en forma simultánea antes de considerar que la combinación sea útil.

INTRODUCCIÓN

Aunque los opioides han sido un pilar fundamental en nuestra lucha contra el dolor, su uso como monoterapia no siempre es suficiente para controlarlo y, cuando lo es, las dosis elevadas se acompañan de efectos no deseados. Por ello, durante mucho tiempo se han realizado combinaciones entre fármacos para controlar el dolor moderado y severo⁽⁶⁾. Huelga decir que las ventajas de combinar dos o más agentes deben superar claramente las posibles desventajas de los agentes agregados.

Existe una amplia literatura médica acerca de añadir al opioide una segunda droga (analgésica o no), con la finalidad de intentar conseguir una serie de objetivos:

- Mejorar la calidad analgésica
- Prolongar la duración del efecto analgésico
- Disminuir tolerancia e hiperalgesia
- Disminuir efectos adversos
- Combatir problemas de dependencia y/o potencial adicción

Desgraciadamente, en la actualidad no poseemos una combinación óptima para lograr dichos objetivos.

El segundo medicamento que se añade, generalmente, pertenece a muchos y distintos grupos farmacológicos como antiepilépticos, AINE, anestésicos locales, antidepresivos selectivos y no selectivos, alfa 2 adrenérgicos, naloxona, naltrexona, bloqueantes de los canales de calcio, agonistas GABA-B, glía inhibidores, antagonistas de los receptores NMDA, etc. En la práctica clínica, los pacientes que reciben opioides de acción prolongada suelen combinarlo con otro opioide para la analgesia de rescate.^(1,6)

Sin embargo, la utilidad de la administración conjunta de fármacos del mismo grupo farmacológico es un argumento controvertido pero resulta eficaz en algunas enfermedades como la depresión y la epilepsia⁽²⁾

Aunque la asociación de dos opioides en DC ha sido muy poco estudiada en ensayos clínicos, la coadministración de los mismos con la intención de disminuir la toxicidad sobre el sistema nervioso central y mantener un adecuado nivel de analgesia, parece una alternativa viable. No todos los opioides son iguales, lo que plantea la hipótesis de que existen fundamentos mecanísticos para el uso de combinaciones entre ellos.

Encontrar una metodología racional de utilización de los analgésicos opioides que permita reducir los efectos adversos y los potenciales problemas de dependencia, tanto en animales como en humanos, impulsan la búsqueda de nuevos métodos de administración analgésica de opioides. Esto se debe a la confirmación de la existencia de pobla-

ciones y subpoblaciones de receptores específicos, la documentación de las acciones de sinergismo analgésico entre agonistas opioides coadministrados en dosis subanalgésicas en animales y a los esfuerzos realizados en la investigación clínica⁽⁷⁻¹¹⁾

En el presente capítulo abordaremos el estado actual sobre la farmacología de sus receptores, los efectos farmacológicos (beneficiosos y adversos) conseguidos con el tratamiento combinado entre ellos con el fin de dilucidar por qué nos encontramos con efectos aditivos en unos casos y no aditivos en otros (interacciones sinérgicas y/o antagónicas). Destacaremos las pruebas de la naturaleza compleja de los receptores opioides y sus interacciones en estudios preclínicos que puedan dar una idea de sus acciones clínicas.

OPIOIDES

Los opioides producen analgesia a través de su acción en el cerebro, tronco encefálico, médula espinal y en los terminales periféricos de las neuronas aferentes primarias.

Los dos principales opiáceos naturales son la morfina y la codeína que están presentes en altos niveles en el opio. Tardamos 120 años para establecer la estructura de la morfina después de su aislamiento inicial (Serturmer, 1805) y otro 30 para su síntesis total (Gates y Tschudi, 1956). Se hicieron análogos de morfina y codeína antes de que se determinara su estructura, la heroína fue uno de los primeros (diacetylmorfina o diamorfina)⁽¹²⁾.

La morfina pertenece a la clase de los opiáceos 4,5 α epoximorfinanos. Se han establecido con claridad las relaciones entre la estructura y la actividad de la morfina. Sabemos, por ejemplo, que sus isómeros naturales (-) son los activos; que el grupo libre 3-hiroxilo es esencial para su actividad y que el bloqueo de esta posición reduce drásticamente la afinidad por los receptores μ ⁽¹²⁾. Por ello, se considera que la actividad de la codeína se debe a su desmetilación a morfina, lo que explica en parte las diferencias en sensibilidad de los pacientes dadas las variaciones en la actividad enzimática de CYP2D6. De ahí que los metabolizadores ultrarrápidos puedan desencadenar depresión respiratoria o sobredosis⁽¹³⁻¹⁵⁾

Los cambios en la posición 6 han demostrado ser muy útiles, como la morfina-6- β glucurónido (M6G). El M6G es un metabolito de la morfina que ha demostrado su actividad en los seres humanos⁽¹⁶⁾ pero su extraordinaria potencia no fue apreciada hasta más de una década después. Ahora, se reconoce que M6G contribuye a la actividad analgésica global de la morfina⁽¹⁷⁾. De hecho, los niveles sanguíneos de M6G se pueden acumular y superar los de la morfina en presencia de insuficiencia renal.

Con otra variación en la posición 6, se obtuvo un segundo derivado de la morfina, la morfina-6-sulfato que mejora notablemente su potencia⁽¹⁸⁾.

Se han desarrollado gran cantidad de fármacos opioides μ selectivos; de hecho, el opioide μ prototipo, la morfina, se ha usado durante siglos. La morfina, la heroína, el fentanilo, la metadona y el 6 β - glucorónido de morfina (M6G) se encuentran entre los opioides μ más comunes. Aunque en principio se creyó que estábamos frente a un grupo de compuestos homogéneos en relación a su farmacología, estas drogas presentan ligeras diferencias clínicas en sus efectos farmacológicos en pacientes, que no se aprecian fácilmente en modelos de animales.

RECEPTORES OPIOIDES

Todos los péptidos opioides endógenos, que incluyen β -endorfinas, encefalinas y dinorfinas se unen a receptores siete transmembranas acoplados a las proteínas G (GPCR), que tradicionalmente se dividen en 3 clases: receptores μ , δ y κ

El concepto de los receptores opioides tiene una larga historia^(19,20). La teoría de sus múltiples receptores se sugirió por primera vez hace casi 50 años⁽²¹⁾, abriendo la posibilidad de nuevas clases de fármacos, pero los agentes similares a la morfina han seguido siendo los pilares en el tratamiento médico del dolor.

Todos estos receptores se acoplan al inhibidor de proteína G y la activación de ellos inhibe la guanilato ciclasa y la generación intracelular de AMPc. Sin embargo, se cree que el mecanismo más importante por el cual los opioides endógenos y exógenos producen analgesia, es el acoplamiento de los receptores opioides a los canales iónicos K^+ y Ca^{2+} .

Romero et al⁽²⁾ indican que en estudios en roedores con diferentes sondeos de nocicepción se ha observado un alivio sinérgico del dolor (efectos antinociceptores supra aditivos) tras la administración simultánea de agonistas opioides con diferente selectividad por sus receptores μ , δ y κ de la zona medular⁽²²⁾ o de las zonas medular y supramedular combinadas⁽²³⁻²⁴⁾ o por vía medular y sistémica⁽²⁵⁾. Por consiguiente, la sinergia es habitual en la farmacología opioide⁽²⁾.

RECEPTORES OPIOIDES MU

Durante los últimos 35 años nuestra comprensión sobre los receptores μ se ha ido modificando. La era moderna de la investigación opioide vino con la demostración de los receptores opioides en 1973⁽²⁶⁻²⁸⁾ y el uso de ensayos de unión basados en estereoselectividad⁽²⁹⁾. Tiempo después la revolución de la biología molecular reveló la gran complejidad de los agentes similares a la morfina y sus receptores que no fueron apreciadas al principio.

Sería difícil entender las diferencias entre los efectos farmacológicos entre los fármacos opioides μ si pensáramos en un receptor μ único. En 1993, el receptor fue clonado (MOR1) y se estableció que es un receptor G acoplado a una proteína⁽¹²⁾. Sin embargo, solo un gen se ha asociado con MOR-1. Los genes están compuestos de exones, las

secuencias reales que se incluyen en el ARNm que se traduce en las proteínas relevantes, e intrones que comprenden regiones del gen que se empalman al cabo y se pierden durante la generación de ARNm.

La mayoría de los genes tienen múltiples exones que son articulados juntos para crear el ARNm que se convierte en la proteína. Este empalme determina la capacidad de un solo gen para generar una amplia gama de proteínas relacionadas. Algunos genes contienen un número extremadamente grande de exones, lo que permite gran cantidad de empalmes⁽³⁰⁾.

Los receptores opioides μ participan en una multiplicidad de acciones complejas, entre las que se incluyen la analgesia, la depresión respiratoria, la inhibición del tránsito gastrointestinal, la tolerancia a los opioides y la dependencia de ellos, efectos endocrinos (incluidos la regulación de la prolactina, la hormona del crecimiento, la testosterona y otras hormonas) y efectos inmunológicos. Además, múltiples receptores opioides μ son ahora reconocidos y, por lo tanto, no es sorprendente que los diferentes opioides produzcan diferentes efectos farmacológicos.

La variabilidad de las respuestas a los opioides está bien ilustrada en las comparaciones de diferentes cepas genéticamente definidas de ratones. La morfina es un analgésico potente en el ratón CD-1, pero no en el ratón CXBK. Cuando esto se examinó experimentalmente, la morfina era activa en los ratones CD-1, pero no en los ratones CXBK mientras M6G, la heroína y 6-acetil morfina mostraron acciones analgésicas similares en ambas cepas. Esta disociación de la sensibilidad analgésica de los diferentes opioides μ en el ratón CXBK implica fuertemente la presencia de más de un mecanismo de acción μ opioide⁽³¹⁾.

Cuatro exones se identificaron originalmente a partir del clon original del gen MOR-1^(30,32). La codificación de estos exones da 12 aminoácidos en el extremo terminal C intracelular del receptor del opioide μ . Hay un gran número de variantes de corte y empalme en la que estos 12 aminoácidos se sustituyen con diferentes secuencias de aminoácidos. Dado que el receptor del opioide μ no se modifica, esto explica por qué las variantes muestran la misma selectividad para los medicamentos opioides μ , debido a que los sitios de unión dentro del receptor son idénticos para todas las variantes. Trabajos posteriores determinaron que existe una más compleja gama de variantes de empalme para MOR-1⁽³³⁻³⁷⁾.

Así pues, la presencia de múltiples receptores μ ofrece la oportunidad de entender por qué las acciones de los opioides pueden variar entre los diferentes pacientes. De igual manera, conocer que todas las variantes de corte y empalme de los receptores μ humanos de longitud completa tienen sitios de unión idénticos explica porque la morfina se une a todos ellos; y que, la capacidad de otros opioides de activar cada uno de los subtipos, puede no ser la misma. Por lo tanto, los perfiles generales de diversos opioides μ pueden ser diferentes, lo que resulta en diferencias sutiles en sus acciones farmacológicas⁽³⁸⁾.

FARMACOLOGÍA DE LOS RECEPTORES OPIOIDES

La administración crónica de opioides como la morfina conducen a una disminución progresiva de su actividad - tolerancia. Los sujetos tolerantes a la morfina también muestran tolerancia a otros opioides μ , pero esta tolerancia cruzada no siempre es completa. Un ejemplo excelente es la conversión de un paciente que es tolerante a la morfina a metadona. Las conversiones equianalgésicas se han establecido entre estos dos fármacos en pacientes no tratados con alguno de estos opioides. Sin embargo, estas potencias relativas cambian en pacientes tolerantes. De hecho, cuando se trata de un paciente tolerante a la morfina, la dosis calculada de la metadona debe reducirse en 50% o más para evitar la sobredosificación⁽³⁸⁾.

Todos los opioides μ mostrarán tolerancia cruzada entre sí, pero no siempre en el mismo grado. Se han desarrollado modelos animales que ilustran estas diferencias⁽³⁹⁾

Los animales tolerantes a la morfina no mostraron tolerancia a la M6G, la heroína y 6-acetil morfina. Del mismo modo, hay tolerancia cruzada incompleta entre la morfina y la metadona⁽⁴⁰⁾. Estos estudios en animales han sido diseñados específicamente para detectar diferencias sutiles entre las drogas y no deben interpretarse como la ausencia de tolerancia cruzada. La experiencia clínica demuestra claramente que existe tolerancia cruzada. Más bien, los modelos animales muestran que los niveles relativos de tolerancia de los fármacos pueden diferir - tolerancia cruzada incompleta. La tolerancia cruzada incompleta proporciona un mecanismo para ayudar a explicar la rotación de opioides en que el segundo medicamento puede ser utilizado en dosis mucho más bajas para lograr el control del dolor, lo que minimiza los efectos secundarios⁽³⁸⁾.

Las combinaciones de fármacos a menudo producen efectos farmacológicos mayores que la suma de los dos, a ello se lo denomina sinergia. Esto se ha demostrado con la co-administración de opioides y no opioides^(41,42). La analgesia sinérgica también se ha demostrado clínicamente con combinaciones de opioides, junto con una reducción en los eventos adversos^(43,44).

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TERAPIA DUAL CON OPIOIDES

Se han realizado una serie de experimentos para dilucidar las interacciones sinérgicas de opioides co-administrados⁽⁴⁵⁾. Algunos de estos trabajos han sido citados en la tabla 1. Así, por ejemplo, se evaluó la analgesia en ratones tras la administración de L-metadona o morfina sola y luego combinado con L-metadona, morfina, M6G, codeína, oxicodona, oximorfona, fentanyl, alfentanilo, meperidina y heroína.

Las dosis de metadona o el fármaco indicado se eligió para producir niveles similares de analgesia a cuando de utilizaban cada uno de ellos por separado⁽⁴⁵⁾. La metadona combinada con oxicodona, oximorfona, fentanyl, alfentanilo, y meperidina demostró efectos analgésicos que eran aditivos. Sin embargo, la metadona combinada con morfina, M6G, la codeína y la heroína reveló un marcado incremento en el efecto analgésico que era mucho más que aditivo, es decir, sinérgico⁽³⁸⁾.

TABLA 1. PUBLICACIONES SOBRE TERAPIA DUAL CON OPIOIDES

| AUTOR | TITULO | RESUMEN | CONCLUSIONES |
|-------------------------------------|---|--|--|
| Niv D et al ⁽⁵⁶⁾ | Antinociceptive Effect Induced by the Combined Administration of Spinal Morphine and Systemic Buprenorphine | Se evaluó el efecto antinociceptivo de la administración combinada de morfina espinal y la administración sistémica de buprenorfina en ratas. La buprenorfina se inyectó por vía intraperitoneal y la morfina se inyectó por vía intratecal a través de un catéter implantado en el espacio subaracnoideo. | La uso de morfina espinal combinada a la administración sistémica de un opioide con actividad agonista en dosis pequeñas o moderadas produce un efecto antinociceptivo supraaditivo. La reducción de la dosis, de los opioides sistémicos así como los espinales, puede minimizar el riesgo de depresión respiratoria. La incidencia de efectos secundarios no se controló en estos experimentos |
| Nemirovsky A, et al ⁽²⁵⁾ | The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine | Analizamos el modo de interacción de la morfina espinal con morfina o buprenorfina sistémica, administrado en una amplia gama de dosis antinociceptivas | Podemos asumir que la morfina o la buprenorfina inyectadas a nivel sistémico ejercen su efecto antinociceptivo a nivel supraespinal. Posteriormente, el efecto antinociceptivo de la combinación de morfina IT y la morfina o buprenorfina SC, debe ser el resultado de una activación simultánea de antinocicepción espinal y supraespinal |
| Grach M, et al ⁽⁴⁹⁾ | Can coadministration of oxycodone and morphine produce analgesic synergy in humans? An experimental cold pain study | Se investiga la posibilidad de que la administración conjunta de la morfina y oxiconona puedan producir un efecto sinérgico en seres humanos expuestos a un modelo experimental de la prueba del frío. | Nuestros resultados indican que a las dosis probadas de morfina y oxiconona no producen efectos antinociceptivos sinérgicos en seres humanos sanos expuestos a la prueba del frío. |

| AUTOR | TITULO | RESUMEN | CONCLUSIONES |
|----------------------------------|---|---|---|
| Joppich R, et al ⁽⁵²⁾ | Analgesic efficacy and tolerability of intravenous morphine versus combined intravenous morphine and oxycodone in a 2-center, randomized, double-blind, pilot trial of patients with moderate to severe pain after total hip replacement. | Este estudio evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la morfina IV frente a una combinación de morfina y oxycodona IV en una relación 1: 1. | La combinación de morfina y la oxycodona IV proporciona alivio del dolor en pacientes que sienten dolor postoperatorio moderado a severo. Sin embargo, el número de pacientes no fue adecuado para demostrar la significación estadística de las diferencias entre morfina / oxycodona IV y morfina IV sola. |
| Richards P et al ⁽⁵³⁾ | Comparison of the efficacy and safety of dual-opioid treatment with morphine plus oxycodone versus oxycodone/acetaminophen for moderate to severe acute pain after total knee arthroplasty. | El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia y la tolerabilidad de un régimen de dosis flexible de la combinación de morfina / oxycodona frente a oxycodona / acetaminofeno y bajas dosis de morfina / oxycodona fija | La combinación morfina / oxycodona ofrece una alternativa atractiva al tratamiento con oxycodona / acetaminofeno para el manejo de dolor postoperatorio moderado a severo. |
| Romero A et al ⁽²⁾ | Analysis of the opioid-opioid combinations according to the nociceptive stimulus in mice | El objetivo del presente estudio fue caracterizar los efectos antinociceptivos de tramadol, fentanilo y la morfina, cuando dos de ellos se combinaron sistémicamente en una proporción 1: 1 en ratones | La interacción entre los opioides no solo depende del tipo de estímulo nocivo, sino también de las vías antinociceptivas no opioides. Para una combinación dada (en una proporción fija), el tipo de interacción puede cambiar de acuerdo con el nivel del efecto, un hecho que puede ser relevante cuando se trata de introducir combinaciones de fármacos en la práctica clínica. |
| Webster L et al ⁽⁵¹⁾ | A double-blind, placebo-controlled study of dual-opioid treatment with the combination of morphine plus oxycodone in patients with postoperative pain. | Q8003 (MoxDuo), una formulación de doble opioide oral con una relación fija (3: 2) de la morfina y la oxycodona, se evaluó los efectos analgésicos y la seguridad en la gestión de agudo dolor moderado a severo. | La dosis 12/8 mg de Q8003, una fórmula de liberación inmediata provee la combinación óptima de analgesia, eficacia y tolerabilidad. Las dosis 3/2 y 6/4 mg pueden ser una alternativa efectiva de tratamiento |

| AUTOR | TITULO | RESUMEN | CONCLUSIONES |
|-------------------------------------|---|--|---|
| Richards P et al ⁽⁵⁴⁾ | A phase 3, randomized, double-blind comparison of analgesic efficacy and tolerability of Q8003 vs oxycodone or morphine for moderate to severe postoperative pain following unionectomy surgery | Comparar la eficacia y tolerabilidad de la combinación de dos opioides (morfina / oxycodona) Q8003® 12 mg / 8 mg versus 12 mg de morfina o la oxycodona 8 mg solas en sujetos después de la cirugía de juanetes. | Q8003 proporciona una eficacia superior a sus componentes individuales de dos veces la MED con solo un modesto aumento en la incidencia de eventos adversos. |
| Marinangeli F et al ⁽⁵⁸⁾ | Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-tts and tramadol. | El objetivo del estudio era facilitar la escalada de dosis de opioides fuertes. En este estudio prospectivo se ajustó la dosis de tramadol al uso de fentanilo transdérmico en el control del dolor del cáncer | Este protocolo analgésico de fentanilo TTS -tramadol proporciona una alternativa útil para el tratamiento habitual de dolor de cáncer con fentanilo TTS solo, especialmente en el caso de la progresión rápida de la enfermedad y el dolor. |
| Friedman Z et al ⁽⁹⁾ | A randomized double-blind comparison of a morphine-fentanyl combination vs. Morphine alone for patient-controlled analgesia following bowel surgery. | En un estudio aleatorizado, doble ciego, se comparó una combinación de fentanilo y la morfina con morfina sola para PCA, en 54 pacientes sometidos a cirugía intestinal. | No hubo diferencias significativas entre los grupos en el tiempo hasta el efecto, el uso de PCA, las puntuaciones de dolor o efectos secundarios. Además de la aparición de náuseas, fue menor en el grupo 1. |

Observaciones similares se dieron con la morfina. La morfina combinada con la mayoría de las otras drogas produjo efectos analgésicos aditivos. Sin embargo, cuando la morfina se combinó con metadona, la combinación fue sinérgica⁽⁴⁵⁾. Curiosamente, los efectos sinérgicos entre la metadona y morfina se limitaron al L-isómero, que es el isómero activo en los receptores mu, en comparación con el D-isómero, que según los estudios, tiene propiedades antagonistas de NMDA.

Para determinar si los efectos sinérgicos se limitaban únicamente a la analgesia o se veían también en otros efectos farmacológicos de los opioides, se evaluaron los efectos de la administración de la metadona y la morfina sola y combinada en el tránsito gastrointestinal⁽⁴⁵⁾. Los resultados demuestran la sinergia entre los dos con respecto a su analgesia, pero no en sus acciones inhibitoras sobre el tránsito gastrointestinal. Estos resultados sugieren que la co-administración de opioides puede resultar en una mayor efecto sinérgico sobre la analgesia sin el consiguiente aumento en los efectos secundarios.. Estos resultados también apoyan la justificación de la combinación de opioides para el tratamiento del dolor con el fin de conseguir una mayor eficacia y tolerabilidad.⁽³⁸⁾. Las diferencias en la sinergia entre las drogas indican la presencia de una compleja farmacología y apoyan el concepto de que los opioides mu ejercen sus efectos analgésicos por la actividad en diferentes sitios del receptor.

Mercadante y col reportaron que los efectos de la oxycodona y de la morfina son modulados de manera diferente en modelos experimentales de dolor por cáncer de hueso⁽⁴⁶⁾. Ellos indican que estos aspectos siguen siendo controvertidos puesto que sus observaciones podrían ser influenciados por varios factores como la localización de los subtipos de receptores en tejidos específicos, diferentes vías de administración de fármacos y de dosis⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾.

De igual manera existen datos controvertidos en trabajos en los seres humanos para el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico⁽⁵⁰⁾. Un ejemplo es el uso de morfina intravenosa dada como analgesia controlada por el paciente más oxycodona oral en comparación con el mismo tratamiento (morfina más solución salina) en pacientes sometidos a discectomía lumbar. Las puntuaciones de dolor mejoraron significativamente y el consumo de morfina se redujo en comparación con el placebo. Por otra parte, la incidencia de náuseas y vómitos, y el tiempo hasta la primera evacuación intestinal mejoraron significativamente con la combinación⁽⁴³⁾. Los pacientes con dolor postoperatorio después de la cirugía de juanetas fueron adjudicados al azar para recibir placebo o dosis ascendentes de combinación morfina / oxycodona durante un período de 48 h. Una mejora significativa en la proporción de respondedores se observó con cada dosis de morfina / oxycodona en comparación con el placebo. Las náuseas y el prurito fueron más frecuentes en el grupo que recibió la combinación de diferentes dosis, mientras que se observaron cambios mínimos o nulos en la frecuencia respiratoria y la saturación arterial⁽⁵¹⁾.

La morfina intravenosa y la combinación con oxycodona fueron también evaluados en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera. Aunque no se observaron diferencias significativas en la intensidad del dolor, los pacientes que recibieron la combinación fueron capaces de lograr un mejor alivio del dolor utilizando menos analgesia controlada por el paciente. La incidencia global de efectos adversos fue comparable entre los grupos. La gravedad de las náuseas y los vómitos, sin embargo, fue menor con la combinación de morfina / oxycodona, y la incidencia de desaturaciones de oxígeno fue mayor en los pacientes que recibieron morfina sola⁽⁵²⁾. Las dosis flexibles de combinación morfina/ oxycodona eran superiores a las dosis bajas de morfina / oxycodona pero comparable a la oxycodona / acetaminofeno en pacientes intervenidos de artroplastia. Los eventos gastrointestinales en los pacientes que recibieron la combinación de opiáceos eran menos de un tercio que en el grupo de control de oxycodona / acetaminofén, pero la desaturación de oxígeno fue más frecuentes en el grupo flexible de morfina / oxycodona⁽⁵³⁾. La combinación dio como resultado ser más eficaz que los fármacos individuales en la reducción de la intensidad del dolor después de bunionectomía en comparación con sus componentes individuales, con un menor número de sujetos que requirieron medicación de rescate, además informaron de un tiempo más largo para el primer uso de medicación de rescate. Sin embargo, los efectos adversos y la desaturación de oxígeno se produjeron a una tasa mayor con la combinación opioide/opioide⁽⁵⁴⁾.

Otro ejemplo es la combinación de morfina en la médula y de buprenorfina sistémica, la cual podría ser de valor clínico, ya que estos opioides logran interactuar en diferentes niveles, debido a sus diferencias en la actividad sobre el receptor. La administración concomitante de morfina espinal y buprenorfina sistémica produce un efecto

antinociceptivo que es mayor de lo que podría haber sido predicho a partir de curvas de dosis-respuesta individuales. Los efectos antagonistas se han reportado solo cuando se combinaron dosis altas, superiores a los rangos de dosis terapéuticas⁽⁵⁵⁾. El bloqueo de κ -receptor por buprenorfina sistémica ha planteado la hipótesis de que juega un papel importante en proporcionar analgesia súper aditiva al combinarse con la morfina espinal⁽⁵⁶⁾. En estudios recientes se indicó que la buprenorfina podría interactuar con los mecanismos de hiperalgesia que limitan la facilitación descendente mediada por la expresión dinorfina en la médula gracias a sus propiedades antagonistas sobre los receptores κ ⁽⁵⁷⁾.

La combinación de un opioide fuerte con un opioide débil para tratar el dolor intenso del cáncer ha permitido un aumento más gradual de la dosis analgésica de la que era posible con fentanyl transdérmico solo. El tramadol, un opioide débil, que actúa a través tanto monoaminérgica como de los mecanismos de opioides, se ha utilizado para facilitar el ajuste de la dosis de fentanyl transdérmico en un estudio controlado aleatorio de pacientes con cáncer avanzado con dolor. El control del dolor se logró con un aumento mucho más lento de la dosis de fentanyl en comparación con pacientes que recibían dosis crecientes convencionales de fentanyl⁽⁵⁸⁾.

La combinación de opioides como fentanyl transdérmico y la morfina oral ha sido reportado en un paciente de cáncer. La conversión de 300 g / h de fentanyl transdérmico a 150 g / h y 360 mg de morfina oral proporcionó un control eficaz del dolor y la desaparición de los efectos adversos neuroexcitadores⁽⁵⁹⁾.

CONCLUSIÓN

La combinación opioide/opioide es un tema que se encuentra todavía gestando. En la literatura revisada no encontramos datos que nos permitan predecir con exactitud la combinación óptima en un paciente específico, la dosificación, la secuencia o las proporciones equianalgésicas. De igual manera los datos sobre los efectos adversos, productos de esta terapia, son limitados. Los intentos de trabajos clínicos serios, que se han demostrado en algunos modelos de animales, pueden fallar al intentar replicarlos en los seres humanos debido al amplio número de factores implicados en el procesamiento del dolor. En gran medida, la incertidumbre en torno a los mecanismos y consecuencias de la regulación de los receptores opioides se debe a las limitaciones de los diseños experimentales en muchos de los estudios que han investigado estos eventos. Como bien indica Mercadante, debemos quedarnos con la idea de que los fármacos opioides no son todos iguales y, aunque es posible utilizar estas diferencias en un entorno clínico, aún se deben realizar ensayos clínicos en pacientes con dolor agudo y crónico para determinar si las combinaciones de opioides proporcionan mayor eficacia y tolerabilidad en comparación con cualquier opioide solo. Por el momento, solo se puede utilizar una recomendación débil para apoyar el tratamiento dual opioide/opioide.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio A. Addition of a second opioid may improve opioid response in cancer pain: Preliminary data. *Support Care Cancer* 2004, Nov;12(11):762-6.
2. Romero A, Miranda HF, Puig MM. Analysis of the opioid-opioid combinations according to the nociceptive stimulus in mice. *Pharmacological Research* 2010, Jun;61(6):511-8.
3. Friedman Z, Katznelson R, Phillips SR, Zanchetta C, Nistor OI, Eisen LB, Siddiqui N. A randomized double-blind comparison of a morphine-fentanyl combination vs. Morphine alone for patient-controlled analgesia following bowel surgery. *Pain Pract* 2008;8(4):248-52.
4. Marcou TA, Marque S, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: A study of interactions. *Anesth Analg* 2005, Feb;100(2):469-74.
5. Raffa RB, Pergolizzi JV, Segarnick DJ, Tallarida RJ. Oxycodone combinations for pain relief. *Drugs Today (Barc)* 2010, Jun;46(6):379-98.
6. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003, Dec 1;89(11):2027-30.
7. Dickenson AH. Mechanisms of the analgesic actions of opiates and opioids. *Br Med Bull* 1991, Jul;47(3):690-702.
8. Dickenson AH. Neurophysiology of opioid poorly responsive pain. *Cancer Surv* 1994;21:5-16.
9. Gavériaux-Ruff C. Opiate-induced analgesia: Contributions from mu, delta and kappa opioid receptors mouse mutants. *Curr Pharm Des* 2013;19(42):7373-81.
10. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 2001;61(7):955-77.
11. de Stoutz ND, Bruera E, Suárez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995, Jul;10(5):378-84.
12. Pasternak GW, Pan YX. Mu opioids and their receptors: Evolution of a concept. *Pharmacol Rev* 2013;65(4):1257-317.
13. Kelly LE, Rieder M, van den Anker J, Malkin B, Ross C, Neely MN, et al. More codeine fatalities after tonsillectomy in north american children. *Pediatrics* 2012, May;129(5):e1343-7.
14. Kuehn BM. FDA: No codeine after tonsillectomy for children. *JAMA* 2013, Mar;309(11):1100-.
15. Voelker R. Children's deaths linked with postsurgical codeine. *JAMA* 2012, Sep;308(10):963-.
16. Shimomura K, Kamata O, Ueki S, Ida S, Oguri K. Analgesic effect of morphine glucuronides. *Tohoku J Exp Med* 1971, Sep;105(1):45-52.
17. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, Inturrisi CE, Portenoy RK, Foley KM. Morphine-6-glucuronide concentrations and opioid-related side effects: A survey in cancer patients. *Pain* 1995, Apr;61(1):47-54.
18. Zuckerman C. Looking beyond the law to improve end-of-life care. *Generations* 1999;23(1):30-5.

19. Beckett AH, Casy AF. Analgesics and their antagonists: Biochemical aspects and structure-activity relationships. *Prog Med Chem* 1965, Feb;4:171-218.
20. Portoghese PS. A new concept on the mode of interaction of narcotic analgesics with receptors. *J Med Chem* 1965, Sep;8(5):609-16.
21. Martin E. [Current data gout]. *Lyon Med* 1967, Dec 31;218(53):1818.
22. Sutters KA, Miaskowski C, Taiwo YO, Levine JD. Analgesic synergy and improved motor function produced by combinations of mu-delta- and mu-kappa-opioids. *Brain Res* 1990, Oct 22;530(2):290-4.
23. Miaskowski C, Taiwo YO, Levine JD. Antinociception produced by receptor selective opioids. Modulation of supraspinal antinociceptive effects by spinal opioids. *Brain Res* 1993, Apr 9;608(1):87-94.
24. Pick CG, Roques B, Gacel G, Pasternak GW. Supraspinal mu 2-opioid receptors mediate spinal/supraspinal morphine synergy. *Eur J Pharmacol* 1992, Sep 22;220(2-3):275-7.
25. Nemirovsky A, Chen L, Zelman V, Jurna I. The antinociceptive effect of the combination of spinal morphine with systemic morphine or buprenorphine. *Anesth Analg* 2001, Jul;93(1):197-203.
26. Pert CB, Pasternak G, Snyder SH. Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science* 1973, Dec 28;182(4119):1359-61.
27. Simon EJ, Hiller JM, Edelman I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic (3H) etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973, Jul;70(7):1947-9.
28. Terenius L. Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 1973;33(5):377-84.
29. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971, Aug;68(8):1742-7.
30. Pasternak GW. Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *Clin J Pain* 2010, Jan;26 Suppl 10:S3-9.
31. Rossi GC, Brown GP, Leventhal L, Yang K, Pasternak GW. Novel receptor mechanisms for heroin and morphine-6 beta-glucuronide analgesia. *Neurosci Lett* 1996, Sep 20;216(1):1-4.
32. Pan YX, Xu J, Xu M, Rossi GC, Matulonis JE, Pasternak GW. Involvement of exon 11-associated variants of the mu opioid receptor MOR-1 in heroin, but not morphine, actions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009, Mar 24;106(12):4917-22.
33. Pasternak DA, Pan L, Xu J, Yu R, Xu MM, Pasternak GW, Pan YX. Identification of three new alternatively spliced variants of the rat mu opioid receptor gene: Dissociation of affinity and efficacy. *J Neurochem* 2004, Nov;91(4):881-90.
34. Pan YX, Xu J, Bolan E, Abbadie C, Chang A, Zuckerman A, et al. Identification and characterization of three new alternatively spliced mu-opioid receptor isoforms. *Mol Pharmacol* 1999, Aug;56(2):396-403.
35. Pan YX, Xu J, Bolan E, Chang A, Mahurter L, Rossi G, Pasternak GW. Isolation and expression of a novel alternatively spliced mu opioid receptor isoform, MOR-1F. *FEBS Lett* 2000, Jan 28;466(2-3):337-40.

36. Pan YX, Xu J, Mahurter L, Bolan E, Xu M, Pasternak GW. Generation of the mu opioid receptor (MOR-1) protein by three new splice variants of the oprm gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, Nov 20;98(24):14084-9.
37. Pan YX, Xu J, Bolan E, Moskowitz HS, Xu M, Pasternak GW. Identification of four novel exon 5 splice variants of the mouse mu-opioid receptor gene: Functional consequences of c-terminal splicing. *Mol Pharmacol* 2005, Sep;68(3):866-75.
38. Pasternak GW. Preclinical pharmacology and opioid combinations. *Pain Med* 2012, Mar 1;13 Suppl 1(s1):S4-11.
39. Brown GP, Yang K, King MA, Rossi GC, Leventhal L, Chang A, Pasternak GW. 3-Methoxynaltrexone, a selective heroin/morphine-6beta-glucuronide antagonist. *FEBS Lett* 1997, Jul 21;412(1):35-8.
40. Pasternak GW. Incomplete cross tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2001, Feb;22(2):67-70.
41. Zelcer S, Kolesnikov Y, Kovalyshyn I, Pasternak DA, Pasternak GW. Selective potentiation of opioid analgesia by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Brain Res* 2005, Apr 8;1040(1-2):151-6.
42. Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, Mammucari M, Sabato AF. Oxycodone/paracetamol: A low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig* 2010;30 Suppl 2:3-14.
43. Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007, Jul;105(1):233-7.
44. Jamison RN, Raymond SA, Slawsky EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998, Dec 1;23(23):2591-600.
45. Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW. Synergy between mu opioid ligands: Evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002, Nov;303(2):557-62.
46. Nakamura A, Hasegawa M, Minami K, Kanbara T, Tomii T, Nishiyori A, et al. Differential activation of the μ -opioid receptor by oxycodone and morphine in pain-related brain regions in a bone cancer pain model. *Br J Pharmacol* 2013, Jan;168(2):375-88.
47. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: An experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007, Mar;42(3):383-90.
48. Ladd LA, Kam PC, Williams DB, Wright AW, Smith MT, Mather LE. Ventilatory responses of healthy subjects to intravenous combinations of morphine and oxycodone under imposed hypercapnic and hypoxaemic conditions. *Br J Clin Pharmacol* 2005, May;59(5):524-35.
49. Grach M, Massalha W, Pud D, Adler R, Eisenberg E. Can coadministration of oxycodone and morphine produce analgesic synergy in humans? An experimental cold pain study. *Br J Clin Pharmacol* 2004, Sep;58(3):235-42.

50. Mercadante S. Efficacy and safety of dual opioid therapy. *Expert Opinion on Drug Safety* 2014;13(11):1433-6.
51. Webster L, Richards P, Stern W, Kelen R, MoxDuo Study Group. A double-blind, placebo-controlled study of dual-opioid treatment with the combination of morphine plus oxycodone in patients with acute postoperative pain. *J Opioid Manag* 2010;6(5):329-40.
52. Joppich R, Richards P, Kelen R, Stern W, Zarghooni K, Otto C, et al. Analgesic efficacy and tolerability of intravenous morphine versus combined intravenous morphine and oxycodone in a 2-center, randomized, double-blind, pilot trial of patients with moderate to severe pain after total hip replacement. *Clin Ther* 2012, Aug;34(8):1751-60.
53. Richards P, Gimbel JS, Minkowitz HS, Kelen R, Stern W. Comparison of the efficacy and safety of dual-opioid treatment with morphine plus oxycodone versus oxycodone/acetaminophen for moderate to severe acute pain after total knee arthroplasty. *Clin Ther* 2013, Apr;35(4):498-511.
54. Richards P, Riff D, Kelen R, Stern W. A phase 3, randomized, double-blind comparison of analgesic efficacy and tolerability of Q8003 vs oxycodone or morphine for moderate-to-severe postoperative pain following bunionectomy surgery. *Pain Med* 2013, Aug;14(8):1230-8.
55. Kögel B, Christoph T, Strassburger W, Friderichs E. Interaction of mu-opioid receptor agonists and antagonists with the analgesic effect of buprenorphine in mice. *Eur J Pain* 2005, Oct;9(5):599-611.
56. Niv D, Nemirovsky A, Metzner J, Rudick V, Jurna I, Urca G. Antinociceptive effect induced by the combined administration of spinal morphine and systemic buprenorphine. *Anesth Analg* 1998, Sep;87(3):583-6.
57. Koppert W, Ihmsen H, Körber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, Schüttler J. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005, Nov;118(1-2):15-22.
58. Marinangeli F, Ciccozzi A, Aloisio L, Colangeli A, Paladini A, Bajocco C, et al. Improved cancer pain treatment using combined fentanyl-tts and tramadol. *Pain Pract* 2007, Dec;7(4):307-12.
59. Shinjo T, Okada M. [The opioid combination of transdermal fentanyl and sustained release morphine for refractory cancer pain--a case report]. *Gan to Kagaku Ryoho* 2005, Nov;32(12):1997-2000.

USO DE OPIOIDES EN DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO

Salvador E*, Aliaga L**, Nebreda C**, Ojeda A**, Lorente M. A**, Franceschi C**, González I***

* Anestesia Hospital Hernán Henríquez, Temuco; Asistente Clínica Dolor Hospital Quirón Teknon

** Clínica Dolor Hospital Quirón Teknon

*** Clínica del Dolor Sagrada Familia

Los médicos, para una mejor comprensión y manejo, hemos ido subdividiendo y estratificando el dolor. Así nos encontramos, por ejemplo, ante el dolor crónico oncológico y no oncológico; intentando con ello determinar la causa pero adjudicando, casi instintivamente, diferencias en el mismo.

La Asociación Mundial para el Estudio del Dolor (IASP) define dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial, o descrita en términos de dicho daño. El dolor se produce cuando llegan a distintas áreas corticales del sistema nervioso central un número de estímulos suficientes a través de un sistema aferente normalmente inactivo, produciéndose no sólo una respuesta refleja, ni sólo una sensación desagradable, sino una respuesta emocional con varios componentes, a saber: Componente sensorial-discriminativo, Componente cognitivo-evaluativo y un Componente afectivo-emocional⁽¹⁾.

Basados en lo expuesto, podríamos inferir que, el dolor es único y las diferencias se encuentran en el observador y no en quien lo padece.

Los opioides se han utilizado durante siglos y siguen siendo, al día de hoy, los agentes analgésicos más potentes y fiables⁽²⁾. Aunque éstos han sido un pilar fundamental en nuestra lucha contra el dolor, el uso indiscriminado de los mismos conlleva una serie de riesgos que involucran tanto al paciente cuanto a la comunidad en la que se desenvuelve. Por ello, teniendo siempre presente la máxima "primum non nocere", el uso de opioides en el manejo del dolor crónico no oncológico o no maligno (DCNM) es polémico y hay una creciente renuencia entre algunos médicos para prescribirlo⁽³⁾.

El presente capítulo tiene como finalidad recoger el actual estado del arte sobre el uso de opioides en DCNM.

INTRODUCCIÓN

En la clasificación del dolor según la expectativa de vida, existen dos tipos: el maligno, producido a causa del cáncer o del sida; y el mal llamado benigno o DCNM, ya que no puede considerarse como tal a ningún tipo de dolor, y que estaría representado por aquellos procesos que no comprometen la supervivencia del individuo⁽⁴⁾.

El uso de opioides en DCNM sigue siendo controvertido. El problema es que los más poderosos analgésicos opioides son también los más susceptibles de causar abuso y adicción. Sin embargo, Noble et al.⁽⁵⁾ en una revisión Cochrane de los estudios observacionales de casos sobre el tratamiento de DCNM de mayor duración, concluyó: “Los resultados de esta revisión sistemática indican que el manejo adecuado de un tipo de analgésico fuerte (opioides) en pacientes bien seleccionados con ninguna historial de adicción o abuso de sustancias puede conducir a un alivio del dolor a largo plazo para algunos pacientes con un muy pequeño (aunque no cero) riesgo de desarrollar adicción, abuso, u otros efectos secundarios graves. Empero, la evidencia que apoya estas conclusiones es débil, y se necesitan estudios a largo plazo para identificar los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento. Por lo tanto, aunque hay evidencia para el alivio del dolor significativo en el corto plazo (duración media de los ensayos 5 semanas, rango 1-16 semanas), no hay evidencia sustancial para el mantenimiento de alivio del dolor durante períodos más largos de tiempo o pruebas importantes para la mejora de la función física⁽⁵⁾.”

Así mismo, la incapacidad para desacoplar potencia analgésica del potencial adictivo es una barrera para resolver el dilema actual sobre el uso de opiáceos en DCNM⁽³⁾. De igual manera, otros autores han expresado su opinión de que los posibles mecanismos de pérdida de eficacia analgésica incluyen el desarrollo de tolerancia farmacológica e hiperalgesia inducida por opioides^(6,7). Adicionalmente, la Academia Americana de Neurología indica que aunque los efectos adversos más comúnmente reportados en los ensayos aleatorios son estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos y somnolencia, existen consecuencias mucho más graves cuando son utilizados a largo plazo⁽⁸⁾

EVIDENCIA DE EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE OPIOIDES EN DCNM

Hasta la última parte de la década de 1990, el uso de la terapia con opioides a largo plazo para DCNM fue prohibido en muchos estados de USA. Aceptándose que DCNM es aquel que persiste mucho más que el tiempo natural de curación previsto, no habiéndose resuelto con los tratamientos efectuados cuando se tiene la expectativa de que esto ocurra. La Academia Americana de Neurología (AAN) Ética, Derecho y Humanidades Comité convino: “Existe consenso entre los especialistas del dolor en que la terapia opioide es apropiada para pacientes seleccionados con DCNM y puede proporcionar un beneficio sostenido a estos pacientes”⁽⁸⁾.

Sin embargo, todo este movimiento surgió en la ausencia de una clara evidencia de ensayos clínicos que indicaran que los opioides pueden ser utilizados con seguridad y eficacia en pacientes con DCNM. La orientación específica sobre la dosificación

de opioides para DCNM no fue ofrecida en ninguno de los estatutos, reglamentos o directrices emergentes. Las leyes aprobadas por los estados en USA, a menudo con prohibición de acción disciplinaria relacionada incluso con dosis muy altas, implicó que no haya un techo seguro que reflejara el axioma anunciado por los especialistas del dolor de que la manera de tratar la tolerancia era seguir aumentando la dosis de opioides. La aparición del aumento de la mortalidad por envenenamiento accidental, concomitante con el aumento espectacular de morfina diaria o dosis equivalentes de los opioides más potentes, se produjo rápidamente después de los cambios en la ley. Estas muertes relacionados con los opioides aumentaron dramáticamente desde finales de 1990, llegando a 16.651 muertes en 2010, lo que constituyó una epidemia nacional y emergencia de salud pública en USA^(9,10).

Aunque los eventos adversos más comúnmente reportados en los ensayos aleatorios incluyen estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos y somnolencia^(11,12), la Academia Americana de Neurología⁽⁸⁾ nos informa de consecuencias mucho más graves del uso de los opioides a largo plazo e indica que éstas sólo se han identificado más claramente a partir de investigaciones observacionales y epidemiológicas e incluyen: la inhibición de la producción endógena de hormonas sexuales, infertilidad e hipogonadismo⁽¹¹⁾; inmunosupresión⁽¹³⁾; caídas y fracturas en los adultos mayores⁽¹⁴⁾; síndrome de abstinencia neonatal⁽¹⁵⁾; problemas cardíacos que incluyen prolongación del intervalo QT, en relación con la metadona⁽¹⁶⁾; trastornos respiratorios del sueño⁽¹⁷⁾; hiperalgesia inducida por opioides⁽⁷⁾; hospitalizaciones por sobredosis fatales⁽¹⁸⁾; visitas al servicio de urgencias⁽¹⁹⁾; y la muerte por envenenamiento no intencional⁽²⁰⁾.

Así mismo, otros estudios epidemiológicos poblacionales han proporcionado datos adicionales con respecto a la eficacia de los opioides utilizados a largo plazo. Un reciente estudio prospectivo realizado en una población de trabajadores con dolores en la parte baja de la espalda reveló que a pesar de que las dosis equivalente de morfina aumentaron significativamente durante más de 1 año, una minoría de los trabajadores reportaron una mejoría clínicamente significativa en el dolor y la función⁽²¹⁾.

Un reciente ensayo aleatorio se realizó en el sistema de salud de Asuntos de Veteranos en el que se comparó la efectividad de una estrategia de dosificación a escalada libre versus una estrategia de dosificación de “mantener la línea”. Ninguna de las variables de dolor primario y de resultados funcionales mejoró significativamente en el grupo de escalada libre. Además, el 27% de los pacientes fueron dados de alta debido al mal uso/incumplimiento de la toma de los opioides⁽²²⁾.

Por otra parte tenemos profesionales que favorecen una mayor aceptación del uso de opioides para DCNM (v. gr., dolor de espalda, dolor neuropático)⁽²³⁾ argumentando que es inconcebible impedir el tratamiento adecuado de cualquier paciente que se queje de dolor intenso, cualquiera que sea la causa⁽²⁴⁾. Por ejemplo, la prevalencia de vida del dolor lumbar ha sido descrito entre 54% a 80%, con una probabilidad de hasta un 60% de continuar con dolor crónico cinco años o más después del episodio inicial. Con ello, el dolor lumbar se asocia con efectos económicos, sociales, y de impacto sobre el sistema de salud⁽²⁵⁾.

Otro ejemplo lo constituyen algunos ensayos clínicos aleatorizados sobre el tratamiento del dolor con opioides -para patologías como osteoartritis crónica, dolor crónico de la parte baja de la espalda, polineuropatía diabética y neuralgia post-herpética; donde encontramos que, para los pacientes con estas condiciones, se ha demostrado que los analgésicos opioides alivian el dolor y la discapacidad física subjetiva mejor que el placebo y, que aunque son tan seguros como el placebo, son menos tolerados. Cuantitativamente existe evidencia adecuada para el uso de opioides en dolor crónico debido a la osteoartritis, la polineuropatía diabética, la neuralgia post-herpética y para el dolor lumbar crónico. El porcentaje de pacientes cuyos síntomas mejoraron espontáneamente no se puede determinar a partir de los estudios analizados, ya que carecían de los grupos de control; ni se puede determinar cuántos pacientes recibieron adicionalmente tratamientos coadyuvantes no controlados. A largo plazo del tratamiento analgésico opioide para otras indicaciones debe ser visto como un ensayo terapéutico individual⁽²⁶⁾.

El dolor es el síntoma cardinal de la fibromialgia (FM) y aunque la terapia opioide distinta del tramadol nunca se ha probado formalmente en FM, estos agentes son comúnmente utilizados por los pacientes. No tenemos evidencia alguna de que al usarlos hayan mejorado su estado, incluso pueden haber contribuido a obtener resultados menos favorables al compararlos con quienes no los utilizaron⁽²⁷⁾.

TRATAMIENTO CON ANALGÉSICOS OPIOIDES EN LA PRÁCTICA

Desafortunadamente, los argumentos en pro y en contra no se sustentan en evidencia sólida. Tal ha sido la problemática que el debate ha erguido que, en este momento, no está claro si el aumento del temor a crear un adicto o ser investigado por la policía ha ayudado a reducir el acceso a sustancias potencialmente adictivas o ha hecho más daño a los pacientes porque su alivio del dolor es inadecuado⁽³⁾. A la par, hay quienes afirman que la adicción es rara cuando se utilizan los analgésicos opioides adecuadamente⁽²⁴⁾.

La verdadera incidencia de la dependencia física y la adicción en la población es desconocida; empero, es probable que ahora hayan muchos más pacientes que antes reportando desarrollar estas graves complicaciones del tratamiento⁽²⁸⁾. El cincuenta por ciento de los pacientes que toman opioides durante al menos 3 meses siguen utilizándolos 5 años más tarde y lo más problemático es la falta de directrices útiles para cualquiera de estos estados dependientes⁽²⁹⁾, por lo que es difícil para el proveedor de la prescripción poder identificar e intervenir adecuadamente. Además de la dependencia refractaria, los datos de un gran estudio prospectivo, basado en la población de trabajadores con lesiones en la parte baja de la espalda, documentaron un aumento del doble de la probabilidad de desarrollar discapacidad a largo plazo después de recibir la prescripción de los opioides tempranamente después de la lesión⁽³⁰⁾.

Queda claro, por lo tanto, que los opioides para el tratamiento del dolor crónico no son una panacea. Ellos sólo son apropiados en pacientes bien seleccionados. Aunque la mayoría de los pacientes que buscan ayuda sufren genuinamente de dolor crónico, y no

abusan de las drogas, una minoría de ellos puede andar en busca de sustancias controladas en lugar del alivio del dolor. El diferenciar estos pacientes de los que sufren de dolor es crucial. Esta tarea es desalentadora porque no hay herramientas objetivas para identificar si un paciente determinado tiene dolor y, si es así, cuánto dolor. Los médicos que tratan el dolor crónico, por tanto, tienen que confiar en los informes subjetivos de los pacientes para evaluar los niveles de dolor. La historia, el examen físico, el laboratorio y los estudios radiológicos, aunque útiles, lamentablemente no siempre nos guían para distinguir con precisión los pacientes que sufren de dolor de los que están abusando de las drogas. La mayor parte del abuso de opioides es una consecuencia de recetas prescritas por los médicos y sólo un pequeño porcentaje por recetas fraudulentas, alteradas o robadas. Esto no quiere decir que los opioides u otras sustancias controladas no deben ser prescritos para el dolor crónico de origen no oncológico. Significa que los médicos deben ser peritos en distinguir a los pacientes que sufren de dolor crónico de los que buscan las drogas.⁽³¹⁾

Por las razones esgrimidas, se han elaborado recomendaciones sobre las medidas que deben tomarse antes de iniciar el tratamiento analgésico con opioides (ver Cuadro 1)

Cuadro 1. Principales recomendaciones sobre las medidas que deben tomarse antes de iniciar el tratamiento analgésico opioide (puntos de consenso clínico)⁽²⁶⁾

- 1. Toma de decisiones participativa:** El médico y el paciente deben hablar sobre los beneficios y daños potenciales de los analgésicos opioides en comparación con los de otros medicamentos y tratamientos no farmacológicos. **Fuerte consenso**
- 2. La elección del fármaco:** Este debe tener en cuenta el tipo de síndrome de dolor crónico, condiciones o contraindicaciones médicas acompañantes, las preferencias del paciente, los beneficios y los daños de los tratamientos anteriores, el perfil riesgo-beneficio de los medicamentos alternativos y no farmacológicos. **Fuerte consenso**
- 3. La monoterapia con analgésicos opioides:** Los analgésicos opioides no deben ser el único tratamiento para DCNM. Los recursos de autoayuda física, fisioterapia y / o técnicas psicoterapéuticas (incluyendo la educación del paciente), y / o modificación del estilo de vida, deben utilizarse como complementos del tratamiento de drogas para el dolor. **Fuerte consenso**
- 4. La detección de los trastornos mentales:** El médico debe hacer una historia psicosocial y un análisis al paciente para determinar la presencia de enfermedad mental actual o pasada. **Consenso**
- 5. Los objetivos del tratamiento:** Deben instituirse de forma individual para cada paciente y establecer objetivos realistas **Fuerte consenso**

6. **El consentimiento informado:** Oral y / o escrito debe ser documentado y debe incluir consideraciones de habilidad y ocupacionales (posiblemente con la participación de la familia del paciente o tutor del mismo) **Fuerte consenso**
7. **La titulación de conducción y seguridad:** Los pacientes deben ser advertidos de no conducir un coche durante la fase de determinación de dosis o después de los cambios de dosis. **Fuerte consenso**

De igual manera, los puntos a seguir para utilizar con seguridad y eficacia los opioides en el manejo del dolor, han sido casi universalmente aceptados. Cuadro 2

Cuadro 2. Lo que los prescriptores deben hacer para utilizar con seguridad y eficacia los opioides para tratar DCNM

1. Utilizar las pautas de tratamiento con opioides
2. Usar el screening de drogadicción/mal uso, previo o actual (alcohol, drogas ilícitas, etc.)
3. Screening para la depresión
4. Uso prudente de screening para la detección de drogas al azar en orina
5. No utilice junto con sedantes - hipnóticos o benzodiazepinas.
6. Realizar un seguimiento del dolor y la capacidad funcional para reconocer la tolerancia y la eficacia.
7. Determinar las dosis diaria de morfina utilizando una calculadora de dosificación en línea.
8. Buscar ayuda si la dosis de morfina alcanza 80-120 mg (o su equivalencia)/día y el dolor y/o la capacidad funcional no han mejorado sustancialmente.
9. Emplear el programa de vigilancia de medicamentos del Estado para monitorear todas las fuentes de sustancias controladas.

El manejo de pacientes refractarios al tratamiento con dosis altas de opioides es un reto. Aunque aumentar progresivamente a mayores dosis de opioides pueden mejorar el control de los síntomas en algunos pacientes, la escalada de dosis repetidas también pueden ser un indicador de un trastorno por mal uso de sustancias. En algunos pacientes, la escalada de dosis repetidas pueden tener utilidad limitada debido a los efectos adversos, la falta de beneficio adicional con dosis más altas, u otros factores. En teoría, los opioides no tienen techo o dosis máxima, pero hay poca evidencia para guiar la prescripción segura y eficaz a dosis más altas y no hay

definición estandarizada de lo que constituye una “dosis alta”. Por grupo de consenso, una definición razonable de la terapia con opioides de dosis alta es > 200 mg al día de morfina oral (o equivalente), con base en las dosis máximas opioides estudiados en ensayos aleatorios⁽³²⁾.

El tratamiento con un analgésico opioide debe retirarse gradualmente en cualquiera de las siguientes situaciones⁽²⁶⁾:

- Los objetivos individuales de tratamiento no se cumplen en la fase de ajuste de la dosis (hasta 12 semanas), o los efectos adversos que son intolerables o no adecuadamente tratables se presentan en esta fase, en la opinión del paciente o del médico. **Fuerte consenso**
- Durante el tratamiento no se están cumpliendo las metas individuales, o los efectos adversos que surgen son intolerables o no adecuadamente tratables, en la opinión del paciente o del médico. **Fuerte consenso**
- Los objetivos individuales de tratamiento se han cumplido por otros medios médicos (por ejemplo, cirugía, radioterapia o tratamiento de una enfermedad subyacente) o mediante medidas físicas, fisioterapia o psicoterapia. **Fuerte consenso**
- El paciente continúa abusando del fármaco opioide recetado a pesar de que el tratamiento es seguido por un especialista en adicción a las drogas. **Fuerte consenso**

CONCLUSIONES

Los analgésicos opioides son una importante opción para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no maligno. Sin embargo, no todas las patologías agrupadas dentro de esta clasificación se favorecen con ellos. Existen publicaciones que indican beneficios al uso de opioides a largo plazo en pacientes con osteoartritis, dolor de espalda y el dolor neuropático. De igual manera, otras contraindican su uso en cefaleas primarias y en cualquier trastorno funcional o mental en la que el dolor sea un síntoma importante. Sea como fuere, salta a la vista que el uso de opioides a corto o a largo plazo en patologías que no comprometan la vida, debe ser analizado de forma pormenorizada, en conjunto con el paciente y, en algunas ocasiones (no menores), con sus familiares. De igual manera, para minimizar los riesgos del tratamiento analgésico opioide (abuso de drogas, la disfunción sexual, aumento de la mortalidad, etc), los médicos debemos ser conscientes de sus contraindicaciones y debemos reevaluar periódicamente eficacia y efectos adversos. Por ello, son fundamentales para la promoción del uso eficaz y seguro de opioides a largo para DCNM las directrices basadas en la mejor evidencia disponible y las recomendaciones desarrolladas por paneles de expertos multidisciplinarios. Como bien indica Bónica, el único dolor fácil de tratar es el que sienten los demás.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. *Pain* 1996, Sep;67(1):3-6; discussion 209-11.
2. Pasternak G, Pan YX. Mu opioid receptors in pain management. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011, Mar;49(1):21-5.
3. Fields HL. The doctor's dilemma: Opiate analgesics and chronic pain. *Neuron* 2011, Feb 24;69(4):591-4.
4. Timoneda FL. Definición y clasificación del dolor. *Clínicas Urológicas De La Complutense* 1995(4):49-56.
5. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, Schoelles KM. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(1):CD006605.
6. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: A review of the evidence. *Clin J Pain* 2008;24(6):469-78.
7. Ballantyne JC. Opioid analgesia: Perspectives on right use and utility. *Pain Physician* 2007, May;10(3):479-91.
8. Franklin GM, American Academy of Neurology. Opioids for chronic noncancer pain: A position paper of the american academy of neurology. *Neurology* 2014, Sep 30;83(14):1277-84.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Overdoses of prescription opioid pain relievers and other drugs among women--united states, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013, Jul 5;62(26):537-42.
10. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, united states, 2010. *JAMA* 2013, Feb 20;309(7):657-9.
11. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006, May 23;174(11):1589-94.
12. Papaleontiou M, Henderson CR, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, Reid MC. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010, Jul;58(7):1353-69.
13. Brack A, Rittner HL, Stein C. Immunosuppressive effects of opioids--clinical relevance. *J Neuroimmune Pharmacol* 2011, Dec;6(4):490-502.
14. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005, Jun 22;293(24):3043-52.
15. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J, EFNS. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010, Nov;17(11):1318-25.
16. Mattson DH, Lisak RP, Jones DE, Corboy JR, Larson R, Gronseth G, et al. The american academy of neurology's top five choosing wisely recommendations. *Neurology* 2013, Sep;81(11):1022-3.
17. Walker JM, Farney RJ, Rhondeau SM, Boyle KM, Valentine K, Cloward TV, Shilling KC. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central sleep apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007, Aug 15;3(5):455-61.

18. Coben JH, Davis SM, Furbee PM, Sikora RD, Tillotson RD, Bossarte RM. Hospitalizations for poisoning by prescription opioids, sedatives, and tranquilizers. *Am J Prev Med* 2010, May;38(5):517-24.
19. Braden JB, Russo J, Fan MY, Edlund MJ, Martin BC, DeVries A, Sullivan MD. Emergency department visits among recipients of chronic opioid therapy. *Arch Intern Med* 2010, Sep 13;170(16):1425-32.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Unintentional poisoning deaths--united states, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007, Feb 9;56(5):93-6.
21. Franklin GM, Rahman EA, Turner JA, Daniell WE, Fulton-Kehoe D. Opioid use for chronic low back pain: A prospective, population-based study among injured workers in washington state, 2002-2005. *Clin J Pain* 2009;25(9):743-51.
22. Naliboff BD, Wu SM, Schieffer B, Bolus R, Pham Q, Baria A, et al. A randomized trial of 2 prescription strategies for opioid treatment of chronic nonmalignant pain. *The Journal of Pain* 2011;12(2):288-96.
23. Santacana E, Aliaga L, Villar JM. Tratamiento con opioides en el dolor crónico no neoplásico. *Dolor* 1998;13:6-22.
24. Edlund MJ, Steffick D, Hudson T, Harris KM, Sullivan M. Risk factors for clinically recognized opioid abuse and dependence among veterans using opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2007, Jun;129(3):355-62.
25. Manchikanti L, Staats PS, Singh V, Schultz DM, Vilims BD, Jasper JF, et al. Evidence-based practice guidelines for interventional techniques in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2003, Jan;6(1):3-81.
26. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpfe A, Petzke F. Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 2014, Oct 24;111(43):732-40.
27. Fitzcharles MA, Faregh N, Ste-Marie PA, Shir Y. Opioid use in fibromyalgia is associated with negative health related measures in a prospective cohort study. *Pain Res Treat* 2013;2013:898493.
28. Juurlink DN, Dhalla IA. Dependence and addiction during chronic opioid therapy. *Journal of Medical Toxicology* 2012, Oct;8(4):393-9.
29. Fisher FB. Interpretation of aberrant drug-related behaviors. *Journal of American Physicians and Surgeons* 2004;9(1):25.
30. Franklin GM, Stover BD, Turner JA, Fulton-Kehoe D, Wickizer TM, Disability Risk Identification Study Cohort. Early opioid prescription and subsequent disability among workers with back injuries: The disability risk identification study cohort. *Spine (Phila Pa 1976)* 2008, Jan 15;33(2):199-204.
31. Atluri S, Boswell MV, Hansen HC, Trescot AM, Singh V, Jordan AE. Guidelines for the use of controlled substances in the management of chronic pain. *Pain Physician* 2003, Jul;6(3):233-57.
32. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *The Journal of Pain* 2009;10(2):113-130.e22.

FACILITATION OF ACCURATE AND EFFECTIVE RADIATION THERAPY THROUGH THE USE OF FENTANYL PECTIN NASAL SPRAY (FPNS) TO REDUCE INCIDENTAL BREAKTHROUGH PAIN DUE TO PROCEDURE POSITIONING

*Dra. Isabel Prieto Muñoz
Fundación Jiménez Díaz, Madrid*

PURPOSE

To provide effective and accurate radiotherapy with control breakthrough pain (BP) episodes in advanced cancer patients while undergoing procedures necessary to receive radiotherapy, and also to assess the ability of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) to control these episodes.

PATIENTS AND METHODS

Twenty-seven advanced cancer patients with moderate-severe BP associated with routine radiotherapy procedures and maneuvers were selected to receive FPNS for pain relief. Patient inclusion criteria were cancer pain for which radiotherapy was required, moderate-severe breakthrough pain related with positioning or procedures with a visual analog scale ≥ 7 (VAS 7-10) and already receiving a basal opioid treatment at a total dose equivalent to 40-160 mg/day of morphine. BP intensity was evaluated by VAS before the procedures that triggered the pain and after the FPNS administration. FPNS was administered following an algorithm designed for this purpose. Table 1 shows patient's characteristics and pain data. BP was treated with a dose of 100-400 μg of FPNS. Data related to tolerance, pain relief, onset of relief and efficient dose to allow the procedure were collected. For the statistical inference, Wilcoxon non-parametric analysis has been. Quantitative variables have been compared using Chi-square test.

RESULTS

Most patients (20/27) suffered from bone metastases. Breakthrough pain was triggered by procedures consisted of positioning/immobilization followed by computed tomography image acquisition or treatment delivery. In 26 patients, BP score was reduced by at least 50% after 15.5 min (CI 12.7 – 18.2) of FPNS administration and pain relief started after 7.12 min (CI 5.9 – 8.3), both statistically significant ($p < 0,05$).

Mean VAS before procedure was 9 (range 8-9) and during procedure was 3 (range 3-4). Most patients reported pain control at dose of 100-200 µg of FPNS except three patients who required progressive dose of 300-400 µg. One patient had to abandon after receiving 300 µg due to severe adverse effects (nausea). The duration of the effect allowed for the normal radiotherapy procedure to be executed. Seven patients reported minor adverse events related to the administration of FPNS.

CONCLUSIONS

Certain necessary procedures for radiotherapy administration in advanced cancer patients may provoke severe BP episodes, thus creating the need for a rapid and strong analgesic. FPNS offers a rapid absorption and pain relief, and shows particular efficiency in these patients. This relief allows for the completion of procedures necessary to administrate accurate radiotherapy without adding unnecessary suffering to patients. Preventing delays we have also maintained the department productivity. Further works and clinical trials are needed to compare different preparations and to put these results of efficacy in the correct clinical context.

APROXIMACIÓN A LA DEFINICIÓN Y ACTUALIZACIÓN DEL DOLOR IRRUPTOR

*Ignacio Velázquez Rivera
Lourdes Velázquez Clavarana*

Desde el punto de vista clínico el término Dolor Irruptivo (DI) es toda una novedad en la literatura científica latina y de reciente adquisición por la literatura anglosajona.

El término breakthrough pain (Dolor Irruptivo) es acuñado por primera vez en USA en 1990 por Portenoy y Fine, definiéndolo como: “Exacerbación transitoria del dolor que tiene lugar en un contexto de dolor basal estable en un paciente tratado con opiáceos de manera crónica”. Distinguiendo tres tipos: dolor incidental, dolor final de dosis y dolor irruptivo espontáneo⁽¹⁾.

Colluzzi en 1998, denomina a este tipo de dolor “episódico”, diferenciando: Dolor incidental, dolor final de dosis y dolor irruptivo o dolor en crisis⁽²⁾.

Portenoy 2004 define al DI como una exacerbación transitoria del dolor experimentado por un paciente que sufre un dolor basal relativamente estable y adecuadamente controlado y se caracteriza por su elevada intensidad, rapidez de instauración y corta duración⁽³⁾.

En un primer momento, resultó complicado encontrar un equivalente a la expresión inglesa “breakthrough pain” en otras lenguas europeas, ello propició que un grupo de expertos de la European association for Palliative Care, propusiera su sustitución por la de “episodic pain” o “transient pain”⁽⁴⁾.

Aunque el término Dolor Irruptivo es el que más fortuna ha obtenido siendo el más ampliamente empleado en la literatura científica⁽⁵⁾, otros autores han propuesto otras denominaciones que no han adquirido excesivo impacto: “dolor interrecurrente, dolor transitorio, dolor fugaz, dolor episódico.”⁽⁶⁾

No obstante, el término Dolor Irruptivo deviene de una forzada traducción de la expresión anglosajona “breakthrough pain”. Concepto que literalmente deberíamos traducir como “dolor que atraviesa rompiendo o dolor que rompe atravesando”.

Para alcanzar una definición lo más exacta posible de DI, sería conveniente realizar una aproximación semántica al verbo irrumpir. La definición que nos da el diccionario es: “Entrar violentamente en un lugar. Surgir con ímpetu o repentinamente”. Etimológicamente proviene del verbo latino rumpere = romper, de donde derivan los vocablos: erupción (salida brusca e impetuosa), corromper (romper completamente) así como ruta (rupta vía: romper camino) y rutina (ruta muy frecuentada).

Del verbo “irrumpir” deriva el sustantivo “irrupción” (acometimiento impetuoso y repentino. Entrada impetuosa en un lugar) y el adjetivo “irruptor” (el que irrumpe), resultando llamativo que el término “irruptivo” no aparezca en el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, pues como queda dicho, el adjetivo de irrumpir es irruptor y no irruptivo, por consiguiente, el adjetivo que debería calificar al sustantivo “dolor” sería “irruptor”. ¿Estaremos por tanto, gramaticalmente, ante Dolor Irruptor en lugar de Dolor Irruptivo?

En nuestro país resulta de obligada referencia el Documento de Consenso que en 2002 firman la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española del Dolor (SED), en el que se establece la definición de dolor irruptivo como: “Una exacerbación transitoria del dolor que aparece sobre la base de un dolor persistente estable”. De tal forma que el dolor irruptivo, acontece en el curso de un dolor basal que se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5), mediante el uso fundamental de opioides mayores, presenta una súbita aparición, gran intensidad (EVA > 7) y corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos).

Dentro de la definición de DI, incluimos otro concepto: Dolor Basal. Por este entendemos aquel dolor constante o continuo de larga duración, asumiendo que esta se refiere a un período de 12 o más horas diarias. También se emplean otras expresiones similares en la literatura médica: “dolor de fondo”, “dolor básico” y “dolor persistente”⁽⁷⁾

Si bien la mayoría de las referencias en la literatura científica sobre el DI se relaciona su aparición con procesos oncológicos, el DI puede aparecer en enfermedades no oncológicas, es decir, en el curso de un paciente afecto de dolor crónico no oncológico (DCNO). Zeppetella observó que el DI puede llegar a tener una prevalencia del 63% en pacientes con DCNO atendidos en un Hospice.⁽⁸⁾

Posteriormente otros autores confirman, en distintas publicaciones, la presencia de DI en el contexto de pacientes con DCNO^(9,10,11), incluso Kristine Svendsen realiza en 2005⁽⁹⁾ una definición de DI más amplia, englobando también a pacientes no oncológicos, “Aumento transitorio del dolor en un paciente con un cuadro de dolor basal, controlado o no”.

En 2010 Portenoy publica que existe mayor incidencia de DI en DCNO 48% frente a 33% DO y mayor porcentaje de dolor espontáneo en pacientes con DCNO, 80% frente a 46% DO.⁽¹²⁾ Del mismo modo Farrar publica la existencia de DI en DCNO⁽¹³⁾.

En 2013, Gatti concluye que la prevalencia de DI fue menor en los pacientes con DCNO, sin embargo no hubo diferencias en el número y gravedad de los episodios/día. Llega también a afirmar que el DI aparece con frecuencia en pacientes que no refieren la definición tradicional de DI.⁽¹⁴⁾ Por el contrario, Manchikanti sostiene que no hay evidencia suficiente para aseverar que hay presencia de DI en pacientes con DCNO⁽¹⁵⁾.

La incidencia es muy variable (variando del 24 al 95%, según los estudios publicados), aceptándose una prevalencia media en torno al 70% de todos los casos de dolor oncológico.⁽⁹⁾ Si tenemos en cuenta su dramática intensidad comprenderemos la importancia del problema, especialmente en términos de alteración de la calidad de vida del paciente y su entorno familiar, incapacidad funcional, alteraciones depresivas y ansiedad^(16,17,18,19). Otros autores señalan que la prevalencia es del 30-40% en los estadios precoces y del 70-90% en los pacientes con enfermedades neoplásicas avanzadas⁽²⁾. Según una encuesta realizada por la American Pain Foundation, el dolor irruptivo se presenta en el 96% de los pacientes al menos una vez al mes, el 71 % lo experimentan al menos una vez a la semana y el 22% varias veces al día. El 53% de pacientes sitúa la intensidad de su dolor entre 8 y 10 (EVA).⁽²⁰⁾

Esta disparidad de datos se produce por varios factores:

- Población y zona geográfica estudiada. Una reciente encuesta de la IASP y algunos trabajos recogen que los especialistas del dolor del mundo anglosajón y Europa occidental y del norte, establecieron el diagnóstico de DI con mayor frecuencia que los especialistas de los países de América del Sur, Asia y Europa Oriental y del Sur
- Metodología utilizada
- Diferencias en la definición aplicada.⁽⁵⁾

El DI parece ser más frecuente en los pacientes con enfermedad avanzada, disminución importante de su capacidad funcional, con dolor originario en columna vertebral, con dolor basal en los plexos nerviosos.⁽⁵⁾

En definitiva, el DI se caracteriza por^(5,10,21,22):

- Aparición intermitente y brusca (media de 4 episodios/día)
- Alta intensidad (EVA>7)
- Intervalo hasta aparición de máximo dolor, 3 minutos
- Elevada prevalencia (40-80%)
- Duración breve (media de 30 minutos)
- No factores precipitantes un 50%
- Factor negativo de pronóstico
- Mayores niveles de ansiedad y depresión
- Mayor discapacidad

El DI no es una entidad única, es un conjunto de entidades diferentes. Engloba múltiples tipos de dolor con diferente etiopatogenia, mecanismos de producción y factores precipitantes. Sus características clínicas varían en cada persona, varían a lo largo del tiempo y están relacionadas con las correspondientes al dolor basal.^(9,16,17)

Puede existir una asociación entre la presencia de DI y la intensidad o la frecuencia del dolor basal, de tal forma que los pacientes con DI muestran a menudo un dolor basal más intenso o frecuente.⁽⁶⁾

Tiene un importante impacto socioeconómico, pues disminuye la calidad de vida de los pacientes y familiares, aumenta el costo del tratamiento al incrementar el número de consultas a urgencias y de hospitalizaciones.⁽²³⁾

El objetivo del tratamiento del DI es proporcionar un alivio rápido del dolor sin incremento de los efectos secundarios. Lo ideal sería que la medicación para el DI tuviera unas características que se correspondieran con el perfil de los episodios de DI. El inicio de los efectos debe ser, por tanto, rápido, su duración, relativamente corto y alto poder analgésico.^(24,25)

Tradicionalmente, la dosis de medicación utilizada para el tratamiento del DI, se calculaba en base a la dosis de opioides pauta para el tratamiento del dolor base, sin embargo los últimos estudios han demostrado que la dosis óptima se alcanza por ajuste de dosis individual, no pudiéndose predeterminarse por la dosis de opioides de larga duración administrada. Por tanto, la dosis del fármaco empleado para manejar el DI se debe individualizar, entreteniéndonos durante un breve período de tiempo en conseguir el ajuste de dosis adecuado hasta conseguir la dosis eficaz, entendiendo esta como una sola dosis del fármaco de rescate que consigue alivio del DI con efectos dosis adversos razonables. Según Coluzzi, la dosis eficaz se alcanza en una media de 5 días, aunque el 82% de sus pacientes la encontró a los 9 días.^(27,28,29)

El manejo del DI se centra en la medicación “de rescate” con opioides de liberación rápida (cloruro mórfico sc., im. o iv.; sulfato de morfina y oxicodona por vía oral). Los inconvenientes de las vías parenterales, infecciones, junto con el conocimiento de que los opioides pueden absorberse más rápidamente a través de la mucosa oral que por el tracto gastrointestinal, han estimulado su empleo a través de la mucosa oral. Los opioides de liberación rápida, tales como morfina y oxicodona presentan el inconveniente de que su inicio analgésico se puede demorar hasta 45 minutos, mientras que el pico de DI puede ocurrir en 5-10 minutos, prolongándose rara vez a la media hora. Con estos fármacos difícilmente conseguiremos ajustarnos de forma rápida y eficaz a la curva del DI.^(27,28)

El fentanilo, por su bajo peso molecular y su alta lipofilia, es un fármaco ideal para el tratamiento del dolor irruptivo. En la actualidad existen diversas formas galénicas de citrato de fentanilo, como el Citrato de Fentanilo Oral Transmucoso, (CFOT)⁽²⁸⁾, Comprimido Bucal d Fentanilo (CBF)^(30,31), Fentanilo Sublingual (FSL)^(32,33), Film Soluble Bucal de Fentanilo (FSBF)^(34,35), Spray Nasal de Fentanilo (SNF)^(36,37) y Fentanilo Pectina Nasal (FPN)⁽³⁸⁾.

Si bien la definición de DI, prevalencia, características, implicaciones, y modalidades de tratamiento se han descrito ampliamente para el dolor crónico oncológico, la prevalencia, terminología, pertinencia, características y tratamientos del DI en el DCNO,

ha sido escasamente estudiada y sigue siendo objeto de debate e incluso de dudas de su existencia⁽¹⁵⁾.

Estas dudas que surgen aún entorno al DI, tanto en el DO como en el DCNO, hacen pertinente la necesidad de más estudios que traten de recoger la influencia que tiene su presencia en la calidad de vida de estos pacientes.

Tampoco la doctrina en su tratamiento es pacífica, las limitaciones en la ficha técnica de los ROOs al uso exclusivo de DI en pacientes oncológicos, hace que su empleo en pacientes con DCNO se encuentre fuera de indicación, restringiendo su prescripción y exponiendo al facultativo que los use. Por eso, estimamos que la Sociedad Española de Dolor debería amparar este extendido empleo compasivo de los fentanilo en las Unidades de toda España y buscar la fórmula más adecuada para dar el apoyo científico y, por tanto, legal a lo que es una práctica común.

BIBLIOGRAFÍA

1. Portenoy R, Hagen N. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-81. Fine PG, Marcus M, Just De Voer A et al. An open label study of oral transmucosal fentanilo citrate for the treatment of breakthrough Portenoy y Fine cancer pain. *Pain* 1991; 45: 149-53
2. Foley KM. Pain assesment and cancer pain síndromes. *Oxford textbook of Palliative Medicine* 2ª ed. Nueva York: Oxford Medical Publications 1998; p. 310-30.
3. Portenoy RK, Forbes K, Lussier D, Hanks G. Difficult pain problems: an integrated approach. In Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K, ed. *Oxford Texbook os Palliative Medicine* (3ª ed) Oxford University Press. Oxford: 2004; 438-458
4. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain. Consensus Conference of an Expert working Group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832-839
5. Caraceni A, Martini C, Zecca E et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliative Medicine*. 2004; 18: 177-183
6. Colleau SM. The significance of breakthrough pain in cancer. *Cancer Pin Release*. 1999; 12;1-4
7. Ferrell BR, Juárez G, Borneman T. Use of rutine and breakthrough analgesia in home care. *Oncology Nursing Forum* 1999; 26:1655-1661)
8. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a hospice. *Palliative Medicine*. 2001; 15: 243-246)

9. Svendsen KB, Andersen S, Arnason S, Aenér S, Breivik H, Heiskanen T, Kalso E et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *Eur J Pain* 2005 Apr;9(2):195-206.
10. David M. Simpson, John Messina,, Fang Xie,, Martin Hale. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*. 2007 Apr; Vol 29, Issue 4: 588-601
11. Devulder J, Jacobs A, Richar U, Wiggett H. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *Br. J. Anaesth*. 2009; 103 (4):576-585
12. Portenoy RK, Bruns D, Shoemaker B, Shoemaker SA. Breakthrough pain in community –dwelling patients with cancer pain and noncancer pain, part 1: prevalence and characteristics. *J Opioid Manag*. 2010 Mar-Apr;6(2):97-108.
13. Farrar JT, Messina J, Xie F, Portenoy RK. A novel 12-week study, with three randomized, double-blind placebo-controlled periods to evaluate fentanyl buccal tablets for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with noncancer-related chronic pain. *Pain Med* 2010 Sep;11(9):1313-27
14. Gatti A, Gentili M, Iorno V, Mammucari M, Tufaro G, Lazzari M, Sabato AF. Beyond the traditional definition of breakthrough pain: an observational study. *Adv Ther*. 2013 Mar;30(3):298-305
15. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician*. 2011 Mar-Apr;14(2):E103-17
16. Simmonds MA. Management of breakthrough pain due to cancer. 1999; 13: 1103-1108
17. Portenoy R, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-34
18. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, Gracia a, Trelis J, Nabal M, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:44-52
19. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treatment patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006; 7:583-91
20. American Pain Foundation. Breakthrough cancer pain: mending the break in the continuum of care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(3):252–264
21. Thompson J, Regnard C. Managing Pain in Advanced Cancer. A flow diagram. *Palliative Medicine*. 1992;6:329-335
22. Portenoy R K. Treatment of temporal variations in chronic cancer pain. *Seminars in Oncology*. 1997;5: (Suppl 16): 7-12
23. Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers *J Pain Symptom Manag* 1998; 16: 179-83
24. Mercadante S. The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: the challenge of its dosing. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(3):460–465
25. LeBlanc TW, Back AL. Linking palliative care and oncology practice: performance status as a common thread. *J Oncol Pract*. 2011;7(6):381–382.

26. Mercadante S, Gatti A, Porzio G, et al. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(6):963–968
27. Mercadante S. Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs.* 2012;72(2):181–190
28. Coluzzi P. Dolor irruptivo en cáncer: ensayo aleatorizado comparativo entre fentanilo oral transmucoso (CFOT) y sulfato de morfina de liberación rápida. *Pain.* Vol 91 Num 1-2. 2001; 123-130.
29. Davies AN 1, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G; El tratamiento del dolor irruptivo cáncer: recomendaciones de un grupo de trabajo del Comité Científico de la Asociación de Medicina Paliativa de Gran Bretaña e Irlanda. *Eur J Pain.* 2009 abril; 13 (4): 331-8.
30. Darwish M, Hamed E, Messina J. Fentanyl Buccal Tablet for the Treatment of Breakthrough Pain: Pharmacokinetics of Buccal Mucosa Delivery and Clinical Efficacy. *Perspectives in Medicinal Chemistry* 2010;4 11–21
31. Durffe S, Messina J, Khankari RK. Fentanyl effervescent buccal tablets: enhanced buccal absorption. *Am J Drug Deliv* 2006;4:1-5
32. Cánovas-Martínez L, Carceller-Ruiz JJ, Díaz-Parada P, Illodo-Miramontes G, Freire-Vila E, De la Iglesia-López A, Iglesias BG, López-Ulloa B, Domínguez-Suárez E, Camba-Rodríguez A Efficacy and safety of sublingual fentanyl tablets for the management of breakthrough pain in patients with chronic musculoskeletal pain with neuropathic component: multicenter prospective study. *Clin Drug Investig.* 2015 Mar;35(3):169-77
33. Novotna S, Valentova K et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a new Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethyfarm) for Breakthrough Pain opioid-treated Patients with cancer. *Clin Ther.* 2014 Mar 1;36(3):357-67
34. Vasisht N, Gever LN, Tagarro et al. Single-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film. *Pain Med* 2010;11:1017.23
35. Vasisht N, Gever LN, Tagarro et al. Evaluation of the single and multiple-dose pharmacokinetics of fentanyl buccal soluble film in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:785-91
36. Mosknes K, Fredheim OM, Klepsdat P, et al. Early pharmacokinetics of nasal fentanyl: is there a significant arterio-venous difference? *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:497-502
37. Thronæs M, Popper L, Eeg M, Jaatun E, Kvitberg M, Kaasa S. Efficacy and Tolerability of Intranasal Fentanyl Spray in Cancer Patients With Breakthrough Pain. *Clin Ther.* 2015 Jan 29. pii: S0149-2918 (14) 00837-6
38. Fisher A, Wattineg M, Smith A et al. Pharmacokinetics and relative bioavailability of fentanyl pectin nasal spray 100-800 microg in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48:860-7

ROTACIÓN DE OPIOIDES. DEFINICIÓN Y OBJETIVO. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

*A. Guerri Cebollada, M. Rejman, B. Bardisa de la Iglesia, I. Renart
Unidad de Dolor Crónico. Serv. Anest. y Reanim. Hosp. Francesc de Borja. Gandía*

INTRODUCCIÓN

La Rotación de Opioides (RO) es la expresión utilizada en el ámbito médico para nombrar el procedimiento terapéutico que consiste en la sustitución de un fármaco opioide por otro, en el mismo paciente, y con el objetivo final de conseguir un mejor balance analgésico. Esta definición tan amplia permite incluir en la misma la sustitución de la vía de administración, cuando sustituimos presentaciones farmacéuticas del mismo fármaco. No se suele aplicar a la sustitución de opioides considerados “menores” como codeína, dihidrocodeína o tramadol. En este texto nos referiremos a RO como la sustitución de un opioide mayor por otro opioide mayor.

La utilización de la expresión “Rotación Opioide” para designar la sustitución de un fármaco por otro, supone, atendiendo al contenido semántico de la expresión en castellano, que es posible realizar un recorrido por una serie de fármacos hasta regresar, como en una rueda, al que se utilizó en la primera ocasión.

Actualmente hay disponibles en el mercado varios fármacos opioides. Las opciones para elegir un fármaco de sustitución es más amplia que hace unos años, y las opciones aumentan si incluimos las posibles vías de administración.

La sustitución de un opioide por otro se basa en las diferencias clínicas observadas al sustituir uno por otro, tanto en la magnitud del efecto analgésico obtenido como en la aparición y tolerancia, por parte del paciente, de posibles efectos secundarios. Inicialmente se trata de la aplicación en la terapéutica de una observación empírica.

Las modificaciones clínicas observadas entre distintos fármacos opioides, se suponen, están relacionadas con la diferente afinidad de las moléculas opioides por los receptores. El grado de afinidad diferente parece relacionarse con la estructura tridimensional del fármaco y la interacción específica con las distintas sub-unidades de la molécula proteica del receptor.

Tal vez en el futuro pueda establecerse un orden determinado en la rotación de un opioide por otro, estableciendo una sucesión de sustituciones ordenadas hasta retornar al primer fármaco utilizado. Esta posibilidad establecería la aplicación de una “rueda de sustitución fija” en la prescripción de fármacos y la expresión “Rotación Opioide” representaría exactamente el contenido semántico que dicha expresión tiene. Para alcanzar esta ficción deberíamos conocer con detalle las repercusiones farmacodinámicas que tiene la interacción de cada uno de los fármacos opioides con las diferentes subunidades del receptor, así como las implicaciones de dicha interacción en la activación de las distintas proteínas G acopladas a la estructura proteica transmembrana².

Las diferencias clínicas entre fármacos están relacionadas con las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno, de los mecanismos moleculares de activación del receptor, o receptores opioides, de la particular afinidad que cada fármaco tiene por unos receptores concretos u otros e, incluso, por unas subunidades concretas de la molécula de dichos receptores transmembrana.

Parece ser que la interacción con uno u otro receptor, y sus distintas subunidades, determina una secuencia de reacciones moleculares intracelulares que, a su vez representa un variado arco de posibilidades clínicas.

Esta “visión futurista” en la que existe una “rueda de sustitución fija” para la rotación de fármacos, se complica al observar variaciones en la utilización de una misma molécula con distintas vías de administración. Este el caso de los distintos grados de analgesia obtenidos con presentaciones de fentanilo de liberación rápida o inmediata (Rapid Onset Opioid-ROO) utilizados en el tratamiento del dolor irruptivo. En este caso las variables farmacocinéticas parecen ser las responsables de las diferencias clínicas observadas.

Si las variables farmacocinéticas difieren de un paciente a otro en función de variables fenotípicas y patológicas, la esperanza de obtener una “rueda de sustitución fija” para la realización de una rotación opioide común a todos los pacientes se aleja en el tiempo y, es de esperar, que la adecuada indicación de un opioide como sustitución de otro quedará, todavía durante mucho tiempo, a criterio del médico responsable en función de su experiencia y del conocimiento que, en ese momento, tenga el grado suficiente de evidencia.

OBJETIVO DE LA ROTACIÓN DE OPIOIDES

El empleo de la RO como procedimiento médico pretende alcanzar un mejor balance analgésico. En este balance debemos considerar el peso que la aparición de efectos adversos atribuidos a los opioides tiene para el paciente.

La valoración de los efectos adversos no debe basarse en la intensidad de los mismos, si no, más bien, en la tolerancia que presenta cada paciente, así como en la interferencia que dichos efectos tienen en la valoración de la calidad de vida percibida por el propio paciente.

Debe considerarse la diferente visión que del objetivo terapéutico tienen el médico prescriptor y el paciente. El interés del facultativo se centra en la obtención de una analgesia adecuada, y la del paciente en la tolerancia de los efectos secundarios con un nivel de analgesia “aceptable”.

La intensidad de los efectos adversos no es tan importante como la tolerancia que el paciente presenta ante ellos, y las preferencias que expresa ante el binomio “analgesia-efectos adversos”.

El objetivo de la Rotación Opiode es alcanzar un balance analgésico adecuado en el paciente con dolor, en el cual la efectividad analgésica alcanzada por el tratamiento opiode previo no es considerada como adecuada por considerarse insuficiente, o porque la dosis necesaria se acompaña de la aparición de efectos adversos considerados intolerables por el paciente. Este objetivo es el que marca las principales indicaciones de su utilización.

INDICACIONES DE LA ROTACIÓN DE OPIOIDES

Teniendo en cuenta los objetivos nombrados, las indicaciones se establecen en función de la aparición de efectos adversos no tolerados, o por ineffectividad clínica respecto a la analgesia. Pero hay otras indicaciones para la RO más generales.

APARICIÓN DE EFECTOS ADVERSOS:

- 1) Aparición de efectos atribuidos a toxicidad neurológica
 - a) Somnolencia
 - b) Desorientación
 - c) Delirios, alucinaciones
 - d) Mioclonias, convulsiones
- 2) Aparición de efectos sobre el aparato digestivo (Náuseas / Vómitos, Estreñimiento)
 - a) Mecanismo central por estímulo sobre zona “trigger” del área postrema del IV ventrículo. (Náuseas / Vómitos)
 - b) Inhibición central y periférica de la motilidad intestinal (estreñimiento)
- 3) Prurito
- 4) Xerostomía
- 5) Diaforesis
- 6) Retención Urinaria

INEFFECTIVIDAD CLÍNICA. ANALGESIA INSUFICIENTE

La indicación de RO por analgesia inadecuada o por dolor resistente al tratamiento puede plantearse al inicio del proceso de titulación o tras un periodo de analgesia efectiva.

En los casos de pérdida de eficacia analgésica, esta puede presentarse por la aparición de tolerancia, dependencia, hiperalgesia inducida por opioides, o una combinación de ellas.

Tolerancia: pérdida o disminución del efecto terapéutico de dicho fármaco tras su exposición repetida, lo que conlleva una necesidad de aumentar la dosis para mantener el mismo efecto³. Parece tratarse de un mecanismo de adaptación de la homeostasis interna celular al aporte continuado de una determinada sustancia.

Dependencia: mecanismo de adaptación de la homeostasis interna como consecuencia del aporte continuado de un determinado fármaco. Se diferencia de la tolerancia en la aparición de síndrome de abstinencia si se interrumpe la administración, o se disminuye la dosis del fármaco que la produce. Parece relacionarse con el fenómeno de la tolerancia.

Hiperalgesia inducida por opioides: estado de hipersensibilidad nociceptiva producida por la exposición a opioides

OTRAS INDICACIONES

- Alergia a opioides o la aparición de reacciones inmunes mediadas por la liberación de histamina.
- Alergias al excipiente de la presentación utilizada (aunque no se trata de una indicación de RO, si se trata de una molécula opioide con una única presentación comercial, la alergia a uno de los excipientes que contiene obliga a la sustitución de la presentación elegida.)
- Intolerancia a la vía de administración.
 - Xerostomía (presentaciones transmucosas).
 - Reacciones cutáneas (presentaciones transdérmicas).
 - Alteración de la deglución (presentaciones orales).

En nuestro entorno social debemos considerar otras indicaciones que no pueden ser etiquetadas como clínicas pero que tienen relación con el estado de dependencia física, social o económica de nuestros pacientes:

- Razones económicas para la adquisición de los fármacos indicados.
- Dificultades para establecer una correcta administración del fármaco por las personas encargadas del cuidado domiciliario de pacientes con alto grado de dependencia
- Rechazo por parte del paciente respecto a determinados fármacos. En este punto es necesario explorar si el paciente hace una valoración positiva o negativa en función de la interferencia percibida en su actividad social, laboral o familiar de determinadas presentaciones
 - Opiofobia selectiva hacia algunas moléculas opioides concretas.
 - En nuestro medio hemos observado la opiofobia específica a la morfina en mayor grado que a otros opioides de reciente comercialización. Esta opio-

fobia selectiva es atribuida a valoraciones negativas asentadas en la opinión de algunos pacientes y que resultan más difíciles de cambiar, por nosotros o por su entorno familiar, que la introducción de la confianza en nuevos y modernos tratamientos médicos de reciente implantación.

- Aplicaciones transmucosas (orales o nasales) o tras-dérmicas visibles para el entorno social, y percibidas de tal forma que interfieren las relaciones sociales, familiares o laborales (p.ej.: Presentaciones asociadas a enfermedades terminales.⁹
- Presentaciones “retard” y su posible interferencia en la capacidad de desarrollo de habilidades laborales (p.ej.: conducción de vehículos).

CONTRAINDICACIONES DE LA ROTACIÓN DE OPIOIDES

El establecimiento de contraindicaciones es de difícil asignación en los fármacos opioides.

No parecen existir patologías específicas que se puedan considerar contraindicación absoluta de la utilización de opioides (excepto, quizá, la presencia documentada de alergias a los opioides no endógenos).

Sin embargo el proceso terapéutico al que denominamos Rotación Opióide supone una valoración de la relación beneficio/perjuicio de la efectividad del fármaco “abandonado” respecto a la conseguida por el opióide “introducido”.

En la posibilidad de valoración de los efectos del fármaco deben incluirse la valoración de los efectos adversos. Si bien parece que se desarrolla una tolerancia protectora⁴ a la aparición de efectos adversos graves en pacientes que tienen antecedentes de tratamiento crónicos con altas dosis de opioides, esta protección no es una variable que podamos medir. La posibilidad de efectos adversos graves debe presidir el establecimiento de plazos para el control del efecto de las dosis, así como la magnitud las dosis prescritas para la sustitución de un fármaco por otro.

Podemos concluir, pues, que no es recomendable la RO en:

- Pacientes que no pueden ser valorados en el plazo adecuado. Se considera como plazo no adecuado si el periodo transcurrido entre la introducción del fármaco y la valoración de los datos aportados por el paciente, o persona encargada de su cuidado, no permiten el ajuste adecuado de la dosis analgésica o la valoración de los posibles efectos adversos.
- Pacientes dependientes que no pueden cumplir con las normas de prescripción recomendadas para el fármaco de nueva introducción
- Pacientes, o persona encargada de su cuidado, que no comprenden o realizan mal las instrucciones para la correcta administración de los fármacos de nueva introducción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tuca Rodríguez A, González Barboteo J. Definición de la rotación opioide. En González Barboteo J, Porta Sales J, Trelis Navarro J, Gómez Batiste X (eds.) Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico 1a ed. Pozuelo de Alarcón. Madrid; Enfoque editorial SC;2013; p 119-124
2. Garzón NJ, Sánchez Blaquez P. Mecanismos de la tolerancia a los opioides en el control del dolor. Med Pal (Madrid); 2008;40:389-430
3. Bekhit, M. H. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. Am J Ther 2010;17(5): 498-510.
4. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Averna L, Ficarella C, Casuccio A. The use of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen in a home care setting. Support Care Cancer.2013 Aug;21(8):2335-9. doi: 10.1007/s00520-013-1799-2. Epub 2013 Apr7

ROTACIÓN DE OPIOIDES. PROCEDIMIENTO GENERAL

*A. Guerri Cebollada, B. Bardisa de la Iglesia, M. Rejman, I. Renart
Unidad de Dolor Crónico. Serv. Anest. y Reanim. Hosp. Francesc de Borja. Gandía*

TITULACIÓN Y ROTACIÓN DE OPIOIDES

El sistema por el que se establece la dosis adecuada de opioide a cada paciente no es un proceso cerrado en el que la dosis queda establecida por parámetros cuantitativos objetivos. A priori, la dosis necesaria depende de la intensidad del dolor expresado por cada paciente (valoración subjetiva) y de las modificaciones que en el mismo tienen los resultados farmacodinámicos de la molécula utilizada.

Básicamente el sistema se basa en el reconocimiento de los errores y la corrección de los mismos, en función de los efectos impredecibles observados en el paciente en concreto.¹

El sistema por el que se establece la dosis analgésica efectiva se denomina proceso de titulación del fármaco.

A grandes rasgos el proceso de titulación consiste en iniciar el tratamiento con una dosis dada y, si no resulta efectiva, aumentar la misma hasta alcanzar el objetivo analgésico. Si el objetivo no se alcanza con la dosis máxima se debe intentar con otro fármaco analgésico.

En el caso de los opioides la dosis máxima es, generalmente, la que produce efectos adversos no tolerados por el paciente. Es la interacción de estos dos factores, la efectividad analgésica y la tolerancia a los efectos adversos, la que marca el momento de la indicación de la RO. (Figura 1)

El procedimiento habitual de la RO se basa en la sustitución de la dosis analgésica utilizada del fármaco “saliente” por otra con similar eficacia analgésica, supuesta, del opioide “entrante”.

Para facilitar esta conversión de dosis existen muchas tablas que, en teoría, facilitan la operación aritmética de trasladar el valor numérico correspondiente a la dosis, a otro. En esta sustitución se contempla la posibilidad de trasladar la dosis con el cambio de unidades (mg vs mcg.) si la potencia del fármaco “entrante” lo requiere.

La pretensión de los autores de estas tablas es la de facilitar el cambio numérico atendiendo a múltiples factores de carácter farmacocinético y farmacodinámico, dejando para el facultativo prescriptor la decisión de la elección en función de variables clínicas, patológicas y, también, la consideración de las interacciones con otros tratamientos o factores no patológicos que concurren en cada paciente (intolerancia a la vía de administración, factores sociales o laborales...).

Método de titulación

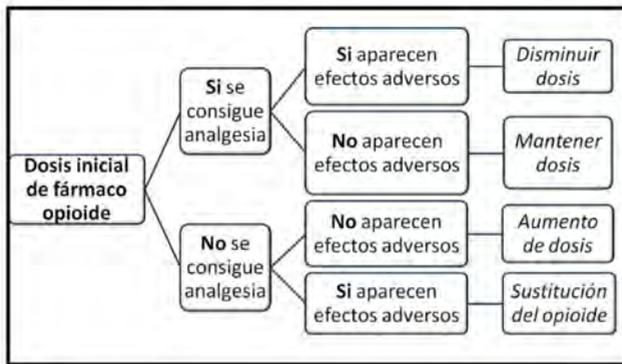


Figura 1: Procedimiento general de titulación de fármacos opioides

REDUCCIÓN DE LA DOSIS DE OPIOIDE “ENTRANTE”

La multiplicidad de factores necesarios para la elección acertada de la dosis y la dificultad para establecer una relación lineal entre ellas obliga a aconsejar la reducción del valor obtenido en un porcentaje que puede variar entre el 15% y el 50% en función del fármaco y de la población en la que se realiza la RO.

Esta reducción de la “dosis entrante” tiene como objetivo evitar la aparición de efectos adversos graves en caso en que, la “hipotética equivalencia” no sea tal y, así, evitar la administración de una dosis excesiva. La razón de esta reducción cautelara se basa en la observación de una gran variabilidad individual ante la acción de las diferentes moléculas opioides relacionado con múltiples factores, tales como polimorfismos genéticos, alteraciones farmacocinéticas atribuidas a alteraciones individuales de los sistemas responsables de la metabolización y eliminación o alteraciones farmacocinéticas relacionadas con la aparición de tolerancia al opioide “saliente”.

En el mantenimiento de esta cautela en la literatura médica se percibe una desconfianza final, por parte de los médicos prescriptores, a la aplicación estricta de la dosis equi-analgésica calculada y la responsabilidad del médico prescriptor en la indicación adecuada en el paciente concreto. Así, vemos como se establece un nivel de seguridad que antepone los posibles efectos adversos graves al sufrimiento intrínseco del paciente con dolor crónico.

El caso particular de los pacientes con tratamientos opioides de larga duración y a altas dosis, asociado a la posible aparición de un grado de “tolerancia protectora” a los efectos adversos, tolerancia que no es posible cuantificar, obliga al establecimiento de unas dosis y unos periodos de control de los efectos más ajustadas para evitar, tanto los temidos efectos adversos graves, como los periodos transición entre fármacos en los que el paciente está expuesto a un aumento de la intensidad del dolor experimentado².

METODOLOGÍA GENERAL PARA EL CÁLCULO DE LA DOSIS

Una dificultad importante para el traslado correcto del valor numérico de la dosis es la ausencia del número necesario de estudios que comparan los distintos fármacos opioides entre sí.

La elaboración de tablas de conversión de dosis se apoyan en los conceptos de potencia de un fármaco, entendida como la dosis necesaria para conseguir el efecto deseado, y el de potencia relativa, entendida como la relación entre las dosis diferentes de 2 fármacos cuando consiguen el mismo efecto. En el caso del efecto analgésico denominamos a estas dosis equi-analgésicas. Esta denominación recoge 2 valores farmacológicos de 2 fármacos distintos, ambos se refieren a la dosis administrada y la relación de las mismas con la analgesia pretendida. Es decir, trasladan un valor objetivo (dosis) y asignan al resultado un efecto clínico que depende de la percepción que de él tiene el paciente (valor clínico y, por tanto, subjetivo).

En la mayoría de los casos en los que se realiza la RO entre 2 fármacos distintos de la Morfina es obligada la conversión de dosis a su “equivalente” en Morfina (tradicionalmente de admón. oral), tanto del fármaco saliente, como del entrante. Este valor “patrón” es conocido como Dosis de Morfina Oral Diaria (DMOD).

Los pasos descritos para la obtención del valor numérico se realizan con cálculos que suponen asumir un error aritmético en la primera aproximación del valor numérico a la DMOD. Este error se acumula y repite en la segunda conversión.

Una vez realizado el cálculo, a las dosis obtenidas se les considera dosis equianalgésicas.

Las variaciones de los valores obtenidos en las diferentes tablas existentes pueden deberse a varios errores³. Alguno de estos errores puede ser la elección de diferentes fármacos de referencia, la distinta consideración de la equianalgesia en estado de equilibrio farmacocinético, los factores fenotípicos de los grupos de pacientes, la

influencia en la farmacocinética de los tratamientos concomitantes o de las diferentes enfermedades subyacentes y el grado de evolución de las mismas.

Algunos autores proponen la denominación de ratios de conversión⁴ para evitar el concepto de equianalgesia ante la imposibilidad clínica de aplicar este concepto.

Estas variaciones entre las distintas tablas de conversión no suponen el rechazo a su utilización. Las tablas deben servir como herramientas orientadoras, y los defectos descritos deben alertarnos para mantener una correcta vigilancia de los pacientes en los que se realiza la RO, pues la sustitución de un fármaco y su dosis, por otro no es un simple cálculo aritmético.

La vigilancia de la correlación de la dosis administrada y del efecto observado es responsabilidad del médico prescriptor que debe valorar la información subjetiva aportada por el paciente utilizando escalas y cuestionarios de valoración uni o multidimensionales, para establecer una correlación adecuada entre la dosis prescrita y el efecto clínico buscado.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Barboteo J, Trelis Navarro J. Bases de la rotación de opioides. En González Barboteo J, Porta Sales J, Trelis Navarro J, Gómez Batiste X (eds.) Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico 1a ed. Pozuelo de Alarcón. Madrid ; Enfoque editorial SC;2013; p 125-135
2. Mercadante S et al. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 28, No. 6, 2012, 963–968
3. Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL Opioid equianalgesic tables: Are they equally dangerous? *J Pain Symptom Manage.* 2009; 38(3):409-417
4. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer treat Rev.* 2006; 32(4):304-315

ROTACIÓN DE OPIOIDES.

PROCEDIMIENTO ESPECIAL EL CASO DEL DOLOR IRRUPTIVO

A. Guerri Cebollada¹, F Izquierdo Quevedo², M. Rejman¹, B. Bardisa de la Iglesia¹, I. Renart¹
1 Unidad de Dolor Crónico. Serv. Anest. y Reanim. Hosp. Francesc de Borja. Gandía
2 Servicio de urgencias. Hosp. Francesc de Borja. Gandía

Actualmente la RO en el tratamiento específico del dolor irruptivo tiene unas consideraciones especiales.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL FÁRMACO ELEGIDO EN EL TRATAMIENTO DEL DI

Dado el patrón de los episodios de DI (aparición aguda, intensidad elevada, duración breve), el fármaco elegido debe tener una rápida absorción y un efecto clínico máximo de rápida aparición. Las características del fármaco ideal son:

- Debe tratarse de un analgésico potente
- Inicio de acción rápido (menor de 10 min)
 - Para ello debería minimizar el metabolismo de primer paso hepático (vía transmucosa, e.v., s.c. o espinal) para conseguir una biodisponibilidad óptima.
 - Fácil administración
- Efecto clínico de corta duración (menor de 2 h)
- Mínimos efectos secundarios
- Sin interacciones farmacológicas

Entre los fármacos analgésicos utilizados para el tratamiento del dolor crónico, solamente alguna presentación de fármacos opioides por vía parenteral o transmucosa oral o nasal reúne el patrón temporal adecuado.

Las presentaciones no parenterales más utilizadas en los pacientes con dolor crónico que presentan dolor irruptivo, las podemos clasificar atendiendo a la velocidad de liberación de fármaco activo.

Este criterio permite la clasificación en 3 grupos:

- Opioides de Liberación Controlada (Long Acting Opioid (LAO)):
 - Opioides administrados por vía oral o transdérmica
 - Liberación de la dosis en un periodo de 8 - 12 h
- Opioides de Liberación Rápida (Short Acting Opioids (SAO)):
 - Opioides administrados por vía oral
 - Liberación de la dosis en periodos de 4-6 h.
 - Efectividad clínica en 30-40 min.
- Opioides de Liberación Inmediata (Rapid Onset Opioids (ROO)):
 - Opioides administrados por vía transmucosa oral o nasal
 - Liberación de la dosis en un periodo de 1-2 h
 - Efectividad clínica en 3-15 min.

Los opioides de Liberación Controlada (Long Acting Opioid (LAO)) están indicados en el tratamiento basal del dolor crónico, pero su perfil farmacocinético no los hacen aconsejables para el tratamiento efectivo del dolor irruptivo.

En el tratamiento del dolor irruptivo debemos utilizar SAO o ROO, aunque si definimos el dolor irruptivo como los episodios de dolor intenso de inicio brusco (máximo dolor en 5-10 min) y corta duración (60 min.), algunos autores son de la opinión que únicamente los ROO son los opioides indicados en el tratamiento de este tipo de dolor.

Si entre los fármacos disponibles consideramos únicamente las presentaciones que permiten una administración no parenteral debemos tener en cuenta que estos deben tener un grado de liposolubilidad elevado. Entre los opioides, únicamente el fentanilo y la buprenorfina poseen la liposolubilidad adecuada para su administración transmucosa. Y entre estos últimos, el que más formas galénicas disponibles y el más utilizado es el fentanilo.

Así no es raro encontrar pacientes con tratamientos con opioides, diferentes al fentanilo, para el tratamiento del dolor crónico basal, en el que se asocia la prescripción de fentanilo trans-mucosa oral o nasal para el tratamiento del dolor irruptivo, combinando ambos opioides en la estrategia global de tratamiento.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL TRATAMIENTO DEL DI

(VER TABLA 1)

El tratamiento del DI tiene unas características específicas que deben ser consideradas en el planteamiento inicial. El tratamiento es:

- 1) Específico para el tratamiento del dolor irruptivo. 2/7
 - No sustituye al tratamiento del dolor basal, más bien lo complementa.

2)Integral.

- Busca prevenir la crisis de dolor integrando las pautas específicas en el tratamiento analgésico completo del paciente.
- La integración del tratamiento debe contemplar la introducción de medidas no farmacológicas.

3)Individual para cada paciente.

- Es aconsejable conocer la duración e intensidad de la crisis de dolor, así como las causas del mismo para establecer una adecuada selección de la mejor opción farmacológica y vía de administración.
- Es conveniente identificar y actuar sobre el factor desencadenante y, si se puede, hacerlo de forma preventiva.

4)El tratamiento farmacológico se basa en la utilización de opioides mayores o potentes.

- La razón de la elección de los opioides mayores es la intensidad del dolor expresado por los pacientes, valorado como moderado o intenso.

CARACTERÍSTICAS DE LA RO EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Podemos encontrar casos de pacientes en los que el tratamiento para el dolor basal es efectivo, sigue siendo efectivo al mantener un valor en las escalas de valoración, adecuado, pero no ocurre lo mismo con la efectividad del tratamiento empleado para los episodios de dolor irruptivo.

Características específicas del tratamiento del DI

| |
|--|
| Específico (para el DI) |
| Integral |
| Individual |
| Basado en la utilización de opioides mayores |

Tabla 1 Características específicas del tratamiento del dolor irruptivo

En los casos en los que está indicada la RO por alguna de las indicaciones posibles, pero únicamente en la parte del tratamiento que consideramos específica para el dolor irruptivo, disponemos de pocas moléculas donde elegir como sustitutas del fármaco saliente.

Si el paciente estaba siendo tratado con un fármaco ROO (Rapid Onset Opioid, u opioide de liberación inmediata) y la molécula entrante debe estar clasificada en el grupo de los ROO, en este caso solo disponemos, actualmente de una única molécula opioide, el fentanilo. Así, en este caso, la posible elección se reduce a sustituir, no un fármaco por otro, sino una vía de administración por otra, o incluso, una forma galénica por otra.

PROCESO GENERAL DE TITULACIÓN DE LA RO DOLOR IRRUPTIVO

En los pacientes en los que la rotación opioide se realiza con fármacos diseñados para el tratamiento específico del dolor irruptivo se establece, clásicamente, la necesidad de sustituir la presentación del fármaco, sea la dosis que sea, por otro, e iniciar la titulación con la presentación disponible, de la elegida, de menor dosis¹.

Sin embargo, recientemente, se han presentado algunos estudios que replantean esta opción en pacientes con tratamientos opioides de larga duración, a altas dosis^{2,3}. La conclusión de estos autores plantea la reflexión si no debería cuestionarse la norma tradicional e iniciar una transición entre una presentación y otra intentando ajustar las dosis en función de un hipotética “equi-analgésia” hasta ahora desconocida.

Si aceptamos como fármacos indicados en el tratamiento específico del dolor irruptivo únicamente aquellos clasificados como ROO (Rapid Onset Opioid), actualmente solo disponemos de una molécula, el fentanilo, con presentaciones para el tratamiento no parenteral del dolor irruptivo.

Si las variaciones observadas con las diferentes presentaciones de fentanilo son la causa de la variedad de efectos observados, faltan estudios que expliquen y evidencien los diferentes comportamientos farmacocinéticos, facilitando su traducción clínica en los distintos grupos de pacientes.

La posible aparición futura de otras moléculas y presentaciones (p. ej.: Sufentanilo Intranasal o Sublingual⁴, Metadona Sublingual, Ketamina Intranasal) también facilitará la elección de otras opciones en el procedimiento de RO, al introducir un mayor número de variables en la determinación de la dosis adecuada.

CAMBIO DE VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Cuando se prescribe un fármaco cualquiera, la variable que se expresa como más importante es la dosis administrada, pero la cantidad de moléculas que ingresan en el organismo no es el factor determinante del efecto clínico obtenido. El resultado terapéutico depende de la cantidad de fármaco que se presenta en la biofase en un momento dado (factores farmacocinéticos). La influencia e interacciones con las moléculas de los receptores determinarán la magnitud de los efectos clínicos (efectos farmacodinámicos).

En el caso de la RO la cantidad de las moléculas del opioide administrado serán las determinantes del efecto analgésico y de la aparición defectos secundarios. La farmacocinética del fármaco administrado varía con la vía de administración y, por tanto, la vía de administración será determinante en la manipulación del periodo de latencia entre la administración del fármaco y la concentración posible en la biofase.

Actualmente la RO puede realizarse con presentaciones del mismo fármaco. La diferencia entre estas presentaciones, no solo es en la dosis que contienen, sino en la diferente vía de administración que es posible utilizar. Cada una de ellas tiene diferentes características que modifican la cantidad del fármaco que llega a la biofase.

El ejemplo más representativo es el de la Morfina. Las dosis, el resultado analgésico obtenido y el balance con los efectos adversos es diferente si la administración es oral, endovenosa o intratecal.

El caso del Fentanilo nos permite observar variaciones entre presentaciones que, a priori, no deberían tener muchas diferencias por que la vía de administración es, aparentemente, la misma. Si nos fijamos en las presentaciones de fentanilo diseñadas para el tratamiento del dolor irruptivo o episódico podemos observar variaciones entre las diferentes formas galénicas.

Aunque todas las presentaciones de fentanilo diseñadas para el tratamiento del dolor irruptivo están diseñadas para la administración del fármaco a través de las mucosas oral o nasal, ninguna de las presentaciones es idéntica a las otras.

La administración a través de la mucosa interna de la mejilla (FTMO) precisa del aprendizaje por parte del paciente para disminuir la proporción de fármaco deglutido. La proporción de fármaco que se deglute no se pierde, pues pasa a un “circuito de administración” que es muy similar a la vía oral, y en algunas series la cantidad de fármaco deglutido supera el 50% del fármaco administrado. Sin embargo el diseño de dicha presentación pretende conseguir la máxima cantidad de fármaco en la biofase en el curso de la crisis de dolor irruptivo y no después.

Para acercarse a la evolución temporal de la crisis de dolor se han diseñado recientemente otras presentaciones que pretenden disminuir la cantidad de fármaco tragado, como son los comprimidos sublinguales con un componente adhesivo que facilita la permanencia del fármaco en la cavidad oral, formulación Oravescente (inicia una reacción en la mucosa de la cavidad oral con la que contacta, que modifica el pH para aumentar la proporción de fármaco absorbido) y otras en las que el fármaco está unido a una superficie que se puede adherir a la mucosa, en forma de lámina soluble.

En el caso de las presentaciones utilizadas a través de la mucosa nasal las diferencias se basan en el excipiente. En un caso se realiza la asociación de la molécula activa a un polímero de pectina que reacciona con la mucosa nasal consiguiendo la adherencia del producto a la mucosa en un intento por evitar la deglución y asegurar la absorción de la totalidad de la dosis prevista por vía transmucosa. En el otro caso el fentanilo está

asociado a una solución acuosa que no evita la deglución, pero que parece que posee un efecto clínico similar al de la formulación con pectina.

Todas las presentaciones comentadas difieren en la curva temporal de la concentración plasmática del fármaco. Tal es la diferencia que, actualmente, no se puede recomendar la sustitución de una sobre otra en la RO entre ellas. Tampoco es posible comparar las dosis utilizando el concepto de dosis equianalgésica.

Si se considera la RO entre diferentes presentaciones, aunque la vía de administración sea la misma (transmucosa oral o nasal) se aconseja iniciar la titulación de la dosis de forma independiente entre las diferentes formas comerciales, es decir, iniciando la titulación con dosis bajas e ir aumentando en función del resultado clínico

En general, las diferentes posibilidades de elección de la vía de administración permiten valorar la más adecuada en función de múltiples factores:

- Intensidad del dolor, dosis recomendadas y dosis disponible entre las presentaciones de la forma galénica elegida.
- Relación de la curva plasmática de fármaco con la aparición de efectos adversos.
- En el caso de los distintos episodios de dolor irruptivo
 - Evolución temporal de los distintos episodios que aparecen en el mismo paciente.
 - Capacidad de previsión de la crisis.
 - Capacidad de comprensión de las instrucciones para adquirir las habilidades necesarias para la correcta administración
 - Capacidad para poder realizar la administración por sí mismo en el momento de la crisis.
 - Valoración de las situaciones sociales o laborales que condicionen la elección de una presentación sobre otra.

En la vigilancia del proceso de titulación de la nueva dosis consideramos que se alcanza la dosis efectiva cuando:

- El grado de analgesia conseguida es considerada como aceptable por el paciente (esto suele ocurrir cuando la intensidad del dolor pasa de intenso (EVA>7) a Moderado (EVA =4-7))
- Si no hay episodios de abuso del fármaco
- No hay aparición de efectos adversos, o estos son considerados como tolerables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zeppetella G. Analgesia de rescate. En: “Tratamiento eficaz del dolor irruptivo en pacientes con cáncer. Zeppetella G (autor). Edición española. Editorial: Content Ed. Net. 2012 p 36-128.
2. Mercadante S et al. Dosing fentanyl buccal tablet for breakthrough cancer pain: dose titration versus proportional doses. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 28, No. 6, 2012, 963–968
3. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Averna L, Ficorella C, Casuccio A. The use of fentanyl buccal tablets for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen in a home care setting. *Support* 2013 Aug;21(8):2335-9. doi: 10.1007/s00520-013-1799-2. Epub 2013 Apr 7
4. Minkowitz H et al. Ph Pharmacokinetics of Sublingual Sufentanil Tablets and Efficacy and Safety in the Management of Postoperative Pain. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2013; 38 (2):131-139

ROTACIÓN DE OPIOIDES.

CASO CLÍNICO: ROTACIÓN Y TITULACIÓN OPIOIDE EN PACIENTE COMPLEJO

A. Guerri Cebollada

Unidad de Dolor Crónico. Serv. Anest. y Reanim. Hosp. Francesc de Borja. Gandía

INTRODUCCIÓN

El dolor intenso está presente en pacientes con enfermedades variadas. El dolor crónico más frecuente aparece en pacientes con enfermedades degenerativas músculo-esqueléticas. El tratamiento del dolor, en estos casos, es responsabilidad del médico encargado del seguimiento y control de estas enfermedades en particular. La coexistencia de enfermedad oncológica aumenta, en estos casos, el número de estructuras anatómicas responsables del cuadro global de dolor.

En el caso del dolor de origen oncológico, este puede aparecer en cualquier fase de la enfermedad. La aparición de dolor episódico intenso en el contexto de enfermedad metastásica es considerado un factor de agravamiento y su control ayuda al mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes.

El dolor oncológico es tratado habitualmente por los médicos oncólogos.

En nuestro entorno hay Unidades de Dolor Crónico que emplean entre su personal facultativo a médicos anestesiólogos, a los cuales suelen se les suele asignar, entre otras actividades asistenciales, la valoración, indicación y realización de técnicas intervencionistas para el control del dolor intenso.

La derivación o interconsulta de un paciente oncológico a una unidad de estas características, en nuestro entorno, suele deberse, como causas más frecuentes a alguna de las siguientes:

- Aparición de dolor de características compatibles con dolor neuropáticos
- Detección de episodios de dolor intenso compatible con el diagnóstico de dolor irruptivo (Breakthrough Pain) en el contexto de enfermedad metastásica.

- Dificultades en la obtención de dosis efectivas de fármacos opioides para el control del dolor
- Posible indicación de técnicas intervencionistas para el tratamiento del dolor

Si el paciente remitido por su cuadro de dolor oncológico, además, sufre una enfermedad que ocasiona dolor crónico intenso, es habitual encontrar en su historia clínica diferentes tratamientos opioides prescritos por los distintos médicos encargados del seguimiento de cada una de sus enfermedades. Lo que no es habitual es encontrarlos simultáneamente en un mismo paciente. La presencia de dolor episódico intenso de posible origen oncológico complica el manejo de estos pacientes.

La valoración inicial de estos pacientes debe incluir el estudio de los diferentes tratamientos y “unificar” los fármacos que producen analgesia por un mecanismo similar para evitar la interacción entre las distintas moléculas utilizadas y para intentar el objetivo de obtener una analgesia efectiva.

La posible presencia de dolor con componente neuropático y la coexistencia de varios tratamientos opioides simultáneos hacen difícil la valoración inicial y la elección del tratamiento adecuado. También será difícil conseguir analgesia en las crisis de dolor irruptivo si no conseguimos el control del dolor basal.

Para el correcto tratamiento de las crisis el paciente, o su entorno, deben entender la indicación de los fármacos de liberación inmediata, el momento adecuado para su administración y la forma de manejar la dosis analgésica para no llegar a la sobredosificación. Pero los pacientes buscan analgesia y pueden utilizar los fármacos ofertados con otras indicaciones; si esta utilización “inadecuada” produce analgesia se establece un vínculo psicológico entre el paciente y el fármaco difícil de romper.

A continuación exponemos un caso en el que se encontraron dificultades para conseguir analgesia en los episodios de dolor intenso por casi todas estas causas.

EXPOSICIÓN DEL CASO

ANAMNESIS

Varón de 71 años remitido a nuestra unidad desde el servicio de oncología para control del dolor tras recidiva de carcinoma urotelial vesical.

Fumador de 20 cig. /día desde hace 50 años. Sin alergias conocidas, no reconoce eno-lismo ni otros hábitos tóxicos.

Antecedentes médicos: HTA (en tratamiento con valsartan), antecedente de IAM hace 8 años (seguimiento realizado por el servicio de cardiología, antecedentes de prótesis endovascular coronaria), síndrome de Leriche bilateral (cateterismo hace 6-7 años para inserción de prótesis endovascular, tratamiento actual con clopidogrel), prostatismo, escoliosis severa (figura 1, 2 y 3).

Antecedentes quirúrgicos: Los asociados con las intervenciones de cirugía vascular (colocación de la prótesis endovascular coronaria y en arterias ilíacas). Cisto-prostatectomía radical con uretero-iliostomía cutánea (tipo Bricker) hace 1 año.

Tratamiento farmacológico analgésico en el momento de la primera consulta:

- Gabapentina (300 mg/8 h)
- Fentanilo transdérmico (50 mcg/h)
- Oxycodona/Naloxona (10/5 mg/12 h)
- Hidromorfona 8 mg/día
- Fentanilo transmucoso nasal con pectina (100 mcg/inhalación).

(Refiere precisar 2 inhalaciones/día, una a mediodía y otra antes de acostarse a dormir por la noche).

ENFERMEDAD ACTUAL

El paciente entra en la consulta deambulando con dificultad.

Refiere, asociada a la presencia de escoliosis, episodios de lumbalgia que se remontan a la adolescencia, que han ido variando en intensidad a lo largo de su vida. La cronicidad de su enfermedad le ha llevado a visitar a numerosos médicos de diferentes especialidades. Los tratamientos recibidos a lo largo de los últimos 15 años, y que incluían opioides mayores, han sido variados e intermitentes, en cuanto a fármacos y dosis por la aparición de tolerancia y efectos adversos no tolerados.

Respecto a la escoliosis, el paciente presenta deformidad lumbar y dolor en toda la espalda, de predominio lumbar, con irradiación a extremidades inferiores. La aparición de la enfermedad oncológica motivó la intervención de Cisto-prostatectomía tipo Bricker hace un año con buena evolución postquirúrgica. En el informe del anestesiólogo responsable de la intervención aparece la anotación de punción subaracnoidea imposible y establecimiento de una pauta de perfusión continua PCA de morfina e.v. (1 mg/h) para el control del dolor post-operatoria. Al interrogar al paciente sobre la experiencia, nos refirió tener un recuerdo muy negativo de los intentos de punción lumbar previos a la intervención. Este recuerdo fue el argumento expresado por el paciente para re-

chazar las propuestas de tratamientos intervencionistas que se le hicieron durante el periodo de las visitas a la Unidad de Dolor

El motivo de la interconsulta a nuestra unidad por parte del servicio de oncología fue la aparición de dolor en pelvis derecha que irradia a extremidad inferior homolateral sin patrón radicular, con lesión metastásica de hueso iliaco. El dolor se inició hace 2 meses, de carácter continuo, que aumenta al apoyar la extremidad afectada, con la deambulación y por la noche.

Al describir el dolor, el paciente utilizaba descriptores compatibles con la presencia de dolor neuropático (descrito como pinchazos, entumecimiento). El paciente nos contó que había sufrido en el pasado dolor irradiado en ambas extremidades inferiores, compatibles con crisis de dolor de ciática, con variaciones respecto al patrón de irradiación. Respecto al dolor de reciente aparición lo diferenciaba de anteriores crisis por la persistencia del dolor actual en reposo, con irradiación a cara interna del muslo durante la deambulación.

EXPLORACIÓN

Lassègue positivo bilateral al elevar las piernas > 40o. Lassègue contralateral no valorable. Reflejos osteo-tendinosos conservados.

Palpación dolorosa de relieves óseos de vértebras y musculatura paravertebral. EVA basal: 7

EVA (durante la exploración): 10

EVA (tras 10-15 min de deambulación): 9

DN4: 3 (entumecimiento, acorchamiento, hipoestesis en cara interna y posterior del muslo, no presentaba hiperalgesia ni alodinia)

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

TAC toraco abdomino pélvico (Fig.4):

- Nódulos hipodensos en tiroides y mediastino
- Nódulos en parénquima pulmonar.
- Imagen lítica en h. iliaco dcho. compatible con metástasis (Fig. 4)

RMN toraco lumbar (Fig.1, 2 y 3):

- Correcto alineamiento de vertebrae lumbares con mantenimiento de lordosis fisiológica en plano sagital.
- Severas escoliosis de convexidad izquierda.
- Acuñaamiento de cuerpos vertebrales (D11 y D12) de carácter crónico
- Cambios degenerativos / deshidratación de todos los discos del segmento D11- L2
- Hipertrofia inter-apofisaria y de ligamento amarillo en segmento D11-L3 Protrusión circunferencial posterior con compresión medular en D9-10, D11-12, D11-12 y D12-L1 sin signos de mielopatía.
- En región lumbar se describe afectación de raíces:
 - L2 ((bilateral, contacto del disco con las raíces sin afectación de forámenes)
 - L3(estenosis foraminal derecha moderada)
 - L4(estenosis foraminal bilateral de mayor gravedad en lado derecho) o L5 (estenosis foraminal bilateral moderada)
 - S1 (estenosis foraminal derecha)

DIAGNÓSTICO

- Escoliosis severa
 - Estenosis foraminal en múltiples niveles por protrusión de discos intervertebrales.
 - Hipertrofia de articulaciones inter-apofisarias.
- Enfermedad metastásica con afectación multisitémica
 - Dolor pélvico por afectación metastásica de hueso iliaco derecho.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Iniciamos el tratamiento ajustando la dosis de los fármacos opioide que el paciente recibía. Puesto que el opioide administrado a mayor dosis era el fentanilo, decidimos mantener el tratamiento con fentanilo y suspender el resto de opioides.

Para una correcta rotación o sustitución de opioides hacemos un balance de la dosis total recibida por el paciente trasladando la dosis de cada uno a su correspondiente equivalencia en dosis de morfina oral diaria (DMOD):

- oxycodona/naloxona (10/5 mg) que corresponden con 20 mg/día de oxycodona
 - pasamos la dosis a DMOD según el factor de conversión oxycodona:morfina=(1:1.3), resultando una dosis de 26 mg/día
 - pasamos la dosis obtenida a fentanilo según el factor de conversión morfina: fentanilo= (100:1) resultando una dosis de 0.26 mg de fentanilo/día, es decir 260 mcg/día

- hidromorfona: 8 mg/día.
 - al trasladar la dosis a DMOD según el factor de conversión de hidromorfona:morfina=(1:3.7), obtenemos un valor de $(8 \times 3.7=)29,6$ mg/día
 - pasamos la dosis obtenida a fentanilo según el factor de conversión morfina:fentanilo= (100:1) resultando una dosis de 0,296 mg de fentanilo/día, es decir 296 mcg/día
- fentanilo transdérmico (50 mcg/h)
 - la dosis diaria de fentanilo día corresponden a $(50 \times 24=)$ 1200 mcg/día
- fentanilo transmucoso nasal con pectina (100 mcg) 2 dosis / día.
 - la dosis diaria de fentanilo día corresponden a $(100 \times 2=)$ 200mcg/día

Así, tras las operaciones aritméticas realizadas, nos resultó como dosis total diaria de fentanilo la cantidad de $(260+296+1200+200=)$ 1956 mcg /día.

Establecimos un reducción del 20% de la dosis obtenida para evitar la aparición de efectos adversos, y el valor que obtuvimos fue de 1564.8 mcg/día, es decir 65.2 mcg/h. Para aproximar la dosis que le correspondía debimos combinar 2 presentaciones de fentanilo transdérmico de diferente dosificación. Prescribimos el mantenimiento del parche de fentanilo transdérmico que llevaba (50 mcg/h) y añadimos otro de 12.5 mcg/h.

La suspensión de oxicodona/naloxona y de hidromorfona se realizó tras 24 h de iniciado el tratamiento con fentanilo a dosis completa. El objetivo era adecuar la concentración plasmática de opioide a la diferente farmacocinética de las presentaciones que tomaba el paciente. La elección de la vía transdérmico para el fentanilo basal obligaba a mantener la oxicodona y la hidromorfona un tiempo tras el inicio del tratamiento con fentanilo para esperar el tiempo necesario a la estabilización de la dosis plasmática sin dejar al paciente vulnerable al dolor por disminución de la concentración necesaria.

El paciente, al acudir a la primera visita, tenía a su disposición fentanilo transmucoso nasal con pectina. La utilización que hacía del mismo no era para la obtención de analgesia en el momento de aparición de las crisis de dolor irruptivo, sino más bien para completar la dosis diaria de opioide cuando experimentaba el final de la analgesia de la dosis anterior (“dolor final de dosis”). Tras realizar la valoración de la posible existencia de crisis de dolor irruptivo asociado a la deambulación como factor desencadenante, no suspendimos el fentanilo nasal, pero le dimos instrucciones verbales de cuando debía administrarlo para la utilización correcta en casos de crisis.

La pauta analgésica del tratamiento se completó con el mantenimiento de la prescripción de gabapentina (300 mg/8 h) y la adición de celecoxib (100 mg/24 h) para intento del control del dolor óseo mediado por prostaglandinas.

En la siguiente visita programada para seguimiento el paciente contaba que la intensidad del dolor basal era similar al que experimentaba antes de la primera visita, (EVA=7), con mantenimiento del dolor durante la deambulaci3n.

La utilizaci3n del fentanilo nasal con pectina haba sido limitada a la dosis nocturna, y alguna otra dosis diaria ocasional. Nos pareci3 que la utilizaci3n del mismo no se realizaba de acuerdo a nuestras recomendaciones de la visita anterior. En la conversaci3n se detect3 que la percepci3n que el paciente tena de la utilidad del fentanilo nasal era diferente del objetivo para el que fue dise1ada la presentaci3n de liberaci3n inmediata, es decir, no lo usaba para obtener analgesia durante los episodios de dolor intenso, sino que vinculaba su empleo a la evitaci3n del dolor final de dosis. Esta circunstancia dificultaba la comprensi3n de las instrucciones respecto a su uso en las crisis.

En esta segunda visita aumentamos la dosis de fentanilo transd3rmico sustituyendo los parches de 50+12,5 por uno de 75 mcg/da. Respecto al resto del tratamiento sustituimos el fentanilo transmucoso nasal por fentanilo sublingual para facilitar la “ruptura” de la vinculaci3n que el paciente tena con la presentaci3n nasal y que dificultaba el empleo de la dosis en las crisis. Es en esta visita en la que se interrog3 acerca de la posibilidad de la existencia de dolor irruptivo utilizando el algoritmo espec3fico (Figura 5).

Tras 3 respuestas afirmativas a las preguntas del algoritmo, se inici3 tratamiento con fentanilo sublingual (100 mcg.) y se le leyeron y entregaron las siguientes instrucciones escritas sobre el momento de la utilizaci3n del f1rmaco:

- En el momento de aparici3n de la crisis de dolor intenso (EVA>7)
- Al inicio de la acci3n que desencadena la crisis de dolor. (Si el dolor aparece durante los paseos, administrar un comprimido sublingual al inicio del paseo o caminata). Durante los primeros paseos en los que utiliza el fentanilo sublingual debe ir acompa1ado.

La siguiente visita tuvo lugar 2 semanas despu3 y el paciente nos cont3 que la intensidad del dolor basal haba disminuido, que haba conseguido un control parcial del dolor durante los paseos. Nos explic3 que se administraba el comprimido al iniciar el trayecto o en el momento en el que experimentaba el inicio de la crisis de dolor. Tambi3n nos coment3 que la mayoria de las veces necesitaba m1s de un comprimido para la obtenci3n de una analgesia aceptable. Sin embargo, mantena la utilizaci3n del fentanilo sublingual al final del 2o da tras la colocaci3n del parche de fentanilo transd3rmico, y necesitaba m1s dosis extra tras el tercer da de colocaci3n del parche. El n1mero de comprimidos de fentanilo de 100 mcg administrados oscilaban entre 4 y 8 diarios, seg1n la duraci3n del paseo, o el ordinal del da tras la colocaci3n de un nuevo parche de fentanilo.

Se inició un aumento progresivo de la dosis de fentanilo transdérmico hasta alcanzar la dosis de 150 mcg. /h. En este momento el dolor basal tuvo una valoración EVA: 4 que se mantenía durante los 3 días de aplicación de cada parche cutáneo.

Tras la estabilización del dolor basal el paciente consiguió controlar el dolor irruptivo con la administración de fentanilo sublingual, precisando la administración en 1 ó 2 ocasiones diarias. La dosis necesaria para las crisis variaba entre 1 o 2 comprimidos por episodio.

Durante este tiempo el paciente fue sometido a quimioterapia citorreductora con mala tolerancia, por lo que el tratamiento debió ser interrumpido.

Tras 6 meses de la primera visita el servicio de oncología nos traslada solicitud de valoración del paciente en régimen de hospitalización para ajuste del tratamiento analgésico. Durante este ingreso el paciente presentó dolor basal intenso en reposo resistente al tratamiento, mala tolerancia el decúbito, desorientación, discreta agitación y, finalmente, insuficiencia respiratoria. Al final del ingreso, y tras valoración del pronóstico, se instauró sedación paliativa hasta el momento del fallecimiento del paciente 48 horas después.

DISCUSIÓN

Uno de los factores que hicieron difícil alcanzar una dosis efectiva para el control del dolor basal fue la coexistencia de varios tratamientos opioides en el mismo paciente. Aunque poco frecuente, es posible la llegada a las unidades de dolor crónico de pacientes que, a lo largo de su vida, han ido acumulando tratamientos que pretenden alcanzar la analgesia. Estos tratamientos son prescritos por los médicos encargados del seguimiento y control del paciente. Si la patología dolorosa es objeto de control por varios médicos simultáneamente, no es imposible que el paciente acumule diferentes tratamientos al mismo tiempo, coincidiendo la administración de fármacos que producen analgesia por mecanismos similares.

En el caso que presentamos el paciente aportaba la prescripción de diferentes opioides prescritos por otros tantos facultativos en un intento de obtener la difícil analgesia para el dolor que su escoliosis le producía. Además, la aparición de dolor episódico intenso en el contexto de una enfermedad oncológica hacía más difícil la valoración de la efectividad de los tratamientos coexistentes. En estos casos se debe “unificar” los tratamientos opioides intentando obtener la analgesia con la administración de una única molécula opioide. El procedimiento terapéutico de sustitución de un fármaco por otro que se denomina “rotación de opioides”.

La rotación o sustitución de opioides es una maniobra aparentemente sencilla pero necesita de cierto número de cálculos que pueden resultar confusos para los médicos no habituados.

Existen tablas de dosis “equi-analgésicas” para facilitar la rotación, pero las tablas presentan valores fijos que suelen coincidir con los valores de las presentaciones galénicas disponibles. La intención es hacer más fácil el cálculo de la dosis necesaria para la rotación, pero impone un error en el cálculo que puede proporcionar una dosis incorrecta. La probabilidad de prescribir una dosis incorrecta aumenta si son más de 2 los opioides presentes en el tratamiento a modificar, o son varias las vías de administración.

La utilización de los índices de conversión para los cálculos de las dosis equivalentes presenta ventajas frente a las tablas de dosis equi-analgésicas. Más valorable estas ventajas cuando el valor de la dosis cambia en función del sentido de la sustitución de un fármaco por otro.

También llama la atención, para el no iniciado, que sea necesaria el cálculo de la dosis en 2 pasos, utilizando la dosis de morfina oral diaria como referencia y paso obligado para los cálculos de las dosis entre 2 opioides diferentes a la morfina. La utilización de índices de conversión permite, en este caso, no arrastrar los errores aritméticos de aproximación decimal a lo largo de las diferentes operaciones efectuadas. El traslado de dosis equi-analgésicas fijas tabuladas en las diferentes operaciones obligaría a arrastrar un error aritmético que va aumentando al añadirse al de la siguiente operación.

En este paciente, la “unificación” de la dosis de opioide se realizó siguiendo las recomendaciones actuales según las cuales el concepto utilizado para el traslado de las dosis de un opioide a otro debe hacerse utilizando “índices de conversión” y seguimos las recomendaciones de autores expertos que recogen una extensa bibliografía para establecer sus recomendaciones (Ver ref. bibliográfica núm. 5).

Hay que considerar que el índice de conversión puede variar cuando el sentido de la sustitución del opioide cambia de sentido.

Los índices utilizado por nosotros en este caso han sido:

- morfina : hidromorfona= 5:1
- hidromorfona: morfina= 1:3,7
- morfina : oxicodona =1,5:1
- oxicodona: morfina= 1:1,3
- fentanilo : morfina= 1:100
- morfina : fentanilo= 100:1

Al realizar la sustitución de todos los opioides por el fentanilo hicimos una reducción de la dosis del 20%. Esta reducción puede ser considerada excesiva, y el tiempo necesario hasta alcanzar la dosis efectiva final así parece indicarlo. La reducción no fue menor, a pesar de la intensidad del dolor basal, para evitar un episodio más de efectos secundarios no tolerados dados los antecedentes de retirada y abandono de tratamientos opioides previos en el contexto del dolor por la escoliosis que presentaba el paciente.

Respecto a las dosis de formulaciones diseñadas para el tratamiento del dolor irruptivo (en este caso el fentanilo transmucosa nasal con pectina y el fentanilo sublingual), sabemos que el comportamiento farmacocinética de los mismos es diferente pero no tenemos datos para una sustitución exacta de la dosis de uno por otro. En el caso presentado, la utilización que del primero hacia el paciente para completar la dosis diaria total facilitó los cálculos permitiendo realizarlos sin tener en cuenta esta circunstancia.

Respecto a la aparición de dolor irruptivo, es frecuente en la enfermedad metastásica y supone una evolución de la enfermedad oncológica que empeora el pronóstico. Debido al impacto del mismo es deseable un diagnóstico precoz para intentar mantener la calidad de vida de estos pacientes. En el caso expuesto se realizó el diagnóstico en la segunda visita a nuestra unidad. Para ello nos servimos del cuestionario-algoritmo de 3 preguntas (Fig.: 5):

1. ¿Tiene Ud. habitualmente dolor?
2. ¿Su dolor está controlado?
3. ¿Presenta Ud. crisis transitorias de dolor?

Se puede objetar que para el diagnóstico correcto del dolor irruptivo es necesario la presencia de dolor basal controlado. Sin embargo la identificación de la deambulación como factor desencadenante y el impacto negativo que la falta de control del dolor basal tenía en la calidad de vida del paciente influyó en la decisión de mantener el tratamiento específico para el dolor irruptivo (fentanilo transmucoso nasal con pectina) que, sin embargo, el paciente utilizaba para completar la dosis de opioide diaria necesaria y evitar el “dolor final de dosis”.

Otra dificultad detectada respecto a la dosis de opioide necesario para el control del dolor durante las crisis fue la necesidad expresada por el paciente de dosis variables de fentanilo sublingual para obtener una analgesia adecuada en sus paseos. Esta circunstancia apuntaba a la existencia de crisis de dolor de diferente intensidad asociadas al mismo factor desencadenante. Esta variación del dolor fue detectada, en este caso, en las fases finales del proceso de titulación y tras la sustitución del fentanilo nasal por el fentanilo sublingual. En estas situaciones se debe intentar ofrecer al paciente presentaciones que permitan su repetición cuando la intensidad de la crisis lo requiera. Durante el proceso de titulación, es aconsejable establecer una dosis mínima, pero también una dosis máxima. Entre ambas se debe permitir un margen de flexibilidad para dar

la opción al propio paciente, si la intensidad de la crisis aconseja la repetición de la dosis. Para que esta estrategia tenga éxito, el paciente debe entender perfectamente la indicación del fentanilo de liberación inmediata elegido y disponer de presentaciones con dosis que permitan su repetición sin llegar a la sobredosificación.

En las fases iniciales de la titulación de la dosis de fentanilo nasal aparecieron dificultades para alcanzar la dosis efectiva para las crisis de dolor por varias razones:

1. La falta de control del dolor basal
2. La incorrecta utilización por parte del paciente y su entorno para distinguir el objetivo de la dosis de rescate de fentanilo nasal destinada a las crisis de dolor
 - El uso al que se destinaba el fentanilo nasal era la de suplemento para alcanzar una analgesia basal en ausencia de factor desencadenante.
 - Esta circunstancia también se detectó con la utilización de fentanilo sublingual, aunque el paciente hacía, en este caso, una utilización más aproximada de las indicaciones realizadas en nuestra consulta ya que utilizaba el fentanilo sublingual para el dolor de las crisis y para el dolor final de dosis, dolor que aparecía tras 2 días de colocado el parche cutáneo.
3. La diferente intensidad de los episodios de dolor irruptivo, y que precisaban dosis variables de fentanilo sublingual.

FIGURAS

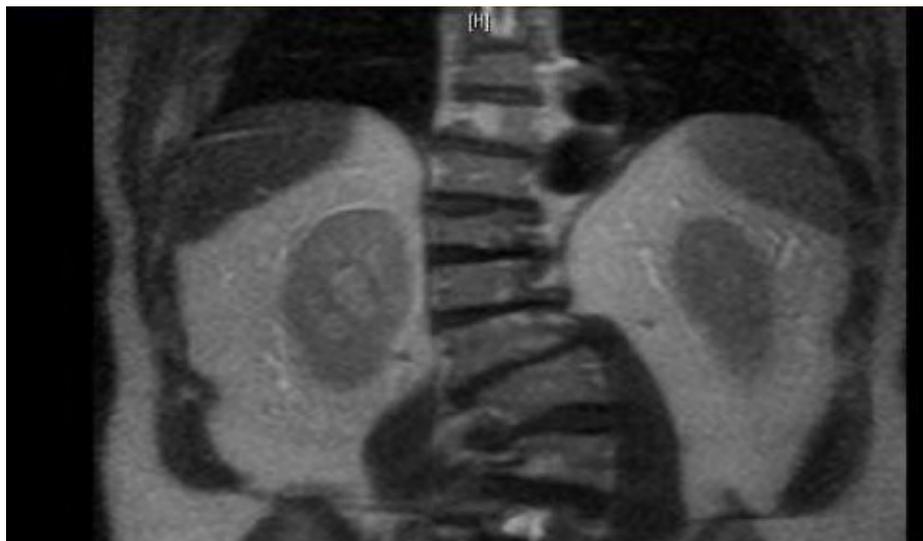


Figura 1 Escoliosis. Visión Antero-Posterior



Figura 2 Escoliosis. Visión lateral dorso lumbar 1

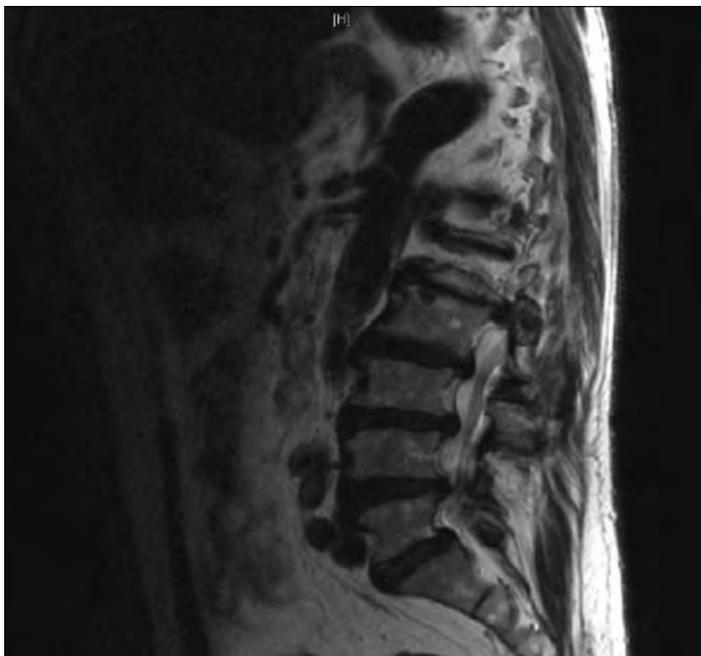


Figura 3 escoliosis. Visión lateral dorso lumbar 2

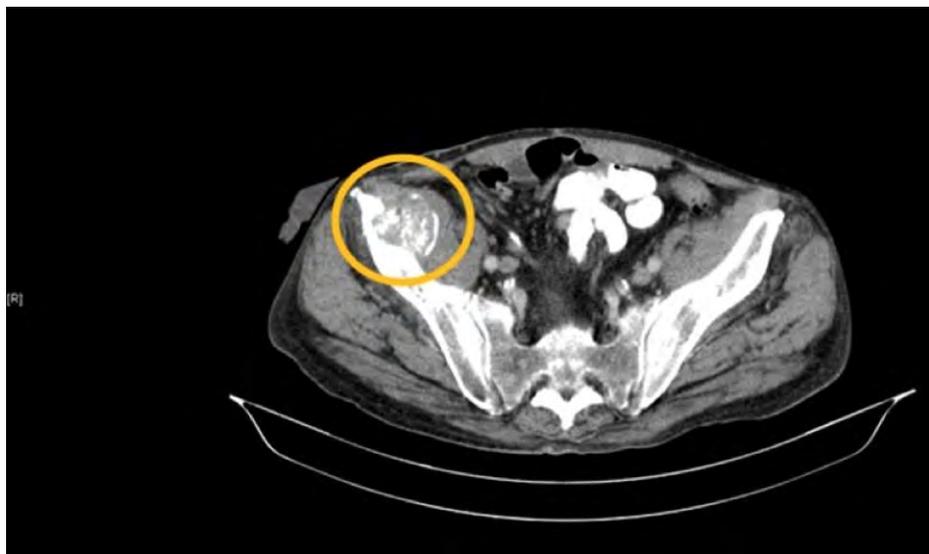


Figura 4 TAC. Dentro del círculo se localiza la lesión lítica en h iliaco

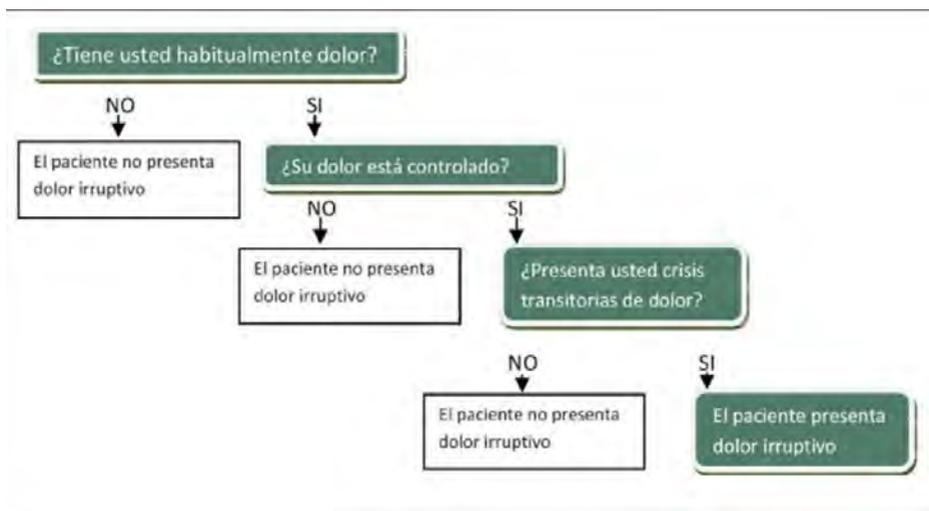


Figura 5: Algoritmo diagnóstico de dolor irruptivo

BIBLIOGRAFÍA

1. Omar Tawfik M Osseus metastasis with incident pain. En: Kopf A Patel AB (ed.). Guide to pain management in low-resource setting. Seattle. IASP 2010 p 147-154
2. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain*. 1999; 81: 129-134
3. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the science committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain*. 2009; 13: 331-338
4. Zeppetella G. Analgesia de rescate. En: “Tratamiento eficaz del dolor irruptivo en pacientes con cáncer. Zeppetella G (autor). Edición española. Editorial: Content Ed Net. 2012 p 36-128.
5. Cánovas Martínez L, Rodríguez Rodríguez AB, Castro Bande M, Pérez Arvizu L, López Soto C, Róman Nuñez R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012; 19(6): 318-324
6. Nabal M, Madrid F. Dolor episódico: definición, etiología y epidemiología. *Rev Soc Esp Dolor*. 2002; 9: 88-93
7. Bedard G, Hawley P, Zhang L, Slaven M, Gagnon P, Bisland S et. al. A survey of Canadian cancer patient’s perspectives on the characteristics and treatment of breakthrough pain. *Support Care Cancer*. 2013; 21: 2557–2563. DOI 10.1007/s00520-013-1817-
8. Zeppetella G, Davies AN. Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. *Cochrane Database Systematic Review*. 2013; Issue 10. Art No CD004311 DOI:10.1002/14651858.CD004311.pub3. Editorial: John Wiley & Sons Ltd. 2013 [disponible en www.thecochranelibrary.com]
9. Julià Torras J “Procedimientos específicos de rotación entre distintos opioides (de “x” a “y”) En González-Barboteo J (editor) “Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico”. Pozuelo de Alarcón (Madrid). Enfoque editorial S.C. 2013. P 163-181

REPERCUSIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN LOS PACIENTES Y EN SU ENTORNO FAMILIAR

Dra. M^a Jesús R. Dintén

Medicina Privada del Dolor: Clínica del Dolor, Oviedo

Jefa de Sección de la unidad del dolor del HUCA hasta 2014

Profesora Asociada Anestesiología Universidad de Oviedo hasta 2014

INTRODUCCIÓN

El denominador común de todas las patologías que cursan con dolor neuropático ese dolor desconocido que ha empezado de forma lenta y se ha podido ir apoderando del paciente que cuando viene a la consulta está desesperado y agotado porque no le entienden, la medicación que toma no es efectiva y si añadimos la incertidumbre de padecer una enfermedad de otro tipo más grave tenemos un paciente en malas condiciones. **El dolor de origen neuropático es muy complejo y en la actualidad supone uno de los mayores desafíos en el manejo del dolor crónico.**

El objetivo de este resumen, es dar una visión rápida del dolor neuropático y hacer hincapié en el diagnóstico y tratamiento desde el punto de vista psicobiosocial tan importante para estos pacientes, además del tratamiento farmacológico específico adecuado.

DEFINICIÓN

El dolor neuropático se le califica como dolor patológico o aberrante y es la consecuencia directa de una lesión o enfermedad que altera al sistema somatosensorial puede afectar al sistema nervioso central o periférico alterando las vías de transmisión nociceptivas. Suele ir acompañado de trastornos de la sensibilidad y a veces trastornos motores. Suele acompañarse de gran comorbilidad, con deterioro de la calidad de vida, interferencia con el sueño, disminución de la actividad física, etc. que actúan de forma negativa en la perpetuación del dolor.

La inclusión del término disfunción en la definición de este tipo de dolor, conlleva una cierta ambigüedad, pues permite encuadrar en esta categoría procesos tales como la fibromialgia o el síndrome del dolor regional complejo tipo I, en los cuales no se ha podido observar la existencia de una lesión en el sistema somatosensorial de conducción del dolor. Por este motivo un consenso europeo ha propuesto una nueva definición, según la cual el dolor neuropático es aquel que se produce como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.

MECANISMO DE ACCIÓN

Respecto a la fisiopatología del dolor neuropático, conviene recordar que el dolor en sí es un mecanismo de protección, el cual se produce cuando un estímulo (mecánico, térmico o químico) activa los correspondientes receptores (nociceptores), que hacen que la información llegue a los centros nerviosos superiores generando las típicas propiedades sensoriales y emocionales del dolor.

En cuanto a su fisiopatología, se supone que entran en juego fenómenos de hiperexcitabilidad y plasticidad neuronales a nivel periférico, central, médula espinal, corteza somatosensorial y vías inhibitorias descendientes.

La lesión nerviosa periférica origina una degeneración walleriana del axón distal a la lesión y crecimiento secundario de axones formados a partir de fibras amielínicas C y fibras mielinizadas A (A β y A δ).

Las parestesias y disestesias son transmitidas por fibras A β . Las fibras C son las responsables de la quemazón, hiperalgesia y alodinia.

Después del daño nervioso se produce un aumento de la excitabilidad de las fibras lesionadas y adyacentes (hiperexcitabilidad), que induce a sensibilización central y fenómenos de plasticidad, mediados por los canales iónicos de sodio. En la médula espinal se produce una reorganización de las neuronas del asta posterior, mediada por neurotransmisores Glutamato y Sustancia P, ligandos de receptores AMPA kainato, metabotrópicos y NMDA (N-metilaspártato), que incorporan un canal de calcio. De esta manera se produce el fenómeno de Wind-up, transmisoras de impulsos de cualquier calidad neuronal. Todo lleva a cambios en los receptores que transmiten impulsos dolorosos, de modo que las neuronas que transmiten impulsos específicos reconvierten en neuronas de amplían su rango dinámico.

EPIDEMIOLOGÍA

Si bien el dolor neuropático es un problema común en la práctica médica, en España su prevalencia exacta es desconocida. Un estudio multicéntrico de toda la geografía española sobre 12.699 pacientes el dolor neuropático periférico figuró en octavo lugar y como diagnóstico más frecuente en las consultas de neurología (Montero et al., 2005). Otro estudio realizado sobre 504 pacientes reflejó que las algias más frecuentes fueron las radiculopatías (44%) seguido de las neuralgias (21%) Rodríguez et al., 2007.

Otro dato importante es, que solo la mitad de los pacientes afectados por este tipo de dolor logra un adecuado alivio del mismo.

Por último, antes de finalizar este apartado, conviene recalcar que la inmensa mayoría de los enfermos aquejados por este tipo de dolor, sufren cuadros de ansiedad, depre-

sión y alteraciones en el descanso nocturno. En este sentido, un 65% de los afectados han restringido sus actividades diarias, mientras que un 80% refiere un notable descenso en su calidad de vida, e interfiere en la vida de sus familiares.

ETIOPATOGENIA

La etiología del dolor neuropático es muy variada; las diferentes causas pueden agruparse en varios apartados:

- Alteraciones metabólicas: Uremia. Porfiria. Diabetes. Hipotiroidismo. Amiloidosis.
- Traumatismos: Cirugía. Lesión de la médula espinal. Amputación (dolor del miembro fantasma). Lesiones por accidente.
- Compresión-atrapamiento: Estenosis espinal. Síndrome del túnel carpiano. Radiculopatía crónica. Otros síndromes de atrapamiento nervioso.
- Oncológicas: Paraneoplásica. Compresiva. Yatrogénica. Infiltrativa. Metastásica.
- Isquemia-enfermedad vascular: Panarteritis nodosa. Ictus. Lupus eritematoso sistémico.
- Infección: Herpes zóster. Sida. Mononucleosis infecciosa. Difteria. Tabes dorsal. Lepra.
- Deficiencias nutricionales: Neuropatía alcohólica. Tiamina. Niacina. Piridoxina.
- Autoinmune: Esclerosis múltiple. Sarcoidosis. enf. de Fabry
- Toxinas: Metales: Oro. Mercurio. Plomo. Arsénico.
- Fármacos quimioterápicos: Cisplatino. Vincristina. Sustancias Orgánicas. Otros fármacos: Isoniazida. Nitrofurantoína. Hidralazina. Fenitoína.
- Genéticas: importantes avances de la genética aplicada al tratamiento del dolor. Los estudios genéticos relacionados con el dolor han confirmado la presencia de grandes diferencias interindividuales en la sensibilidad y tolerancia a la sensación dolorosa. Hoy sabemos que estas diferencias fenotípicas son el reflejo de diferencias genéticas (Chapman et al).
- Otras: Polineuropatía Crónica Progresiva o Recurrente. Siringomielia. Síndrome de Guillain-Barré. Crisis Epilépticas parciales sensitivas dolorosas.

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA

En función de su origen, el dolor neuropático puede ser:

- Central: suele ser debido a lesiones que afectan al cerebro y/o a la médula espinal.
- Periférico: es consecuencia de lesiones de nervio periférico, plexos nerviosos o raíces medulares dorsales.
- Mixta.

Los cuadros clínicos con dolor neuropático de origen periférico incluyen:

- a) **Degenerativas:** hernia discal, siringomielia, fibrosis pulmonar, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple.
- b) **Por fármacos o tóxicos:** Contrastes yodados, sulfamidas, cloranfenicol, vincristina, taxoles, arsénico.

Los cuadros clínicos de **origen central:**

- a) **Idiopáticas:** neuralgias faciales.
- b) **Infeciosas:** herpes Zóster, sida, polio, tabes dorsal, lepra.

Cuadros mixtos:

- a) **Origen metabólico:** Diabetes, amiloidosis, porfiria, hipotiroidismo, lupus, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, déficit de vitamina B.
- b) **Quirúrgicos:** Radiculopatías postlaminectomía, dolor postquirúrgico, aracnoiditis, neuromas, dolor del miembro fantasma.
- c) **Généticas:** neurálgia del trigémino, enfermedad de Fabry, neuropatías hereditarias.
- d) **Térmicas:** Quemaduras.
- e) **Traumáticas** (nervios o plexos): Síndrome regional complejo, lesión por traumatismo osteoarticular, fracturas, dolor postamputación, lesiones medulares, avulsión del plexo braquial, radiculopatías, lesiones medulares, etc.
- f) **Tumorales:** Tumor cerebral, metotrexo braquial y lumbosacro.
- g) **Isquémicas:** Infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa o arterial, tromboangitis obliterante, síndrome talámico de Dejerine.

CLÍNICA

Las características del dolor neuropático dependen del mecanismo fisiopatológico implicado, así como de factores ambientales y personales. Presentan más de un síntoma y puede haber más de un mecanismo fisiopatológico diferente. En general, los síntomas se ubican en el área inervada por el nervio afectado.

Antes de entrar a describir estos síntomas es conveniente distinguir claramente entre disestesia y parestesia: La disestesia hace referencia a una sensación anómala desagradable. La parestesia se refiere a una sensación anómala no desagradable. Otra consideración necesaria es la distinción entre el dolor neuropático espontáneo y el dolor neuropático provocado: el primero puede ser continuo o paroxístico, mientras que el segundo puede deberse a estímulos inocuos (alodinia) o a estímulos nocivos (hiperalgesia).

Los síntomas positivos incluyen parestesias, dolor espontáneo (manifestado como dolor quemante, dolor lancinante o dolor profundo) y dolor provocado (cuya consecuencia puede ser la aparición de alodinia o hiperalgesia).

Los síntomas negativos incluyen déficits sensitivos en todas sus modalidades, con presencia de hipoestesia e hipoalgesia o anestesia.

La inmensa mayoría de los enfermos aquejados por este tipo de dolor, sufren cuadros de ansiedad, depresión y alteraciones en el descanso nocturno y pérdida de la calidad de vida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del dolor neuropático es fundamentalmente clínico. Conviene recordar que este tipo de dolor suele estar infradiagnosticado, y por consiguiente, infratratado. De ahí la importancia de efectuar un diagnóstico correcto, el cual conducirá al establecimiento de un adecuado tratamiento, con las correspondientes mejoras en la salud del afectado e igualmente en la relación coste/beneficio a nivel social.

Para efectuar dicho diagnóstico se requiere historia clínica, examen físico y pruebas complementarias (analítica, pruebas de imagen, pruebas neurofisiológicas,...).

HISTORIA CLÍNICA

Como ya se ha mencionado, el diagnóstico de este tipo de dolor es fundamentalmente clínico; es por ello que evaluar la descripción verbal que hace el paciente aquejado de dolor neuropático, permite diferenciarlo de otros tipos de dolor. Descripciones tales como sensación de pinchazo, calambre, hormigueo, quemazón, frío intenso,..., son típicas del dolor neuropático.

Además de las características del dolor (duración, localización, intensidad, factores desencadenantes, antecedentes médicos o quirúrgicos que puedan tener relación con el dolor, estrategias utilizadas para aliviar el dolor, procesos infecciosos o procesos metabólicos que puedan servir de base para que aparezca el dolor neuropático. Historia familiar relevante. Factores psicosociales actuales o pasados. Impacto del dolor en el paciente.

Conocimiento tanto del paciente como de los familiares de la existencia del dolor sus objetivos y expectativas de tratamiento, no tributando de ningún modo la el origen del dolor neuropático a causas psicológicas y respetar la descripción que haga el paciente. Existe una estrecha relación entre este tipo de dolor y la depresión, el impacto del dolor en su estado de ánimo y funcionalidad cognitiva.

Se ha de hacer una primera evaluación psicológica mediante el test de Goldberg, este test solo tiene cuatro apartados que contemplan alteraciones psicosomáticas, ansiedad, inadaptación social y depresión. Este test es muy sencillo pero permite destacar patologías importantes y si es necesario derivarlo a servicios de psicólogos o psiquiatras colaboradores con la unidad del dolor, haciendo una visita mas estructurada utilizando escalas de medida más específicas, HAD escala hospitalaria de la ansiedad y depresión, la escala de ansiedad de Hamilton y el STAI cuestionario de ansiedad estado-rango.

La intensidad del dolor puede medirse mediante escalas de evaluación, tanto verbales como numéricas (Escala visual analógica EVA, escala verbal simple EVIS).

Se puede dibujar en un mapa de dermatomas la localización del dolor, es muy útil para observar el cambio obtenido después del tratamiento.

Otras herramientas para detectar el dolor neuropático son los cuestionarios específicos para este tipo de dolor y lo mejor es utilizar las escalas discriminatorias entre dolor nociceptivo y neuropático como la escala de LANNS, DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions), la ID y Escala NPSI (neuropathic Pain Symptom Inventory), porque son las que están validadas para este tipo de problemas.

Un paciente que no duerme, al día siguiente se encuentra peor porque baja su sensibilidad para percibir el dolor. Para prevenir esta situación hemos de hacer cuestionarios para valorar la calidad del sueño. Existen muchos cuestionarios que estudian la somnolencia, la calidad del sueño, estructura del sueño, ... nosotros utilizamos el Cuestionario Oviedo de Calidad del Sueño COS, es muy sencillo de aplicar y permite evaluar el tiempo y percepción del sueño. Bobes et al. 2000.

EXAMEN FÍSICO

El examen clínico permite establecer la concordancia entre la historia clínica y la distribución del dolor, así como otros signos neurológicos, todo lo cual facilita un posible diagnóstico de dolor neuropático.

La presencia de déficits motores, hipoestesia e incluso cambios cutáneos ligados al sistema nervioso autónomo tales como palidez o rubor, los cuales tienden a aparecer sobre los territorios nerviosos afectados, apuntan hacia un probable cuadro de dolor neuropático. Explorar la sensibilidad física, la alodinia estática y dinámica, al calor al frío, con el movimiento. Es fundamental delimitar con la mayor precisión que se pueda, cuál es la región afectada, intentando relacionarla con el recorrido de algún nervio.

Igualmente, el examen físico debe aportar información acerca de posibles patologías que sirvan de base para una lesión neurológica, lo cual ayuda a conocer la etiología del dolor neuropático.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Analítica.** Básicamente deben determinarse los niveles de hemoglobina glucosilada, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂, anticuerpos y marcadores agudos de inflamación, así como serología de hepatitis y VIH.
Otras pruebas analíticas, como determinación de marcadores tumorales o pruebas genéticas, están en función de las sospechas diagnósticas existentes tras la anamnesis y el examen físico.
- **Prueba de imagen.** En este apartado se incluyen pruebas tales como el TAC o la RMN, cuya utilidad radica en su capacidad para detectar lesiones del sistema nervioso central o compresión de estructuras nerviosas.

- **Pruebas neurofisiológicas.** Se incluyen aquí diferentes pruebas, con una triple finalidad: Identificación de los territorios afectados. Determinación del grado de afectación de las estructuras nerviosas. Estudio de la tipología de las fibras nerviosas afectadas.

Algunas de las pruebas que pueden realizarse son las siguientes: electromiograma, electro-neurograma, potenciales evocados, test del umbral doloroso, test sensitivo cuantitativo,...

Técnicas periféricas: Termografía. Gammagrafía ósea. Ecografía. Neurografía por resonancia magnética.

TRATAMIENTO

Una correcta evaluación y un adecuado diagnóstico son fundamentales para un tratamiento exitoso del dolor neuropático.

Al considerar el abordaje terapéutico del dolor neuropático, el objetivo inicial debe ser curar la causa que provoca el mencionado dolor; no obstante, ese abordaje etiológico no siempre es posible, debiera hacerse de tipo multidisciplinar Turk et al. 2010.

Otro punto importante, es el hecho de que el paciente en cuestión puede padecer otros tipos de dolor, como por ejemplo dolor lumbar asociado a problemas de columna o enfermedades músculo-esqueléticas o cualquier otra patología previa.

Al mismo tiempo, como ya se ha mencionado anteriormente, en casi todos los pacientes con dolor neuropático, lleva asociado cuadros ansioso-depresivos y trastornos del sueño, lo cual debe ser tenido en cuenta a fin de elegir la opción farmacológica más adecuada. A nivel psicológico se puede poner en práctica: Terapias de relajación, Terapias de sueño, Control de estímulos, Terapia cognitiva, biofeedback....

Es fundamental explicar claramente al afectado, los objetivos terapéuticos y las metas claras de alivio, indicándole que otras opciones no farmacológicas pueden reducir notablemente su dolor e incrementar su calidad de vida (terapia psicológica, rehabilitación, fisioterapia, deporte, ...). Al mismo tiempo, ya que se trata de una condición crónica, el adecuado manejo del dolor requiere de una buena relación médico-paciente; la orientación y el soporte psicosocial de estos pacientes son muy necesarios.

En lo referente al abordaje farmacológico del dolor neuropático, conviene subrayar los siguientes puntos:

El dolor neuropático responde mal a los analgésicos tradicionales (AINEs). Muchos de los pacientes afectados por dolor neuropático no consiguen un alivio satisfactorio del dolor, siendo bastante común la presencia de los efectos adversos de la medicación. Los tratamientos han de ser individualizados.

Los fármacos usados para tratar el dolor neuropático incluyen antiepilépticos, antidepresivos, opioides, lidocaína, . . . Tales medicamentos se distribuyen en diferentes líneas de tratamiento de acuerdo con su efectividad. Se distinguen básicamente 4 líneas de tratamiento:

1º - Dolor neuropático leve

Fármacos antiepilépticos o neuromoduladores: Gabapentina y Pregabalina

Antidresivos tricíclicos/ Inhibidores de la recaptación de serotonina: Amitriptilina, Duloxetina, Venlafasina.

Opioides débiles: Tramadol, o también se puede utilizar opioides potentes a bajas dosis

Unido a técnicas y fármacos coadyuvantes: Lidocaína tópica. Capsaicina. Baclofeno. Antagonista NMDA.

2º - Dolor neuropático moderado

Fármacos antiepilépticos o neuromoduladores a altas dosis: Gabapentina y Pregabalina

Antidresivos tricíclicos/ Inhibidores de la recaptación de serotonina: Amitriptilina, Duloxetina, Venlafasina.

Anestésicos locales Lidocaína, Metilexina.

Opioides potentes Oxycodona, Morfina, Metadona, Fentanilo.

Unido a técnicas y fármacos coadyuvantes: Lidocaína tópica. Capsaicina. Baclofeno. Antagonista NMDA.

3º - Dolor neuropático grave

Fármacos antiepilépticos o neuromoduladores: Gabapentina y Pregabalina puestos en asociación.

Antidresivos tricíclicos/ Inhibidores de la recaptación de serotonina: Amitriptilina, Duloxetina, Venlafasina.

Anestésicos locales Lidocaína, Metilexina.

Opioides potentes en altas dosis haciendo asociación de fármacos morfina-oxycodona, Fentanilo-Oxycodona

Más todos los fármacos prescritos y técnicas coadyuvantes

4º - **Dolor neuropático no controlado** se haría TENS. Radiofrecuencia. Electroestimulación medular. Infusión en monoterapia o en asociación de Opioides, Anestésicos Locales, Clonidina.

Este sería el seguimiento de actuación en pacientes oncológicos con dolor neuropático, pero es un buen modelo a seguir como tratamiento de la mayor parte de las neuropatías.

Antidepresivos tricíclicos

Su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento del dolor neuropático, tanto central como periférico. El efecto analgésico es independiente del efecto sobre el estado anímico, por lo que pueden usarse en pacientes con dolor y sin depresión.

El compuesto más usado es la amitriptilina, aunque actualmente también se recomienda el empleo de nortriptilina y desimipramina. Estos últimos tienen un mejor perfil de efectos adversos en comparación con el primero.

Sus principales efectos secundarios son de carácter anticolinérgico (estreñimiento, sequedad de boca, retención urinaria), aunque también se asocian a hipotensión ortostática, sedación, aumento de peso, confusión y trastornos cardíacos.

Entre sus ventajas se incluyen la administración una sola vez al día, bajo coste y utilidad en caso de que el paciente sufra, a su vez, de depresión.

Deben administrarse por la noche usando la dosis mínima que resulte eficaz. Su retirada debe efectuarse de modo gradual.

Antidepresivos duales

Se incluyen aquí los compuestos que actúan inhibiendo los receptores de serotonina y de noradrenalina. Su efecto benéfico es similar al de los compuestos antes mencionados, pero con un mejor perfil de efectos adversos.

Los compuestos empleados han sido Duloxetina y Venlafaxina, entre otros.

La Duloxetina ha sido situada en primer lugar por varias guías de práctica clínica, estando recomendada para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o glaucoma. El principal efecto secundario son las náuseas, las cuales pueden aliviarse con un antiemético empleado durante los primeros días de tratamiento.

La Venlafaxina ha mostrado utilidad para combatir otras polineuropatías dolorosas, no solo la diabética, pero carece de eficacia en la neuropatía postherpética. Su asociación a cuadros de hipertensión arterial, ha limitado su uso.

Neuromoduladores (Antiepilépticos)

Estos compuestos actúan disminuyendo la liberación de glutamato, norepinefrina y sustancia P a nivel del sistema nervioso central. Tienen acción analgésica, antiepiléptica y ansiolítica.

Los compuestos más utilizados son la Gabapentina y la Pregabalina los cuales son útiles para combatir el dolor neuropático crónico, especialmente cuando este es de tipo lacerante o quemazón.

Existen numerosos estudios clínicos efectuados con Gabapentina y Pregabalina, considerándolos fármacos seguros y con pocas interacciones medicamentosas, no obstante se aconseja reducir la dosis en caso de insuficiencia renal y en ancianos.

La Pregabalina es un compuesto que apareció hace diez años, tiene muchos estudios y ensayos clínicos hechos, siendo muy útil en el dolor neuropático, especialmente en el dolor post ictus. Su ventaja sobre el anterior es de tipo farmacocinético y necesita un menor tiempo de titulación.

Los principales efectos adversos de ambos medicamentos son fundamentalmente la somnolencia y el mareo hasta dar con la dosis personalizada.

Anestésicos locales

Los fármacos usados para tratar el dolor neuropático incluidos en este grupo farmacológico son la Lidocaína y la Capsaicina, administradas ambas por vía tópica.

La lidocaína es el compuesto más usado, estando disponible en forma de gel y de parches. Este fármaco ha resultado útil en el tratamiento de la neuralgia postherpética y en la alodinia por diversas causas neuropáticas. Sus efectos secundarios son mínimos, habiéndose descrito de forma muy ocasional reacciones locales, se presenta en forma de parches de lidocaína al 5% se colocan doce horas seguidas que es el tiempo que tarda el anestésico en absorberse y también se presenta en forma de gel.

La capsaicina, disponible en forma de parches y de gel, ha resultado útil para tratar la neuralgia postherpética en VIH. Su principal efecto secundario es la sensación de quemazón en la zona aplicada; ocasionalmente pueden aparecer prurito y eritema. Usualmente estos efectos adversos desaparecen al cabo de varios días de tratamiento. El tratamiento con parches de capsaicina, debe realizarse en una unidad del dolor para que obtenga los resultados deseados, la ventaja es la de estar tres meses sin dolor, bajando la medicación actual o incluso suspendiendo la misma.

Opioides

Tradicionalmente se ha creído que los opioides carecían de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado su utilidad para tratar diversos tipos de dolor neuropático, pero no son fármacos que se dan como primera opción.

Conviene distinguir entre opioides suaves como el tramadol, y otros de mayor potencia tales como la buprenorfina, la oxicodona, oxicodona-naloxona o la metadona.

El tramadol es un opioide dual pues tiene un doble mecanismo de acción, actuando sobre los receptores opiáceos μ e inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina. Comparado con los opioides μ -puros, es útil para tratar los mismos tipos de dolor neuropático que estos, aunque su potencia analgésica es menor, pero con la ventaja de un mejor perfil de efectos adversos.

Otros analgésicos opioides de mayor potencia (buprenorfina, oxicodona,...) son útiles en diversos tipos de dolor neuropático, con la ventaja de que su acción se inicia de forma inmediata, pero presentan importantes efectos adversos (nauseas, vómitos, estreñimiento, vértigos,...). Es aconsejable iniciar el tratamiento con presentaciones de acción rápida, para hacer una buena titulación de la dosis personalizada, pasando posteriormente a presentaciones de acción lenta.

Antiepilépticos

Estos compuestos incluyen Carbamazepina (específico en la neuralgia del trigémino), Oxcarbazepina (similar a la carbamazepina, pero con mayor tolerancia y menor potencial de interacciones), Lamotrigina (dolor neuropático generalizado) y ácido Valproico. Su efectividad es cuestionable, o bien, solo son útiles para tratar un tipo de dolor neuropático concreto.

Otros antidepresivos

Compuestos tales como el Citalopram o la Paroxetina han sido usados para tratar el dolor neuropático, pero las evidencias existentes sobre sus beneficios son muy limitadas, lo cual hace que se consideren fármacos de tercera línea.

Cannabinoides

Los compuestos estudiados actúan por un mecanismo de neurotransmisión retrógrada, desde las neuronas postsinápticas hacia las presinápticas. Los compuestos sintéticos han sido usados para el tratamiento del dolor neuropático central en la esclerosis múltiple; no obstante existe muy poca evidencia sobre su utilidad, por lo que son relegados a la última línea de tratamiento.

Técnicas coadyuvantes: tratamientos físicos y apoyo psicológico coadyuvantes. Técnicas de Rehabilitación y Fisioterapia.

Técnicas no invasivas: TENS, parches de Lidocaína y de Capsaicina.

Técnicas semiinvasivas: Bloqueos epidurales analgésicos. Bloqueos de nervios periféricos. Bloqueos facetarios y sacroilíacos. Bloqueos regionales analgésicos en pacientes con disfunción simpática severa y que previamente sean positivos según el blo-

queo diagnóstico. Bloqueos simpáticos lumbares, del ganglio estrellado, intravenosos con fármacos simpaticolíticos.

Técnicas invasivas

Técnicas de neuromodulación espinal:

- a) Estimulación medular a través de un electrodo en el espacio epidural estimulación de cordones posteriores.
- b) Dispositivos intratecales para administración continua de fármacos vía intratecal cuando hayan fracasado otros tratamientos, realizados con bupivacaína asociada a opioides.

CONCLUSIONES

La idea de hacer este pequeño resumen sobre el dolor neuropático, es el de llamar la atención a los médicos de asistencia primaria y a los especialistas que es imprescindible el diagnóstico de este tipo de dolor en fases muy tempranas, pues así responderán mejor al tratamiento, obteniendo mejores resultados.

El diagnóstico de este tipo de dolor es fundamentalmente clínico; es por ello que evaluar la descripción verbal que hace el paciente aquejado de dolor neuropático, permite diferenciarlo de otros tipos de dolor.

Realizar una buena exploración física detallada y completarlo con la evaluación psicológica es tan importante para que estos pacientes puedan recuperar el ánimo, no estén deprimidos, no pierdan la calidad de vida y no estén malhumorados, con alteraciones del sueño, así como el ayudar a los familiares a explicar o tratar de comprender los motivos que causan este tipo de dolor, haciendo que el paciente no se sienta solo ni excluido de su entorno familiar y social, haciendo de este modo un abordaje multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alavena MP, Sánchez MJ, Yusta A. Protocolo diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático. *Medicine* 2011;10(77):5255-8.
2. Bobes García J, González G.-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Bascarán, Fernández MT, Iglesias Álvarez C, Fernández Domínguez JM. Propiedades psicométricas del cuestionario Oviedo de sueño. *Psychothema*.2000;12(1):107-12.
4. Bennett M. La Escala de Dolor de LANSS: la evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2002; 9:74-87.36-56.
5. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136:380–387.
6. Cruciani R. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático:avances más recientes. *Rev Soc Esp Dolor*.2006;5:312–27.
7. Gálvez Mateos R. Nueva escalera analgésica aplicada al dolor neuropático. Controversias y evidencias en dolor osteoarticular.2008;4:15-21.
8. Gálvez R, Rejas J, Pérez M, Gómez M. Prevalencia en el dolor neuropático en España: implicaciones clínicas, laborales y asistenciales. *Med Clin (Bar)*. 2005;125:221-9.
9. González Éscalada, JR; Rodríguez, MJ; Camba, MA; Portolés, A; López, R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp*.16(2009); 8: 445-467.
10. Flórez S, León M, Torres M, Reyes F, Serpa JC, Ríos AM. Manejo farmacológico del dolor neuropático. *Rev Col Anest* 2010;37(4):356-72.
11. Maritza V. Dolor neuropático. *Rev Med Clin Condes*, 2014;25(4):625-34.
12. Martínez-Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(6):629-36.
13. Rey R. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. *Neurol Arg*. 2013;5(S1):S1-S7.
14. Samper D, Monerris M, Homs M, Soler M. Etiología y manejo de la neuropatía diabética dolorosa. *Rev Soc Esp Dolor*. 2010;6:286–96.
15. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
16. Turk,D Audete,J, Levi, R, Mackey,S, Stavros,S. Assessmentand treatment of psicosocial comorbiditis in patient’s whith neuropatic pain. *Mayo.Clin. Proc*: 2010; 85(3): s42-s50.
17. VALLEJO PAREJA, Miguel A.. Perspectivas en el estudio y tratamiento psicológico del dolor crónico. *Clínica y Salud [online]*. 2008, vol.19, n.3, pp. 417-430. ISSN 1130-5274.
18. Vowles, K.E., McCracken, L.M. y Eccleston, C. (2007). Processes of change in treatment for chronic pain: The contributions of pain, acceptance, and catastrophizing. *European Journal of Pain*, 11, 779-787. [Links]

REGRESSION OF SCHWANNOMAS INDUCED BY ADENO-ASSOCIATED VIRUS-MEDIATED DELIVERY OF CASPASE-1

Shilpa Prabhakar,¹ Mebran Taberian,² Davide Gianni,³ Thomas J. Conlon,⁴ Giulia Fulci,⁵ Jillian Brockmann,⁶ Anat Stemmer-Rachamimov,⁶ Miguel Sena-Esteves,³ Xandra O. Breakefield,¹ and Gary J. Brenner²

- 1.Neuroscience Center, Department of Neurology and Center for Molecular Imaging Research, Department of Radiology, Massachusetts General Hospital, and Program in Neuroscience, Harvard Medical School, Boston, MA 02114.*
- 2.Department of Anesthesiology, Critical Care, and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114.*
- 3.Department of Neurology, and Gene Therapy Center, University of Massachusetts, Worcester, MA 01655.*
- 4.Department of Pediatrics and Powell Gene Therapy Center, University of Florida, Gainesville, FL 32611.*
- 5.Department of Neurosurgery, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114.*
- 6.Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114.*

ABSTRACT

Schwannomas are tumors formed by proliferation of dedifferentiated Schwann cells. Patients with neurofibromatosis 2 (NF2) and schwannomatosis develop multiple schwannomas in peripheral and cranial nerves. Although benign, these tumors can cause extreme pain and compromise sensory/motor functions, including hearing and vision. At present, surgical resection is the main treatment modality, but it can be problematic because of tumor inaccessibility and risk of nerve damage. We have explored gene therapy for schwannomas, using a model in which immortalized human NF2 schwannoma cells expressing a fluorescent protein and luciferase are implanted in the sciatic nerve of nude mice. Direct injection of an adeno-associated virus (AAV) serotype 1 vector encoding caspase-1 (ICE) under the Schwann-cell specific promoter, P₀, leads to regression of these tumors with essentially no vector-mediated neuropathology, and no changes in sensory or motor function. In a related NF2 xenograft model designed to cause measurable pain behavior, the same gene therapy leads to tumor regression and concordant resolution of tumor-associated pain. This AAV1-P₀-ICE vector holds promise for clinical treatment of schwannomas by direct intratumoral injection to achieve reduction in tumor size and normalization of neuronal function.

INTRODUCTION

Multiple schwannomas in peripheral and cranial nerves are the hallmark of neurofibromatosis 2 (NF2) and schwannomatosis, two forms of neurofibromatoses, classified as neurocutaneous syndromes, with incidences of about 1 in 32,000 and 1 in 1,000,000, respectively (Antinheimo et al., 2000; Baser et al., 2006). Schwannomas are benign tumors composed of neoplastic dedifferentiated Schwann cells. Although typically nonmalignant and slow growing, these tumors can have devastating consequences for patients. Schwannomas in NF2 are frequently associated with neurological deficits, such as paresthesias, weakness, or hearing loss, and similar tumors in schwannomatosis often cause excruciating pain (Huang et al., 2004; Lu-Emerson and Plotkin, 2009). Some schwannomas become very large, causing compression of adjacent organs or structures, and can lead to paralysis or death due to progressive spinal cord or brainstem compression. The standard of care for patients with NF2 and schwannomatosis is surgical resection or radiosurgery of symptomatic tumors to reduce tumor size. Unlike in the case of sporadic schwannomas, in which typically only a single tumor is present and surgery is generally an efficacious treatment strategy as long as the lesion is accessible for resection (Lu-Emerson and Plotkin, 2009), in schwannomatosis and NF2, which present with multiple tumors, resection is confounded by both the inaccessibility of many tumors and by risk of nerve damage, including major motor dysfunction, significant sensory loss (including deafness in the case of NF2 vestibular schwannomas), and neuropathic pain. Thus, for most individuals there is substantial morbidity associated with schwannomas in both NF2 and schwannomatosis, as well as with the current therapies. This suffering and debility, in combination with the paucity of therapeutic options, makes the treatment of schwannomas a major unmet medical need.

The underlying molecular abnormality in NF2 is a germline mutation of the NF2 gene. Somatic loss of the normal remaining NF2 allele in Schwann cells leads to deregulated growth of neoplastic Schwann cells with schwannoma formation (Rouleau et al., 1993). The timing of loss of the second wild-type allele may occur during development, as Schwann cells move out along axons and begin myelination, or in response to injury when Schwann cells dedifferentiate and commence proliferation (Jessen and Mirsky, 2005; McClatchey and Giovannini, 2005). In schwannomatosis some patients have a germline mutation in the SMARCB1/IN11 gene with a second hit in Schwann cells leading to schwannoma formation (Hulsebos et al., 2007); in addition, the majority of these tumors harbor additional mutations in the NF2 gene (Jacoby et al., 1997; Hadfield et al., 2008).

In initial treatment paradigms, we used a mouse schwannoma model in which an immortalized cell line derived from human NF2 schwannoma cells (HEI-193) (Hung et al., 2002) was genetically modified to express firefly luciferase (Fluc) and the fluorescent protein, mCherry (designated HEI-193FC), and implanted subcutaneously in nude mice. Using this model, we demonstrated that intratumoral injection of a herpes simplex virus-1 (HSV-1) amplicon vector expressing caspase-1 (interleukin-b-convert-

ing enzyme; ICE) under the Schwann cell-specific P0 promoter led to tumor regression (Prabhakar et al., 2010). This gene therapy approach had two limitations; the subcutaneous location used was not clinically relevant and the HSV amplicon vector employed has never been used in clinical trials.

In the present study we used a more biologically relevant tumor model in which these human HEI-193FC schwannoma cells are implanted into the sciatic nerve of nude mice (Saydam et al., 2011). We explored the use of recombinant adeno-associated viral (AAV) vectors, which are well established as safe in clinical trials, and found that among the serotypes tested by direct injection into the mouse sciatic nerve (AAV1, AAVrh8, AAVrh10), AAV1 proved to be the most efficient in transducing Schwann cells (M.S.E. and G.J.B., unpublished data). Here, we demonstrate that direct injection of an AAV1-P0-ICE vector into intrasciatic distal schwannomas both prevented tumor development and led to regression of well-established tumors, as assessed by *in vivo* bioluminescence imaging and correlative histopathology. Tumors injected with a control vector, AAV1-P0-GFP, continued to grow. In a proximal sciatic nerve implantation model, designed to cause painlike behavior as assessed by plantar von Frey withdrawal threshold (i.e., mechanical sensitization), intratumoral AAV1-P0-ICE injection alleviated pain sensitivity in parallel with regression of tumors. Neuropathological evaluation of Epon and paraffin sections of sciatic nerves of both nude and immunocompetent mice injected with AAV1-P0-ICE showed no evidence of inflammation or axonal degeneration, and only rare macrophages, consistent with the absence of behavioral changes in pain sensitivity or motor skills in these vector-injected animals.

MATERIALS AND METHODS

CELL CULTURE

The HEI-193 human schwannoma cell line (from D.J. Lim, House Ear Institute, Los Angeles, CA) was established from a schwannoma in a patient with NF2, immortalized with human papillomavirus E6/E7 genes (Hung et al., 2002) and maintained in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) with 2 IM forskolin (Calbiochem, San Diego, CA), recombinant glial growth factor (14 ng/ml; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), and G418 disulfate salt (50 lg/ml; Sigma-Aldrich). To obtain the HEI-193FC cell line, HEI-193 cells were infected with lentivirus encoding Fluc and mCherry (Prabhakar et al., 2010). Human neuroblastoma cell line SH-SY5Y (American Type Culture Collection [ATCC], Manassas, VA) was grown in DMEM-F12 (1:1) (GIBCO-BRL, Rockville, MD). HEK-293T human embryonic kidney cells (from M. Calos, Stanford University, Stanford, CA) were grown in DMEM. For all cell types, growth media were supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS; Sigma-Aldrich) and 1% penicillin-streptomycin (Cellgro, Herndon, VA) and cells were maintained at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO₂ and 95% air.

AAV VECTOR DESIGN AND PACKAGING

AAV vector plasmids dsAAV-P0-ICE and dsAAV-P0-GFP were derived from the plasmid dsAAV-CBA-GFP-BGHpA (Sena-Esteves laboratory). This plasmid carries two AAV2 inverted terminal repeat (ITR) elements, one wild type and one in which the terminal resolution site was deleted, as described (McCarty et al., 2003), generating a vector that is packaged as a double-stranded molecule. The dsAAV-P0-ICE plasmid was generated by replacing the CBA-GFP cassette in the parent plasmid with the PCR-amplified rat P0 promoter (1.1 kb; for full details of the P0 promoter see Brown and Lemke, 1997) and cDNA, using the plasmid HSV-P0-ICE (Prabhakar et al., 2010) as a template and the following primers: P0-1, AAAGGTAC Ccagcattctcgaactctcaaa; P0-2, AAAACTAGTtctgcagaattcg atatcaagcttg; mCaspase-1.1, aaaactagtgccaccatggctgtgagggc aaagaggaaG; mCaspase-1.2, AAAGCGGCCGCttaatgtcccggg aagaggtagAAA. The dsAAV-P0-GFP plasmid was generated by replacing the chicken b-actin (CBA) promoter in the parent plasmid with the PCR-amplified rat P0 promoter. Both AAV vectors carry the bovine growth hormone polyadenylation signal. The identity of all PCR-amplified sequences was confirmed by sequencing.

AAV1 serotype vectors were produced by transient co-transfection of 293T cells by calcium phosphate precipitation of vector plasmid (dsAAV-P0-ICE or dsAAV-P0-GFP), adenoviral helper plasmid pFD6, and a plasmid encoding the AAV1 cap gene (pXR1), as previously described (Broekman et al., 2006). Briefly, AAV vectors were purified by iodixanol gradient centrifugation followed by column chromatography with HiTrap Q anion-exchange columns (GE Healthcare, Piscataway, NJ). The virus-containing fractions were concentrated with Centricon 100-kDa molecular weight cutoff (MWCO) centrifugal devices (Millipore, Billerica, MA) and the titer (genome copies [GC]/ml) was determined by real-time PCR amplification with primers and probe specific for the bovine growth hormone polyadenylation signal.

LUMINESCENCE CELL VIABILITY ASSAY

The CellTiter-Glo luminescent cell viability assay (Promega, Madison, WI) was used to determine the number of viable cells in culture on the basis of quantitation of ATP levels, an indicator of metabolically active cells. The system detects as few as 15 cells per well 10 min after adding reagent and mixing, resulting in cell lysis and the generation of a luminescent signal proportional to the amount of ATP present. Ten thousand HEI-193, 293T, or SH-SY5Y cells were plated into the wells of 96-well plates and infected in triplicate with the AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP vector at a multiplicity of infection (MOI) of 10,000 GC/cell to achieve >90% infection. After 72hr, medium was aspirated off and cells were incubated in 100 μ l of fresh medium containing 25 μ l of CellTiter-Glo reagent for 10 min at room temperature. The luminescence was measured with a luminometer (Dynex Technologies, Chantilly, VA).

ANIMALS

All animal experimentation was approved by and conducted under the oversight of the Massachusetts General Hospital (Boston, MA) Institutional Animal Care and Use Committee. Animals, nu/nu and C57BL/6 mice, were kept on a 12:12 light-to-dark cycle with ad libitum access to food and water. Animals were checked daily to evaluate health.

GENERATION OF TUMORS AND VECTOR INJECTION

Sciatic nerve schwannomas were generated by direct injection of schwannoma cells into the left sciatic nerve of isoflurane-anesthetized mice, as described (Saydam et al., 2011). Specifically, cells were implanted approximately 4 mm distal to the sciatic notch at a point midway between the sciatic notch and the trifurcation of the sciatic nerve into the common peroneal, tibial, and sural branches. For all experiments other than the experiment shown in Fig. 7, HEI-193FC cells were trypsinized and rinsed, and 30,000 cells in a volume of 1 μ l of culture medium were injected into the distal sciatic nerve of athymic nude mice (nu/nu, 5-week-old females; National Cancer Institute [NCI]), using a glass micropipette and a gas-powered microinjector (IM-300; Narishige, Tokyo, Japan). For the data shown in Fig. 7, a similar implantation procedure was performed, differing only in that cells (60,000 in 1 μ l) were implanted more proximally in the sciatic nerve. Tumor growth was monitored by in vivo bioluminescence imaging at weekly intervals, using the CMIR Image program (an image display and analysis suite developed in the Interactive Data Language [IDL; Research Systems/Exelis Visual Information Solutions, Boulder, CO]) as described (Prabhakar et al., 2010). Briefly, mice were injected intraperitoneally with the Fluc substrate d-luciferin, and, 5 min later, signal was acquired with a high-efficiency IVIS Spectrum (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) with an XGI-8 gas anesthesia system (Caliper Life Sciences) for Fig. 3A and a cryogenically cooled, high-efficiency charge-coupled device (CCD) camera system (Roper Scientific, Trenton, NJ) for Fig. 3B.

After 4 weeks, tumors that grew progressively were treated with AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP. The schwannomas were injected twice, 1 week apart, with 10^{10} vector GC in 1 μ l, using either AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP (over approximately 10sec), under direct visualization as described for injection of tumor cells (Saydam et al., 2011), targeting the enlarged part of the nerve where tumor cells were implanted. Volumetric changes in tumors were tracked by in vivo bioluminescence imaging out to 18–19 weeks.

HISTOLOGY

After treatment with vectors, the animals were killed with isoflurane (3%) followed by decapitation. Sciatic nerves were taken out and fixed in 10% formalin for hematoxylin and eosin (H&E) staining (Messerli et al., 2002). The sciatic nerve was removed; one-third of each of these biopsies was fixed in glutaraldehyde for Epon embedding, one-

third was fixed in 10% buffered formalin for paraffin embedding, and the remaining third was fresh-frozen at -80°C for PCR analysis of biodistribution of vector. Myelin integrity of sciatic nerves injected with AAV1-P0-ICE vector was assessed in toluidine blue-stained ultrathin sections prepared as follows: nerves were placed into a modified Karnovsky fixative (2.5% glutaraldehyde, 2.0% paraformaldehyde, and 0.025 calcium chloride in 0.1 M sodium cacodylate buffer), pH 7.4, and fixed overnight at 4°C . Further processing was done with a Leica Lynx automatic tissue processor. Briefly, the nerves were postfixed in aqueous 1.3% osmium tetroxide, dehydrated in graded ethanol solutions, en bloc stained with 3.0% uranyl acetate in the 70% ethanol step, infiltrated with epoxy and propylene oxide mixtures, and embedded in pure epoxy. The nerves were flat embedded (to maintain orientation) and allowed to polymerize overnight at 60°C . One-micron sections were cut with a DuPont-Sorvall MT-1 ultramicrotome and glass knives. The sections were then stained on a warm hotplate with a solution of 0.5% toluidine blue in 0.5% sodium borate, rinsed with water, dried, and coverslipped (Eichler et al., 2009). The formalin-fixed tissue was processed and embedded in paraffin. Sections were stained with H&E in accordance with routine protocols.

BEHAVIORAL ANALYSIS

The mice were tested by the von Frey method for pain/mechanical sensitivity and by rotarod for gross motor function according to published methods (Agarwal et al., 2007; Kirschbaum et al., 2009). Both nu/nu and C57BL/6 mice were used for the behavioral experiments. One microliter (1013 GC/ml) of the vector AAV1-P0-ICE, 1 μl of AAV1-P0-GFP, or 1 μl of phosphate-buffered saline (PBS) was injected into the sciatic nerve twice, with injections spaced 1 week apart ($n = 12$ per group). All animals were allowed to habituate to the behavioral apparatus for 1 week before testing for baseline. Three baseline measurements on three separate days preceded the first injection. Mice were then tested the day after each injection and twice per week for 8 weeks.

Mechanical sensitivity of the hind paw was measured by determining withdrawal thresholds assessed with von Frey filaments employed to determine mechanical sensitivity of the plantar surface of both hind paws (only data for the hind paw ipsilateral to the experimental schwannoma is shown). A set of 20 von Frey filaments (North Coast Medical, Gilroy, CA), generating bending forces ranging from 0.008 to 300 grams, were used. Mice were “rested” in the test cages for 30 min before establishment of withdrawal threshold. All tests were performed on the right (control) and left (injected) hind paws. The middle plantar surface of the paw was stimulated with a series of ascending force von Frey monofilaments. The 50% threshold for each paw withdrawal was calculated, as previously described (Chen et al., 2009).

A rotating rod apparatus (Columbus Instruments, Columbus, OH) was used to assess motor performance.

Mice were placed on the elevated accelerating rod beginning at 1rpm/min for two trials per day twice per week. Each trial lasted 3 min, during which time the rotating rod underwent a linear acceleration from 1 to 40 rpm. Animals were scored for their latency (in seconds) to fall in each trial, and the average of two trials is reported. Animals rested a minimum of 10 min between trials to avoid fatigue (Chen et al., 2009).

DATA ANALYSIS

All data are presented as group averages \pm SEM. The baseline value for all tests before injection used the average of all measurements before injection. Data were analyzed with SPSS 19 (IBM, Armonk, NY). Repeated-measure analysis of variance (ANOVA) was used when data were collected in multiple trials (Harris et al., 2012). $p < 0.05$ was accepted as significant.

GENOMIC DNA EXTRACTION AND REAL-TIME PCR: BIODISTRIBUTION

At necropsy, tissues were harvested, snap frozen in liquid nitrogen, and stored at -80°C until genomic DNA was extracted. Genomic DNA (gDNA) was isolated from the spinal cord, ipsilateral and contralateral dorsal root ganglia (DRG), and ipsilateral and contralateral sciatic nerves, using a DNeasy blood and tissue kit (Qiagen, Valencia, CA) according to the manufacturer's instructions. gDNA concentrations were determined with a biophotometer (Eppendorf, Hamburg, Germany). AAV GCs in the gDNA were quantified by real-time PCR with an ABI 7900 HT sequence detection system (Applied Biosystems, Foster City, CA), according to the manufacturer's instructions, and results were analyzed with the SDS 2.3 software. Briefly, primer pairs and probe were designed to the bovine growth hormone (BGH) poly(A) region of the scAAV1-P0-GFP vector, using ABI Primer Express software version 2.0. A standard curve was created, using scAAV1-P0-GFP plasmid DNA containing the BGH poly(A) region. The PCRs contained a total volume of 100 μl and were run under the following conditions: 50°C for 2 min, 95°C for 10 min, and 45 cycles of 95°C for 15 sec and 60°C for 1 min.

DNA samples were assayed in triplicate. To control for false negatives due to endogenous tissue-related PCR inhibition, the third replicate was spiked with plasmid DNA at a ratio of 100 copies/lg gDNA. If this replicate was greater than 40 copies/lg gDNA then the results were considered acceptable. If a sample contained ± 100 copies/lg gDNA it was considered positive for vector genomes. If a sample contained fewer than 100 copies/lg gDNA it was considered negative for vector genomes. If less than 1 lg of gDNA was analyzed, the vector copy number reported was normalized per microgram of gDNA and the plasmid spike-in was reduced to maintain the ratio of 100 copies/lg gDNA.

RESULTS

EFFECTS OF DELIVERY OF AAV1-P0-ICE VECTORS TO SCHWANNOMAS

To assess the ability of AAV1 vectors to kill schwannoma cells, we generated AAV1 vectors encoding ICE (Juan et al., 1996) or GFP under the control of the rat P0 promoter (shown for AAV1-P0-ICE in Fig. 1). In initial evaluation, AAV1-CBA-GFP, AAV1-P0-GFP, and AAV1-P0-ICE vectors were used to infect human 293T cells and schwannoma HEI-193 cells. Using the constitutive promoter, CBA, both cell types showed a high degree of infectivity, that is, GFP-positive cells (Fig. 2A). When the P0 promoter (Brown and Lemke, 1997) was used, expression of GFP was seen only in HEI-193 cells, and not in 293T cells. Cell viability after infection with AAV1-P0-ICE and AAV1-P0-GFP vectors (or no vector) was assessed by CellTiter-Glo assay in 293T, human neuroblastoma SH-SY5Y, and HEI-193 cells. Infection with the AAV1-P0-ICE vector did not lead to any death of 293T or SH-SY5Y cells, whereas more than 90% of HEI-193 cells were dead by 72 hr postinfection (Fig. 2B). As an added control, we used TaqMan real-time RT-PCR to evaluate induction of the caspase-1 transgene after *in vitro* transduction of cultured HEI-193 cells with pAAV-P0-ICE. There was a 161-fold induction of caspase-1 mRNA (Supplementary Fig. S1; supplementary data are available online at www.liebertonline.com/hum).

AAV1-P0-ICE CAUSES REGRESSION OF HEI-193FC SCHWANNOMAS

The therapeutic efficacy of the AAV1-P0-ICE vector was tested in a mouse model in which schwannomas are generated via implantation of HEI-193FC cells in the distal region of the sciatic nerve of nude mice. Vector injections were carried out according to two paradigms—early in tumor growth and after establishment of schwannomas. The AAV1-P0-GFP vector was used for the control group. Two intratumoral injections of the AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP vector (10^{10} GC in 1 μ l), spaced 1 week apart, at the site of early HEI-193FC tumor formation prevented further growth as assessed by *in vivo* bioluminescence imaging over a 14-week period after vector injections (Fig. 3A); one-way ANOVA revealing a significant effect of AAV1-P0-ICE treatment [$F(1,11) = 6.04$, $p = 0.03$]. In contrast, the majority of tumors (five of six) injected with the AAV1-P0-GFP vector continued to grow for the 9 weeks of postinjection evaluation. When intratumoral injections of AAV1-P0-ICE were carried out in larger, more established HEI-193FC tumors, AAV1-P0-ICE injections caused essentially complete regression of these tumors out to 12 weeks after vector injections [Fig. 3B; ANOVA: $F(1,16) = 8.27$, $p = 0.01$], whereas most of the AAV1-P0-GFP-injected tumors (five of six) continued to grow. In both panels of Fig. 3 the relatively large SEM in the AAV1-P0-GFP control group reflects the spontaneous tumor regression in one of six animals in each group. To avoid bias in our data, we used an intention-to-treat approach that included data from all vector-injected animals for statistical analysis.

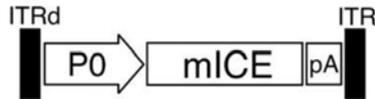


FIG. 1. AAV vector encoding caspase-1 (interleukin- β converting enzyme; ICE) under the control of the P0 promoter. Shown is a schematic diagram of the self-complementary AAV1-P0-ICE vector carrying the expression cassette for mouse ICE (caspase-1) under the control of the rat Schwann cell-specific P0 promoter (P0), and the bovine growth hormone polyadenylation signal (pA). One AAV2 inverted terminal repeat (ITRd) carries a deletion of the terminal resolution site that allows it to be packaged as a double-stranded DNA molecule.

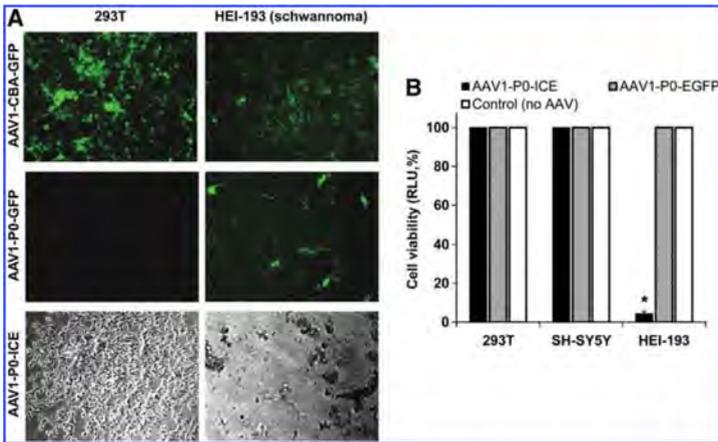


FIG. 2. The P0 promoter is selectively expressed in schwannoma cells. (A) 293T cells and HEI-193 schwannoma cells were infected with AAV1-CBA-GFP, AAV1-P0-GFP, or AAV1-P0-ICE vector in culture at a multiplicity of infection (MOI) of 10,000 GC/cell and, after 48 hr, were evaluated microscopically for GFP fluorescence and cell morphology at an original magnification of $\times 10$. (B) Cell viability was assessed by Fluc bioluminescence in 293T, SH-SY5Y (neuroblastoma), and HEI-193 cells 72 hr after infection with AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP, or no infection, at the same MOI as in (A). Values for each cell line are normalized to viability of uninfected cells. *Significant difference compared with the control group ($p = 0.00006$).

Postmortem histological evaluation of formalin-fixed, paraffin-embedded sections stained with H&E was performed on animals from both experiments shown in Fig. 3.

This revealed substantial tumor burden in nerves injected with control AAV vector (AAV1-P0-EGFP) (Fig. 4A and B), but only scant tumor cells in nerves injected with the AAV1-P0-ICE vector at 11 weeks after vector injection (Fig. 4C and D), as compared with normal nerve (Fig. 4E). Control animals implanted with HEI-193FC cells, but not injected with vector, also demonstrated significant tumor burden by H&E staining at this time point (data not shown).

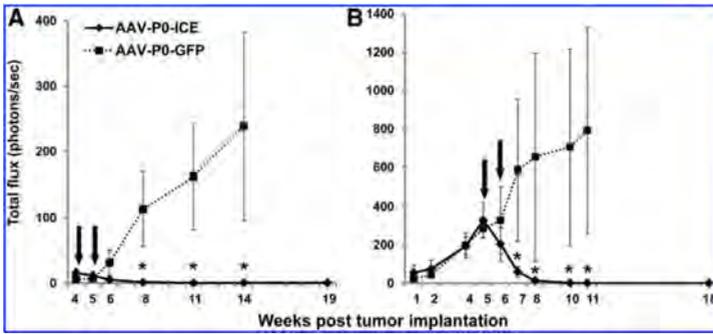


FIG. 3. Monitoring schwannoma volumes in vivo by bioluminescence imaging. Thirty thousand HEI-193FC cells were implanted into the distal sciatic nerve of nude mice and tumor volume was monitored at weekly intervals by in vivo bioluminescence imaging. At the time points indicated [arrows; weeks 4 and 5 (A) and weeks 5 and 6 (B)] after tumors were established, they were injected twice (i.e., two separate injections 1 week apart) with either AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP vector (1×10^{10} GC in $1 \mu\text{l}$ per injection). Graphs in (A) and (B) were obtained with different bioluminescence imaging systems, and thus the luciferase signal (ordinate data) is different in scale. Data points are shown as mean values \pm SEM ($n = 6$ per group for each experiment). *Significant difference (by post-hoc analysis) between AAV1-P0-ICE and control groups at $p < 0.002$ (A) and $p < 0.001$ (B). In both (A) and (B), one in the control group out of six tumors regressed spontaneously, and all animals were taken into consideration in data analysis.

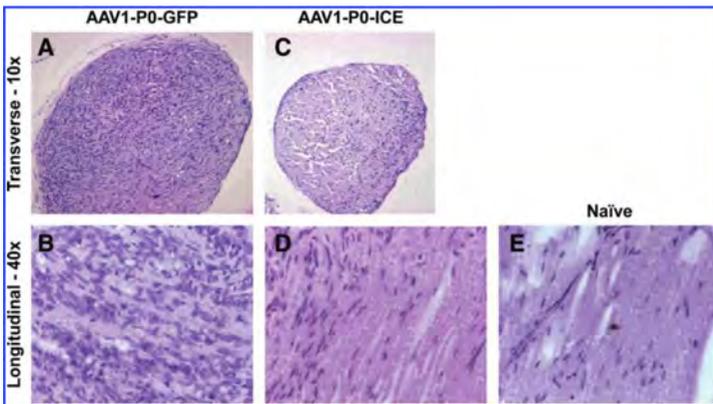


FIG. 4. Microscopic evaluation of AAV1-P0-ICE- and AAV1-P0-EGFP-injected HEI-193FC schwannomas. Hematoxylin and eosin (H&E) staining of a transverse section of (A) a representative sciatic nerve with abundant hematoxylin-positive tumor cells (darkly staining cells) 11 weeks after AAV1-P0-EGFP control vector injections (two injections spaced 1 week apart, 1×10^{10} GC in $1 \mu\text{l}$) into an experimental schwannoma; and (C) a representative sciatic nerve of normal diameter with only a few hematoxylin-positive cells 11 weeks after AAV1-P0-ICE vector injections (two injections spaced 1 week apart, 1×10^{10} GC in $1 \mu\text{l}$) into an experimental schwannoma. Higher power (original magnification, $\times 40$) images of H&E-stained, longitudinal sections of sciatic nerves 11 weeks after vector injection of experimental schwannomas shows the presence of abundant, mitotically active tumor cells after AAV1-P0-EGFP injection (B), but scant numbers of tumor cells after AAV1-P0-ICE injection (D). Naive nerve (E) is shown for comparison. Color images available online at www.liebertpub.com/hum

AAV1-P0-ICE VECTOR IS NOT NEUROTOXIC

Major concerns in using a vector encoding a proapoptotic protein under a Schwann cell-specific promoter are the potential toxicity to normal Schwann cells and conse-

quent axonal injury of neurons. Neuropathological evaluation of sciatic nerve sections from nude mice collected 3 and 8 weeks after two injections of the AAV1-P0-ICE vector (10^{10} GC in $1\mu\text{l}$, 1 week apart) into non-tumor-bearing sciatic nerves revealed normal density of axons and no evidence of demyelination (Fig. 5B and C), as compared with normal uninjected nerve (Fig. 5A). Degenerating axons (Fig. 5B, inset) and macrophages (Fig. 5C, inset) were observed only rarely. H&E and toluidine staining of myelin failed to reveal evidence of acute or chronic inflammation (data not shown). Identical findings were obtained with immunocompetent C57BL/6 mice, that is, there was no significant neuropathology in AAV1-P0-ICE-injected sciatic nerves (Fig. 5D and E).

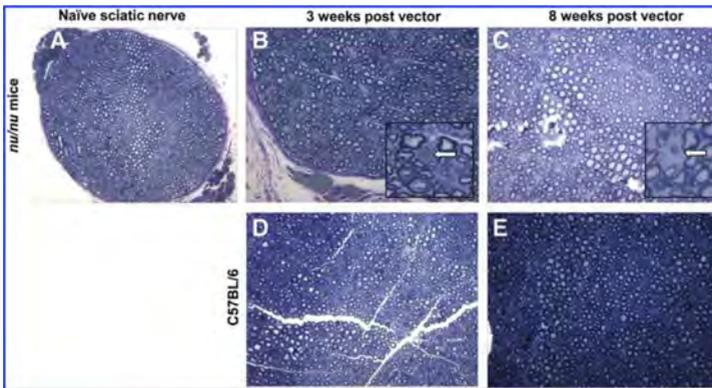


FIG. 5. Neuropathological evaluation of sciatic nerve after AAV1-P0-ICE injection. Shown is toluidine blue staining of myelin in Epon-embedded sciatic nerve of nude mice (A–C) and immunocompetent C57BL/6 mice (D and E). Cross-sections of naive sciatic nerve (A), and 3 weeks (B and D), and 8 weeks (C and E) after the first of two weekly injection of AAV1-P0-ICE, show essentially normal nerves with rare axonal degeneration [(B), inset] and occasional macrophage infiltration [(C), inset] marked by arrows. Sciatic nerves of C57BL/6 mice (D and E) showed normal myelination and axonal integrity. Original magnification: (A) $\times 20$; (B–E) $\times 40$; insets: $\times 100$. Color images available online at www.liebertpub.com/hum

Sensory/pain and motor function tests were used to assess possible phenotypic alterations in C57BL/6 (immunocompetent) and nude (immunodeficient) mice resulting from intrasciatic nerve injections of AAV1-P0-ICE, AAV1-P0-GFP (both vectors at 10^{10} GC in $1\mu\text{l}$, two injections 1 week apart), or PBS ($1\mu\text{l}$, two injections 1 week apart). Mechanical (“pain”) sensitivity (allodynia) was tested with von Frey filaments to establish withdrawal threshold of the hind paw ipsilateral to the injected sciatic nerve (Fig. 6A). Gross motor performance was assayed by the accelerating rotarod test (Fig. 6B). Although there was an expected temporary decrease in the von Frey withdrawal threshold (i.e., mechanical hyperalgesia interpreted as a painlike behavior) after the surgical manipulation required for injection, mechanical sensitivity did not differ between the AAV1-P0-ICE, AAV1-P0-GFP, and PBS groups over 5 weeks after injections, and the threshold for all groups returned to preinjection baseline within 2 weeks of vector injection. Thus, there was no sustained change in sensory function associated with vector injection. Further, there was no decrease in rotarod performance in any group at any time during the study. The data in Fig. 6 were obtained from C57BL/6 mice; statistically identical results were obtained with nude mice (data not shown).

Biodistribution studies were carried out after injection of AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP vector (10^{10} GC in 1 μ l, 1 week apart) or PBS (1 μ l, 1 week apart) into the sciatic nerve of nude mice ($n = 2$ animals per group; AAV1-P0-ICE, AAV1-P0-GFP, or PBS). Sciatic nerve and DRG, both ipsilateral and contralateral to injection, as well as

spinal cord were collected 3 weeks later and evaluated for the presence of vector by qPCR. Vector was found in the sciatic nerve and DRG in all samples ipsilateral, but not contralateral, to vector injections, as well as in all spinal cord samples (Table 1). Although vector was detectable in the DRG and spinal cord, immunohistological analysis of these tissues 8 weeks after a series of two intrasciatic AAV1-P0-GFP injections into adult mice (same method as described previously) failed to reveal any GFP fluorescence, suggesting that protein expression in these tissues is negligible (data not shown).

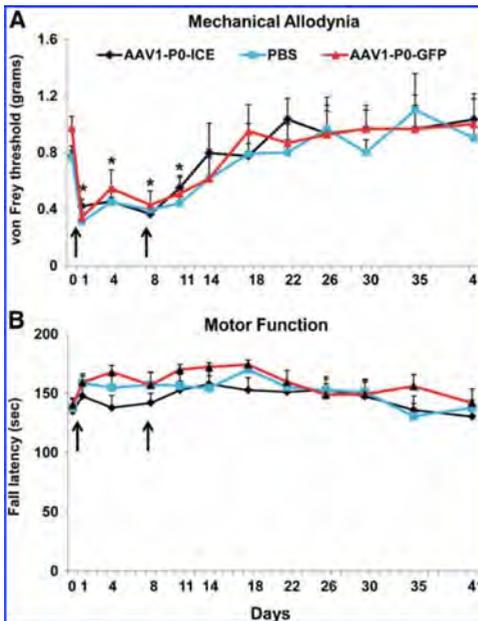


FIG. 6. Effects of AAV1-P0-ICE nerve injection on pain behavior and motor function. Normal sciatic nerves in immune-competent (C57BL/6) mice were injected with AAV1-P0-GFP vector or AAV1-P0-ICE vector (1×10^{10} GC in 1 μ l) or PBS two times over a 1-week period (4 and 10 days, arrows). Pain (von Frey method) and motor control (rotarod) were evaluated at 4-day intervals for 41 days. Results are represented as the mean \pm SEM of $n=12$ mice per group. Arrows indicate times of vector injection. *Significantly different from baseline for all groups ($p \leq 0.001$). Color images available online at www.liebertpub.com/hum

months (Shen et al., 2011). Further, neurotoxicity would not be expected to occur because the P0 promoter is not expressed in neurons (Prabhakar et al., 2010).

To test this hypothesis, we injected the sciatic nerves of young (postnatal day 21 [P21]) and adult (14-week-old) immune-competent C57BL/6 mice with AAV1-P0-GFP and collected sciatic nerves and DRG 10 days later for histological analysis of GFP expression (Fig. 7A, top four panels; and Fig. 7B, top two panels). In the sciatic nerve there was greater GFP expression after AAV1-P0-GFP injection in P21 mice compared with 14-week-old animals, consistent with lower P0 expression in adult mice. In DRG, there was no detectable GFP expression in either young or adult mice after AAV1-P0-GFP injection (Fig. 7B, top panels), consistent with constitutively low P0 expression in neurons. These results suggest that use of the P0 promoter in the AAV1-P0-ICE vector limits

expression in Schwann cells and neurons after vector injection into the sciatic nerve of adult animals. This may explain the lack of observed vector-associated toxicity.

TABLE 1. AAV BIODISTRIBUTION AS DETERMINED BY qPCR

| | AAV1-P0-ICE | | AAV1-P0-GFP | |
|---------------|-------------|---------------|-------------|---------------|
| | Ipsilateral | Contralateral | Ipsilateral | Contralateral |
| Sciatic nerve | + | - | + | - |
| DRG | + | - | + | - |
| Spinal cord | | + | | + |

DRG, dorsal root ganglia.

To further validate our results, we compared GFP expression after intrasciatic injection of AAV-P0-GFP with injection of AAV1-CBA-GFP. The CBA promoter is ubiquitously expressed (Gray et al., 2011). We found greater GFP expression when under CBA promoter control compared with P0 in both sciatic nerve (Fig. 7A) and DRG (Fig. 7B). Interestingly, we also found some indication that there was greater GFP expression in the sciatic nerve of young mice compared with adult mice after AAV1-CBA-GFP injection, suggesting that myelination, which is incomplete in young but complete in adult mice, may protect against adenoviral vector infection (Fig. 7A). However, given the high level of GFP transgene expression in both young and adult mice when GFP is under CBA control, we conclude that use of the P0 promoter is more important than degree of myelination in protection from AAV1-P0-ICE toxicity.

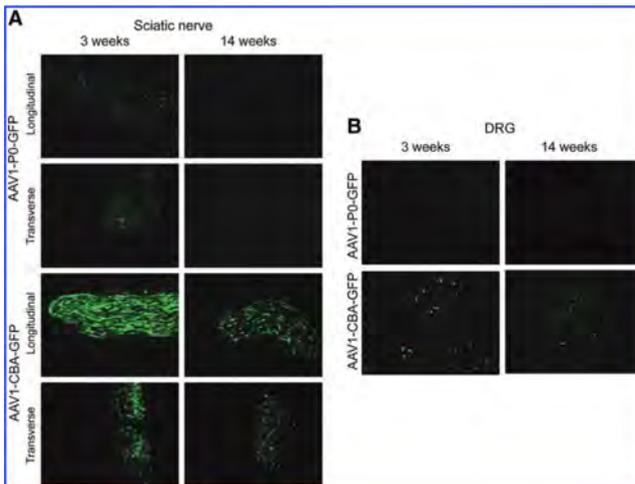


FIG. 7. GFP expression after injection of AAV1-P0-GFP or AAV1-CBA-GFP into the sciatic nerve of young (postnatal day 21 [P21]) and adult (14 week) C57BL/6 mice. Naive sciatic nerves of immune-competent (C57BL/6) mice (n = 3/age group/ vector, 12 total) were injected with AAV1-P0-GFP or AAV1-CBA-GFP vector (1013 GC in 1 μ l) in P21 and 14-week-old mice. After 10 days, the (A) sciatic nerves (both longitudinal and transverse sections shown) and (B) dorsal root ganglia (DRG) were collected, frozen serial sections were obtained, and GFP immunofluorescence was determined. Representative images are shown. Original magnification: $\times 10$.

PROXIMAL SCIATIC NERVE IMPLANTATION OF SCHWANNOMA CELLS LEADS TO PAINLIKE BEHAVIOR THAT IS RELIEVED BY AAV1-P0-ICE TREATMENT

As persistent pain can be a major clinical issue in patients with schwannomatosis and NF2, and HEI-193FC tumors implanted in the distal sciatic nerve of mice did not produce painlike behavior (i.e., no decreased von Frey threshold), we endeavored to generate an experimental schwannoma model that would mimic clinical schwannoma-related pain. We hypothesized that more proximal implantation of HEI-193FC cells would lead to mechanical sensitization due to nerve compression, because in the proximal sciatic nerve expansion of tumors is limited by pelvic structures. As shown in Fig. 8, growth of proximal schwannomas was associated with a significant decrease in the von Frey threshold in the hind paw ipsilateral to tumor site starting at 3 weeks post-implantation. This mechanical sensitization persisted until approximately 3 weeks after initial AAV1-P0-ICE injection. As is evident in Fig. 8, AAV1-P0-ICE injection led to a statistically significant regression of tumors [one-way ANOVA: $F(8,54) = 2.80, p = 0.01$] and an associated return of von Frey threshold values to baseline (i.e., normalization of pain sensitivity) as indicated by one-way ANOVA [$F(19,120) = 7.8, p < 0.0001$].

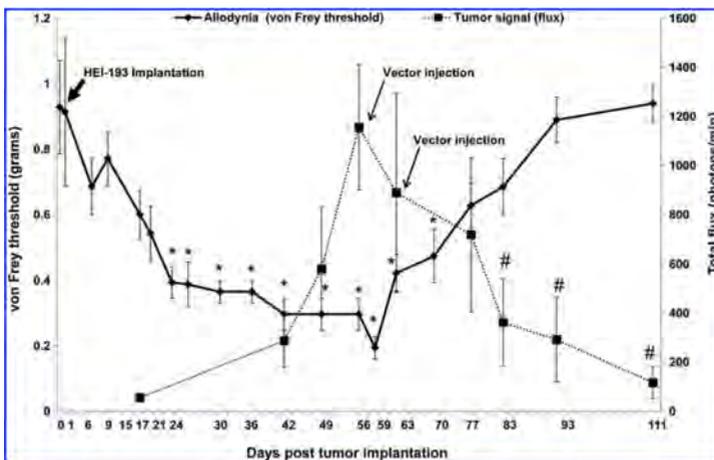


FIG. 8. Effect of AAV1-P0-ICE-mediated tumor regression on pain behaviors in proximally implanted sciatic nerve HEI-193FC schwannomas. Sixty thousand HEI-193FC cells were implanted into the sciatic nerve, at the level of the pelvis, in nude mice and tumor-associated bioluminescence was monitored at weekly intervals by *in vivo* bioluminescence imaging. Eight weeks after tumor implantation, at a time when painlike nocifensive behavior (i.e., decreased von Frey threshold in the plantar surface in foot ipsilateral to tumor) was well established, tumors were injected twice, 1 week apart, with AAV1-P0-ICE or AAV1-P0-GFP vector (1×10^{10} GC in $1 \mu\text{l}$ per injection). Arrows indicate times of vector injection. The solid line shows the von Frey threshold and the dotted line shows total flux, the former a measure of mechanical sensitivity and the latter a measure of tumor volume. As evident in the graph, AAV1-P0-ICE-mediated tumor regression is correlated with a return of the von Frey threshold to normal baseline. *Significantly different ($p < 0.05$) from preimplantation baseline for von Frey threshold; #significantly different ($p < 0.05$) from maximal total flux corresponding to tumor volume.

DISCUSSION

We have validated a treatment strategy for schwannomas in which an AAV vector delivers an apoptotic protein, ICE, under the control of the Schwann-cell specific promoter P0, causing selective death of tumor cells. Using a xenograft model in which human NF2 schwannoma tumors form in the distal sciatic nerve of nude mice, we both prevented development of early schwannomas and caused regression of well-established tumors with minimal to no nerve damage through direct intratumoral injection of this AAV1-P0-ICE vector. In a related paradigm devised to model tumor-associated pain, the same human schwannoma cells were implanted more proximally in the sciatic nerve of mice with tumor development leading to mechanical hypersensitivity (i.e., pain behavior). Treatment of these tumors with AAV1-P0-ICE resulted in concurrent tumor regression and normalization of mechanical sensitivity. We have also shown that injection of the AAV1-P0-ICE vector into the sciatic nerve of both nude (nonimmune-competent) and immune-competent mice is not associated with any apparent neuropathology as indicated by histological evaluation and behavioral testing.

Several aspects of this study were surprising. The first was the selective killing of schwannoma cells by AAV1-P0-ICE while leaving resident Schwann cells (and neuronal axons) intact. ICE was the first mammalian caspase identified (Miura et al., 1993) and expression causes rapid lysis of cells associated with inflammatory activity (Miao et al., 2011). In some models ICE expression has been associated with neurodegeneration (Friedlander, 2000) and demyelination (Furlan et al., 1999). However, extensive evaluation of peripheral nerve integrity and function, including neuropathology, nerve conduction velocity, and behavior (pain sensitization and rotarod performance), revealed minimal to no damage after direct injection of AAV1-P0-mICE into the sciatic nerve (present study) (Prabhakar et al., 2010).

Protection of normal nerve may be attributed to the use of the P0 promoter, which normally regulates expression of a major myelin glycoprotein that is at its highest levels in Schwann cells during myelination, occurring at 1 month of age during normal development (Lee et al., 1997; Shen et al., 2011). Expression of P0 decreases by about 50% at 2 months of age (Shen et al., 2011)—the time of vector injection in our studies. Accordingly, our results indicate decreased GFP expression in the sciatic nerve when AAV-P0-GFP was injected into the nerve of 2-month-old mice compared with P21 mice. This decrease in transgene expression in older mice after AAV-CBA-GFP injection raises the possibility that degree of Schwann cell myelination reduces vector infectivity.

A second surprising finding was the extensive remission of tumors after injection of the AAV1-P0-ICE vector (two intratumoral injections of 10^{10} GC vector in $1 \mu\text{l}$). On the basis of other tumor injection studies it is unlikely that all the tumor cells were infected with the vector, albeit infection efficiency varies with serotype and tumor type (Teschendorf et al., 2010). Although we estimate, based on the rate of growth as monitored by bioluminescence imaging (Saydam et al., 2011), that the MOI of tumor cells was about 3000 GC/cell, it is unlikely that the vector inoculum dispersed uniformly throughout the tumor. The high extent of tumor

killing observed may be explained by the finding that ICE can be delivered from one cell to another via microvesicles, resulting in death of recipient cells (Sarkar et al., 2009), and the likelihood that schwannoma cells, like other tumor cells, are highly active in microvesicle release (Taylor and Gercel-Taylor, 2008; Balaj et al., 2011). The myelin sheath on Schwann cells may also block uptake of microvesicles. A third surprising finding was that we saw little to no sign of macrophage cell invasion into the nerve after AAV1-P0-ICE injection in nude and immune-competent mice, considering that ICE is a central component of the inflammasome complex (Lamkanfi and Dixit, 2009). It remains possible that some macrophages moved in and out quickly after AAV1-P0-ICE vector injection and were no longer present at the earliest time point we evaluated (3 weeks after the second of two vector injections).

Complete assessment of our AAV-P0-ICE therapeutic strategy for the treatment of schwannoma requires testing in immune-competent animals. We expect that in immune-competent mice we will observe a stronger inflammatory response compared with nude mice, and this may lead to greater neurotoxicity. However, AAV-P0-ICE tumor treatment in immune-competent mice also has the potential to establish both innate and adaptive antitumor immunity. If the latter host immune responses do occur, AAV-P0-ICE treatment of a single lesion may lead to systemic changes that cause regression of distal NF2 lesions and vaccinate animals from the development of tumors after implantation at a later time. This is a crucial issue in the treatment of patients with NF2 given the typical presence of multiple lesions in a given individual and the development of tumors over long time periods. We are currently testing this, using the NF2S-1 mouse schwannoma line (Prabhakar et al., 2007) implanted in the sciatic nerve of Swiss mice.

Current therapy for NF2 and schwannomatosis tumors involves surgical resection or radiosurgery of symptomatic lesions and symptomatic management of pain. There are several significant limitations to these available treatments. The location of tumors can make surgical resection infeasible because of the unacceptable risk of morbidity (e.g., lesioning of cervical nerve roots) or mortality (e.g., damage to the brainstem). Even when resection is possible, significant morbidity may be associated with the operation. Further, schwannomas—especially in schwannomatosis—can be associated with excruciating, persistent pain for which surgical resection may not be an option because of the number of tumors. Even if it is assumed that not all tumor cells would be destroyed by the vector, because schwannomas are slow growing and benign, a reduction in tumor mass would be expected to confer meaningful and prolonged symptomatic improvement.

These preclinical studies provide support for further progression toward phase 1 clinical trial evaluation of the AAV-P0-ICE vector for the treatment of schwannomas. AAV vectors have been shown to be safe for use in the human nervous system in a number of gene therapy trials (McPhee et al., 2006; Kaplitt et al., 2007; Eberling et al., 2008; Worgall et al., 2008; Bowers et al., 2011; McCown, 2011; Lentz et al., 2012). These vectors have also proven effective in treating malignant tumors in preclinical trials, although tumor cells that survive the initial infection continue to divide and thus lose AAV-delivered transgenes (Meijer et al., 2009; Maitituoheti et al., 2011; Tamai et al.,

2012). Further, conditional expression of another caspase, caspase-9, has proven safe and effective in preventing graft-versus-host disease in patients with leukemia treated with genetically modified T cells in clinical trials (Di Stasi et al., 2011).

Our preclinical findings in an orthotopic mouse model demonstrate the efficacy and safety of treatment of schwannomas with an AAV1-P0-ICE vector. These studies will help form the basis of translational studies in support of transition to phase I human trials. The use of AAV1-P0-ICE vectors for the treatment of neurofibromatosis holds the promise of preventing and reversing the substantial disability and suffering associated with schwannomatosis and NF2 tumors. This approach, in which the mass of a benign tumor is reduced by injection of a vector that induces selective apoptosis via a cell-specific promoter, should have wide application for a variety of benign tumors, including adenomas, fibromas, hemangiomas, lipomas, meningiomas, myomas, moles (nevi), neuromas, osteochondromas, and papillomas—pending selective promoter identification. This would reduce the need for surgical resection, which is invasive and can have substantial associated morbidity. On the basis of the ease of vector injection as compared with surgery, we anticipate that vector treatment would be more frequently sought out by patients, thereby potentially improving prognosis (through early treatment), as many of these benign tumors undergo malignant transformation over time.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Okay Saydam, Ozlem Senol, Arda Mirzak, and Mehmet Fatih Bolukbasi for help in generating the HEI-193FC line; Hae-Sook Shin for assistance with behavioral testing; and Ahmed Hassad for general technical assistance. The authors thank Kirsten E. Erger at the University of Florida Gene Therapy Center Toxicology Core for work on the DNA isolation and real-time PCR for vector biodistribution. The authors thank Leora Cramer at the Pathology Laboratory for work on the histology. The authors thank Ms. Suzanne McDavitt for skilled editorial assistance. This work was supported by NIH/NINDS grant NS24279 (X.O.B., A.S.) and DOD NF060106 (M.S. and G.J.B.).

AUTHOR DISCLOSURE STATEMENT

No competing financial interests exist for any of the authors.

REFERENCES

1. Agarwal, N., Pacher, P., Tegeder, I., et al. (2007). Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat. Neurosci.* 10, 870–879.
2. Antinheimo, J., Sankila, R., Carpeñ, O., et al. (2000). Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology* 54, 71–76.
3. Balaj, L., Lessard, R., Dai, L., et al. (2011). Tumour microvesicles contain retrotransposon elements and amplified oncogene sequences. *Nat. Commun.* 2, 180.
4. Baser, M.E., Friedman, J.M., and Evans, D.G. (2006). Increasing the specificity of diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology* 66, 730–732.
5. Bowers, W.J., Breakefield, X.O., and Sena-Esteves, M. (2011). Genetic therapy for the nervous system. *Hum. Mol. Genet.* 20, R28–R41.
6. Broekman, M.L., Comer, L.A., Hyman, B.T., and Sena-Esteves, M. (2006). Adeno-associated virus vectors serotyped with AAV8 capsid are more efficient than AAV-1 or -2 serotypes for widespread gene delivery to the neonatal mouse brain. *Neuroscience* 138, 501–510.
7. Brown, A.M., and Lemke, G. (1997). Multiple regulatory elements control transcription of the peripheral myelin protein zero gene. *J. Biol. Chem.* 272, 28939–28947.
8. Chen, Q., Peto, C.A., Shelton, G.D., et al. (2009). Loss of modifier of cell adhesion reveals a pathway leading to axonal degeneration. *J. Neurosci.* 29, 118–130.
9. Di Stasi, A., Tey, S.K., Dotti, G., et al. (2011). Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N. Engl. J. Med.* 365, 1673–1683.
10. Eberling, J.L., Jagust, W.J., Christine, C.W., et al. (2008). Results from a phase I safety trial of hAADC gene therapy for Parkinson disease. *Neurology* 70, 1980–1983.
11. Eichler, F.S., Hornemann, T., McCampbell, A., et al. (2009). Overexpression of the wild-type SPT1 subunit lowers desoxyphospholipid levels and rescues the phenotype of HSAN1. *J. Neurosci.* 29, 14646–14651.
12. Friedlander, R.M. (2000). Role of caspase 1 in neurologic disease. *Arch. Neurol.* 57, 1273–1276.
13. Furlan, R., Martino, G., Galbiati, F., et al. (1999). Caspase-1 regulates the inflammatory process leading to autoimmune demyelination. *J. Immunol.* 163, 2403–2409.
14. Gray, S.J., Foti, S.B., Schwartz, J.W., et al. (2011). Optimizing promoters for recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in the peripheral and central nervous system using self-complementary vectors. *Hum. Gene Ther.* 22, 1143–1153.
15. Hadfield, K.D., Newman, W.G., Bowers, N.L., et al. (2008). Molecular characterisation of SMARCB1 and NF2 in familial and sporadic schwannomatosis. *J. Med. Genet.* 45, 332–339.
16. Harris, J.E., Sheean, P.M., Gleason, P.M., et al. (2012). Publishing nutrition research: A review of multivariate techniques. 2. Analysis of variance. *J. Acad. Nutr. Diet.* 112, 90–98.

17. Huang, J.H., Simon, S.L., Nagpal, S., et al. (2004). Management of patients with schwannomatosis: Report of six cases and re- view of the literature. *Surg. Neurol.* 62, 353–361.
18. Hulsebos, T.J., Plomp, A.S., Wolterman, R.A., et al. (2007). Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwanno- matosis. *Am. J. Hum. Genet.* 80, 805–810.
19. Hung, G., Li, X., Faudoa, R., et al. (2002). Establishment and characterization of a schwannoma cell line from a patient with neurofibromatosis 2. *Int. J. On- col.* 20, 475–482.
20. Jacoby, L.B., Jones, D., Davis, K., et al. (1997). Molecular analysis of the NF2 tumor-suppressor gene in schwannomatosis. *Am. J. Hum. Genet.* 61, 1293–1302.
21. Jessen, K.R., and Mirsky, R. (2005). The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 671–682.
22. Juan, T.S., McNiece, I.K., Jenkins, N.A., et al. (1996). Molecular characteriza- tion of mouse and rat CPP32 b gene encoding a cysteine protease resembling interleukin-1b converting en- zyme and CED-3. *Oncogene* 13, 749–755.
23. Kaplitt, M.G., Feigin, A., Tang, C., et al. (2007). Safety and tol- erability of gene therapy with an adeno-associated virus (AAV) borne GAD gene for Par- kinson’s disease: An open label, phase I trial. *Lancet* 369, 2097–2105.
24. Kirschbaum, K.M., Hiemke, C., and Schmitt, U. (2009). Rotarod impairment: Catalepsy-like screening test for antipsychotic side effects. *Int. J. Neurosci.* 119, 1509–1522.
25. Lamkanfi, M., and Dixit, V.M. (2009). Inflammasomes: Guar- dians of cytosolic sanctity. *Immunol. Rev.* 227, 95–105.
26. Lee, M., Brennan, A., Blanchard, A., et al. (1997). P0 is consti- tively ex- pressed in the rat neural crest and embryonic nerves and is negatively and posi- tively regulated by axons to generate non-myelin-forming and myelin-forming Schwann cells, respectively. *Mol. Cell. Neurosci.* 8, 336–350.
27. Lentz, T.B., Gray, S.J., and Samulski, R.J. (2012). Viral vectors for gene deliv- ery to the central nervous system. *Neurobiol. Dis.* 48, 179–188.
28. Lu-Emerson, C., and Plotkin, S.R. (2009). The neurofibromatosis. 2. NF2 and schwannomatosis. *Rev. Neurol. Dis.* 6, E81–E86. Maitituoheti, M., Li, Y., Wang, W., et al. (2011). Adeno-associated virus-mediated local delivery of LIGHT suppresses tumori- genesis in a mu- rine cervical cancer model. *J. Immunother.* 34, 581–587.
30. McCarty, D.M., Fu, H., Monahan, P.E., et al. (2003). Adeno- associated virus terminal repeat (TR) mutant generates self- complementary vectors to over- come the rate-limiting step to transduction in vivo. *Gene Ther.* 10, 2112–2118.
31. McClatchey, A.I., and Giovannini, M. (2005). Membrane orga- nization and tumorigenesis—the NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev.* 19, 2265–2277.
32. McCown, T.J. (2011). Adeno-associated virus (AAV) vectors in the CNS. *Curr. Gene Ther.* 11, 181–188.
33. McPhee, S.W., Janson, C.G., Li, C., et al. (2006). Immune re- sponses to AAV in a phase I study for Canavan disease. *J. Gene Med.* 8, 577–588.

34. Meijer, D.H., Maguire, C.A., LeRoy, S.G., and Sena-Esteves, M. (2009). Controlling brain tumor growth by intraventricular administration of an AAV vector encoding IFN- β . *Cancer Gene Ther.* 16, 664–671.
35. Messerli, S.M., Tang, Y., Giovannini, M., et al. (2002). Detection of spontaneous schwannomas by MRI in a transgenic murine model of neurofibromatosis type 2. *Neoplasia* 4, 501–509.
36. Miao, E.A., Rajan, J.V., and Aderem, A. (2011). Caspase-1- induced pyroptotic cell death. *Immunol. Rev.* 243, 206–214. Miura, M., Zhu, H., Rotello, R., et al. (1993). Induction of apo-
37. ptosis in fibroblasts by IL-1 β -converting enzyme, a mammalian homolog of the *C. elegans* cell death gene *ced-3*. *Cell* 75, 653–660.
38. Prabhakar, S., Messerli, S.M., Stemmer-Rachamimov, A.O., et al. (2007). Treatment of implantable NF2 schwannoma tumor models with oncolytic herpes simplex virus G47D. *Cancer Gene Ther.* 14, 460–467.
39. Prabhakar, S., Brennan, G.J., Messerli, S.M., et al. (2010). Imaging and therapy of experimental schwannomas using HSV amplicon vector-encoding apoptotic protein under Schwann cell promoter. *Cancer Gene Ther.* 17, 266–274.
40. Rouleau, G.A., Merel, P., Lutchman, M., et al. (1993). Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature* 363, 515–521.
41. Sarkar, A., Mitra, S., Mehta, S., et al. (2009). Monocyte derived microvesicles deliver a cell death message via encapsulated caspase-1. *PLoS One* 4, e7140.
42. Saydam, O., Ozdener, G.B., Senol, O., et al. (2011). A novel imaging-compatible sciatic nerve schwannoma model. *J. Neurosci. Methods* 195, 75–77.
43. Shen, D., Zhang, Q., Gao, X., et al. (2011). Age-related changes in myelin morphology, electrophysiological property and myelin-associated protein expression of mouse sciatic nerves. *Neurosci. Lett.* 502, 162–167.
44. Tamai, H., Miyake, K., Yamaguchi, H., et al. (2012). AAV-8 vector expressing IL-24 efficiently suppresses tumor growth mediated by specific mechanisms in MLL/AF4-positive ALL model mice. *Blood* 119, 64–71.
45. Taylor, D.D., and Gercel-Taylor, C. (2008). MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 110, 13–21.
46. Teschendorf, C., Emons, B., Muzyczka, N., et al. (2010). Efficacy of recombinant adeno-associated viral vectors serotypes 1, 2, and 5 for the transduction of pancreatic and colon carcinoma cells. *Anticancer Res.* 30, 1931–1935.
47. Worgall, S., Sondhi, D., Hackett, N.R., et al. (2008). Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum. Gene Ther.* 19, 463–474.

LA ENSEÑANZA DEL DOLOR EN ESPAÑA: ¿ESTÁN FORMADOS LOS MÉDICOS EN NUESTRO PAÍS?

Grupo EMNIPRE (European Multidisciplinary Network in Pain, Research and Education)

El dolor está íntimamente ligado a la condición humana, siendo uno de los síntomas que generan más sufrimiento al paciente y casi siempre la razón de demanda asistencial. El paciente acude a la consulta y solicita asistencia médica porque tiene dolor.

Según un estudio de prevalencia del dolor en España realizado en 2010¹, el 17,25% (6,1 millones) de la población adulta española padece dolor. Sin embargo, otros estudios epidemiológicos previos arrojan cifras superiores. En la encuesta epidemiológica llevada a cabo por Catalá y colaboradores² en una población mayor de 18 años, el 29,6% de los pacientes habían experimentado dolor el día previo y el 43,2% de los pacientes referían haber tenido dolor durante la semana anterior. En este estudio, la prevalencia de dolor crónico, considerado como aquel con una duración superior a tres meses, se estimó en un 23,4%. El estudio de Catalá incluye pacientes con migraña/cefalea, dolor menstrual y dolor asociado a otras condiciones clínicas, todos ellos excluidos en el estudio de Langley y colaboradores¹. Esta podría ser la razón de la mayor prevalencia en esta encuesta epidemiológica.

El dolor tanto agudo como crónico, se trata con frecuencia de forma inadecuada e insuficiente, ofreciendo una imagen muy negativa del sistema sanitario, en una población cada vez más exigente y mejor informada. El dolor agudo inadecuadamente tratado aumenta la morbilidad. Por otro lado, el dolor crónico supone una reducción significativa de la calidad de vida llevando consigo una limitación de la actividad laboral, la pérdida de movilidad y la disminución de la calidad del sueño, además de provocar depresión y ansiedad.

El dolor constituye un problema básico de salud en todo el mundo por el gran impacto económico y social que supone. En los últimos años, hemos podido asistir a importantes avances en el conocimiento de los mecanismos neurofisiológicos que regulan el dolor, se han sintetizado nuevos fármacos y se han desarrollado nuevas técnicas que permiten tratar el dolor con seguridad y eficacia en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, numerosos pacientes refieren un control inadecuado del dolor.

El alivio del dolor debería ser el objetivo prioritario de todos los médicos. Sin embargo, los pacientes no siempre reciben el tratamiento adecuado a su condición clínica. Probablemente, la falta de formación de los médicos españoles en esta disciplina es una de las causas de la ausencia de evaluación o valoración inadecuada de la intensidad del dolor, así como de un tratamiento subóptimo del mismo.

LA ENSEÑANZA DEL DOLOR

La enseñanza del dolor debería ser una prioridad. El adecuado manejo del dolor se basa en una correcta educación del personal sanitario, siendo este el punto de partida para la mejora del proceso de atención al dolor. La formación adecuada de los profesionales sanitarios asociada a la aplicación de guías médicas generalmente conlleva una mejora de la evaluación y tratamiento del dolor³. La información y/o educación del paciente también contribuye a la mejora del proceso de atención del dolor. Por tanto es necesario ampliar el nivel de formación de los médicos asistenciales con el fin de que pueda proporcionar dicha información a los pacientes, hecho que los mismos valoran de forma muy positiva ya que les permite participar activamente en el proceso.

Desde el punto de vista social, el dolor ha alcanzado una gran relevancia determinada fundamentalmente por ser una entidad clínica de alta prevalencia con importantes repercusiones económicas, sociales, laborales y administrativas. El tratamiento del dolor debería ser un objetivo preferente como forma de aumentar la calidad de vida de los ciudadanos. Sin embargo, la trayectoria curricular de los estudios de medicina tanto de pregrado como de postgrado no siempre otorga al tratamiento del dolor la importancia requerida para su correcto manejo y evaluación.

En un estudio realizado por la Comisión para la evaluación y tratamiento del dolor del Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS), que incluía un cuestionario sobre el dolor dirigido a todos los profesionales sanitarios (médicos y enfermeras) de los centros asistenciales del IMAS, el 87,1% de los encuestados reconoce su responsabilidad en el manejo del dolor. Aunque la mitad de ellos manifiesta una insuficiente formación en aspectos relacionados con la evaluación y tratamiento del mismo⁴.

El abordaje del dolor, tanto agudo como crónico supone hoy en día una partida importante del presupuesto global de cualquier país, no solo por el consumo de recursos para su control, sino por las consecuencias de su infratratamiento y la repercusión en bajas laborales, jubilaciones anticipadas y pensiones de invalidez. Algunos estados miembros de la Unión Europea han empezado a reconocer este hecho, incluyendo el tratamiento del dolor entre las prioridades de sus programas políticos. No obstante, para que los ciudadanos reciban la calidad de tratamiento adecuada es necesario garantizar la formación de los profesionales que proporcionan la asistencia sanitaria.

ESTUDIOS DE PREGRADO UNIVERSITARIO

El Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales⁵, en su artículo 3 determina que las enseñanzas universitarias oficiales se concretarán en planes de estudios que serán elaborados por las universidades. Por tanto, en España las Facultades de Medicina son autónomas en el diseño de sus contenidos curriculares. La enseñanza del tratamiento del dolor no tiene un nivel constante de presencia ni se le asignan el mismo número de horas lectivas en todas las facultades españolas.

A nivel europeo la EFIC (European Federation of IASP Chapters)⁶ ha desarrollado una ingente labor para el reconocimiento del dolor crónico como enfermedad, con el fin de conseguir de la Unión Europea los mismos recursos presupuestarios de los que disponen otras enfermedades para formación, estudio y tratamiento de las mismas. Así mismo, existe por parte de la EFIC un interés creciente en determinar el cuerpo de conocimientos necesarios para la adecuada práctica profesional en el campo del tratamiento del dolor y establecer las vías para su adecuada enseñanza y aprendizaje.

Durante los estudios de pregrado de medicina los estudiantes solo reciben una media de doce horas de formación acerca del dolor, según indica el estudio APPEAL (Advancing the Provision of Pain Education and Learning) presentado en el marco del EFIC Congress Pain in Europe, celebrado en Florencia en octubre de 2013. Este es el primer estudio europeo que muestra las horas que invierten los futuros médicos en la formación sobre el tratamiento del dolor.

Una de las principales conclusiones de este estudio es que las doce horas de formación sobre manejo del dolor que reciben los estudiantes a lo largo de toda su vida universitaria, sugiere que los médicos no están preparados para tratar el dolor. El estudio APPEAL pone de manifiesto que el estudio del dolor y su manejo terapéutico no es una prioridad en la formación universitaria. De hecho 2/3 de los futuros médicos (un 62%) estudian y se familiarizan con el tratamiento del dolor en otros contextos ajenos a los estudios de pregrado.

En España desde el punto de vista de los estudios de pregrado no existe, en estos momentos, un programa de enseñanza general sobre el dolor y su tratamiento, si bien hay que reconocer que se lleva a cabo de forma individualizada en algunas universidades. Para que la enseñanza sobre el dolor sea la adecuada, es necesario conseguir que sea obligatoria y que se lleve a cabo a nivel nacional, abarcando programas de formación tanto teórica como práctica. Es suficientemente claro que mientras la enseñanza de las bases fisiopatológicas del dolor y su tratamiento no se haga de una forma reglada, esta no será de calidad y el manejo del dolor en la práctica clínica no será el adecuado.

ESTUDIOS DE POSTGRADO UNIVERSITARIO

La publicación en 2011 de los estándares y recomendaciones de calidad y seguridad para una Unidad de Tratamiento del Dolor por parte del Ministerio de Sanidad⁸, especifica en el anexo 6 la formación básica en dolor del personal médico. Indica que los profesionales que en su práctica atienden al paciente con dolor. (atención primaria, reumatología, oncología, traumatología y otros) debe adquirir y mantener los conocimientos y habilidades necesarios para ello. Así mismo en el anexo 7 detalla la formación específica del médico experto en el tratamiento del dolor. Sin embargo, se puede afirmar que en estos momentos no existe en España, dentro de los planes de formación de postgrado, un plan de enseñanza que esté dedicado a la formación integral en dolor.

En España la demanda sanitaria justifica la necesidad de esta área de competencia específica, aunque no hay una formación en profundidad sobre ella en ninguna especialidad. A nivel europeo existen “fellowships” específicos para dotar de competencias en dolor a diversas especialidades. En España, la única formación reglada está englobada en la especialidad de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, que incluye tres meses de rotación clínica en el marco de la formación vía MIR.

La necesidad de dotar al sistema sanitario de equipos multidisciplinares con una formación integral común y científica, hace necesaria una titulación vía Máster. El interés de las competencias en dolor se deduce de los objetivos de los planes de salud que obligan a las instituciones sanitarias a tener organizada la asistencia y los dispositivos específicos en los centros sanitarios mediante Unidades de Tratamiento del Dolor Crónico. En España tanto al Sociedad Española del Dolor (SED), como la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) tienen sus propios programas Máster en colaboración con la Universidad Europea Miguel de Cervantes y la Universidad de Sevilla, respectivamente. Otras universidades como la Universidad de Salamanca, la Universidad Rey Juan Carlos, la Universidad de Cantabria, la Universidad de Granada y la Universidad de Valencia ofrecen sus propios Máster de especialista universitario en tratamiento del dolor. La Universidad Católica San Antonio de Murcia ofrece junto a la European Foundation for Health, Research and Education (EFHRE), un título de Especialista Universitario Europeo en Investigación y Tratamiento del Dolor.

FORMACIÓN VÍA MIR

En cuanto a la formación sobre dolor que se da a los médicos internos residentes durante su periodo de formación, una de las principales razones por las que no existe una enseñanza reglada sobre esta materia se debe al hecho de que todavía el tratamiento del dolor crónico depende casi exclusivamente de una sola especialidad, anestesiología, reanimación y terapéutica del dolor. Por tanto, se supone que la formación en esta materia está dentro del programa de formación de los médicos internos residentes de esta especialidad, no siendo necesaria una enseñanza especial.

En definitiva, esta formación queda relegada a un periodo de rotación por la Unidad de Tratamiento del Dolor en el caso de los médicos internos residentes de Anestesiología, así como en los de Reumatología y Rehabilitación. Todos ellos tienen establecido dentro del plan docente de su especialidad una rotación por la Clínica del Dolor, que en la mayoría de los casos está integrada en el Servicio de Anestesiología.

Los médicos de familia que sin duda se enfrentarán en su práctica clínica al tratamiento del dolor, debiendo adquirir durante el periodo de formación las habilidades clínicas para su adecuado manejo clínico, no tienen establecido un programa específico durante su periodo de formación.

CURSOS Y CONGRESOS

En todo el territorio nacional se realizan numerosos cursos y congresos sobre el tratamiento del dolor, todos ellos de gran calidad, los cuales contribuyen a la formación continuada de los profesionales de la medicina. Sería imposible nombrar todos y cada uno de ellos, sin embargo entre ellos destaca el Curso Básico de Formación en dolor dirigido por el Dr. Manuel Rodríguez, que este año ha celebrado su IX edición.

Respecto a los congresos destacar el de la Sociedad Española del Dolor (SED) y el Forum Mediterráneo contra el dolor, cuyo X aniversario se celebra este año 2015.

FORMACIÓN PARA PACIENTES

Cada vez se habla más de la importancia de la formación e información de los pacientes y sus familiares para haciéndoles partícipes del proceso obtener mejores resultados en el tratamiento del dolor.

La Asociación Española de Pacientes Contra el Dolor: Sine Dolore nació en el año 2004, siendo la única asociación de pacientes de ámbito nacional en la lucha contra el dolor. Recientemente esta asociación ha puesto en marcha la Escuela Internacional Sine Dolore para familiares y pacientes con dolor, donde los mejores especialistas de habla hispana imparten clases magistrales altamente interactivas, ya que los pacientes y familiares pueden preguntar libremente todo aquello que les inquieta, así como plantear todas sus dudas. Tanto las conferencias como las preguntas son grabadas en video quedando a disposición de todos los pacientes que quieran consultarlas en la página www.sinedolore.org y constituyen un referente mundial para la formación e información de pacientes y familiares de habla hispana. Esta iniciativa ha sido muy bien valorada por la Federación Europea de Asociaciones contra el Dolor, la Pain Allianze Europe (PAE).

CONCLUSIONES

La respuesta a la pregunta ¿existe la enseñanza del dolor en España? no puede ser otra, que existe formación en el tratamiento del dolor, pero esta formación es insuficiente y que falta homogeneidad y coordinación. Actualmente solo aquellos médicos con un interés especial en el tratamiento del dolor se forman adecuadamente a través de la participación en cursos, congresos y máster, así como solicitando a título personal la rotación por la Unidades y Clínicas del Dolor.

Entre las recomendaciones que se pueden extraer del análisis del estudio APPEAL cabe destacar que se deben establecer directrices claras a nivel de los programas de pregrado sobre la base del Core Curriculum EFIC 2013, incluyendo el estudio del abordaje terapéutico del dolor y la obligatoriedad de su implantación en todas las Facultades de Medicina. La formación específica en dolor debe constar de forma clara en todos los currículums de los estudiantes de medicina.

La formación de postgrado debería equipararse a los “fellowship” europeos con la finalidad de dotar de las competencias necesarias a aquellas especialidades cuyos profesionales en su práctica clínica atienden a pacientes con dolor. Todo ello unido a la formación específica vía máster y a contemplar la formación en dolor en los programas de formación de los médicos internos residentes, proporcionará los conocimientos necesarios para el adecuado manejo del dolor. Sin olvidar que los médicos de familia constituyen el primer escalón en el tratamiento del dolor y por tanto deben adquirir durante el periodo de formación las habilidades clínicas para su adecuado abordaje terapéutico.

Habría que desarrollar actividades científicas, educativas y divulgativas, para mejorar el abordaje del dolor. Uno de los objetivos prioritarios tendría que ser la formación continuada de los profesionales sanitarios a través de cursos y talleres prácticos sobre diagnóstico, evaluación, tratamiento y seguimiento del dolor.

La formación de pacientes y familiares es otros de los objetivos que se deberían perseguir con el fin de satisfacer las necesidades de salud de la población, garantizando por medio de la educación una participación activa en su proceso y la toma de decisiones informadas en relación con el mismo.

REFERENCIAS

1. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Tornero Molina J et al. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *Journal of Medical Economics*. 2011; 14 (3). 367-80.
2. Catalá E, Reig, Artés M et al. Prevalence of pain in the Spanish population, telephone survey in 5000 homes. *Eur J Pain*. 2002; 6: 133-40
3. Ury WA, Rahn M, Tolentino V et al. Can a pain management and palliative care curriculum improve the opioid prescribing practices of medical residents?. *L Gen Intern Med*. 2002; 17 (8):625-31
4. Montes A, Arbonés E, Planas J et al. Los profesionales sanitarios ante el dolor: estudio transversal sobre la información, la evaluación y el tratamiento. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008; 2: 75-82
5. Real Decreto 1393/2007, de 29 de octubre por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales. B.O.E. nº 260: 44037-48
6. The European Pain Federation (EFIC). www.efic.org
7. Estudio APPEAL. EFIC Congress Pain in Europe VIII. Florence, Italy, from 9th to 12th October 2013.
8. Palanca Sánchez I (Dir.), Puig Riera de Conías MM (Coord. Cient.), Elola Somoza J (Dir.), Bernal Sobrino JL (Comit. Redac.), Paniagua Caparrós JL (Comit. Redac.), Grupo de Expertos. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011

EMNIPRE GROUP

(EUROPEAN MULTIDISCIPLINARY NETWORK IN PAIN, RESEARCH AND EDUCATION)

- Luis Aliaga Font. Clínica del Dolor, Hospital Quirón Teknon, Barcelona.
- Alicia Alonso Cardaño. Anestesióloga, Unidad de Dolor, Hospital San Pedro, La Rioja.
- Martín Carpintero Porrero. Anestesiólogo, Unidad de Dolor, Hospital de Cabueñes, Gijón.
- Rafael Cobos Romana. Director Científico del Master de Acupuntura Universidad Pablo de Olavide, Sevilla. Presidente de la Sociedad De Acupuntura Médica de España (SAME). Co-fundador del Instituto para el Estudio y Tratamiento Integral del Dolor (IETID). Vocal de la Junta Directiva de la Asociación Andaluza del Dolor.
- Francisco Collado Collado. Clínica del Dolor, Unidad de Dolor Agudo, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.
- Manuel Corral Rosado. Coordinador Anestesiología Red Asistencial Juaneda, Menorca.
- Gonzalo Cutillas Hernández. Coordinador Unidad de Dolor, Hospital Vithas Perpetuo Socorro, Alicante.
- Raúl Fernández Moya. Diplomado en Enfermería. Secretario de European Foundation for Health Research and Education (EFHRE).
- Jordi Folch Ibañez. Adjunto Servicio Anestesia, Reanimación y Patología del Dolor, Hospital Plató, Barcelona.
- Andrés Glenny Faggi. Médico Adjunto Servicio de Oncología y Unidad de Dolor. Subdirector Médico, Policlínica Miramar, Palma de Mallorca.
- Jordi Guitart Vela. Jefe de Servicio de Anestesia, Reanimación y Patología del Dolor, Hospital Plató, Barcelona.
- Marian Lorente Gascón. Directora del Laboratorio de Anatomía Quirúrgica, Universidad Internacional de Catalunya.
- Carmen Martínez Caballero. Clínica MEDart. Madrid. Directora de Proyectos Científicos de EMNIPRE.
- Pedro Mir Orfila. Médico estomatólogo. Cirujano Bucal. Menorca.

- Xavier Mir Mari. Odontólogo. Máster en Cirugía Bucal. Barcelona.
- Jordi Moya Riera. Director del Forum Mediterraneo Multidisciplinar contra el Dolor. Fundador de la Asociación contra el Dolor “Sine Dolor”.
- Francisco Rodelas Montalvo. Unidad de Dolor, Consorci Sanitari del Garraf, Sant Pere de Ribas, Barcelona.
- Jaime Rodríguez Quintosa. Presidente de la European Foundation for Health Research and Education (EFHRE).
- Manuel Jesús Sánchez del Águila. Coordinador de la Unidad de Dolor, Hospital Costa del Sol, Marbella.
- Juan Manuel Vaca Miguel. Clínica de Dolor Valladolid.
- M^a Isabel Vargas Domingo. Unidad de Dolor, Servicio de Anestesiología, Coordinadora del Área Quirúrgica del Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat.
- Domingo Ventura Vargas. Unidad de Dolor, Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. Unidad de Tratamiento del Dolor Hospital Viamed Santa Angela de la Cruz, Sevilla. Cofounder Instituto para el Estudio y Tratamiento Integral del Dolor (IETID).
- Alfonso Vidal Marcos. Director Unidad de Dolor, Hospital Sur, Grupo IDCSA-LUD, Alcorcón, Madrid.
- Xavier Vila Justrivo. Unidad de Dolor, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida.
- Montserrat Viñals Gigena. Coordinadora de la Unidad de Dolor Crónico, Policlínica Nuestra Señora del Rosario, Ibiza.

¿QUÉ VARIABLES PREDICEN LA PUNTUACIÓN EVA EN UNA MUESTRA CON DOLOR CRÓNICO?

Simón Garau

Médico especialista en medicina familiar y comunitaria. Experto en el tratamiento del dolor

Dr. Mateu Servera

Dept. de Psicología. Universidad de las Islas Baleares (UIB)

Instituto Universitario de investigaciones en Ciencias de la Salud (IUNICS)

OBJETIVOS

Una de las medidas más simples y más utilizadas para evaluar la intensidad del dolor, especialmente en pacientes con dolor crónico, es la Escala Visual Analógica (EVA). La puntuación en dicha escala se ha relacionado con múltiples variables como pueden ser variables personales (edad, sexo, etc.), variables relacionadas con el propio dolor (tipo de dolor, tratamiento, etc.) u otras variables clínicas (depresión, ansiedad, problemas de sueño, etc.). Recientemente también se ha usado para ayudar a la validación de una medida de dolor, de origen desconocido pero muy utilizada, como es el test o índice Lattinen (González-Escalada et al., *Rev. So. Esp. Dolor*, 2012, 19 (4): 181-188). Esta medida, al contrario de la puntuación única de la EVA, se basa en cinco subescalas para evaluar el dolor. Ya hay datos que correlacionan en mayor o menor medida la puntuación EVA con el test Lattinen, como también correlacionan estas medidas con otras múltiples variables. Sin embargo, poco se sabe de las variables que realmente tienen un poder explicativo sobre la puntuación EVA. Es decir, existen muchos más estudios descriptivos y de carácter epidemiológico que aquellos en los cuáles se puede estudiar qué variables, de forma aislada o configurando un modelo, son capaces de explicar porcentajes significativos de la puntuación del dolor que refleja la EVA.

Por tanto, el principal objetivo del presente estudio es analizar la capacidad predictiva sobre la puntuación EVA de tres conjuntos de variables: variables personales (incluyendo además el tipo de dolor y si el paciente considera que tiene o no suficiente apoyo social), la escala multidimensional Lattinen (cinco subescalas), el nivel de estado de ánimo deprimido y el nivel de ansiedad generalizada. Otros objetivos son, por una parte, analizar las diferencias en la puntuación EVA en función del sexo, grupo de edad, nivel de estudios y tiempo con dolor crónico y, por otra parte, analizar las diferencias en todas las variables utilizadas entre los grupos con y sin apoyo social.

PARTICIPANTES

La muestra la componen 60 pacientes de una consulta privada especializada en el tratamiento del dolor crónico en Palma (Islas Baleares). Los criterios de inclusión fueron pacientes, con **dolor crónico no oncológico**, mayores de 18 años y con capacidad para entender y responder las preguntas planteadas en la encuesta. Las características descriptivas de la muestra son las siguientes: Sexo: 83% mujeres y 17% varones. Grupo de edad: 47% mayor de 74 años, 23% entre 61-74 años, 20% entre 51-60 años y 10% entre 41-50 años. Situación Laboral: 55% jubilados, 23% trabajadores por cuenta ajena, 12% en casa, 7% por cuenta propia, 3% parados. Estudios: 50% estudios medios, 23% primarios, 22% superiores y 5% sin estudios. Tiempo con dolor: 45% más de 10 años, 27% entre 3-10 años, 18% entre 3-12 meses y 10% entre 1-3 años.

El tipo de dolor se distribuyó del siguiente modelo, teniendo en cuenta que era una variable de respuesta múltiple: **65% D. Artrósico, 43% Lumbalgia, 40% Cervicalgia, 22% Neuropático, 12% Miofascial, 12% fibromialgia, 7% Osteoporótico (Aplastamiento)**. Y el tipo de tratamiento utilizado para tratar el dolor se distribuyó del siguiente modo (también variable de respuesta múltiples): **62% opioides débiles, 57% paracetamol, 53% AINES, 52% antidepressivos, 47% ansiolíticos, 37% Salsoda, 35% anticomiciales, 27% opioides fuertes, 27% RH, 17% infiltración AH, 12% terapia neural, 10% terapia psicológica, 8% Inf PRP, 7% Inf Corti**. Finalmente el 77% de los pacientes consideró tener suficiente apoyo social y el 23% no.

DISEÑO, MATERIALES Y MÉTODO

Es un estudio ex post facto transversal, con datos recogidos en la propia consulta privada en sesión individualizada. La variable criterio o dependiente es la intensidad del dolor medida a través de la Escala Visual Analógica (EVA) en su formato cuantitativo de 0 a 10 puntos (a mayor puntuación mayor dolor). Las variables predictivas o independientes fueron: (1) la escala multidimensional o índice Lattinen que consta de cinco subescalas: intensidad de dolor (LINT), frecuencia de aparición (LFRE), consumo de analgésicos (LANA), incapacitación (LINC) y horas de sueño (LSUE). Cada escala se puntúa de 0 a 4, siendo las puntuaciones más altas indicativas de más problemas, y al final se obtiene un puntuación total del Lattinen (LTOT); (2) el cuestionario de salud del paciente para la depresión de 9 ítems (PHQ-9): cada ítem se puntúa de 0 a 3, siendo las puntuaciones más elevadas indicativas de un problema de estado de ánimo deprimido (especialmente a partir de los 10 puntos); (3) el cuestionario de ansiedad generalizada de 7 ítems (GAD-7): cada ítem se puntúa de 0 a 3, siendo las puntuaciones más elevadas indicativas de un problema de ansiedad (leve de 5 a 9 puntos, moderado de 10 a 14 puntos y grave de 15 o más puntos); (4) el cuestionario propio sobre variables personales y características del dolor (mencionado en el apartado de Participantes). El análisis de los resultados se centró, en primer lugar, en ANOVAs para comparar las diferencias entre los distintos grupos derivados de las variables personales sobre la puntuación EVA. En segundo lugar, en una comparación de medias entre los grupos con y sin apoyo social. Y, en tercer lugar, en análisis de regresión para analizar la ca-

pacidad predictiva sobre la puntuación EVA de las variables personales, del Lattinen, del PHQ-9 y del GAD-7.

RESULTADOS

Los resultados descriptivos de la muestra (la media y entre paréntesis la desviación Estándar) fueron los siguientes: EVA = 6,87 (1,72); LINT = 2,60 (0,76); LFRE = 2,77 (0,89); LANA = 2,12 (1,08); LINC = 1,32 (0,91); LSUE = 1,33 (1,18); LTOT = 10,15 (3,21); PHQ-9 = 8,20 (6,06); GAD-7 = 5,72 (4,96).

Se realizaron ANOVAs para comparar las diferencias de medias en la puntuación EVA en función de los grupos de edad, del sexo, del nivel de estudios y del tiempo de dolor. Ninguna diferencia fue estadísticamente significativa aunque las tendencias a presentar puntuaciones de dolor más altas fueron para las mujeres y en los grupos de más años con dolor.

Se dividió la muestra entre pacientes con y sin apoyo social y se analizaron las diferencias de medias en todas las variables cuantitativas sin que ninguna fuera significativa aunque la tendencia fue que el grupo sin apoyo presentó medias más elevadas en dolor EVA, en todas las escalas Lattinen y en depresión (PHQ-9).

El análisis de regresión de las variables personales “tiempo con dolor”, “grupo edad”, “sexo”, “estudios” y “situación laboral” mostró una capacidad global predictiva sobre la EVA del 3% (no significativa) ya que ninguna variable, excepto “tiempo dolor” fue significativa. La variable “tiempo dolor” fue capaz por sí sola de explicar un 8% de la puntuación EVA (Beta = 0,30, $p = ,030$).

La capacidad predictiva de los tipos de dolor sobre la EVA fue del 14% ($p = ,036$), si bien solo fueron significativos el dolor osteoporótico (Beta = 0,31, $p = ,015$) y neuropático (Beta = 0,27, $p = ,041$).

La capacidad predictiva de las subescalas Lattinen sobre la EVA fue del 48% ($p = ,000$), si bien solo fueron significativas “la intensidad del dolor” (Beta = 0,55, $p = ,000$) y “consumo de analgésicos” (Beta = 0,35, $p = ,001$). La capacidad predictiva de la puntuación total Lattinen fue del 32%.

La capacidad predictiva de las medidas PHQ-9 y GAD-7 fue del 22% sobre la EVA ($p = ,000$), aunque solo resultó significativa la medida PHQ-9 (Beta = 0,68, $p = ,001$).

El análisis de regresión en el cual se incluyeron las 6 variables que habían resultado significativas previamente: dos del Lattinen, tiempo de dolor, dolor osteoporótico, dolor neuropático y PHQ-9 concluyó que el modelo global podía predecir el 47% de la puntuación en la EVA ($p = ,000$) pero, sin embargo, solo resultaron significativas las medidas del Lattinen: Intensidad (Beta = 0,49, $p = ,000$) y Consumo de analgésicos (Beta = 0,29, $p = ,021$). El análisis de regresión con las 4 variables significativas que no

eran del Lattinen ofreció una capacidad predictiva del 28% ($p = ,000$) aunque únicamente atribuible a una sola medida: PHQ-9 ((Beta = 0,31, $p = ,017$).

CONCLUSIONES

En primer lugar es importante acotar el tipo de muestra con dolor crónico utilizada en el estudio, puesto que, aun teniendo el “dolor” como factor común, las muestras en este ámbito pueden diferir mucho. En nuestro caso el individuo prototípico es una mujer, de entre 61-74 años, jubilada, con estudios medios y más de 10 años de dolor crónico del tipo **D ARTROS y/o LUMBALG, preferentemente** tratada (de forma única o combinada) con opiáceos débiles, paracetamol, AINES, antidepresivos y ansiolíticos y que cree tener suficiente apoyo social. En segundo lugar, en su conjunto, la muestra mostró un nivel medio de dolor sobre el EVA de moderado a intenso (entre 5 y 7 puntos); una puntuación media en LTOT solo 1,58 puntos inferior a la de González-Escalada et al. (2012) y, por tanto, similares; una puntuación en depresión 1,90 puntos inferior al punto de corte (10 puntos) y una puntuación en ansiedad solo 0,72 puntos por encima del primer punto de corte (5 puntos).

En cuanto a las diferencias por grupos sobre la puntuación EVA no han llegado a ser significativas en ningún caso, aunque hay que tener presente que la muestra es algo reducida para agrupar a los sujetos y que, en todo caso, había una clara preponderancia de mujeres. No obstante estas limitaciones, se observan dos tendencias a tener presentes: las mujeres presentan medias de EVA más elevadas que los hombres y los grupos con más tiempo con dolor también. Esta última diferencia no es significativa por poco, lo cual nos indica que hasta cierto punto la cronificación del dolor también implica una puntuación en intensidad más elevada.

Tampoco ha habido diferencias atribuibles a si se percibe suficiente apoyo social o no, si bien los grupos eran difíciles de comparar puesto que el de apoyo social tenía un porcentaje de individuos tres veces superior. Además, la muestra tenía un nivel de estudios medios y probablemente era de clase social media o media/alta, cuando la influencia del apoyo social puede ser más relevante en otro tipo de muestras. Aun así los datos son favorables a incorporar esta medida en estudios del dolor crónico, puesto que ha habido una tendencia a que el grupo sin apoyo social presente puntuaciones más elevadas en dolor, en depresión y en todas las escalas Lattinen. En concreto, en esta última escala destacan especialmente los problemas de sueño, que es donde se ha detectado el mayor tamaño del efecto de las diferencias.

Finalmente, en cuanto al principal objetivo del estudio, la capacidad predictiva sobre la puntuación de dolor EVA hay que decir que las variables personales no han tenido ningún valor significativo, a excepción del tiempo con dolor, si bien con un porcentaje de predicción limitado (8%). En el caso del tipo de dolor solo han destacado dos (osteoporótico y neuropático) doblando la anterior variable y llegando a un 16% de capacidad predictiva. En un nivel superior ha quedado la medida de depresión: el PHQ-9 es capaz de predecir el 22% de la puntuación EVA, mientras que la medida de ansiedad generalizada no ha resultado significativa. Es especialmente sorprendente que aunque

PHQ-9 y GAD-7 correlacionen mucho entre sí (0,80) luego sea solo el PHQ-9 quien sea capaz de correlacionar (y explicar) de modo significativo la puntuación EVA. Aunque más adelante matizaremos que ello puede deberse a ciertas características particulares de nuestra muestra es evidente que, en función de nuestros datos, el estado de ánimo influye y explica mejor la puntuación de dolor crónico que el nivel de ansiedad.

Por último, en el nivel más alto de la capacidad predictiva están las subescalas Lattinen, puesto que en su conjunto la intensidad del dolor y el consumo de analgésicos predicen casi un 50% de la puntuación en la EVA. En relación a la clara preponderancia de la medida de “intensidad del dolor” pudiera pensarse de entrada que ello es debido a que mide lo mismo que la EVA. Sin embargo los datos invitan a una reflexión algo más compleja. En el estudio González-Escalada et al. (2012) la correlación entre EVA e Intensidad del dolor fue del 0,70, y en nuestro caso del 0,63. Con estos datos podemos aceptar que el nivel de solapamiento entre ambas variables está entre el 40% y el 50%, pero ¿es suficiente para decir que las dos variables “son lo mismo”? Probablemente no, puesto que si midieran lo mismo el nivel de solapamiento debería estar cercano al 75%. Queda un margen lo suficientemente amplio como para poder estudiar en el futuro en qué aspectos coinciden y en cuáles no las dos medidas, ambas denominadas de “intensidad del dolor”. Por otra parte, algo podemos ya afirmar con respecto a lo que significa la medida de dolor de la EVA: básicamente mayor consumo de analgésicos, puesto que ni la frecuencia de aparición del dolor, ni la incapacitación, ni los problemas del sueño parecen incidir sobre la puntuación.

En resumen, ¿qué determina una elevada puntuación en EVA en nuestra muestra de dolor crónico? Pues, en primer lugar, unas puntuaciones elevadas en dos de las cinco subescalas del Lattinen (intensidad y consumo de analgésicos). En segundo lugar, una puntuación tendente a elevada en problemas de estado de ánimo deprimido. En tercer lugar un tipo de dolor osteoporótico o neuropático. Y, finalmente, y en mucho menor grado, llevar más tiempo padeciendo el dolor. Ahora bien, nuestra muestra, a pesar de presentar un nivel de dolor medio según lo esperable en la EVA para pacientes con dolor crónico, presenta algunas particularidades que pueden haber influido en los resultados: (1) no presenta, al contrario de las muestras de otros estudios, problemas muy significativos ni de ansiedad ni de depresión, lo cual no ha sido óbice para que la depresión se relacione con el nivel de dolor pero no ha sido el caso de la ansiedad; (2) el 77% de la muestra dice tener suficiente apoyo social (un porcentaje que podría ser mucho menor en otros estudios con muestras procedentes de otros entornos); (3) en promedio el nivel de incapacitación que le produce el dolor solo es “ligero” y además dice dormir solo “algo peor de lo habitual”, cuando en otras muestras estas puntuaciones pueden ser más elevadas; y (4) aunque los dolores osteoporóticos y neuropáticos han sido los únicos significativos a la hora de predecir la puntuación EVA en realidad no eran los más prevalentes en la muestra: solo un 7% de los pacientes presentaba dolor osteoporótico y un 22% neuropático (por supuesto, no en exclusiva). En definitiva, en posteriores estudios que analicen la capacidad predictiva y explicativa de distintas variables sobre la puntuación EVA habrá que tener en cuenta, para poderse comparar, las características particulares de las muestras utilizadas, si bien los resultados de este estudio pueden ser un buen punto de partida.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA RADIOFRECUENCIA PULSADA DEL GANGLIO DE LA RAÍZ DORSAL, EN EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON DOLOR RADICULAR LUMBAR CRÓNICO

*Vaca Miguel J. M., Vaca Fernández P. L., Pérez Herrero M., Roldán Valero A.
Clínica del Dolor Valladolid, Valladolid (Spain)*

INTRODUCCIÓN

El dolor radicular lumbar crónico (DRL) se refiere a síntomas de dolor neuropático en el territorio de la raíz del nervio lumbar afectado. Más precisamente, la patología afecta a una raíz nerviosa en particular, después de que se forme en el canal espinal, y antes de que se convierta en una parte del nervio somático. La calidad de este dolor suele ser agudo, lancinante, o quemante. Evidentemente hay que distinguir entre el dolor radicular (como se describe más arriba) y la radiculopatía. Radiculopatía se refiere a la pérdida objetiva de la función sensorial y / o motora, como consecuencia de bloqueo de la conducción y conlleva a características de entumecimiento, pérdida de la función motora, debilidad y pérdida de reflejos¹.

La fisiopatología del dolor radicular es compleja, en la cual podemos encontrar factores mecánicos, inflamatorios, e inmunológicos². Se ha implicado el ganglio de la raíz dorsal (GRD) en su patogénesis, dando lugar a la transmisión del impulso sostenido como resultado de la compresión directa o por hiperexcitabilidad de las estructuras. La compresión prolongada, presumiblemente acompañada de cambios patológicos en la raíz nerviosa o GRD, causa dolor radicular. La mayoría de los pacientes con dolor radicular agudo debido a una hernia de disco sintomática mejoran con el tratamiento conservador, y tienen un mínimo de dolor a los 3 meses. Sin embargo una minoría (menos del 5%) va a sufrir de dolor crónico significativo.

El dolor radicular se trata en su mayoría con medicación, fisioterapia e inyecciones epidurales de esteroides (ESI). Esta última terapia (ESI), aunque eficaz en la reducción del dolor a corto plazo, en la mayoría de los pacientes, está asociada con efectos secundarios tales como dolores de cabeza, rubor, retención de agua, cambios metabólicos y endocrinos como intolerancia a la glucosa, y supresión adrenal³. También se sabe que están asociados con efectos secundarios potencialmente graves tales como el infarto de la médula espinal y la muerte secundaria a la inyección intra-arterial de preparacio-

nes particuladas de esteroides⁴. Clínicamente es imprescindible y beneficioso buscar intervenciones alternativas que podrían ser eficaces con menos y / o menores efectos secundarios.

La radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal (RFP-GRD) es una alternativa potencialmente atractiva a la inyección epidural de esteroides en el tratamiento del dolor radicular lumbar.

RADIOFRECUENCIA PULSADA

La radiofrecuencia pulsada (RFP) es una técnica relativamente nueva, derivada de una intervención bien establecida y probada llamada denervación por ablación o radiofrecuencia térmica (RF)⁵. En el tratamiento de RF convencional se utiliza una salida constante de la corriente eléctrica de alta frecuencia, produciendo la destrucción del tejido controlable que rodea la punta de la cánula de tratamiento. Debido a la lesión térmica (hasta 80 ° C), se asocia con el daño no selectivo de los elementos neurales y se sabe que puede causar dolor por desaferentización, que podría ser más severo que el dolor original⁶. Las comparaciones de RFP y RF continua se dan en la **Tabla 1**.

TABLA 1. COMPARACIÓN DE LA RF CONTINUA VS PULSADA.

| | RF continua | RF pulsada |
|---|--|---|
| Utilización por primera vez | Shealy 1975 | Sluijter y otros 1998 |
| Aplicación | Energía de RF continua durante 90 s | Energía de radiofrecuencia en pulsos de 20 ms con período de lavado de 480 ms |
| Punta de la aguja | Paralelamente y por el lado del objetivo | Perpendicular, apuntando a la diana |
| Temperatura alcanzada en los tejidos | Hasta 80° | Hasta 42° |
| Mecanismo de acción propuesto | Destrucción térmica no selectiva | Neurobiológico, por fuertes campos eléctricos |
| Efectos secundarios | Síndrome de desaferenciación | No tiene efectos secundarios observados hasta ahora |
| La duración del efecto | Potencialmente larga duración (meses) | ? Duración relativamente corta |
| Uso en los nervios periféricos | No se puede utilizar -contraindicada | Se ha utilizado con eficacia en mono-neuropatías periféricas |

TÉCNICA

El paciente se colocará en posición de decúbito prono, instaurándose una vía venosa. El área afectada de la espalda se esteriliza utilizando clorhexidina al 2%, y se monitoriza ECG, NIBP, y oximetría de pulso. Sedación con midazolam IV, (grado I o II en la escala de Ramsay), para obtener la colaboración necesaria de la paciente. Bajo fluoroscopia se identifica el segmento espinal afectado. Se infiltra la piel usando lidocaína o mepivacaína al 2%. Se utiliza una aguja de RF (calibre 22-G con 5-mm de punta activa curvada y 10 cm de longitud).

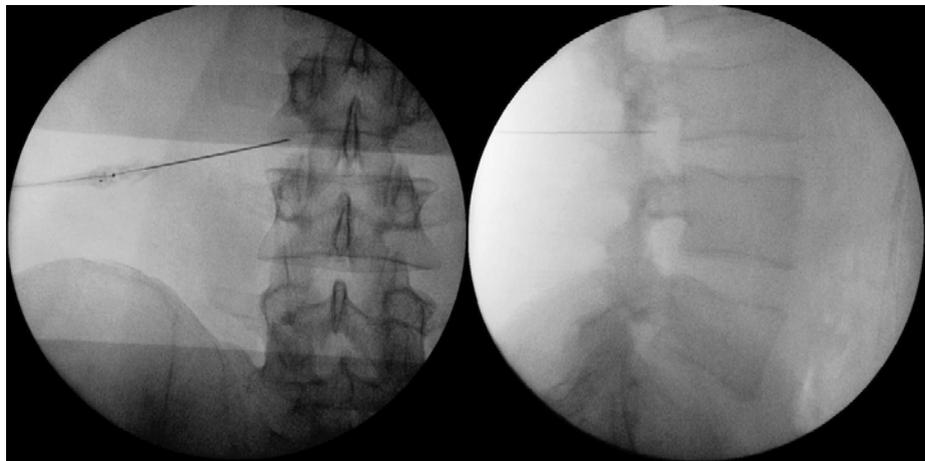


Fig1: Colocación de las agujas de radiofrecuencia cerca del ganglio de la raíz dorsal: A) Vista AP. B) Vista lateral.

Ubicación de destino (**Figuras 1A y 1B**): el GRD, que es una ampliación formada por la raíz del nervio dorsal justo proximal a su unión con el nervio espinal, se encuentra dentro del manguito dural y ocupa la parte superior, medial del agujero intervertebral⁷. Se hace avanzar la aguja en visión fluoroscópica anteroposterior, hasta que la punta se encuentra un tercio a la mitad de camino en la columna del pedículo.

Confirmación de destino: la colocación fluoroscópica apropiado de aguja cerca del GRD en la zona lumbar, se inicia en proyección anteroposterior de rayos X. El GRD se encuentra inmediatamente detrás de la cara lateral de la columna de la faceta en todos los niveles de la columna vertebral y en la proyección lateral de rayos X, que se localiza en el cuadrante dorso-craneal del agujero intervertebral. La proximidad de la aguja al GRD se determina por la estimulación sensorial apropiada con 50 Hz, a más de 0,4 V (evita la colocación intra-ganglionar), y menos que o igual a 0,6 V; estimulación motora a 2 Hz con umbral de 1,5 a 2 veces mayor que el umbral sensorial para evitar la colocación cerca de la raíz nerviosa anterior. La radiculografía con contraste confirma la colocación apropiada y ayuda a reconocer la colocación de la aguja intradural. La inyección de lidocaína al 1% 0,5 ml nos facilitará la evitación de molestias durante la técnica. A continuación se administra RFP a 42° durante 120 segundos.

Existe una amplia variación en la literatura sobre la duración de acción de la RFP. Aunque la mayoría de los estudios la han aplicado durante 120 segundos, otros afirman éxito con tiempos de aplicación de 4-10 minutos, y algunos también han utilizado un esteroide al final del tratamiento, que es un tratamiento activo en sí mismo⁸.

SISTEMÁTICA DE LA REVISIÓN

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura en MEDLINE (PubMed), EMBASE, y la base de datos Cochrane, con los términos en inglés: *pulsed radiofrequency, pulse radiofrequency, pulse radiofrequency of DRG, dorsal root ganglion treatment with pulsed radiofrequency, and PRF-DRG*. Hemos observado que la mayoría de la evidencia con respecto al uso de RFP en condiciones de dolor crónico consiste en una serie de casos retrospectiva y prospectiva. La revisión de la literatura nos ha mostrado tres estrategias de actuación sobre el ganglio de la raíz dorsal: gangliectomía, tratamiento con radiofrecuencia convencional del ganglio de la raíz dorsal y el tratamiento con radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal. En los diez últimos años (2014-2014) hemos identificado siete estudios utilizando gangliectomía quirúrgica, 14 de radiofrecuencia convencional y 16 para radiofrecuencia pulsada⁹.

La eficacia de la RFP en el dolor neuropático y su seguridad se ha demostrado claramente en estudios con animales, así como en estudios realizados en los seres humanos¹⁰. Diversos estudios han demostrado sus posibles mecanismos de acción, incluidos los efectos no térmicos sobre el GRD, la inhibición selectiva de fibras que transportan el dolor, y la activación de c-fos. Al menos dos estudios recientes y bien realizados^{11,12} apoyan su indicación específica en el dolor radicular lumbar. Sin embargo, ha habido solo un ensayo controlado aleatorio (ECA)¹³ en la literatura que demuestra su eficacia en el dolor radicular. El desarrollo y el uso actual de la RFP, como una herramienta en el manejo del dolor intervencionista, se ha ilustrado como un “tren corriendo a la inversa” (es ampliamente utilizada y exitosa, pero sin una base científica demostrada) por Cohen y Zundert¹⁴. Desafortunadamente el uso en la práctica y el éxito del tratamiento con RFP para muchas condiciones dolorosas, se produce sin tener la evidencia científica necesaria, especialmente en forma de ECA bien controlados^{15,16}. Esto ha hecho a muchos médicos cuestionar su base científica y la evidencia en cuanto a la aplicación basada en la enfermedad específica¹⁷. La rápida evolución de las teorías, en cuanto a su mecanismo de acción, no han ayudado mucho. En varios esquemas de clasificaciones basadas en la evidencia en todo el mundo, los ECA bien controlados son vistos como las pruebas estándar de oro sobre la efectividad de los tratamientos.

Solamente encontramos en nuestra búsqueda de la literatura unos pocos ECA concerniente al uso de RFP; Kroll et al.¹⁸ y Tekin et al.¹⁹ en dolor de la articulación facetaria (RFP del rami medio), Erdine et al.²⁰ en RFP del ganglio de Gasser para la neuralgia del trigémino, Van Zundert et al.¹³ y Simopoulos (estudio piloto)²¹ para el dolor radicular. El estudio realizado por Van Zundert et al. es el único ECA sobre la aplicación del RFP-GRD para el dolor radicular cervical. No ha habido ningún ECA con RFP-GRD para el dolor radicular lumbosacro.

En la **tabla 2** recogemos los principales artículos relacionados con la aplicación de RFP-GRD, aunque hemos revisado artículos muy diversos sobre aplicación de radiofrecuencia tanto pulsada como convencional en animales, humanos, así como aplicación de PRF en varias otras condiciones clínicas dolorosas (no consideradas relevantes para esta revisión).

TABLA 2. ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN LOS EFECTOS DE RFP EN CONDICIONES DE DOLOR DE LA COLUMNA VERTEBRAL.

| Estudios | Pacientes y tratamientos | Resultados | Observaciones |
|-----------------------|---|--|---|
| Van Zundert et al22 | 18 pacientes con cefalea cervical y cervico-braquialgia; PRF-DRG | 13/18 pacientes > 50% de alivio del dolor a las 8 semanas, en 1 año 6 pacientes habían continuado el alivio del dolor; no se reportan complicaciones | Primera evidencia documentada de tratamiento RFP en síndromes cervicales |
| Van Zundert et al.13 | 23 pacientes con dolor cérico-braquial; 11 pacientes tenían RFP-GRD y 12 tenían Sham | 3 meses - 82% de los pacientes en el grupo RFP-GRD y 25-33% en el grupo Sham tuvieron resultados exitosos (P = 0,02 a 0,03) | RFP-GRD puede proporcionar alivio del dolor en pacientes con dolor cervico-braquial |
| Tsou et al.23 a | 127 pacientes; grupo A - dolor de espalda sin dolor del miembro inferior, grupo B - dolor de espalda con dolor en las extremidades inferiores | El éxito del tratamiento se muestra; a los 3 meses: Grupo A - 27/45 y del Grupo B - 37/78 pacientes en 1 año: Grupo A - 20 a 45 pacientes y grupo B - 34/74 pacientes | Radiofrecuencia pulsada se aplica en el GRD L-2 es seguro y eficaz para el tratamiento para el dolor lumbar crónico |
| Kroll et al18 | 50 pacientes tratados con IRC o RFP de facetas lumbares, y evaluaron con VAS, ODI -medida en la línea de base y 3 meses | No hay diferencia en los dos grupos, sin embargo con el tiempo los pacientes con IRC mostraron mejores puntajes que RFP | Efectos de la RFP pueden estar limitados por el tiempo cuando se compara con RF |
| Simopoulous . et al21 | 26 pacientes con dolor radicular lumbosacro agrupan a RFP-GRD o RFP-GRD seguidos por RF-GRD | A los 2 meses el 70% de los RFP mostró una reducción significativa de las puntuaciones de dolor en comparación con 83% en la IRC después de RFP, no hay diferencia estadística | RFP-GRD parece ser un buen tratamiento sin efectos secundarios para el dolor radicular lumbosacro |

| | | | |
|--------------------|--|--|---|
| Lindner et al.24 | 48 pacientes con bloqueo diagnóstico positivo de la rama medial lumbar, tenía RFP | 21/29 pacientes sin cirugía previa y 5/19 pacientes con cirugía previa mostraron alivio del dolor con éxito a los 4 meses, diferencia significativa en la eficacia RFP en entre los grupos (P = 0,0028) | RFP de la rama medial lumbar para el dolor facetario es seguro y funciona bien en pacientes que no han tenido cirugía de la espalda |
| Texiera et al.25 | 8 pacientes con discografía confirmaron dolor discogénico - intradiscal RFP | Caída significativa en las puntuaciones de NRS a los 3 meses, 4 pacientes eran los informes, sin dolor después de 12 meses | Muestra la efectividad de la RFP intradiscal, en un estudio prospectivo controlado |
| Chao et al.26 | 154 pacientes de cuello uterino (n = 49), lumbar (n = 105) dolor radicular debido a la hernia de disco y FBSS | A los 3 meses 27/49 en cervicales y lumbares 52/105 en pacientes tuvieron alivio del dolor > 50% | La aplicación de RFP es una intervención segura y útil para el dolor radicular cervical y lumbar |
| Texiera et al.12 | 13 pacientes con dolor radicular lumbo-sacro debido a la hernia de disco fueron tratados con RFP-GRD | Reducción significativa del dolor (P = 0,01), se encontró en 11 pacientes de 4 semanas de duración de hasta 15 meses, solo 1 paciente tenía una pequeña zona de baja sensibilidad en el área L3 en el último seguimiento | RFP puede ser una alternativa viable a las inyecciones epidurales de esteroides en el tratamiento del dolor radicular |
| Shabat et al.27 | 28 pacientes con dolor neuropático crónico de origen espinal se les administró RFP-GRD | 19 pacientes tuvieron alivio para su dolor de un año, sin complicaciones | RFP es un procedimiento eficaz para los pacientes que sufren de dolor neuropático crónico de origen espinal |
| Tekin et al.19 | 60 pacientes agrupados con diagnóstico clínico de dolor en las articulaciones facetarias - agrupados en grupo de RFP y RF. | El alivio del dolor en RFP fue mejor, sin embargo en el período de seguimiento no fue sostenido | El alivio del dolor con RFP es comparable a la RF, pero la duración del efecto es más corto |
| Mikeladze et al.28 | 114 pacientes con dolor cervical y lumbar, fueron sometidos a RFP del rami medio | 68 pacientes tuvieron un alivio significativo del dolor que duro por lo menos 4 meses | RFP de la rama medial es una intervención exitosa en pacientes seleccionados, sin complicaciones |

Debido a la falta de suficientes ECAs se consideraron las revisiones sistemáticas. Aunque ha habido por lo menos ocho revisiones de la literatura sobre el uso de la radiofrecuencia en el dolor crónico, solo seis de ellas han incluido el uso de RFP. Malik y Benzon²⁹ incluyeron los estudios relativos a la aplicación tanto de RF y RFP específicamente en el GRD en su revisión reciente. Sin embargo, su opinión sobre el uso de RFP-GRD fue limitada por el pequeño número de estudios. En un artículo anterior, Malik y Benzon³⁰ realizaron una revisión crítica sobre la eficacia de la RFP. Señalaron la necesidad de ECAs adicionales en RFP con el fin de ayudar al especialista en el uso

la RFP para muchas condiciones de dolor crónico. Boxem et al.³¹ pasó revista a la RF y RFP con la intención de asimilar la evidencia actual disponible para su uso en diversas condiciones de dolor crónico. La evidencia supuestamente era similar para ambos RF y RFP en el dolor radicular cervical pero opinó que RFP debe ser de elección, ya que se asocia con efectos secundarios menores. Byrd y Mackey³² realizaron una excelente revisión de RFP incluyendo su historia y sus aplicaciones en diversos estados de dolor. Además de reconocer que no tenemos ECAs suficientes, señalaron que la aparición de la tecnología RFP representa un paso prometedor hacia el tratamiento de condiciones complicadas de dolor. A medida que la evidencia en apoyo de la RFP se acumula, es probable que su potencial para ser aplicado de manera más amplia también aumente. Cahana et al.¹⁰ hicieron una revisión de la literatura únicamente en RFP. Su búsqueda de la literatura reveló varios estudios prospectivos y retrospectivos junto con muchos informes de casos. Ellos observaron que el tratamiento con RFP provoca un auténtico fenómeno neurobiológico al alterar la señal de dolor; sin embargo, el mecanismo de acción no está completamente dilucidado. No hay grandes o importantes efectos secundarios relacionados con la RFP hasta la fecha. Los puntos de vista y las posiciones de muchos médicos de alto nivel y con experiencia en RFP son contradictorios. Algunos están convencidos por la evidencia científica de que la RFP es realmente efectiva^{33,14} para el dolor neuropático. La mayoría son de la opinión de que es necesario que haya más estudios aleatorios controlados (ECAs), que establezcan claramente su papel en determinada población susceptible de ser tratada mediante esta técnica^{34,31}.

CONCLUSIÓN

La radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal de los nervios lumbares, parece ser un tratamiento seguro para el dolor radicular lumbosacro crónico. Un número significativo de pacientes puede obtener al menos un beneficio a corto plazo. Sin embargo no se puede establecer de una manera clara el beneficio de la técnica a largo plazo, con los estudios actuales, necesitando series más amplias de pacientes para determinar su eficacia real, quedando pendientes de determinar tanto los parámetros más idóneos de aplicación, como el tiempo real de beneficio en su acción. Por último una de las grandes asignaturas pendientes es el determinar de manera fehaciente el mecanismo de acción de la RFP.

La indicación ideal de este tipo de tratamiento es para aquellos pacientes que no desean someterse a la opción quirúrgica, o en los cuales está contraindicada, siendo la opción intervencionista más inocua que podemos ofertar a nuestros pacientes, ya que nos permite evitar la administración de corticoides transforaminales, especialmente articulados, que pueden causar complicaciones neurológicas devastadoras³⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Govind J. Lumbar radicular pain. *Aust Fam Physician*. 2004; 33: 409-412.
2. Thelander U, Fagerlund M, Friberg S, Larsson S. Straight leg raising test versus radiological size, shape and position of lumbar disc hernias. *Spine*. 1992;17:395-399.
3. Kushnerik V, Altman G, Gozenput P. Pharmacology of steroids used during epidural steroid injections. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2009;13:212-216.
4. Benedetti E, Siritwetchadarak R, Stanec J, Rosenquist R. Epidural steroid injections: Complications and management. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2009;13:236-250.
5. Ahadian FM. Pulsed radiofrequency neurotomy: advances in pain medicine. *Curr Pain Headache Rep*. 2004;8:34-40.
6. Lord SM, Bogduk N. Radiofrequency procedures in chronic pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2002;16:597-617.
7. Malik K, Benzou HT. Radiofrequency applications to dorsal root ganglia. *Anesthesiology*. 2008;109:527-542.
8. Aksu R, Uğur F, Bicer C, Menkü A, Güler G, Madenoğlu H, Canpolat DG, Boyacı A. The efficiency of pulsed radiofrequency application on L5 and L6 dorsal roots in rabbits developing neuropathic pain. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:11-15.
9. Pope J, Deer TR, Kramer J. A Systematic Review: Current and Future Directions of Dorsal Root Ganglion Therapeutics to Treat Chronic Pain. *Pain Medicine*. 2013; 14: 1477-1496.
10. Cahana A, Van Zundert J, Macrea L, Van Kleef M, Sluijter M. Pulsed radiofrequency: current clinical and biological literature available. *Pain Med*. 2006;7:411-423.
11. Abejon D, Garcia del Valle S, Nieto C, Gomez-Arnau J. Effects of applied pulsed radiofrequency to the lumbar spinal dorsal root ganglion. Comparative study among three groups. *Pain Pract*. 2007;7:21-26.
12. Teixeira A, Grandinson M, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency for radicular pain due to herniated intervertebral disc: An initial report. *Pain Pract*. 2005;5:111-115.
13. Van Zundert J, Patijn J, Kessels A, Lamé I, van Suijlekom H, van Kleef M. Pulsed radiofrequency adjacent to the cervical dorsal root ganglion in chronic cervical radicular pain: a double blind sham controlled randomized clinical trial. *Pain*. 2007;127:173-182.
14. Cohen SP, Van Zundert J. Pulsed radiofrequency: rebel without cause. *Reg Anesth Pain Med*. 2010;35:8-10.
15. Richebe P, Rathmell JP, Brennan TJ. Immediate early genes after pulsed radiofrequency treatment: neurobiology in need of clinical trials. *Anesthesiology*. 2005;102:1-3.
16. Bogduk N. Pulsed radiofrequency. *Pain Med*. 2006;7:396-407.
17. Jensen TS. Pulsed radiofrequency: a novel treatment for chronic cervical radicular pain? *Pain*. 2007;127:3-4.

18. Kroll HR, Kim D, Danic MJ, Sankey SS, Gariwala M, Brown M: A randomized, double-blind, prospective study comparing the efficacy of continuous versus pulsed radiofrequency in the treatment of lumbar facet syndrome. *J Clin Anesth* 2008, 20:534–537.
19. Tekin I, Mirzai H, Ok G, Erbuyun K, Vatansever D: A comparison of conventional and pulsed radiofrequency denervation in the treatment of chronic facet joint pain. *Clin J Pain* 2007, 23:524–529.
20. Erdine S, Ozyalcin NS, Cimen A, Celik M, Talu GK, Disci R: Comparison of pulsed radiofrequency with conventional radiofrequency in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. *Eur J Pain* 2007, 11:309–313.
21. Simopoulos TT, Kraemer J, Nagda JV, Aner M, Bajwa ZH: Response to pulsed and continuous radiofrequency lesioning of the dorsal root ganglion and segmental nerves in patients with chronic lumbar radicular pain. *Pain Physician* 2008, 11:137–144.
22. Van Zundert J, Lame IE, De Louw A, Jansen J, Kessels E, Patijn J, Van Kleef M: Percutaneous pulsed radiofrequency treatment of the cervical dorsal root ganglion in the treatment of chronic cervical pain syndromes: A clinical audit. *Neuromodulation* 2003, 6:6–14.
23. Tsou HK, Chao SC, Wang CJ, Chen HT, Shen CC, Lee HT, Tsuei YS: Percutaneous pulsed radiofrequency applied to the L-2 dorsal root ganglion for treatment of chronic low-back pain: 3-year experience. *J Neurosurg Spine* 2010, 12:190–196.
24. Lindner R, Sluijter ME, Schleinzer W: Pulsed radiofrequency treatment of the lumbar medial branch for facet pain: a retrospective analysis. *Pain Med* 2006, 7:435–439.
25. Teixeira A, Sluijter ME: Intradiscal high-voltage, long-duration pulsed radiofrequency for discogenic pain: a preliminary report. *Pain Med* 2006, 7:424–428.
26. Chao SC, Lee HT, Kao TH: Percutaneous pulsed radiofrequency in the treatment of cervical and lumbar radicular pain. *Surg Neurol* 2008, 70:59–65.
27. Shabat S, Pevsner Y, Folman Y, Gepstein R: Pulsed radiofrequency in the treatment of patients with chronic neuropathic spinal pain. *Minim Invasive Neurosurg* 2006, 49:147–149.
28. Mikeladze G, Espinal R, Finnegan R, Routon J, Martin D: Pulsed radiofrequency application in treatment of chronic zygapophyseal joint pain. *Spine J* 2003, 3:360–362.
29. Malik K, Benzon HT: Radiofrequency applications to dorsal root ganglia. *Anesthesiology* 2008, 109:527–542.
30. Malik K, Benzon HT: Pulsed radiofrequency: a critical review of its efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2007, 35:863–873.
31. Van Boxem K, van Eerd M, Brinkhuizen T, Patijn J, van Kleef M, van Zundert J: Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndromes: the available evidence. *Pain Pract* 2008, 8:385–393.
32. Bryd D, Mackey S: Pulsed radiofrequency for chronic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2008, 12:37–41.

33. Abejon D, Reig E: Is pulsed radiofrequency a neuromodulation technique? *Neuromodulation* 2003, 6:1–3.
34. Gallagher RM: Pulsed radiofrequency treatment: what is the evidence of its effectiveness and should it be used in clinical practice? *Pain Med* 2006,7:408–410.
35. Nagda JV, Davis CW, Bajwa ZH, Simopoulos T. Repeated Pulsed and Continuous Radiofrequency Lesioning of the Dorsal Root Ganglion/Segmental Nerve for Lumbar Radicular Pain. *Pain Physician* 2011; 14:371-376.

EL PAPEL DE LOS PLATILLOS VERTEBRALES EN EL DOLOR DISCOGÉNICO

*Vaca Miguel J. M., Vaca Fernández P. L., Roldán Valero A., Pérez Herrero M.
Clínica del Dolor Valladolid, Valladolid (Spain)*

La lumbalgia crónica sigue siendo un problema clínico difícil, tanto para diagnosticar como tratar. A pesar de importantes inversiones en investigación básica y clínica, las tasas de discapacidad y costos asociados siguen en aumento.¹ A pesar de que la opinión predominante es que el dolor de espalda surge de los nociceptores sensibilizados dentro del anillo fibroso de los discos degenerados (dolor discogénico), hay evidencia creciente de que los platillos vertebrales están ricamente inervados y que el daño en la inervación de los mismos puede representar una patología dolorosa común (dolor vertebrogénico)². Una correcta identificación de los mecanismos implicados en la génesis del dolor es requisito para un tratamiento óptimo, por lo que la distinción entre estas formas de dolor probablemente será importante para mejorar los resultados del paciente. El objetivo de esta revisión es resumir los datos en relación con la anatomía normal de los platillos vertebrales, relacionados con la edad, cambios fisiológicos y la demostración del papel de los cambios patológicos como una fuente de dolor crónico de espalda.

ESTRUCTURA

El platillo vertebral es una bicapa de cartílago y hueso que separa los discos intervertebrales de las vértebras adyacentes. Durante el desarrollo prenatal, la futura vértebra comienza como un cartílago alogénico, que surge de centros de condricificación de los esclerotomos durante la sexta semana embrionaria (Fig. 1). El cartílago alogénico comienza la osificación alrededor de su parte central invadido de vasos sanguíneos³. Este centro trabecular se separa desde el disco mediante la formación de una placa de crecimiento del cartílago columnar, que se adelgaza progresivamente a medida que la vértebra se alarga. La placa de crecimiento periférico es una apófisis anular que no participa en el crecimiento longitudinal, sino que es más bien una apófisis de tracción en virtud de la inserción de fibras anulares. Sin embargo, los extremos de las vértebras están completamente cubiertos por la misma placa terminal de cartílago. A los 18 años, el cartílago epifisario se ha adelgazado y se ha formado una placa ósea subcondral, creando así la placa bicapa final adulta. Simultáneamente, el anillo apofisario se fusiona en el cuerpo vertebral.

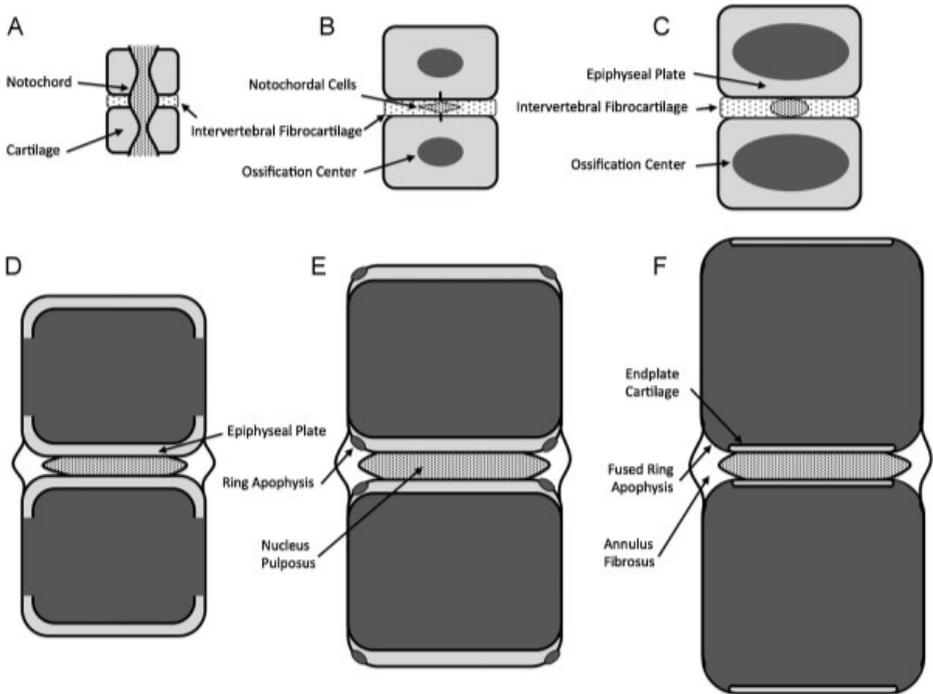


Figura 1.- Representación esquemática de desarrollo del platillo vertebral. (A) En la 6ª semana del desarrollo embrionario, la esclerotoma comienza a formar un segmento alrededor de la notocorda para formar precursores cartilaginosos y fibrocartilaginosos de la vértebra y los discos, respectivamente. (B) En la 15ª semana del desarrollo embrionario, la notocorda se atrofia dentro de la vértebra, y comienza la osificación en los centros vertebrales. (C) En la 25ª semana embrionaria, los centros de osificación se expanden a lo largo de las vértebras. El cartilago columnar se desarrolla en los extremos vertebrales terminales para formar las placas epifisarias. (D) A los 5 años de edad, las porciones osificadas de la vértebra se extiende a los márgenes laterales y el cartilago epifisario empieza a reducirse. (E) A los 13 años de edad, los centros de osificación periférica fuera de la placa de crecimiento forman la apófisis anular. (F) A los 18 años de edad, la apófisis anular comienza a fundirse con la masa ósea del cuerpo vertebral

Al igual que el cartilago articular, el cartilago del platillo vertebral consiste en condrocitos intercalados en una matriz extracelular de proteoglicanos, colágeno (tipos I y II), y agua. Sin embargo, el cartilago del platillo vertebral difiere de cartilago articular en su organización de las fibras de colágeno. Aunque el cartilago articular sano tiene zonas de diferente orientación de colágeno, el cartilago del platillo vertebral tiene fibras de colágeno alineadas horizontalmente (paralelo a los extremos de las vértebras)⁴. En el disco joven, el contenido de proteoglicanos del cartilago del platillo vertebral es de

~ 300 µg / mg, siendo el contenido de agua y colágeno de tipo I de 78% y 0,9 ng / mg, respectivamente. El cartílago del extremo vertebral tiene típicamente entre 0,1 y 2,0 mm de espesor; sin embargo, su espesor se sabe que varía con la posición y el nivel, siendo más delgado en el centro y en los niveles superiores de la columna vertebral que periféricamente y en los niveles inferiores de la columna vertebral. La naturaleza de la integración estructural entre el extremo vertebral y los tejidos circundantes también varía con la posición. Periféricamente, las fibras de colágeno en las láminas del anillo fibroso son continuas con las fibras de colágeno en la placa del platillo vertebral, mientras que en el centro, la integración entre las fibras de colágeno en el núcleo pulposo y la placa del platillo vertebral es más complicado⁵. Las fibras de colágeno de los componentes cartilaginosos y óseos del extremo vertebral están completamente separados.

El componente óseo de la placa del platillo vertebral tiene una estructura no muy diferente de la de la corteza vertebral y se asemeja a un espesado, capa porosa del hueso trabecular fusionado con osteocitos sepultados dentro de paquetes laminares en forma de platillo⁶. Al igual que la placa del cartílago, el espesor de la placa final ósea varía dependiendo del nivel espinal y la ubicación, y está generalmente entre 0,2 y 0,8 mm de espesor⁷. A un nivel lumbar dado, las placas óseas son más delgadas en el centro que en la periferia; también, la placa de extremo craneal del platillo vertebral a un disco en particular es más gruesa, y tiene una mayor densidad mineral ósea que la placa de extremo caudal a ella⁸. En algunos individuos, existe una segunda capa, densa de hueso por debajo de la capa superficial.

La médula ósea adyacente al platillo vertebral óseo consiste en células hematopoyéticas, células de grasa, sinusoides (capilares de paredes delgadas), y los nervios. Los capilares y los nervios vertebrales entran a través de los agujeros basivertebrales en el córtex vertebral posterior y pequeños poros en la capa cortical, para formar una “red arterial” en el centro de la vértebra; luego se ramifican y terminan justo al lado de las placas extremas del cartílago⁹. Estos sinusoides y los nervios proporcionan un lecho continuo a través de la interfaz hueso-disco. Es importante destacar que para el disco, hay una relación íntima entre la perfusión efectiva de estos sinusoides y el tipo de celularidad de la médula. Por ejemplo, la perfusión disminuye a medida que los capilares de paredes más gruesas reemplazan a los sinusoides, que puede ocurrir cuando la médula hematopoyética se convierte en grasa. La causa de esta conversión ósea no está clara, pero el aumento de la adiposidad de la médula ósea puede estar relacionado con la disminución de masa ósea, vascularidad, temperatura, o reducción en la carga de los huesos¹⁰.

El hueso subcondral del platillo vertebral está innervado por los nervios basivertebrales, las fibras de los cuales llegan a la médula ósea junto con arterias nutrientes que entran en la vértebra a través de los forámenes basivertebrales posteriores. La innervación de la placa final es comparable a la del anillo periférico, y se incrementa en las áreas de daño en los huesos.

FUNCIÓN BIOFÍSICA

La estructura del platillo vertebral facilita importantes funciones biomecánicas y nutricionales. Biomecánicamente, la placa terminal se somete a cargas significativas durante las actividades de la vida diaria, como la contracción de los músculos del tronco para estabilizar la postura. Las fuerzas de compresión lumbar pueden estar en el intervalo de 800 N mientras está de pie, en posición vertical, a más de 3000 N durante la elevación activa¹¹. El núcleo se presuriza en respuesta a estas fuerzas, de las que se han medido los valores que varían de 0,4 MPa mientras se está acostado, a 1,5 MPa mientras está de pie y sentado, a 2,3 MPa mientras se levanta¹². La placa distribuye estas presiones intradiscales en las vértebras adyacentes y evita que el núcleo de disco a presión cree abultamientos en el hueso trabecular subyacente¹³.

Durante la compresión vertebral, el núcleo a presión hace que los platillos se estiren, como un parche¹⁴. En consecuencia, el platillo vertebral es más propenso a fallar en tensión. En última instancia, el grosor, la porosidad, y la curvatura son determinantes estructurales importantes de la función biomecánica del platillo: placas densas de espesor, con un alto grado de curvatura son más fuertes que las placas delgadas, porosas y planas al final¹⁵.

Nutricionalmente, el platillo vertebral es la vía principal para el transporte entre los capilares vertebrales y células dentro del núcleo del disco. Los vasos sanguíneos y los espacios medulares sobre la capa de cartílago proporcionan canales para que entren en el disco la glucosa y el oxígeno, y para salir del disco los productos de desecho. La permeabilidad a través del cartílago del platillo vertebral se correlaciona con la cantidad de contacto directo entre este y la médula vertebral, o los brotes vasculares.⁵⁰ El área ósea típica de contacto (o área de cambio efectivo) es de entre 10 y 40%, siendo en la parte central de la placa (adyacente al núcleo) más permeable que en la periferia¹⁶. La densidad de estos canales vasculares es mayor adyacente al núcleo de disco que en el espacio anular.

Una vez que los nutrientes lleguen a la placa, el movimiento de solutos pequeños (glucosa, lactato, y oxígeno) pasa a través de la matriz de disco principalmente por difusión¹⁷. Los solutos más grandes también pueden ser influenciados por el flujo convectivo de fluidos creado por la compresión y recuperación mecánica de disco. La difusión en el disco es accionada por el gradiente de concentración entre la sangre y la matriz del tejido, y representa un equilibrio entre la oferta (densidad capilar) y la demanda (densidad celular del disco y la tasa metabólica).

En consecuencia, el platillo vertebral debe equilibrar las demandas biofísicas en conflicto. Debe ser fuerte para resistir un fallo mecánico, pero también debe ser poroso para facilitar el transporte de productos químicos. Placas porosas y delgadas pueden favorecer la salud de disco y placas impermeables y gruesas favorecen la integridad vertebral¹⁸. Datos recientes indican que los platillos de doble capa pueden proporcionar un equilibrio más óptimo entre la resistencia y la porosidad, protegiendo así contra daños mientras apoyan a la mejora del transporte hacia y desde discos adyacentes.

Degeneración fisiológica:

Durante el envejecimiento, el cartílago del platillo vertebral experimenta cambios en proteoglicanos y colágeno, produciéndose un adelgazamiento gradual y calcificación¹⁹. El contenido de proteoglicanos disminuye de 300 µg / mg a los 2 años a 150 µg / mg a los 80 de edad. Simultáneamente, agua y colágeno de tipo I disminuyen de 78 a 67% y de 0,9 ng / mg a 0,25 ng / mg, respectivamente. Aunque los mecanismos específicos responsables del deterioro de su composición no son claros, estos cambios relacionados con la edad coinciden con la degeneración en el disco adyacente y son generalmente consistentes con los marcadores de hipertrofia de los condrocitos (por ejemplo, elevada expresión de colágeno tipo X)²⁰. Por lo tanto, puede ser que los factores tales como la presión hidrostática disminuida, jueguen un papel en el deterioro del platillo vertebral debido a que la presión hidrostática es un potente regulador de la función de los condrocitos.

Cuando la columna vertebral se comprime, la placa ósea del platillo se somete a fuerzas de tracción elevadas ya que se deforma en el hueso trabecular subyacente²¹. Varios factores influyen en la susceptibilidad a dañar la placa, incluyendo la naturaleza de la carga mecánica, la morfología local de la estructura de la placa, las propiedades materiales del tejido, y la condición del disco intervertebral. Los extremos craneales del platillo vertebral pueden ser más susceptibles a los daños que los extremos caudales, ya que son más delgados y con el apoyo trabecular óseo menos denso²². Asimismo, el daño a menudo se da en la parte central del platillo, la región más delgada y más débil²³. La acumulación de daño en la placa puede causar puntos débiles focales que progresan a fisuras circunferenciales. Este potencial se agrava con la edad a medida que la región central de la placa ósea se vuelve más porosa (~ 60%) y en consecuencia menos rígida y más débil, como los discos adyacentes degenerados. Estos cambios estructurales perjudiciales pueden ser el resultado de la remodelación adaptativa a la disminución del contenido de proteoglicanos del disco y a la presión²⁴. Sin embargo, la degeneración del disco también desvía una mayor proporción de la carga de compresión a la periferia de la placa y el borde vertebral²⁵, reduciendo así las fuerzas de tracción y de corte en la parte central del platillo vertebral²⁶.

La disrupción de la placa altera la uniformidad en la distribución de las tensiones del disco²⁷. Esto, a su vez, se cree que puede precipitar alteraciones en la estructura y composición de la matriz de disco, que tipifican la degeneración del disco porque las presiones anormales pueden inhibir el metabolismo celular del disco y acelerar la degradación de la matriz²⁸. La disrupción del platillo también puede impedir el transporte de nutrientes a las células dentro del núcleo del disco, o incitar respuestas inflamatorias en el disco o la vértebra^{29,30}.

DEGENERACIÓN PATOLÓGICA

Un requisito teórico para el dolor discogénico es la inervación patológica³¹. En el disco normal, la inervación se limita a las capas externas de la corona circular. Por

el contrario, las vértebras están bien innervadas: el periostio del hueso es el componente más densamente innervado, pero cuando consideramos el volumen total de tejido, la médula ósea es la que recibe el mayor número de fibras sensoriales. Esta extensa red de nervios puede modular la hematopoyesis y el metabolismo óseo. Las fibras nerviosas óseas sensoriales y simpáticas se asocian frecuentemente con los vasos sanguíneos y consisten tanto en fibras mielinizadas rápidas (grupo III o A-delta, fibras con diámetros que van de 1 a 5 μm) que transmiten dolor agudo y las fibras no mielinizadas lentas (grupo IV o fibras - C con diámetros que van desde de 0,5 a 2 μm) que transmiten el dolor sordo. Casi todas las fibras del dolor de la médula expresan péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y co-expresan receptores TrkA y p74 que están sensibilizados por el factor de crecimiento nervioso (NGF)³². Estas fibras son las primeras en excitarse por procesos patológicos que ocurren en el hueso. En consecuencia, los pacientes pueden experimentar dolor en los huesos por el aumento de las presiones interóseas, incluso cuando la patología se limita a la médula, y este dolor se puede mejorar cuando se ablaciona la innervación del hueso, como después de la vertebroplastia³³.

La discografía de provocación (DP) es considerada por muchos como el estándar de oro para el diagnóstico de dolor discogénico. El procedimiento consiste en la inyección de un agente de contraste en los discos de un paciente ligeramente sedado, mientras se controla el volumen inyectado, la presión, el patrón de distribución de contraste, y la respuesta al dolor del paciente. Una prueba positiva se basa en la intensidad del dolor, la concordancia (similitud con el dolor antes del procedimiento), el grado de perturbación anular, y la presencia de un disco de control adyacente negativo³⁴. Esta prueba puede revelar disrupción interna del disco, y también identificar qué discos son dolorosas y que puede ser apropiado para el tratamiento. Aunque no sin controversia, en cuanto a su utilidad y seguridad^{35,36}. Los resultados de la DP pueden ser bastante precisos (especificidad de 0,94 y una tasa de falsos positivos del 6%) si se realiza mediante la técnica de baja presión.

La base teórica para el dolor provocado en la DP, es la estimulación mecánica de los nociceptores sensibilizados químicamente. Los nociceptores sensibilizados dentro del anillo exterior del disco se pueden estimular por presurización del núcleo, si el anillo está debilitado por fisuras. Los nociceptores en los platillos vertebrales pueden ser estimulados de manera similar si están debilitados por daños³⁷. Por ejemplo, los platillos pueden desviarse de una manera comparable al anillo durante la discografía (0,3 mm frente a 0,5 mm, respectivamente, de 75 a 100 psi), y esta desviación puede aumentar en presencia de microlesiones del hueso. En apoyo de este concepto tenemos las observaciones sobre el aumento de las presiones interóseas vertebrales: (1) durante la DP pueden presentarse, ya que las presiones se transmiten a los discos adyacentes³⁸; (2) puede causar dolor; y (3) se encuentra elevado en pacientes con dolor crónico de espalda (CLBP). Además, los platillos vertebrales extirpados a pacientes con dolor de espalda, muestran una espectacular proliferación crónica de los vasos sanguíneos y fibras nerviosas CGRP-positivas en el hueso subcondral, que predominan en las zonas de daño de los platillos vertebrales y son sensibles a la estimulación mecánica.

Tal vez la mejor prueba para el papel de los platillos vertebrales en el dolor lumbar crónico (DLC) es la asociación entre el dolor discogénico confirmado por DP y ano-

malias de la médula ósea vertebral. Hay tres tipos de lesiones de médula ósea vertebral (MOV) encontradas en la resonancia magnética (RM), y que fueron descritas por primera vez por Modic et al en 1988³⁹.

Cambios Tipo I (reemplazo fibrovascular): muestran una disminución en la intensidad de señal en las imágenes en T1 y aumento de la intensidad de la señal en imágenes T2. La histopatología de los cambios de tipo I muestra una etapa inflamatoria activa que coincide con una interrupción y fisuras de los platillos vertebrales, y el tejido de granulación vascularizado dentro de la médula.

Cambios de tipo II muestran un aumento de la intensidad de señal en las imágenes en T1 y una señal iso o ligeramente hiperintensa en las imágenes en T2. Los cambios de tipo II se correlacionan con el reemplazo graso de la médula. Ambos tipos de cambios Modic son dinámicos en ese tipo de cambios I pueden convertirse al tipo II o de nuevo a la médula normal, y de manera similar, el tipo II se puede convertir de nuevo a tipo I^{40,41}.

Cambios de tipo III: están representados por una disminución de la intensidad de la señal en ambas imágenes que se correlacionan con tejido óseo denso (esclerosis), en imágenes T1 y T2.

Los datos de varios estudios independientes sugieren que los cambios de tipo Modic I y II adyacentes a los platillos vertebrales se encuentran entre los más específicos de todas las observaciones de resonancia magnética para predecir la concordancia con el dolor inducido por DP. Recientemente, se ha descrito también del aumento de la inervación en los platillos vertebrales, en pacientes con cambios de Modic⁴². Sin embargo, la presencia de cambios Modic no son muy sensibles (15 a 65%) para dolor de disco confirmado con DP⁴³. También puede ser que el daño en los platillos vertebrales inervados no está bien visualizado utilizando técnicas de resonancia magnética estándar, debido a que tiene un T2 corto, que muestra poca señal con secuencias de pulsos que tienen largos tiempos de eco. Secuencias de imágenes más nuevas, con tiempos de eco ultracorto pueden ayudar a discriminar entre los pacientes con y sin patologías en los platillos vertebrales (Fig. 2).

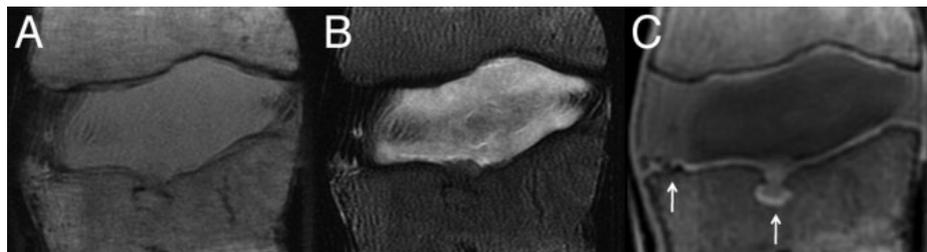


Figura. 2 Imágenes en T1(A) y T2 sagital (B) de resonancia magnética (RM) mostrando un segmento de L1-L2 con una mala señal de los platillos vertebrales. (C) imagen de RM en tiempo a eco ultracorto, mostrando una mayor señal del platillo vertebral correspondiente.

La etiología exacta de MOV no se entiende bien, pero parece implicar respuestas autoinmunes e inflamatorias a los productos químicos producidos por las células de disco. Se ha propuesto que las lesiones de MOV son el resultado de la actuación de determinados componentes inflamatorios que difunden desde los discos adyacentes, porque el tejido del disco puede desencadenar una respuesta autoinmune debido a la secreción de factores proinflamatorios y neurogénicos como la interleucina-1, -6 y -8; factor de necrosis tumoral- α , prostaglandina E_{22} , proteína quimiotáctica de monocitos-1, y NGF^{44,45}. Estos productos químicos derivados del núcleo pueden sensibilizar a los nervios existentes, así como promover el nuevo crecimiento del nervio⁴⁶. Adicionalmente, los nervios del platillo vertebral pueden irritarse por medio de los subproductos acumulados por el metabolismo anaeróbico celular del disco, como el ácido láctico.

Un factor predisponente para la mejora de la comunicación entre el núcleo y la médula vertebral es el daño en el platillo vertebral. Por ejemplo, el daño en la placa vertebral ha sido cualitativamente relacionada con MOV que contiene fibras de dolor, y más directamente, los daños en los platillos vertebrales aumenta significativamente la difusión entre la vértebra y el núcleo. No es sorprendente, por lo tanto, que diversas formas de defectos en los platillos han sido clínicamente asociados con la degeneración de disco y el dolor de espalda^{47,48,49}. Estos incluyen nódulos de Schmorl, fracturas, avulsiones / erosiones, y calcificaciones. Los pequeños defectos son difíciles de observar radiográficamente, ya que se cree que son un componente común del envejecimiento normal. Los nódulos de Schmorl son grandes muescas, que representan hernias del núcleo en las vértebras adyacentes y están asociados significativamente con la severidad en la degeneración del disco⁵⁰. Debido a que puede ser difícil distinguir entre los nódulos que se presentan antes de la madurez esquelética (por ejemplo, en los sitios de los defectos del cartilago que quedan después de la regresión de la notocorda y el cierre del cartilago de crecimiento) y los nódulos que se forman de manera traumática secundaria a debilitamiento subcondral relacionados con la edad, los resultados de los estudios clínicos relativos a los síntomas de los nódulos de Schmorl son muy variados. Por ejemplo, los nódulos de Schmorl son relativamente comunes en individuos asintomáticos⁵¹. Sin embargo, en casos donde los nódulos se han asociado con CLBP, la RM muestra evidencia de MOV y cambios fibrovasculares de la médula ósea, lo que sugiere una etiología traumática. El hallazgo de que ciertos tipos de defectos de los platillos vertebrales predominan en distintos niveles y localizaciones en la columna vertebral, sugiere que pueden tener etiologías únicas. Son más comunes en los platillos de la columna lumbar superior y la columna vertebral tóraco-lumbar, donde la densidad del hueso trabecular es menor, y los platillos vertebrales son menos fuertes⁵², y el reblandecimiento subcondral es más severo. En contraste, avulsiones / erosiones y calcificaciones son más comunes en el borde vertebral en la columna lumbar inferior⁵³, donde el mayor rango de movimiento en flexión y extensión podría conducir a una mayor tracción en la unión del anillo y la placa de extremo del cartilago. Calcificación y la esclerosis en el borde vertebral de los niveles lumbares inferiores puede ser una consecuencia de traumatismo por la compresión repetida.

PLATILLOS VERTEBRALES Y REGENERACIÓN DEL DISCO

Existe un creciente interés en el desarrollo de nuevas tecnologías para reparar o regenerar el disco intervertebral degenerado. Estos enfoques consisten en el aumento de las señales para la síntesis de matriz celular (terapia génica o factores de crecimiento) en un intento de restablecer el volumen nuclear⁵⁴. Debido a que el disco es relativamente acelular (típicamente 4000 células / mm³ en el núcleo), también puede ser crítico para aumentar estos enfoques mediante la introducción de células.

No está claro si la permeabilidad del platillo vertebral y la vascularización en los discos degenerados es suficiente para soportar aumentos en la densidad celular y el metabolismo (porque la mala nutrición puede haber dado lugar a la degeneración en primer lugar). Estas incertidumbres pueden en última instancia, limitar o impedir la extrapolación exitosa de tecnologías de reparación del disco de pequeños animales al hombre. Es importante destacar que, si resulta cierto que la densidad celular en el disco y, en última instancia, la degeneración del disco están estrechamente unidos para poner fin a la permeabilidad de la placa, entonces, por definición, la celularidad del disco no puede ser mejorada sin un aumento proporcional en la permeabilidad de los platillos vertebrales y la vascularización (por métodos aún no determinados). Del mismo modo, los esfuerzos para aumentar la síntesis celular (por terapia génica o mediante factores de crecimiento) pueden crear una demanda excesiva de un suministro de nutrición tenue y con ello promover la muerte celular.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

Los platillos vertebrales juegan un papel básico en el mantenimiento del disco vertebral. Su estructura y composición reflejan un equilibrio entre las necesidades que compiten por porosidad y resistencia. Como resultado, las placas terminales o platillos vertebrales son particularmente vulnerables a los daños. Las zonas debilitadas por este daño facilitan la comunicación entre el núcleo del disco y la médula vertebral, lo que puede causar una combinación adversa de proliferación nerviosa, más sensibilización química y la estimulación mecánica.

Desafortunadamente, las herramientas actuales de diagnóstico no muestran los daños en la placa asociados con neoinervación, y, en consecuencia, la importancia clínica del daño puede ser subestimado. Por lo tanto, se necesita más investigación para aclarar el papel de los platillos en la degeneración acelerada del disco y el dolor discogénico.

Tres áreas son de particular importancia:

1. En primer lugar, se necesitan más datos para definir la dependencia de la función celular de disco en la calidad de la vascularización y la permeabilidad de la placa. Esta información ayudará a establecer los factores de riesgo individuales que se asocian con la severidad de la degeneración del disco.

2. En segundo lugar, se necesitan modelos estructurales de disco / vértebra con una mejor fidelidad de arquitectura y la composición del platillo para definir los mecanismos de riesgo. Esta información puede guiar el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico para estratificar el riesgo de lesión.
3. En tercer lugar, la base biológica para MOV y la neoinervación de la placa es desconocida. Se necesitan estudios para identificar los factores químicos y celulares participantes en el desarrollo de la inervación, de la médula ósea fibrovascular. En última instancia, los fuertes vínculos entre las observaciones clínicas en pacientes con dolor de espalda y los estudios científicos sobre células y tejidos de disco, son una necesidad ante la falta de modelos animales validados de dolor discogénico

BIBLIOGRAFÍA

1. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009;169:251–258.
2. Fagan A, Moore R, Vernon Roberts B, Blumbergs P, Fraser R. ISSLS prize winner: The innervation of the intervertebral disc: a quantitative analysis. *Spine* 2003;28:2570–2576.
3. Dias MS. Normal and abnormal development of the spine. *Neurosurg Clin N Am* 2007;18:415–429.
4. Antoniou J, Goudsouzian NM, Heathfield TF, et al. The human lumbar endplate. Evidence of changes in biosynthesis and denaturation of the extracellular matrix with growth, maturation, aging, and degeneration. *Spine* 1996;21:1153–1161.
5. Wade KR, Robertson PA, Broom ND. A fresh look at the nucleus endplate region: new evidence for significant structural integration. *Eur Spine J* 2011;20:1225–1232.
6. Fields AJ, Sahli F, Rodriguez AG, Lotz JC. Seeing double: a comparison of microstructure, biomechanical function, and adjacent disc health between double- and single-layer vertebral endplates. *Spine* 2012;37:E1310–E1317.
7. Edwards WT, Zheng Y, Ferrara LA, Yuan HA. Structural features and thickness of the vertebral cortex in the thoracolumbar spine. *Spine* 2001;26:218–225.
8. Rodriguez AG, Rodriguez-Soto AE, Burghardt AJ, et al. Morphology of the human vertebral endplate. *J Orthop Res* 2012;30:280–287.
9. Bailey JF, Liebenberg E, Degmetich S, Lotz JC. Innervation patterns of PGP 9.5-positive nerve fibers within the human lumbar vertebra. *J Anat* 2011;218:263–270.
10. Trudel G, Payne M, Mädlar B, et al. Bone marrow fat accumulation after 60 days of bed rest persisted 1 year after activities were resumed along with hemopoietic stimulation: the Women International Space Simulation for Exploration study. *J Appl Physiol*. 2009;107:540–548.
11. Arjmand N, Plamondon A, Shirazi-Adl A, Parnianpour M, Larivière C. Predictive equations for lumbar spine loads in load-dependent asymmetric one- and two-handed lifting activities. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2012;27:537–544.

12. Fields AJ, Lee GL, Keaveny TM. Mechanisms of initial endplate failure in the human vertebral body. *J Biomech* 2010;43:3126–3131.
13. Hulme PA, Boyd SK, Ferguson SJ. Regional variation in vertebral bone morphology and its contribution to vertebral fracture strength. *Bone* 2007;41:946–957.
14. Langrana NA, Kale SP, Edwards WT, Lee CK, Kopacz KJ. Measurement and analyses of the effects of adjacent end plate curvatures on vertebral stresses. *Spine J* 2006;6:267–278.
15. Nekkanty S, Yerramshetty J, Kim DG, et al. Stiffness of the endplate boundary layer and endplate surface topography are associated with brittleness of human whole vertebral bodies. *Bone* 2010;47:783–789.
16. Roberts S, Urban JP, Evans H, Eisenstein SM. Transport properties of the human cartilage endplate in relation to its composition and calcification. *Spine* 1996;21:415–420.
17. Urban MR, Fairbank JC, Etherington PJ, Loh FRCA L, Winlove CP, Urban JP. Electrochemical measurement of transport into scoliotic intervertebral discs in vivo using nitrous oxide as a tracer. *Spine*. 2001;26:984–990.
18. Bartels EM, Fairbank JC, Winlove CP, Urban JP. Oxygen and lactate concentrations measured in vivo in the intervertebral discs of patients with scoliosis and back pain. *Spine* 1998;23:1–7.
19. Adams MA, McNally DS, Dolan P. “Stress” distributions inside intervertebral discs. The effects of age and degeneration. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:965–972.
20. Wong M, Siegrist M, Goodwin K. Cyclic tensile strain and cyclic hydrostatic pressure differentially regulate expression of hypertrophic markers in primary chondrocytes. *Bone* 2003;33:685–693.
21. Hulme PA, Ferguson SJ, Boyd SK. Determination of vertebral endplate deformation under load using micro-computed tomography. *J Biomech* 2008;41:78–85.
22. Grant JP, Oxland TR, Dvorak MF. Mapping the structural properties of the lumbosacral vertebral endplates. *Spine* 2001;26: 889–896.
23. Grant JP, Oxland TR, Dvorak MF, Fisher CG. The effects of bone density and disc degeneration on the structural property distributions in the lower lumbar vertebral endplates. *J Orthop Res*. 2002;20:1115–1120.
24. Aoki J, Yamamoto I, Kitamura N, et al. End plate of the discovertebral joint: degenerative change in the elderly adult. *Radiology*. 1987;164:411–414.
25. Kurowski P, Kubo A. The relationship of degeneration of the intervertebral disc to mechanical loading conditions on lumbar vertebrae. *Spine* 1986;11:726–731.
26. Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, Nelson IW, Dolan P. Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration. *Spine*. 2000;25:1625–1636.
27. Handa T, Ishihara H, Ohshima H, Osada R, Tsuji H, Obata K. Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc. *Spine* 1997;22:1085–1091.
28. Walsh AJ, Lotz JC. Biological response of the intervertebral disc to dynamic loading. *J Biomech* 2004;37:329–337.
29. Rajasekaran S, Babu JN, Arun R, Armstrong BR, Shetty AP, Murugan S. ISSLS prize winner: a study of diffusion in human lumbar discs: a serial magnetic resonance imaging study documenting the influence of the endplate on diffusion in normal and degenerate discs. *Spine* 2004;29:2654–2667.

30. Crock HV. Internal disc disruption. A challenge to disc prolapsed fifty years on. *Spine* 1986;11:650–653.
31. Peng B, Hao J, Hou S, et al. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine* 2006;31:560–566.
32. Halvorson KG, Kubota K, Sevcik MA, et al. A blocking antibody to nerve growth factor attenuates skeletal pain induced by prostate tumor cells growing in bone. *Cancer Res* 2005;65:9426–9435.
33. Niv D, Gofeld M, Devor M. Causes of pain in degenerative bone and joint disease: a lesson from vertebroplasty. *Pain* 2003;105:387–392.
34. Wolfer LR, Derby R, Lee JE, Lee SH. Systematic review of lumbar provocation discography in asymptomatic subjects with a metaanalysis of false-positive rates. *Pain Physician* 2008;11:513–538.
35. Carragee EJ, Don AS, Hurwitz EL, Cuellar JM, Carrino JA, Herzog R. 2009 ISSLS Prize Winner: Does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc: a ten year matched cohort study. *Spine* 2009;34:2338–2345.
36. Carragee EJ, Lincoln T, Parmar VS, Alamin T. A gold standard evaluation of the “discogenic pain” diagnosis as determined by provocative discography. *Spine* 2006;31:2115–2123.
37. Peng B, Chen J, Kuang Z, Li D, Pang X, Zhang X. Diagnosis and surgical treatment of back pain originating from endplate. *Eur Spine J* 2009;18:1035–1040.
38. Hebelka H, Gaultitz A, Nilsson A, Holm S, Hansson T. The transfer of disc pressure to adjacent discs in discography: a specificity problem? *Spine* 2010;35:E1025–E1029.
39. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988;166(1 Pt 1):193–199.
40. Kuisma M, Karppinen J, Niinimäki J, et al. A three-year follow-up of lumbar spine endplate (Modic) changes. *Spine* 2006;31:1714–1718.
41. Marshman LA, Trehwella M, Friesem T, Bhatia CK, Krishna M. Reverse transformation of Modic type 2 changes to Modic type 1 changes during sustained chronic low-back pain severity. Report of two cases and review of the literature. *J Neurosurg Spine* 2007;6:152–155.
42. O’Neill C, Kurgansky M, Kaiser J, et al. Accuracy of MRI for diagnosis of discogenic pain. *Pain Physician* 2008;11:311–326.
43. Ohtori S, Inoue G, Ito T, et al. Tumor necrosis factor-immunoreactive cells and PGP 9.5-immunoreactive nerve fibers in vertebral endplates of patients with discogenic low back Pain and Modic Type 1 or Type 2 changes on MRI. *Spine* 2006;31:1026–1031.
44. Ahn SH, Cho YW, Ahn MW, Jang SH, Sohn YK, Kim HS. mRNA expression of cytokines and chemokines in herniated lumbar intervertebral discs. *Spine* 2002;27:911–917.
45. Weiler C, Nerlich AG, Bachmeier BE, Boos N. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls. *Spine* 2005;30:44–53.

46. García-Cosamalón J, del Valle ME, Calavia MG, et al. Intervertebral disc, sensory nerves and neurotrophins: who is who in discogénico pain? *J Anat* 2010;217:1–15.
47. Keshari KR, Lotz JC, Link TM, Hu S, Majumdar S, Kurhanewicz J. Lactic acid and proteoglycans as metabolic markers for discogénico back pain. *Spine* 2008;33:312–317.
48. Pfirrmann CW, Resnick D. Schmorl nodes of the thoracic and lumbar spine: radiographic-pathologic study of prevalence, characterization, and correlation with degenerative changes of 1,650 spinal levels in 100 cadavers. *Radiology* 2001;219:368–374.
49. Cheung KM, Samartzis D, Karppinen J, Luk KD. Are “patterns” of lumbar disc degeneration associated with low back pain?: new insights based on skipped level disc pathology *Spine* 2012;37:E430–E438.
50. Mok FP, Samartzis D, Karppinen J, Luk KD, Fong DY, Cheung KM. ISSLS prize winner: prevalence, determinants, and association of Schmorl nodes of the lumbar spine with disc degeneration: a population-based study of 2449 individuals. *Spine* 2010;35:1944–1952.
51. Wang Y, Videman T, Battié MC. Lumbar vertebral endplate lesions: prevalence, classification, and association with age. *Spine*.2012;37:1432–1439.
52. Wang Y, Videman T, Battié MC. ISSLS prize winner: Lumbar vertebral endplate lesions: associations with disc degeneration and back pain history. *Spine* 2012;37:1490–1496.
53. Wang Y, Battié MC, Videman T. A morphological study of lumbar vertebral endplates: radiographic, visual and digital measurements. *Eur Spine J* 2012;21:2316–2323.
54. Lotz JC, Haughton V, Boden SD, et al. New treatments and imaging strategies in degenerative disease of the intervertebral disks. *Radiology* 2012;264:6–19.

EXCELENCIA EN LA ANALGESIA PERIOPERATORIA

*Vaca Fernández E., Pérez Herrero M., Vaca Fernández P. L.
Clínica del Dolor Valladolid, Valladolid (Spain)*

Nuestra finalidad con esta revisión fue describir los efectos de distintas técnicas regionales en cirugía mayor, tanto a nivel cognitivo como de dolor postoperatorio y recuperación postquirúrgica, dentro de la vía ERAS. Elección de las mejores prácticas.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS

Todo acto quirúrgico constituye una agresión para el paciente que provoca el llamado Síndrome General de Adaptación en el organismo: una serie de cambios bioquímicos, funcionales y morfológicos; a lo que hay que añadir otros factores que afectan a la calidad de vida del paciente como el dolor postoperatorio, respuesta al estrés quirúrgico/disfunción multiorgánica, relajación muscular residual, náusea, vómitos e íleo, hipoxemia, alteraciones del sueño, cansancio, inmovilización, drenajes, sondajes...⁽¹⁾

Las prácticas quirúrgicas utilizan gran cantidad de recursos, a pesar de lo que siguen asociando elevadas cifras de morbilidad; y muchas son innecesarias, lesivas y no están de acuerdo con la evidencia científica ⁽²⁾.

Las nuevas técnicas de analgesia postoperatoria multimodal y de ahorro de opioides, la introducción de técnicas anestésicas que reducen la respuesta general de adaptación y la utilización de técnicas laparoscópicas y mínimamente invasivas ha hecho posible que cada vez se operen mayor número de procesos de forma ambulatoria, una disminución de las infecciones (antibioterapia profiláctica, utilización de FiO₂ altas durante la cirugía). Estos nuevos abordajes aplicados a cirugías programadas más complejas podrían reducir las complicaciones postoperatorias, disminuir la estancia hospitalaria y el tiempo de recuperación postquirúrgica ⁽³⁾. En 2001 se fundó un grupo de investigación multicéntrico denominado ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) con el objetivo de optimizar los cuidados perioperatorios en base a la evidencia científica, que demostró que la aplicando un protocolo perioperatorio multidisciplinar en cirugía de colon permitía dar el alta hospitalaria a los 2 días, frente a cirugía tradicional, que necesitaba una estancia media de 9-10 días. Esta aceleración de la recuperación

postquirúrgica es vital en cirugía oncológica puesto que posibilita la terapia médica (radioterapia o quimioterapia) precoz.

Se han descrito distintas estrategias para modificar la respuesta al estrés quirúrgico, entre las que destacan: analgesia epidural y locorreional; utilización de dexametasona, tratamiento con carbohidratos para disminuir la resistencia a la insulina, ahorro de opioides, sueroterapia guiada por objetivos, alfalagonistas para mejorar la tolerancia al ortostatismo, profilaxis del íleo postoperatorio (masticar chicle, utilización restrictiva de opioides, inicio precoz de tolerancia vía oral, mayor utilización de analgesia locorreional, evitar drenajes en lo posible, laxantes, procinéticos,...), evitar la inmovilización, prevenir el tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda; y prevenir la disfunción cognitiva. Los elementos centrales de las recomendaciones ERAS abordan estos factores clave, ayudando a aclarar la forma en que interactúan para afectar la recuperación del paciente. Además, la vía ERAS proporciona orientación a todos los profesionales involucrados en el cuidado perioperatorio, ayudándoles a trabajar como un equipo multidisciplinar bien coordinado para ofrecer la mejor atención.

Diversos metaanálisis han demostrado la efectividad de la vía clínica ERAS en la reducción de la estancia hospitalaria en más de un 30% y las complicaciones postoperatorias en hasta un 50% ^(1, 4) en cirugía colorrectal. Sin embargo, no existen guías específicas para otras cirugías.

Pero los protocolos ERAS de la cirugía de colon no son comparables con la población sometida a otras cirugías. Por ejemplo, toda la población ginecológica es del sexo femenino, con las conocidas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, en el umbral de dolor y necesidad de antieméticos frente al sexo masculino, lo que influye en la elección de la técnica anestésica ideal.⁽⁵⁾

En un reciente artículo que revisaba metaanálisis, ensayos clínicos randomizados y estudios prospectivos de impacto realizados en cirugía ginecológica, se concluía que los cuatro aspectos de los protocolos fasttrack con mayor evidencia científica eran la elección de la técnica anestésica, la analgesia multimodal sin opioides, la profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios y la fluidoterapia guiada por objetivos ⁽⁶⁾, factores todos ellos donde el papel del anestesiólogo es primordial. A pesar de ello, se han publicado múltiples artículos que analizan los principios ERAS en cirugía ginecológica pero solo unos pocos estudian la técnica anestésica óptima ⁽⁷⁾.

Se han propuesto diversas estrategias para modificar la respuesta al estrés quirúrgico, entre las que destacan: la analgesia epidural y locorreional; la utilización de dexametasona, el tratamiento con carbohidratos para disminuir la resistencia a la insulina, el ahorro de opioides, la sueroterapia guiada por objetivos, la mejoría de la tolerancia al ortostatismo mediante alfalagonistas, estrategias para evitar el íleo postoperatorio (masticar chicle, utilización restrictiva de opioides, inicio precoz de tolerancia vía oral, mayor utilización de analgesia locorreional, evitar drenajes en lo posible, laxantes, procinéticos,...), evitar la inmovilización, prevenir el tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda; y prevenir la disfunción cognitiva.

Actualmente no existen estudios que avalen la técnica anestésica ideal, si bien todas las técnicas ahorradoras de opioides se incluyen en todos los protocolos ERAS. Los opioides se han relacionado con inmunosupresión, hiperalgesia postoperatoria, náuseas y vómitos, íleo paralítico y retraso de la movilización postoperatoria ⁽⁸⁾. Por otra parte, las técnicas de anestesia regional, aportan analgesia postoperatoria excelente, reduciendo el consumo de opioides y disminuyendo la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico ⁽⁹⁾, utilizada como técnica única o combinada a anestesia general en cirugía ginecológica mayor. Además la anestesia regional es más costo-efectiva, por disminuir la estancia en la Unidad de Recuperación postquirúrgica. Otras ventajas de la técnica epidural es la menor incidencia de infarto de miocardio, la disminución de la respuesta inflamatoria, mantenimiento de la normotermia, menor incidencia de náuseas y vómitos y menor colestasis, optimización del intercambio de oxígeno, menos complicaciones respiratorias, menor cronificación del dolor agudo postoperatorio, profilaxis del íleo, movilización precoz, profilaxis del tromboembolismo tanto venoso como pulmonar. En cuanto a la extensión del cáncer y la incidencia de recidivas no están claros los beneficios de la epidural, ya que los anestésicos locales tienen propiedades inhibitorias del crecimiento tumoral; pero en tumor de ovario se ha descrito mayor concentración de citocinas antitumorales y toxicidad NK que las pacientes con anestesia general única.

Recientemente se han descrito técnicas de bloqueos periféricos:

El TAP (Plano Transverso abdominal) y el QLB (bloqueo del cuadrado Lumbar bilateral) han demostrado menor puntuación en las escalas de dolor postoperatorio inmediato y menor necesidad de opioides, tanto en cirugía abierta ⁽¹⁰⁾ como laparoscópica, sobre todo cuando se realizaba en el preoperatorio.

Los beneficios de la perfusión con anestésico local en la herida quirúrgica se han demostrado únicamente con grandes volúmenes de anestésico (9 ml) y la localización subcutánea del catéter. ⁽¹¹⁾ Algo parecido ocurre con la infiltración intraperitoneal, que obtiene buenos resultados cuando se aplica en perfusión continua o controlada por la paciente.

Otras estrategias descritas de ahorro de opioides son: el uso preoperatorio de análogos del GABA, inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico, paracetamol, perfusión de lidocaína intravenosa, y de ketamina.

En cuanto a la disfunción cognitiva, se han descrito varios factores causales entre los que destacan el dolor, los opioides, la alteración del sueño y la interleukina-6. Con el término disfunción cognitiva postoperatoria se engloba el delirium, la alteración cognitiva y el déficit cognitivo. ⁽¹²⁾

La calidad de recuperación postquirúrgica se debe evaluar teniendo en cuenta distintos ítems: nociceptivo, náuseas y vómitos, ansiedad y depresión, capacidad para caminar, mantenerse en bipedestación, comer y vestirse; a nivel cognitivo; y capacidad para valerse por sí mismo (claridad de ideas, bienestar emocional y apto para realizar el trabajo habitual). ⁽¹³⁾

La medida de la calidad realizada mediante la PQRS (Postoperative Quality Recovery Scale) aplicada a nivel basal, en los 15 minutos postquirúrgicos, al día 1 y 3 postoperatorio y al mes de la cirugía demostró que la recuperación postquirúrgica se alcanzaba al 90% al tercer día tras la intervención. ⁽¹⁴⁾ Esta escala está validada y dispone de traducción al español, entre otros idiomas. Mide la recuperación funcional a cinco esferas distintos niveles: fisiológico, cognitivo, de autonomía.

En cuanto a la cirugía mayor oncológica en ginecología se ha demostrado que la aplicación de los protocolos ERAS reduce la estancia hospitalaria, los costes por proceso y está siendo la forma estándar de actuación en muchas unidades acreditadas ⁽¹⁵⁾. En la actualidad, la búsqueda del término ERAS en PubMed presenta más de 1800 resultados. En nuestro país, recientemente se ha constituido la sociedad GERM (Grupo Español de Rehabilitación Multimodal) (<http://www.ftsurgery.com/>) con objetivos y colaboración con la ERAS, que han publicado protocolos de actuación en cirugía bariátrica, de colon y recto, torácica, hepatectomía, y cistectomía radical.

Es importante medir la calidad de la recuperación postquirúrgica para modificar las prácticas y guías utilizadas en base a los resultados reales obtenidos con las modificaciones del protocolo con el objetivo de alcanzar las mejores prácticas y la excelencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilmore, D.W., Kehlet, H. Recent advances: Management of patients in fast track surgery *BMJ* 2001;322:473-476)Wilmore, D.W. &Kehlet, H. Recent advances: Management of patients in fast track surgery *BMJ* 2001; 322:473-476.
2. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Annals of Surgery*, 2008, 248:189-198.
3. Varandhan KK, Neal KR, Dejong CH, Fearon KC, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recover after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Clin.Nutr* 2010, 29(4): 434-40.
4. Spanjersberg WR, Reurings J., Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery.*Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16 (2). CD007635.
5. Ottesen M, Sorensen M, Rasmussen Y, Smith-Jensen S, Kehlet H, Ottesen B. Fast track vaginal surgery. *ActaObstetGynecolScand* 2002; 81 (2): 138-46.
6. Bauchat JR, Habib AS. Evidence-Based Anesthesia for Major Gynecologic Surgery. *Anesthesiology Clin* 2015 (33), 173-207.
7. Kroon UB, Radstrom M, Hjelthe C, Dahlin C, Kroon L. Fast track hysterectomy: a randomized controlled study. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2010; 151: 203-7.
8. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth* 2010; 105: 106-15.
9. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2014: 112: 991-1004.
10. Carli F, Kehlet H, Baldini G, Steel A, McRae K, Slinger P et al. Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast track surgical care pathways. *RegAnesth Pain Med* 2011; 36: 63-72.
11. Champaneria R, Shah L, Geoghegan J, Gupta JK, Daniels JP. Analgesic effectiveness of transversus abdominis plane blocks after hysterectomy: a meta-analysis. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol* 2013: 166; 1-9.
12. Jildenstål PK, Rawal N, Hallén JL, Berggren L, Jakobsson JG. Perioperative management in order to minimise postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Results from a Swedish web-based survey. *Ann Med Surg (Lond)*. 2014; 12;3(3):100-7.
13. Newman S, Wilkinson DJ, Royse CF. Assessment of early cognitive recovery after surgery using the Post-operative Quality of Recovery Scale. *ActaAnaesthesiol Scand*. 2014; 58(2):185-91.
14. Royse CF, Newman S, Chung F, Stygall J, McKay RE, Boldt J, Servin FS, Hurtado I, Hannallah R, Yu B, Wilkinson DJ. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale. *Anesthesiology* 2010;113(4):892-905.
15. Nelson G, Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology. *Enhancedrecoverypathways in gynecologiconcology*

DOLOR ANTERIOR DE RODILLA A PROPÓSITO DE UN CASO

*Roldán Valero A., Vaca Fernández P. L., Baró Pazos F., Sánchez Monzó C.
Clínica de Traumatología Valladolid, Valladolid (Spain)*

RESUMEN

El síndrome de dolor femoropatelar es un problema frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes que se caracteriza por dolor retropatelar o dolor peripatelar al subir o bajar escaleras, ponerse de cuclillas o estar sentado con las rodillas flexionadas. En la literatura se discute la etiología, las estructuras que provocan dolor y los métodos de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La articulación de la rodilla establece la unión entre el muslo y la pierna y está constituida por 2 sistemas articulares: articulación femoropatelar y femorotibial ⁽⁷⁾.

En la articulación femoropatelar se articula la rótula con la tróclea femoral desde la extensión hasta los 90° de flexión, después se articulan con los cóndilos femorales correspondientes ⁽⁸⁾. La rótula es un hueso corto, considerado como un sesamoideo que se encuentra en el espesor del tendón del cuádriceps. Esta formada por una cara anterior o cutánea, una cara posterior o articular, donde encontramos una carilla articular externa, otra interna y otra pequeña carilla que corresponde a la superficie de contacto con el cóndilo interno a más de 90° de flexión. En la rótula también encontramos una base superior, dos bordes laterales y un vértice inferior. La tróclea femoral está formada por 2 carillas articulares asimétricas que se continúan con los cóndilos femorales, y están separadas por un surco anteroposterior que se continua con la escotadura intecondilea ⁽⁹⁾. Tanto la articulación femoropatelar como la femorotibial está cubierta por una capsula articular y una membrana sinovial que tapiza la cara profunda de la capsula. Aparte de la cápsula reticular, la rótula está sujeta por dos sistemas de contención: un sistema longitudinal formado por el músculo y el tendón del cuádriceps y el tendón rotuliano, y otro sistema transversal está formado por los retináculos lateral y medial.

Durante la flexo-extensión de la rodilla la rótula se desliza sobre el fémur de arriba a abajo y de fuera a dentro unos 7 cm, en los planos del espacio: frontal, sagital y horizontal.



La almohadilla grasa de Hoffa es una colección cilíndrica extrasinovial localizada en la región infrapatelar. Datos anatómicos, biomecánicos e imágenes RM, muestra que la almohadilla grasa infrarrotuliana constituye una verdadera encrucijada entre la rótula, el fémur y la tibia que ayuda a entenderla patología regional⁽¹¹⁾. Es importante destacar que la almohadilla de grasa de Hoffa está atravesada por múltiples fibras nerviosas finas con una rica oferta de terminaciones nerviosas libres^(5, 22, 25). Tinte y col. ⁽¹³⁾ informó sobre la asignación neurosensorial de la estructura interna de la rodilla sin anestesia. El dolor severo se produjo en el margen capsular del menisco, la almohadilla de grasa infrapatelar, y en la inserción de los ligamentos cruzados, mientras que un dolor

mínimo se produjo durante la palpación del cartílago y el borde interno del menisco. En 1904, Albert Hoffa describió por primera vez un choque aislado de la almohadilla de grasa infrapatelar como hipertrofia inflamatoria del tejido adiposo articular y consideró que era pertinente en la causa de dolor en la rodilla y/o deterioro de la función de la rodilla⁽¹⁶⁾.

Clínicamente, el choque de la almohadilla grasa de Hoffa se caracteriza por dolor en las regiones del tendón infrapatelar y retropatelar, que se ve agravada por el movimiento o la carga de la rodilla. La prevalencia del choque de la almohadilla grasa no se conoce con exactitud.



La Artrofibrosis de la Rodilla (AFR) o pérdida del movimiento articular después de una traumatismo o intervención quirúrgica es una de las complicaciones de más difícil manejo en esta articulación. Debido al carácter incapacitante de esta complicación, en las últimas décadas se han realizado una gran cantidad de estudios con los objetivos primordiales de, primero evitarla en la medida de lo posible y luego manejarla de la forma más adecuada^(1, 2).

Esta enfermedad puede presentarse de forma localizada o difusa en los compartimentos de la rodilla con participación intra, extra-articular o ambas. En su causa se involucran factores mecánicos y biológicos ⁽³⁾.

Los factores que más contribuyen al desarrollo de esta enfermedad son: errores técnicos en la colocación de los injertos de ligamentos en las técnicas intra-articulares y otras técnicas extra-articulares, severidad del daño de los ligamentos, tiempo en que se realiza la cirugía, retardo en el proceso de rehabilitación e inmovilización, osificación heterotópica y presencia de distrofia simpático refleja ^(4, 6).

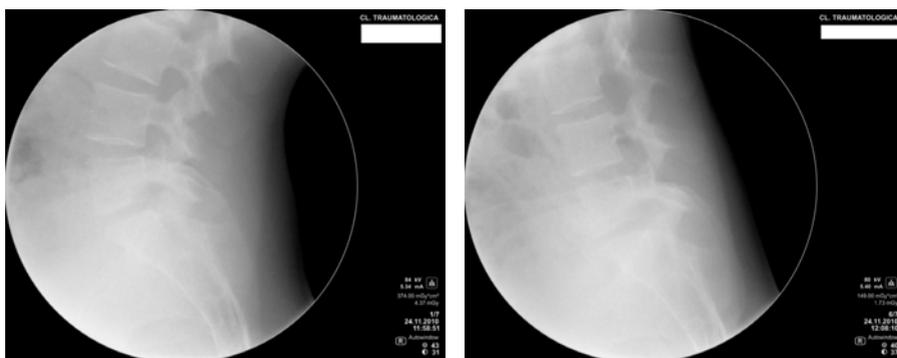
CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 30 años de edad con antecedentes de dolores lumbares intermitentes desde hace 10 años, migrañas en tratamiento con Flupax® y problemas menstruales.

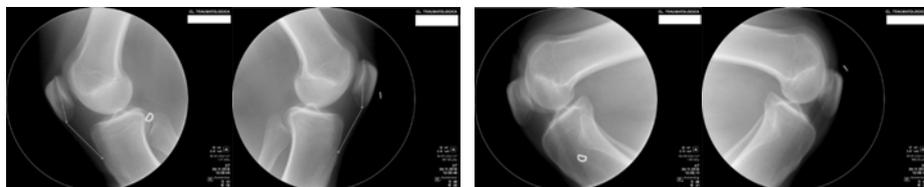
Hace 2 años sufrió una caída esquiando, desde entonces refiere dolor progresivo localizado en la parte interna en ambas rodillas relacionado con la actividad, que aumenta al levantarse y al subir escaleras, sensación de enganche y termina cojeando si continúa andando. También refiere dolor lumbar que aumenta al levantarse referido a la zona glútea.

A la exploración se aprecia una tumoración con la rodilla en extensión en parte externa por la grasa de Hoffa; limitación de la flexión de ambas rodillas en bipedestacion con dolor; atrofia de vasto interno más el derecho; dolor a la palpación en apófisis espinosa de L5; Discretas molestias abdominales en hipogastrio a la palpación. Discreta escoliosis e hiperlordosis en charnela lumbo-sacra. Resto de la exploración articular de la rodilla normal, maniobras meniscales y ligamentosas normales.

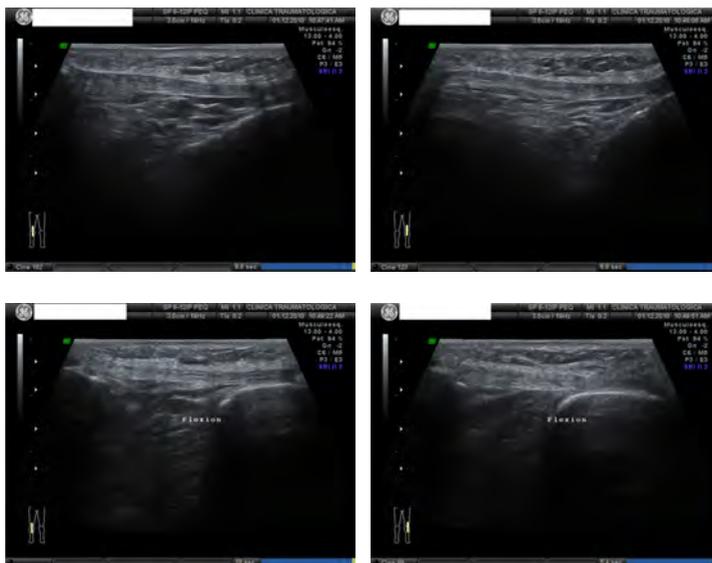
El la radiografialumbar se aprecia un disminución del espacio discal L5-S1 con discreta horizontalización del sacro.



En la radiografía de ambas rodillas se aprecia una rotula baja, con un índice de Insall y Salvati de 1,017.



En la ecografía se aprecia un tendón rotuliano de aspecto normal con flacidez evidente durante la extensión de la rodilla.



DISCUSIÓN

La clasificación de la artrofibrosis basada en el grado de limitación del movimiento articular se resume en siguiente cuadro ⁽¹⁰⁾.

CLASIFICACIÓN DE PIZZO

| Grupo | Extensión | Flexión | Severidad |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 1 | <5° | >110° | Ligera |
| 2 | 5-10° | 90-110° | Moderada |
| 3 | >10° | <90° | Severa |

El quiste para-labral es una patología que se aprecia en el 2-4% de la población general⁽¹⁾, fundamentalmente en pacientes en la tercera y cuarta década de la vida. Por este motivo es difícil reseñar casos documentados en deportistas infantiles⁽²⁾ o adolescentes en los que habitualmente, los síntomas dolorosos del hombro se han atribuido a sobrecarga crónica, repetitiva, dando lugar a alteraciones como osteolisis distal de clavícula o epifisiolisis proximal del húmero (síndrome del hombro de las ligas menores)^(4,10).

En su fisiopatología se asocia a patología cápsulo-labral, con localización preferente en el labrum posterior y superior, aunque también en la porción anterior y siempre en relación a la entesis proximal de la porción larga del bíceps.

La primera descripción de las lesiones cápsulo-labrales superiores se debe a Andrews⁽¹⁾ en 1985. al publicar un trabajo de investigación realizada en 79 hombros de atletas lanzadores fundamentalmente en baseball, en los que tras apreciar alteraciones en la entesis de la porción larga del bíceps, aplicó durante el gesto artroscópico estimulación muscular eléctrica, con lo que consiguió reproducir la separación labrum/glena en contracción muscular. Explicó dichos hallazgos en la importante tracción que sufre dicha entesis en la fase de deceleración del lanzamiento en los últimos 30 grados de extensión del codo.

Fue en 1990 cuando Snyder⁽¹⁷⁾ protocoliza las lesiones antero-posteriores del labrum superior (SLAP) y clasifica en cuatro diferentes grupos, siendo el tipo II el que más favorece la aparición de quistes para-labrales, y que posteriormente Burkhart⁽⁹⁾ explicó mediante el efecto que denominó “peel-back”, por el que la tracción aplicada al tendón del bíceps con movimiento rotacional del brazo en abducción, se transmite al rodete glenoideo en la entesis proximal y provoca en ocasiones la desinserción del labrum.

Westerheide⁽¹⁹⁾ refiere, tras 14 casos tratados con presencia de sintomatología neurológica, la asociación en todos ellos de patología labral. El mismo autor defiende que la presencia de quiste es similar a la producida en otras articulaciones por la extrusión del líquido sinovial existente en la articulación escapulo-humeral, buscando su salida por la zona más débil que corresponde histológicamente⁽⁵⁾ con la localización posterior y superior del labrum.

El diagnóstico clínico es complicado. Las herramientas exploratorias más sensibles⁽¹³⁾ para las lesiones SLAP tipo II son las pruebas de O'Brien⁽¹²⁾, Hawkins, Velocidad, Neer, y las pruebas de recolocación de Jobe. De hecho Parentis⁽¹³⁾ en este trabajo concluye que no hay ninguna maniobra que de manera aislada pueda diagnosticar con exactitud las lesiones de SLAP, por lo que piensan que la artroscopia sigue siendo el estándar para el diagnóstico de estas lesiones.

Tras la realización de la anamnesis adecuada, valoración del gesto deportivo y lesional, y la exploración minuciosa del hombro, es preciso recurrir a pruebas complementarias para la correcta documentación del proceso siendo las más utilizadas la RMN(x12) fundamentalmente para la valoración de las posibles asociaciones lesionales, y la ecografía⁽⁷⁾, con un gran valor inicial sobre el diagnóstico del quiste y la posibilidad de

aspiración ecoguiada, aunque presenta un elevado índice de recidivas, y sin embargo resulta intrascendente para el diagnóstico de la lesión del labrum.

Por su proximidad anatómica el quiste para-labral puede provocar compresión del nervio supraescapular a nivel de la escotadura espinoglenoidea⁽¹⁵⁾ y generar atrofia del infraespinoso. Si se sospecha la disfunción del nervio supraescapular, la electro-miografía y la velocidad de conducción nerviosa, pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico, sin embargo, la disfunción del nervio supraescapular puede co-existir con estudios neuro-fisiológicos normales.

Tirman⁽¹⁸⁾, tras analizar 20 casos con quistes paralabrales encontró lesiones labrales en todos los casos, y criterios de inestabilidad gleno-humeral en la dirección de la lesión labral en 11 pacientes (55%), si bien no define cuales son esos criterios. McFarlan⁽⁹⁾ demostró que las variaciones en los criterios utilizados para el diagnóstico de la inestabilidad multidireccional afectan significativamente la distribución de los pacientes con ese diagnóstico.

El tratamiento habitual es quirúrgico mediante cirugía artroscópica, realizando desbridamiento y reparación del defecto labral. Sin embargo, Youm⁽²⁰⁾ en 2006 presentó una serie de 10 casos resueltos exclusivamente con la reconstrucción labral, informando la desaparición del dolor en todos los casos. Posteriormente Schroder et al.⁽¹⁶⁾ informaron similares resultados en una serie de 42 casos y resolución del quiste en el 88%.

CONCLUSIONES

Parece existir consenso en la asociación de quiste para-labral con la lesión capsulo-labral, siendo más controvertida la asociación con la inestabilidad, debido posiblemente a los diferentes criterios utilizados en la definición de este término.

Tampoco existe duda sobre la efectividad de realizar tratamiento artroscópico de la patología intraarticular, para solucionar el quiste para-labral.

En el paciente deportista en formación, es necesario pensar en la existencia de esta patología, pero quizá más importante el diseño de programas de prevención y protección para evitar la lesión articular por sobrecarga en el deportista inmaduro.

REFERENCIAS

1. Aceves DG, Pacheco RS, Vargas OR. Artrofibrosis de la Rodilla: epidemiología y tratamiento quirúrgico artroscópico. *Rev Mex Ortop Traum* 2000;14(2):185-90.
2. Pankaj A, Malhotra R, Bhan S. Femoral component malrotation and arthrofibrosis after total knee arthroplasty: cause and effect relationship?. *Int Orthop* 2007;31(3):423.
3. Magit D, Wolf A, Sutton K, Mendecky MJ. Arthrofibrosis of the Knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2007;15(11):682-94.
4. Fitzsimmons SE, Vazquez EA, Bronson MJ. How to Treat the Stiff Total Knee Arthroplasty? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res* 2010;20:13-9
5. Biedert RM, Stauffer E, Friederich NF (1992) Occurrence of free nerve endings in the soft tissue of the knee joint. A histologic investigation. *Am J Sports Med* 20(4):430-433
6. Gholve PA, Voellmicke KV, Guven M, Potter HG, Rodeo SA. Arthrofibrosis of the knee after tibial spine fracture in children: a report of two complicated cases. *HSS J* 2008;4(1):14-9.
7. Dahhan y cols, 1982; Trillat y Dejour, 1967.
8. Carret y Carrotenotu, 1987.
9. Kapandji, 1977.
10. Del_Pizzo W, Fox JM, Friedman ML. Operative arthroscopy for the treatment of arthrofibrosis of the knee. *Contemp Orthop* 1985;10:67-72.
11. J. Radiol. 2010 Sep;91(9 Pt 1): 841-55. Infrapatellar fat pad: anterior crossroads of the knee.
12. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC (1998) Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intra-articular anesthesia. *Am J Sports Med* 26(6):773-777
13. Hoffa A (1904) The influence of the adipose tissue with regard to the pathology of the knee joint. *JAMA* 43(12):795-796
14. Kennedy JC, Alexander IJ, Hayes KC (1982) Nerve supply of the human knee and its functional importance. *Am J Sports Med* 10(6):329-335
15. Krenn V, Hofmann S, Engel A (1999) First description of mechanoreceptors in the corpus adiposum infrapatellare of man. *Acta Anat* 137(2):187-188
16. Andrews JR, Carson WG Jr, McLeod WD. Glenoid labrum tears related to the long head of the biceps. *Am J Sports Med.* 1985 Sep-Oct;13(5):337-41.
17. Bedi A, Dodson C, Altchek DW. Symptomatic SLAP tear and paralabral cyst in a pediatric athlete: a case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Mar;92(3):721-5.
18. Burkhart SS, Morgan CD, Kibler WB. The disabled throwing shoulder: spectrum of pathology Part I: pathoanatomy and biomechanics. *Arthroscopy.* 2003;19:404-20.
19. Cahill B.R. Little league shoulder: Lesions of the proximal humeral epiphyseal plate. *Am J Sports Med* 1974;2:150-153.
20. Cooper DE, Arnoczky SP, O'Brien SJ, Warren RF, DiCarlo E, Allen AA. Anatomy, histology, and vascularity of the glenoid labrum. An anatomical study. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Jan;74(1):46-52

21. Cummins CA, Messer TM, Nuber GW.. Current Concepts Review - Suprascapular Nerve Entrapment. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82:415-24.
22. Leitschuh PH, Bone CM, Bouska WM. Magnetic resonance imaging diagnosis, sonographically directed percutaneous aspiration, and arthroscopic treatment of a painful shoulder ganglion cyst associated with a SLAP lesion. *Arthroscopy.* 1999;15(1):85-7.
23. Maffet MW, Gartsman GM, Moseley B. Superior labrum biceps tendon complex lesions of the shoulder. *Am J Sports Med* 1995; 23:93-8.
24. McFarland EG, Kim TK, Park HB, Neira CA, Gutierrez MI. The effect of variation in definition on the diagnosis of multidirectional instability of the shoulder. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Nov;85-A(11):2138-44.
25. Meister K, Day T, Horodyski M, Kaminski TW, Wasik MP, Tillman S. Rotational motion changes in the glenohumeral joint of the adolescent/Little League baseball player. *Am J Sports Med.* 2005;33:693-8.
26. Moon CY, Ji JH, Kim SJ Multidirectional instability accompanying an inferior labral cyst. *Clin Orthop Surg.* 2010 Jun;2(2):121-4. Epub 2010 May 4.
27. O'Brien SJ, Pagnani MJ, Fealy S, McGlynn SR, Wilson JB. The active compression test: a new and effective test for diagnosing labral tears and acromioclavicular joint abnormality. *Am J Sports Med.*1998;26:610-3.
28. Parentis MA, Glousman RE, Mohr KS, Yocum LA. An Evaluation of the Provocative Tests for Superior Labral Anterior Posterior Lesions. *Am J Sports Med* 2006 34: 265
29. Piatt BE, Hawkins RJ, Fritz RC, Ho CP, Wolf E, Schickendantz M. Clinical evaluation and treatment of spinoglenoid notch ganglion cysts. *J Shoulder Elbow Surg.* 2002 Nov-Dec;11(6):600-4.
30. Safran MR. Nerve injury about the shoulder in athletes, part 1: Suprascapular nerve and axillary nerve. *Am J Sports Med.* 2004 Apr-May;32(3):803-19.
31. Schroder CP, Skare O, Stiris M, Gjengedal E, Uppheim G, Brox JI. Treatment of labral tears with associated spinoglenoid cysts without cyst decompression. *J Bone Joint Surg (Am)* 2008; 90-A:523-30.
32. Snyder SJ, Karzel RP, Del Pizzo W, Ferkel RD, Friedman MJ. SLAP lesions of the shoulder. *Arthroscopy.* 1990;6:274-9.
33. Tirman, P. F.; Feller, J. F.; Janzen, D. L.; Peterfy, C. G.; and Bergman, G. A.: Association of glenoid labral cysts with labral tears and glenohumeral instability: radiologic findings and clinical significance. *Radiology,* 190: 653-658, 1994.
34. Westerheide KJ, Dopirak RM, Karzel RP, Snyder SJ. Suprascapular nerve palsy secondary to spinoglenoid cysts: results of arthroscopic treatment. *Arthroscopy.* 2006 Jul;22(7):721-7.
35. Youm T, Matthews PV, El Attrache NS. Treatment of patients with spinoglenoid cysts associated with superior labral tears without cyst aspiration, debridement, or excision. *Arthroscopy.* 2006 May;22(5):548-52.

EXPERIENCIA CLÍNICA CON PARCHES DE CAPSAICINA 8%

J. I. Calvo Sáez, P. Anadón Senac

*Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología-Reanimación y Tratamiento del Dolor
Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona*

El dolor neuropático (DN) se define como aquel dolor provocado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso central o periférico.

El dolor neuropático periférico (DNP) es más frecuente que el de origen central, y sus causas más frecuentes son el herpes zóster, polineuropatías, radiculopatías, traumatismos nerviosos, post-cirugía.

Existe una gran heterogeneidad y complejidad en la etiopatogenia, en los mecanismos de la enfermedad y en la población con dolor crónico, especialmente con DN, y todo esto podría explicar en parte la gran variabilidad que encontramos en la respuesta a los diferentes tratamientos farmacológicos.

A pesar de los continuos avances en el conocimiento del DN, de la biología molecular y de su fisiopatología, su tratamiento sigue siendo difícil, controvertido y con gran frecuencia de resultados decepcionantes. En la actualidad sigue siendo un gran reto para nosotros el desarrollo de tratamientos eficaces y seguros para el DN.

Disponemos de diferentes guías para el tratamiento de los pacientes con DN que han sido avaladas por diferentes grupos tanto en USA (Dworkin) como en Europa (Attal). En dichas guías se propone como uno de los tratamientos de elección para el dolor neuropático localizado la utilización de capsaicina al 8%.

La capsaicina a alta concentración (8%) - QUTENZA®, ha demostrado su utilidad para el tratamiento de DN de diversas etiologías, habiéndose mostrado eficaz en diferentes ensayos clínicos especialmente en neuralgia post-herpética (NPH) y en la neuropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humano-VIH. El parche también puede ser útil en el tratamiento de DNP como los post-quirúrgicos (post-toracotomía, postmassectomía) así como en otros DN localizados y en neuropatías relacionadas con el cáncer

El parche de capsaicina 8% está aprobado en la UE para el tratamiento del DNP en adultos no diabéticos, ya sea utilizados solos o en combinación con otros medicamentos para el dolor.

La capsaicina es la sustancia principal en los pimientos picantes, es un agonista potente y altamente selectivo para el receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1), que en un receptor complejo de canal iónico transmembrana, que está implicado en las respuestas a los estímulos nociceptivos.

TRPV1 se expresa predominantemente en las neuronas sensoriales primarias ubicadas estratégicamente en la periferia, donde se genera el dolor.

La alta concentración de capsaicina en estas formulaciones aminora la sensación de dolor al reducir la transcripción del TRPV1 y la disminución de la densidad de las fibras nerviosas de la epidermis en el área de aplicación después de la exposición prolongada (desensibilización reversible).

El parche cutáneo 8% es eficaz en la desensibilización y esta puede durar durante meses después de una sola aplicación.

La aplicación debe ser llevada a cabo en un centro con experiencia. En algunas ocasiones es preciso controlar el dolor provocado por la aplicación.

Las principales conclusiones de los diferentes estudios son que una sola aplicación de parche de capsaicina 8% en pacientes DNP produce una respuesta analgésica variable, con una reducción media de más del 30% del dolor (IC del 95%: 21,1% -39,9%) respecto al valor basal en la semana 12.

Varias publicaciones sugieren que los pacientes podrían ser divididos en 4 subgrupos específicos, basándose en la evolución temporal de la respuesta a la capsaicina. Los sujetos asignados al grupo 1 mostraron empeoramiento del dolor; el grupo 2 no mostró ningún cambio en sus valores de dolor; el grupo 3 presentó una disminución rápida en la intensidad del dolor con un máximo entre las semanas 3 y 4, seguido de un retorno lento hacia la línea de base; los del grupo 4 tenían una reducción rápida en la intensidad del dolor que se mantuvo a lo largo de las 12 semanas del estudio. El inicio de la respuesta apareció alrededor de 1 semana y fue similar para los grupos 3 y 4 y también en el grupo 1. En este último grupo la respuesta fue algésica en lugar de analgésica. Esto indica que el inicio de la eficacia es relativamente rápido y en el plazo de 3-4 semanas se logró una reducción máxima de la intensidad del dolor.

El grupo 1 no se puede considerar un grupo de respuesta importante en comparación con los grupos 2, 3, y 4. No es posible entender el comportamiento algésico en este pequeño grupo. Las causas posibles incluyen la posibilidad de variaciones impredecibles

del dolor en estos pacientes con empeoramiento espontáneo de los síntomas independientemente de tratamiento, o la presencia de trastornos relacionados con el estado de ánimo con una respuesta pobre o errática a cualquier medicamento.

La repetición del tratamiento de los pacientes de los subgrupos 1 y 2 no se justifica, ya que no hay ningún beneficio terapéutico. El retratamiento en el subgrupo 4 no es necesario ya que se mantuvo la respuesta analgésica a la aplicación del parche durante el periodo de observación.

Hasta ahora, no existe ninguna prueba funcional que se correlacione con el resultado en la respuesta al fármaco.

Un primer enfoque podría ser el uso de pruebas sensoriales cuantitativas (QST) o potenciales evocados en las neuronas del asta por estimulación eléctrica (SEP) o estimulación láser (LEP) de la piel.

Un enfoque adicional podría ser enlazar grupos de respuesta a las covariables del paciente (incluyendo las características del paciente, factores genéticos, por ejemplo, variaciones en el gen TRPV1), gravedad de la enfermedad, etc.

NUESTRA EXPERIENCIA

En nuestra Unidad comenzamos a utilizar parches de capsaicina al 8% (Qutenza®) en marzo de 2011. En estos 4 años hemos tratado a 153 pacientes (73 hombres, 80 mujeres). En total se han puesto más de 300 tratamientos. A varios pacientes se les ha realizado hasta en 12 ocasiones la aplicación de parche.

Los diagnósticos por los que les prescribimos parches de capsaicina fueron bastante heterogéneos. Destacan NPH en 49 pacientes, 6 con síndrome de dolor regional complejo (SDRC), 44 post-cirugía, 23 neuropatías periféricas, 8 polineuropatías, 10 síndrome de cirugía fallida de espalda y otros 13 pacientes entre los que incluimos muñones dolorosos, dolores en trayectos de cables de EEM o en zonas de implante de generador. Un pequeño número de estos pacientes eran oncológicos.

Los pacientes presentaban dolor neuropático entre 7 meses y más de 15 años, y la mayoría estaban recibiendo medicación concomitante para su dolor en el momento del tratamiento con capsaicina 8%.

La aplicación de los parches se ha realizado siguiendo las pautas indicadas por el laboratorio suministrador (Astellas®). En un principio utilizando crema de anestésicos locales (EMLA®) 1h previa, posteriormente con tto farmacológico vía oral ½ hora antes (habitualmente metamizol o tramadol) y solo utilizamos la crema si el paciente lo solicita.

Consideramos resultados muy buenos cuando el alivio del dolor era de más del 70%, resultado bueno cuando el alivio era mayor del 30%, y malo en casos de no alivio o si este era inferior al 30%.

Han tenido respuesta muy buena más del 12% de los pacientes, buena más del 39% y mala el 48%.

Según el diagnóstico los resultados han sido buenos o muy buenos en el 52% en NPH, 33% en SDRC, 52% en dolor postQ, 31% en neuropatías periféricas, 75% en polineuropatías, 40% en el síndrome de cirugía fallida de espalda, 69% en el grupo de otros.

Hemos repetido la aplicación del parche en aproximadamente un 35% de los pacientes, el que más ha recibido 13 aplicaciones, 2 han recibido 12, como curiosidad uno trasplantado de corazón lleva 11 aplicaciones.

También hay pacientes que no repiten aplicación de parche a pesar de haber tenido respuesta positiva, bien porque el dolor había disminuido lo suficiente como para decidir no volverlo a utilizar, en algún caso por mala experiencia durante la aplicación.

No se produjeron eventos adversos graves relacionados con la aplicación del parche de capsaicina y los efectos secundarios fueron transitorios e incluyeron eritema local en una gran mayoría de nuestros pacientes, y en mucha menor medida quemazón y picor en la zona que habitualmente no requirieron tratamiento, ocurriendo más frecuentemente en el grupo con pretratamiento con crema EMLA.

En nuestro centro se aplica frío local en forma de gel después de la aplicación, siendo lo que más agradecen los pacientes.

Hay que resaltar que la mayoría de nuestros pacientes aguantan muy bien durante la aplicación del parche. Hemos tenido algunos que han referido empeoramiento de su dolor, especialmente en el grupo de síndrome de cirugía fallida de espalda. Podría estar en relación con el componente mixto en el dolor de la mayoría de estos pacientes, si bien no podemos sacar conclusiones debido al escaso número de pacientes tratados con dicha patología.

Haciendo una valoración de nuestros resultados observamos que los pacientes con respuesta parcial o negativa se produjeron en mayor número cuando comenzamos con la utilización del parche, pudiendo estar los resultados sesgados debido a que en un principio empezamos a utilizarlos en aquellos pacientes en los que todos los tratamientos previos habían resultado ineficaces o insatisfactorios.

Como curiosidad presentar un caso de una paciente de 68 años diagnosticada de cicatrices dolorosas en ambas muñecas, que presentó un dolor intenso en la tarde del día de la aplicación de los parches que le habíamos colocado en la zona, y le obligó a acudir

al servicio de Urgencias; lo que más la aliviaba era el frío, y de hecho traía las manos metidas en un recipiente de agua fría. Lo curioso es que a las semanas nos refería que le había cedido el dolor por completo.

También destacar que hemos tratado con parches de capsaicina a 2 pacientes trasplantados de corazón (uno con NPH y el otro con dolor postQ) con buenos resultados, uno de ellos lleva 11 aplicaciones puestas.

CONCLUSIONES

- El parche de capsaicina 8% es una buena opción de tratamiento para los pacientes con DN localizado.
- Deberíamos considerarla como una opción más temprana en el tratamiento habitual de estos pacientes.
- El tratamiento es tolerable y no requiere pretratamiento con anestésico local, nosotros utilizamos tratamiento vía oral previo.
- Solo una minoría de los pacientes requieren analgesia farmacológica durante y/o después de la aplicación del parche.
- Los pacientes tratados con el parche de capsaicina 8% con frecuencia han reducido el consumo de medicamentos concomitantes para el dolor, por lo que consideramos que puede ser una terapia coste-eficaz.
- No hay interacciones de la capsaicina con la administración de fármacos sistémicos.
- En nuestra experiencia, no ha habido ninguna reducción en el nivel de la tolerabilidad al tratamiento con el parche en los pacientes con retratamiento.
- Los efectos secundarios han sido escasos y no son graves.
- El método más práctico y beneficioso para reducir cualquier incomodidad en el sitio de aplicación son las medidas de enfriamiento utilizados directamente después del procedimiento.
- Los aumentos clínicamente importantes en la tensión arterial debido a la incomodidad relacionada con el tratamiento con parche de capsaicina 8% son muy raros; no hemos tenido problemas con la hipertensión, ni grandes fluctuaciones tensionales en los pacientes tratados.

BIBLIOGRAFÍA

1. kern KU, Nowak W, Poole C. Treatment of neuropathic pain with the capsaicin 8 % patch: is pretreatment with lidocaine necessary? *Pain Pract.* 2014;14(2):E42–50.
2. Jones VM, Moore KA, Peterson DM, et al. Capsaicin 8% topical patch (Qutenza) – a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25:32-41
3. Mou J, Paillard F, Turnbull B, Trudeau J, Stoker M, Katz N P. “Qutenza” (Capsaicin) 8% patch onset and duration of response and effects of multiple treatments in neuropathic pain patients”. *Clin J Pain* . 2014; 30: 286-94.
4. Wagner T, Roth-Daniek A, Sell A, et al. Capsaicin 8% patch for peripheral neuropathic pain: review of treatment best practice from “real-world” clinical experience. *Pain Manag.* 2012; 2: 239-50.

MANEJO DE DOLOR CON LIDOCAÍNA TRANSDÉRMICA: UN CASO DE DISFUNCIÓN TEMPOROMANDIBULAR Y NEUROFIBROMATOSIS

Dra. M^a Rosario Urbez Mir

INTRODUCCIÓN

El dolor orofacial es un hallazgo habitual en los pacientes que acuden a consulta de Rehabilitación, sean o no remitidos por ese motivo. Existen varias clasificaciones internacionales respecto al dolor orofacial, destacando las de: the International Association for the Study of Pain, International Classification of Headache Disorders, the American Academy of Orofacial Pain and the Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders, lo cual hace compleja la clasificación y diagnóstico de los pacientes que llegan a consulta refiriendo dolor orofacial¹.

Pero, dentro de la patología maxilofacial, la Disfunción Temporomandibular constituye el motivo de consulta más frecuente a un Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.

La disfunción Temporomandibular se define como el dolor facial que se origina o se percibe en las estructuras músculo-esqueléticas relacionadas con la articulación Temporomandibular (ATM). El dolor se localiza en la boca o cara y aumenta con la masticación y con todo el uso de la mandíbula. El dolor aparecerá en región temporomandibular o en los músculos masticatorios, puede haber cefalea, dolor en ojos, otalgia, chasquidos mandibulares, bloqueos o desviación mandibular, apretamiento o rechinar dental o hipersensibilidad dental en ausencia de patología oral.

La Neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) es una enfermedad genética causada por al menos dos trastornos hereditarios, con herencia autosómico dominante con penetrancia completa y expresión variable. En concreto en la NF-1 se producen mutaciones en el cromosoma 17 del gen de la neurofibromina, es un gen supresor de tumor. La incidencia es de uno cada 2500-3000 nacidos vivos. Las características clínicas predominantes son la aparición de manchas café con leche y neurofibromas múltiples. Los neurofibromas son tumores que afectan al sistema nervioso periférico. Están formados por células de Schwann y fibroblastos neurales, células endoteliales e infiltrado de células inflamatorias. Pueden ocasionar variedad de síntomas al invadir tejidos adyacentes. Las lesiones visibles externamente son: neurofibromas cutáneos, subcutá-

neos y plexiformes. Otras características son la aparición de manchas café con leche, hamartomas pigmentados de iris (Nódulos de Lisch), y manifestaciones del Sistema Nervioso central como tumores de nervio óptico, neurofibromas de las raíces espinales (schwannomas). La neurofibromatosis se relaciona con la aparición de dolor neuropático dependiendo de las estructuras afectas.

Nosotros presentamos el caso de una paciente con Neurofibromatosis tipo 1 con neurofibromas faciales con clínica de dolor en la que coincide un cuadro de disfunción temporomandibular.

CASO CLÍNICO

Mujer de 48 años remitida a consulta de Rehabilitación por dolor mandibular bilateral de 20 años de evolución. Refería dolor progresivo, siendo intenso en los últimos 4-5 meses, máximo al tragar, toser y al masticar. La intensidad del dolor le impedía masticar por el lado izquierdo. Tenía dolor y cansancio al comer, cefaleas y dolor cervical. Notaba chasquidos mandibulares pero no antecedentes de bloqueo. Usuaria de férula de descarga, no claramente bruxista. Relataba el dolor como una descarga eléctrica hemifacial derecha que aliviaba parcialmente con la compresión de la zona, pero el roce suave refería le resultaba molesto.

Como antecedentes médicos previos, se trataba de una paciente alérgica a penicilina y derivados, diagnosticada de Neurofibromatosis tipo 1 a los 11 años de edad, Enfermedad celíaca, osteoporosis multifactorial y Enfermedad Intersticial Pulmonar. Intervenido por perforación intestinal tras Tumor de Estroma Gastrointestinal (tumor de Gist), precisando quimioterapia posterior. Había sido intervenida en múltiples ocasiones para resección de neurofibromas: en área genital, región esternal, siendo intervenida 6 meses antes de la consulta en cuero cabelludo, región occipital y en región preauricular derecha. En el momento de la primera valoración estaba pendiente de nueva intervención por compresión por neurofibroma en nervio peroneal superficial inferior derecho y en estudio por posible neurofibroma en mesencéfalo.

Estaba en tratamiento con ácido ibandrómico, calcio y vitamina D, lovastatina y budesonida más formeterol, acetilcisteína, oxigenoterapia y BiPAP nocturna.

A la exploración en consulta presentaba múltiples neurofibromas faciales. La apertura bucal era de 3.5 cm con desviación lineal izquierda. Dolor intenso a palpación ATM derecha y en área de resección de fibroma, con hiperestesia en la zona. Dolor a palpación ATM izquierda, banda tensa dolorosa en masetero izquierdo y dolor y tensión en pterigoideo medial izquierdo. Presentaba crepitación en ambas ATM, más la derecha. Refería un EVA en reposo de 4/10 y con movimiento y al levantarse por las mañanas de 9/10. Presentaba un DN4 de 5, índice de Helkimo de 13/25 (Disfunción severa) y un cuestionario de Fonseca de 75/100 (Disfunción severa)

Aportaba Resonancia Magnética (RM) de ATMs: En la ATM derecha se observaban cambios degenerativos en el menisco con situación discretamente anterior y subluxa-

ción discal. En la ATM izquierda se observaban también cambios degenerativos en el menisco con una situación anterior con boca cerrada que con el movimiento de apertura prácticamente no existía desplazamiento del cóndilo sobre la eminencia temporal con una marcada limitación funcional.

En RM cerebral se objetivaba lesión focal de 5 mm. en región posterolateral derecha del mesencéfalo, que sugería infarto crónico lacunar o neurofibroma. nódulos subcutáneos en región pre-auricular dcha., occipital y en cuero cabelludo que sugieren neurofibromas.

La paciente rechazaba pautas de medicación para el dolor por miedo por su patología de base (enfermedad celíaca y antecedente tumoral digestivo), por lo que se decide pautar: parche de lidocaína al 5% durante 12 h nocturno en área de dolor, Tramadol+paracetamol (37.5 mg/325 mg), cinesiterapia con objetivo de reeducar apertura bucal y láser en ATM bilateral. Se citó a revisión a los 15 días.

La paciente refería encontrarse mucho mejor, siendo capaz de masticar por ambos lados. Refería no haber tomado el Tramadol/paracetamol por decisión personal, solo se había aplicado los parches de Lidocaína, presentando un EVA máximo al masticar de 3/10, sin dolor en reposo. A la valoración presentaba un Fonseca de 20 (Disfunción leve) y un Helkimo de 3 (disfunción leve) Decidimos mantener misma pauta. Se revisó al mes, manteniendo un buen control del dolor quedando pendiente el tratamiento físico.

DISCUSIÓN

El diagnóstico y clasificación del dolor orofacial es complejo como hemos dicho anteriormente, pero básicamente se divide en dolores somáticos, que comprende el dolor Músculo-esquelético, el dolor de la articulación temporomandibular, dolor miofascial, miositis, mioespasmo, mialgias locales, alteraciones del disco articular, sinovitis y capsulitis, artrosis, dolor visceral pulpar glandular; Dolores neurovasculares: Cefalea tensional, cefalea tensional crónica; Dolores neuropáticos: Neuralgia del Trigémino, Neuralgia del glosofaríngeo, neuralgia postherpética, neuralgia traumática, síndrome de Eagle, fibromialgia².

El caso presentaba combinaba dos situaciones: un dolor neuropático en área quirúrgica y en región contralateral por posible compresión periférica por neurofibromas, con un dolor somático (nociceptivo) por daño degenerativo articular propiamente dicho.

La neurofibromatosis tipo 1 es una de las enfermedades sistémicas que se relaciona con la aparición de dolor neuropático, condicionado por afectación de nervios periféricos por los neurofibromas³. El manejo del dolor en algunos casos es complejo, al presentar múltiples puntos de afectación neurológica por los neurofibromas⁴.

En cuanto a la disfunción de la ATM, la fisiopatología es compleja. El origen se encuentra en un aumento de la demanda funcional que supera la capacidad fisiológica

muscular y causa dolor, y a la larga daño articular. Pueden verse implicados varios aspectos, como desequilibrio de alguna de las estructuras cervicocraneales, alteraciones del contacto oclusal, mala higiene articular, traumatismos, incluso antiguos; estrés emocional, bruxismo... por tanto siempre revisaremos todos estos aspectos en nuestros pacientes para intentar tratar de forma global, la causa, siempre que sea posible, y las consecuencias.

Dentro de la valoración de la ATM, en el diagnóstico de disfunción, aparte de una completa anamnesis, exploración y estudios de imagen, son herramientas de gran utilidad el Cuestionario de Fonseca y el índice de Helkimo, que nos van a indicar el grado de discapacidad que presenta el paciente^{5, 6}. Con frecuencia nos encontramos en los cuadros de Disfunción de ATM dolor complejo, con componente tanto neuropático como nociceptivo por ello también resulta de utilidad la recogida del cuestionario DN4⁷, en este caso además más justificado por la patología de base de la paciente.

El manejo de la disfunción temporomandibular requiere una combinación de tratamiento, que incluirá el farmacológico, y el tratamiento físico. La optimización del tratamiento del dolor es fundamental previo al inicio de la terapia física, lo que permitirá mejor resultado y mejor aceptación por el paciente.

Para el tratamiento farmacológico en el dolor orofacial, disponemos de una gran variedad de posibilidades, los analgésicos opioides, tradicionalmente utilizados en el manejo del dolor agudo y crónico; su uso en combinación con paracetamol mejora su efectividad analgésica con menores efectos secundarios. Los AINEs, inhiben la acción de la enzima ciclooxigenasa en sus diferentes isoformas, disminuyendo la producción de prostaglandinas y tromboxanos. Su uso combinado reduce la necesidad de uso de opioides, pero están limitados por los efectos adversos relacionados con dosis y duración del tratamiento; sobre todo a nivel digestivo, en disfunción plaquetaria, insuficiencia renal y riesgo cardiovascular, lo que hace que se recomiende su uso con pauta y duración concreta.

En cuanto a la toxina botulínica, aparte de actuar en la unión de la acetilcolina en las terminales presinápticas neuromusculares, tiene también un efecto analgésico, al parecer mediado por la inhibición en la liberación del glutamato y por reducción en la producción de sustancia P, ha mostrado su utilidad en el tratamiento de distonías y mialgias en área de cabeza y cuello y en la disfunción temporomandibular.

Los antidepresivos tricíclicos, a dosis bajas mejoran el dolor miofascial y la cefalea tensional crónica, así como en neuralgias postherpéticas.

Los anticonvulsivantes se llevan utilizando durante años con un buen efecto en el dolor neuropático crónico. Los relajantes musculares se han utilizado para el manejo del síndrome miofascial y de mioespasmos, pero en general tiene una pobre respuesta cuando se afecta la musculatura masticatoria.

De más reciente uso en esta patología tenemos la lidocaína transdérmica. Ha mostrado su utilidad en el tratamiento del dolor neuropático, siendo en la actualidad un trata-

miento de primera línea, solo o en combinación⁸. La aplicación de fármacos vía tópica, tiene beneficios añadidos en cuanto a permitir una buena acción local con menores niveles periféricos, buena tolerancia y menos interacciones farmacológicas⁹.

Los parches de lidocaína también han demostrado su efectividad en el tratamiento de dolor miofascial^{10, 11}, y en concreto forman parte del arsenal terapéutico reciente para el tratamiento de la disfunción temporomandibular.¹²

En cuanto a la aplicación de parches en el área facial y en cuello, presenta en principio menos tolerabilidad que su aplicación en áreas periféricas del resto del cuerpo¹³, esto es en parte debido a cuestiones estéticas, pero también se ha observado mayor incidencia de irritación local, sensación de mareo y otros, quizá en relación con el diferente grosor de la piel en dichas áreas, sensibilidad o sudoración. En los casos de disfunción temporomandibular se puede optar por la aplicación 12 horas de predominio nocturno, retirándose en exteriores, como se realizó finalmente en el caso presentado. Aún así, el buen resultado de control de dolor hace que el paciente no se preocupe tanto por el tema estético, y de aparecer efectos adversos locales, lo más probable es que sean leves¹³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Renton T, Durham J, Aggarwal VR. The classification and differential diagnosis of orofacial pain. *Expert Rev Neurother*. 2012 May;12(5):569-76.
2. Okeson J. The Classification of Orofacial Pains. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008 May;20(2):133-44
3. Wilson SM, Schmutzler BS, Brittain JM, Dustrude ET, Ripsch MS, Pellman JJ, Yeum TS, Hurley JH, Hingtgen CM, White FA, Khanna R. Inhibition of transmitter release and attenuation of anti-retroviral-associated and tibial nerve injury-related painful peripheral neuropathy by novel synthetic Ca²⁺ channel peptides. *J Biol Chem*. 2012 Oct 12;287(42):35065-77
4. Soto E, Stewart DR, Mannes AJ, Ruppert SL, Baker K, Zlott D, Handel D, Berger AM. Oral ketamine in the palliative care setting: a review of the literature and case report of a patient with neurofibromatosis type 1 and glomus tumor-associated complex regional pain syndrome. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012 Jun;29(4):308-17
5. Fonseca, DM, Bonfate, G, Vale AL, Freitas FST. Diagnóstico pela anamnese da disfunção craniomandibular. *R. Gaúcha de Odontol, Porto Alegre*, v. 42, n. 1, p. 23-28, jan.-fev. 1994.
6. Helkimo M. Studies on function and dysfunction of the masticatory system. *STT* 1974, 67 (2): 101-19
7. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 4;5:66.
8. Casale R, Polati E, Schweiger V, Coluzzi F, Bhaskar A, Consalvo M. Localized neuropathic pain--5% lidocaine medicated patch as a first-line treatment and as add-on therapy: literature review and personal experience. *Minerva Med*. 2014 Jun;105(3):177-95
9. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain*. 2014 Apr;18(4):465-81
10. Dalpiaz AS, Lordon SP, Lipman AG. Topical lidocaine patch therapy for myofascial pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2004;18(3):15-34.
11. Lin YC, Kuan TS, Hsieh PC, Yen WJ, Chang WC, Chen SM. Therapeutic effects of lidocaine patch on myofascial pain syndrome of the upper trapezius: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 Oct;91(10):871-82
12. Hersh EV, Balasubramaniam R, Pinto A. Pharmacologic management of temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008 May;20(2):197-210
13. Nalamachu S, Wieman M, Bednarek L, Chitra S. Influence of anatomic location of lidocaine patch 5% on effectiveness and tolerability for postherpetic neuralgia. *Patient Prefer Adherence*. 2013 Jun 18;7:551-7

ENFOQUE ACTUAL DEL DOLOR IRRUPTIVO/ IRRUPCIÓN, SU MANEJO, REGULACIÓN E IMPLICACIONES MÉDICO-LEGALES. CONSIDERACIONES DE LA PRESCRIPCIÓN INDUCIDA. CONSENTIMIENTO INFORMADO, PARA SU PRESCRIPCIÓN

*Dr. José López Garrido. Dra. Carolina Yepes.
Unidad del dolor Hospital General de Granollers*

DEFINICIÓN

HISTÓRICO DEL DOLOR IRRUPTIVO/IRRUPCIÓN (DI), ÚLTIMAS CONSIDERACIONES

No es hasta 1990 con la publicación de Rusell K. Portenoy y Neil A. Hagen, que se define el dolor oncológico irruptivo/irrupción, como “un incremento transitorio de dolor en un paciente con cáncer que tiene el dolor basal controlado con opioides”. En 2002 la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española de Dolor (SED) asumieron el término “dolor irruptivo/irrupción”, como una exacerbación del dolor de forma súbita y transitoria, de gran intensidad (EVA > 7) y de corta duración (usualmente inferior a 20-30 minutos), que aparece sobre la base de un dolor persistente estable, cuando este se encuentra reducido a un nivel tolerable (EVA < 5) mediante el uso fundamental de opioides mayores. Con esta nueva definición se excluye aquellos episodios de dolor sin la existencia de dolor basal, ni analgesia regular, los episodios de dolor durante la titulación de analgesia opioide o cuando hay un dolor basal inadecuadamente tratado.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR IRRUPTIVO/IRRUPCIÓN:

Se clasifica según su etiología, su fisiopatología y los factores desencadenantes.

- Según su etiología, el DI puede ser causado por la patología de base, por la realización de pruebas y/o tratamientos.
- Según su fisiopatología, se divide en
 - *Nociceptivo*: cuando se relaciona con la activación de los nociceptores presentes en los distintos tejidos, debido a daños.

- *Neuroléptico*: cuando es debido a una lesión nerviosa periférica o central de la transmisión somatosensorial.
- *Mixto*: si el dolor presenta ambas características.
- Según factores desencadenantes se divide en:
 - *Dolor incidental* es aquel que aparece relacionado con alguna acción, el cual se subdivide en:
 - * *Volitivo*: se desencadena con acciones voluntarias
 - * *No volitivo*: se desencadena con acciones involuntarias
 - * *Procedimental*: relacionado con maniobras realizadas por o sobre el paciente
 - *Dolor espontáneo o idiopático*: es aquel que aparece sin un precipitante claro.

El *dolor por fallo de final de dosis* es aquel que aparece antes de la siguiente dosis de analgésico, pautado de forma regular para control de dolor basal. Se relaciona un inadecuado control del dolor crónico, por lo que no se considera un dolor irruptivo/irruptor.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DOLOR IRRUPTIVO/IRRUPTOR:

1. Presencia de dolor basal
Aquel dolor que persiste >12 h al día, durante la semana previa a la evaluación (o existiría si no se tomaran analgésicos)
2. Dolor basal adecuadamente controlado
Cuando no hay dolor o es leve (no moderado o intenso) durante >12h al día, durante la semana previa a la evaluación
3. Existencia de exacerbaciones transitorias de dolor

Una evaluación adecuada del dolor irruptivo/irruptor debe incluir su clasificación, frecuencia y duración de las crisis, la intensidad y tipo de dolor, factores desencadenantes, medicación previa y su efectividad.

USO AUTORIZADO

La estrategia terapéutica del dolor irruptivo/irruptor se basa en integrar la prevención, el uso de analgésicos adyuvantes o coanalgésicos, la optimización del tratamiento basal y la utilización de opioides específicos.

Este debe ser evitado mejor que tratado y para ello se debe hacer una adecuada titulación del tratamiento.

Los coanalgésicos como los anticomiciales y antidepresivos ayudan en la prevención de crisis de dolor irruptivo/irruptor.

Optimizar la analgesia basal es una de las primeras medidas a realizar, sobre todo en aquellos pacientes que presentan mejoría, sin la aparición de efectos secundarios. Un paciente que no requiera más de 2 dosis de rescate al día se considera que tiene el dolor basal controlado. El incremento de dosis de su analgesia basal se debe realizar según el número de rescates utilizados en las 24h previas.

El perfil farmacocinético del fármaco ideal para el tratamiento de las crisis de dolor irruptivo/irruptor, sería aquel con una alta potencia, un rápido inicio de acción y una corta duración. Al día de hoy el único fármaco que se aproxima a dichas características es el Fentanilo administrado por vía transmucosa (oral o nasal). Evitando el primer paso hepático, aumentando su biodisponibilidad y dada su elevada liposolubilidad, atraviesa las membranas celulares con rapidez.

FORMULACIONES ESPECÍFICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO/IRRUPTOR:

Actualmente en el mercado disponemos de varias presentaciones con la posibilidad de administración sublingual, oral transmucosa e intranasal. Todas estas formulaciones presentan características similares, la evitación del primer paso hepático aumentan su biodisponibilidad y mejora su tolerancia en pacientes con náuseas, vómitos o disfgia.

El Citrato de Fentanilo transmucosa oral (CFOT) comprimido duro, edulcorado (contiene dextratos, evitar en pacientes diabéticos), sobre un aplicador plástico, que debe frotarse en la parte interna de la mejilla para disolverse, permite la retirada del fármaco en caso de alivio del dolor o ante la aparición de algún efecto adverso.

Fue el primero en diseñarse específicamente para el tratamiento del DI, su biodisponibilidad es del 47% (un 25% absorbida por vía transmucosa y el resto por absorción GI), con un inicio de acción de 15min. Ha demostrado un efecto analgésico de inicio más rápido y de mayor intensidad que el placebo y la morfina oral a los 15, 30 y 60 minutos. Disponible en presentaciones de 200, 400, 600, 800, 1.200 y 1.600 µg.

La comprimido bucal de Fentanilo (CBF) al entrar en contacto con la mucosa oral y la saliva presenta efecto efervescente, el ácido cítrico y bicarbonato añadido a esta formulación disminuye el pH al formar ácido carbonico, aumentando la solubilidad del Fentanilo y posteriormente produce la liberación de CO₂ aumentando el pH oral y la fracción no ionizada. Su biodisponibilidad es el 65% e inicio de acción de 5min. Disponible en las presentaciones de 100, 200, 400, 600 u 800µg.

El comprimido sublingual de Fentanilo (CFS) está constituido por partículas portadoras, solubles en agua y material bioadhesivo para facilitar la unión a la superficie. Con

dosis de 100, 200, 300, 400, 600 y 800µg, proporciona un incremento de la concentración plasmática linealmente con la dosis y presenta una biodisponibilidad del 70%. Proporcionando un alivio eficaz del dolor desde los 10 minutos postadministración y durante los 60 minutos siguientes.

No hay alteración en la absorción y eficacia, en los pacientes que presentan mucositis.

La administración bucal y sublingual de Fentanilo son bioequivalentes. Existe una relación lineal entre la dosis y los parámetros farmacocinéticos dosis dependiente, en consecuencia aumentos de estas ocasionan incrementos predecibles a la exposición sistémica al fentanilo.

En la actualidad disponemos de dos formulaciones de administración intranasal, una solución acuosa de Fentanilo (FINA) y otra con sistema de liberación pectina (FPNS) que proporciona un adecuado contacto del Fentanilo con la mucosa y atenúa los picos de Cmax. Esta vía de administración proporciona una rápida absorción sistémica, la facilidad de autoadministración y mejor aceptación en pacientes con flujo salivar reducida. Presenta una biodisponibilidad del 100%. Las presentaciones disponibles son 100 y 400µg, en la formulación que lleva pectina y de 50, 100 y 200µg para el Fentanilo pulverización nasal.

El ajuste y dosificación de la medicación para el dolor irruptivo/irruptor debe realizarse independientemente de la dosis de analgesia basal y de forma individualizada. Antes de iniciar la titulación del tratamiento para el dolor irruptivo/irruptor, debe estar controlado el dolor basal, el paciente no debe de presentar más de 4 episodios de dolor al día. La titulación se inicia habitualmente con 100µg, actualizándose hasta que el episodio de dolor este bajo control, si una segunda dosis es necesaria, el siguiente episodio se tratara con 200µg. una vez encontrada la dosis eficaz, esta debe mantenerse y limitar el consumo a un máximo de cuatro unidades por día. Si se requiriera más de cuatro unidades por día, deberá recalcular la dosis de opiáceos de acción prolongada, utilizada para el control del dolor basal.

HAY DOLOR IRRUPTIVO/IRRUPTOR NO ONCOLÓGICO? ETICIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN

La prevalencia del dolor irruptivo en paciente oncológico es del 65%, aunque esta entidad médica fue descrita originalmente en los pacientes con cáncer.

Actualmente este término se ha extrapolado en paciente no oncológico con dolor crónico controlado con opiáceos que presenta exacerbaciones de dolor con características similares, ambos grupos presentan de 2 a 4 crisis por día con una duración entre 30-60 minutos.

En el paciente no oncológico destaca el dolor irruptivo de tipo incidental, este hecho se atribuye a que estos pacientes presentan unas tasas de dolor músculo-esquelético

superiores, por esto tienen más dolor relacionado con la actividad física, mientras que en paciente oncológico destaca más el de tipo espontáneo. Aunque de etiología diferente, la fisiopatología del dolor es similar, con elevada incidencia de dolor somático, neuropático y en muchos casos de carácter mixto.

El dolor irruptivo (oncológico y el no oncológico) tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente y sus familiares, ya que el sufrimiento intenso y continuado, influye en el estado de ánimo y funcionalidad del paciente. También representa un aumento en los costos sanitarios por consultas reiteradas a urgencias e ingresos hospitalarios. Siendo un factor que predispone a un peor pronóstico.

Dado que no sería ético la negación al tratamiento del dolor irruptivo al paciente no oncológico, al existir métodos simples y efectivos para paliar el dolor y otros síntomas. El tratamiento del paciente no oncológico requiere de prescripción fuera de ficha técnica, ya que dichos fármacos solo están autorizados para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico.

Motivo por el cual, el profesional sanitario deberá tener la obligación moral y legal de hacer un uso apropiado y controlado de dichos fármacos, ya que la prescripción fuera de ficha técnica no garantiza que su eficacia, seguridad y calidad han sido evaluadas científicamente.

El uso de fármacos fuera de ficha técnica puede aportar ventajas, como innovación, acceso temprano a nuevas líneas terapéuticas o como único tratamiento en aquellas condiciones huérfanas, presentando beneficios al paciente.

Por otra parte sirve para abrir nuevas líneas de investigación. Pero también riesgos, que pueden llegar a ser importantes para el paciente, dejando al médico prescriptor sin amparo legal, quedando en una situación de indefensión, ya que los laboratorios farmacéuticos solo serán responsables de las prescripciones señaladas dentro de la ficha técnica.

Esto provoca una gran controversia, entre los partidarios de no prescribir en absoluto fuera de las indicaciones autorizadas en la ficha técnica, y los que acceden a considerar el mayor beneficio para el paciente aunque eso implique salirse de la regulación autorizada específica de su ficha técnica.

LO UTILIZAMOS EN LAS INDICACIONES AUTORIZADAS?

La Ficha técnica de un fármaco es un documento oficial, elaborado por la compañía farmacéutica una vez evaluado y aprobado por las autoridades sanitarias pertinentes, según los datos aportados por los ensayos clínicos realizados. En la actualidad los fármacos aprobados para el tratamiento del dolor irruptivo, en ficha técnica están indicados solo para el dolor irruptor del paciente oncológico.

Al ser el dolor irruptivo/ irruptor no oncológico una entidad con características muy similares al que presenta el paciente oncológico. ¿Porque no se amplían las indicaciones de ficha técnica de dichos fármacos?.

Pues ocurre con frecuencia que a pesar de disponer de evidencia adecuada, no existe un interés comercial en la realización de los estudios y posteriores trámites necesarios para la obtención de la nueva indicación en ficha técnica por parte de las agencias y/o farmacéuticas.

Con el real decreto 1015/2009, este obstáculo comercial se ha visto apaciguado, con la posibilidad de prescripción fuera de ficha técnica en los casos que esté justificado el uso del fármaco.

QUÉ DICE LA NORMATIVA?

Regulación actual, **Real Decreto 1015/2009**, esta nueva normativa busca delimitar claramente tres situaciones especiales que responden a conceptos diferentes. Uso compasivo de medicamentos en investigación, uso fuera de ficha técnica y medicamentos extranjeros.

Con el real decreto 1015/2009 el capítulo III de uso medicamento fuera de ficha técnica contempla tres circunstancias deferentes:

- una indicación totalmente distinta o no contemplada a la aprobada en FT
- uso en una indicación aprobada pero en distintos subgrupos
- uso en condiciones diferentes a las autorizadas.

El médico debe justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del tratamiento, una vez consideradas las diversas opciones terapéuticas; y tras un evaluación rigurosa de su riesgo /beneficio, explicar al paciente los posibles efectos adversos, obteniendo su consentimiento conforme la ley 41/2002 de 14 octubre. El mismo estará obligado a notificar efectos adversos y respetar las restricciones que se hayan establecido. El uso fuera de ficha técnica se podría justificar por el retraso en la actualización en sus indicaciones de la ficha técnica, que se debe en gran medida por falta de un cierto impulso o interés comercial, en la realización de estudios clínicos y en la obtención de la autorización administrativa.

CÓMO PRESCRIBIRLO CON SEGURIDAD

Para una prescripción segura se ha de realizar una evaluación minuciosa y extensiva de la clínica del paciente, corroborando en lo máximo posible el diagnóstico de dolor irruptivo, una vez descartadas otras entidades. Se han de agotar todos los recursos disponibles (legalmente autorizados), ya que uno de los requisitos es su excepcionalidad; se ha de argumentar la idoneidad del mismo y tras una rigurosa evaluación de su riesgo beneficio, sin más dilataciones que las mínimamente necesarias, ya que no sería

ético alargar el sufrimiento del paciente, se procederá a la prescripción fuera de ficha técnica; no sin antes recabar su consentimiento informado.

Así, para la correcta realización de esta, primero se debe informar al paciente de las implicaciones de uso fuera de ficha técnica, posibles efectos adversos predecibles y de la posibilidad de no predecibles, las expectativas con el nuevo tratamiento Y EL NO AUMENTO DEL RIESGO EN RELACIÓN A UNA PRESCRIPCIÓN NORMAL Y SI ASÍ FUERE SE EVALUARÍA ESTE Y SE CONSENSUARÍA SU PRESCRIPCIÓN; para finalmente solicitar su consentimiento por escrito en el cual consta todo lo explicado. Llegados a este punto se ha de obtener la aprobación del comité de farmacia y terapéutica.

JUSTIFICACIÓN

- El retraso entre la generación de la evidencia y su incorporación al registro.
- La exclusión de determinados grupos de pacientes de los ensayos clínicos, como la población pediátrica, pacientes con IRC.
- El desinterés de la industria en registrar nuevas indicaciones.
- La eticidad en la prescripción, no abandonando a un grupo de pacientes que pueden beneficiarse de unos recursos terapéuticos incuestionables.
- Que el riesgo beneficio para el paciente siempre es favorable para este.
- Solo el fabricante puede solicitar la modificación de la ficha técnica, excepto por cuestiones de seguridad.

PRESCRIPCIÓN INDUCIDA: CONSIDERACIONES Y PRINCIPIOS

A menudo nos encontramos en el hecho cierto, que nuestras prescripciones en atención especializada son interrumpidas a la hora de prescribirlas por Primaria; constituyendo una discontinuidad terapéutica, que plantea no pocos problemas de seguimiento y control de nuestros pacientes.

Siendo esto así, nos planteamos hasta que punto es aceptable que una prescripción por especializada dentro del Sistema Nacional de Salud, pueda quedar interrumpida a la hora de su continuidad terapéutica, por la consideración que el médico de familia pueda realizar de dicha prescripción rechazando su no asunción por él mismo de dicha prescripción, no recetándola, o cambiándola por otra de compuesto específico diferente.

Consideramos prescripción inducida (PI) aquella propuesta por alguien diferente al médico que extiende la receta. Supone un 24-77% de todas las prescripciones de médicos de AP y solo una minoría (2-13%) de ellos las modifican. Las PI realizadas por los médicos de AP en desacuerdo con quien las induce constituyen un tercio de ellas.

Según el Observatorio de Agresiones de la Organización Médica Colegial, el 31% de agresiones a médicos tuvo relación con discrepancias y el 13% con la no realización de una prescripción solicitada¹.

La Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias, en su artículo 4.7 afirma que «el ejercicio de las profesiones sanitarias se llevará a cabo con plena autonomía técnica y científica...». Por otro lado, el derecho del paciente a la obtención de la prestación farmacéutica, se recoge en el artículo 10.14 de la Ley General de Sanidad.

La pregunta que nos planteamos es la siguiente: ante una PI con la que el médico de AP está en desacuerdo, cuál sería la actuación éticamente más adecuada.

De entrada habría que considerar y valorar el posible desconcierto creado ante una discrepancia de criterio entre médicos. Conculcar el derecho a una prescripción financiada.

Contribuir a la pérdida de seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia del sistema, ligadas a la descoordinación de procesos entre niveles. Actuar con incoherencia al prescribir algo en contra del propio criterio. Contribuir al deterioro de la calidad de la prescripción.

Contribuir al propio desgaste profesional, en relación a una pérdida de la autonomía profesional.

Poner en peligro la relación clínica ante una forma incorrecta de reconducción de demandas inadecuadas. Poner en riesgo la propia seguridad, ante la posibilidad de agresión verbal o física.

Los intereses del paciente: su seguridad, su tiempo, dinero, la financiación de lo prescrito. La eficiencia de la prescripción, que contribuye a su sostenibilidad. Y finalmente: El propio marco jurídico, que ampara la libertad del ejercicio profesional.

Los cursos de acción éticamente óptimos suelen situarse entre extremos y tienden a salvar los valores implicados, incluirían:

Por lo que habría que informar del bien que se promueve: *«Su médico se ocupa de su salud ante todo, prescribiendo con criterio propio y coordinando los tratamientos de otros especialistas, que adapta si lo considera adecuado».*

Valorar el problema de salud, confirmando el tratamiento, si respeta los principios de no maleficencia, beneficencia y justicia, fundamentos de una prescripción segura, eficaz y eficiente. Si no hubiera acuerdo con la PI, se debería informar del motivo. Para ello es necesario estar familiarizado con técnicas de comunicación orientadas a reconducir demandas inadecuadas. Además, habría que informar a los superiores de las discrepancias observadas.

Excepcionalmente sería razonable considerar la realización de una PI en contra del propio criterio: bien cuando la discrepancia sea de bajo grado y el perjuicio grave (principio de no maleficencia); o bien, cuando haya sospecha de riesgo de agresión. Esta requeriría aplicar los protocolos de «situaciones conflictivas con ciudadanos» y denunciar el hecho.

Uno de los valores implicados más relevantes es la autonomía de prescripción; por tratarse de autonomía, es algo estrechamente ligado a la propia dignidad. Aunque la vulneración de la propia libertad de prescripción provenga del mismo profesional (con la mejor voluntad e intentando no causar perjuicios al paciente), la consecuencia previsible de la pérdida de autonomía no puede ser otra que una tendencia al desgaste profesional.

En resumen, ante una PI con la que el médico de AP no está de acuerdo se propone dirigir la atención a valorar el problema de salud y actuar respetando el propio criterio clínico. ya que este no se puede quebrantar, indicando al paciente las vías administrativas alternativas para conseguir la financiación de los fármacos, si hubiera lugar.

Y por supuesto se instará a los responsables a mejorar los procesos de coordinación. Por ejemplo facilitando una mayor comunicación entre ambas áreas de Atención Primaria y Hospitalaria, en las que constará el objetivo terapéutico, las opciones que se han barajado, las expectativas del tratamiento, la indicación de fuera de ficha técnica (si la hubiere), con la información al paciente y la firma del consentimiento informado

Solo así, con esta comunicación establecida se procurará respetar ambas libertades de prescripción, y sobretodo se facilitará la continuidad terapéutica para el paciente que redundará en un mayor beneficio terapéutico para el mismo, que tendría que ser nuestro principal objetivo.

De llevarse a cabo, estos cursos de acción darían lugar a hábitos profesionales que podrían cambiar los indicadores de prescripción, el modelo de profesional, el paradigma de relación clínica y en parte la propia estructura de la consulta.

TRAMITACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN FUERA DE INDICACIÓN.

ALGORITMO DE PRESCRIPCIÓN

En la actualidad, la prescripción de un medicamento para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica deberá ser autorizada previamente por la comisión responsable de los protocolos terapéuticos u órgano colegiado equivalente en cada comunidad autónoma (Real Decreto- ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones).

Ello, en nuestra opinión, podría complicar el proceso, siendo de hecho diferente en cada CCAA la tramitación de esta prescripción fuera de indicación. No es objeto de este artículo revisar este procedimiento en cada CCAA.

ALGORITMO DE PRESCRIPCIÓN.

1. Identificación del dolor irruptivo de origen no oncológico
2. Motivación-justificación de la prescripción
3. Idoneidad para el paciente. Riesgo/beneficio favorable.
4. Opciones agotadas. Justificación de su carácter excepcional
5. Información al paciente: expectativas de tto. Opciones y efectos secundarios
6. Aprobación por comisión de farmacia y terapéutica con :
7. Guía –protocolo de trayectoria terapéutica
8. Aprobación unidad-servicio
9. Aprobación dirección médica.
10. Información adecuada para atención primaria a fin de facilitar la continuidad terapéutica en beneficio del paciente.

TABLA 1.

FACTORES QUE FAVORECEN EL USO DE MEDICAMENTOS EN INDICACIONES NO AUTORIZADAS

- Desconocimiento del médico de las indicaciones autorizadas.
- Idea errónea entre profesionales sanitarios de que una vez que un medicamento está en el mercado se puede prescribir en cualquier situación.
- Burocracia a la hora de solicitar el uso compasivo o desconocimiento de la obligatoriedad.
- Co-morbilidad asociada al envejecimiento.
- Inexistencia de un tratamiento alternativo eficaz en determinadas patologías.
- Inexistencia de presentaciones adecuadas para uso en niños.
- Publicidad y promoción de los medicamentos.
- Falta de datos, por la dificultad que supone realizar ensayos clínicos en patologías poco frecuentes o determinados grupos de población (niños, embarazadas).
- Falta de convencimiento del médico con las opciones terapéuticas disponibles.
- Rechazo de los pacientes a participar en ensayos clínicos.
- Las dosis administradas en urgencias se saltan con facilidad las fichas técnicas.
- Los médicos se rigen por lo que dicen sus sociedades Médicas

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTO FUERA DE INDICACIÓN DE FICHA TÉCNICA.

EN QUÉ CONSISTE LA PRESCRIPCIÓN FUERA DE INDICACIÓN.

Consiste en un medicamento que a usted se le prescribe, una vez evaluado su caso clínico por su médico, en el que se considera en el momento actual como el más apropiado e idóneo para usted. aunque la indicación para la que se le prescribe no esté contemplada en su ficha técnica.

Medicamento propuesto con indicación fuera de autorización de ficha:.....
.....
.....

HE SIDO INFORMADO DE QUE:

- Se ha tenido en cuenta las opciones terapéuticas que se me pueden ofrecer.
- Se han considerado las expectativas terapéuticas que ofrece dicho tratamiento.
- Se ha evaluado el riesgo beneficio con este medicamento, siendo favorable para mí.
- Que en ningún caso la prescripción de este medicamento supone un incremento del riesgo para mí, fuera del normal que se considera para el resto de la población o en la aplicación que se autoriza en la ficha técnica.

HE SIDO INFORMADO DEL PLAN TERAPÉUTICO PROPUESTO PARA MÍ:

- Consistente en el control y seguimiento de la efectividad del medicamento. -De los efectos adversos e inconvenientes que me puede suponer.
- Que si no lo tolero o los beneficios previstos no se alcanzan será retirado de la manera que me ha sido indicada.
- Que he sido informado de la conveniencia, en su caso de no conducir o no manejar maquinaria que suponga un estado de alerta óptimo y que con el medicamento prescrito pudiera comprometer dicho estado de alerta, afectando a mi seguridad y a la de terceros.

RIESGOS TÍPICOS

Las complicaciones más frecuentes que pueden aparecer son:

- *Somnolencia excesiva*: esta puede ser al inicio del tratamiento, para después ser mejor tolerada, hasta llegar a adaptarse completamente, si no fuera así, debe tomar las precauciones debidas, o considerar la retirada del medicamento.
- *Depresión respiratoria*: Debe saber que esta puede llegar a producirse y que puede ser potenciada por sus características personales o interacciones farmacológicas, por lo que debe informar a su médico prescriptor de los demás fármacos que esté tomando.
- *Náuseas, vómitos, mareos*: pueden producirse sobre todo al comienzo del tratamiento.
- *Estados de confusión , agitación , nerviosismo.*
- *Cefalea* (dolor de cabeza) .
- *Pérdida o ganancia de peso, con retención de líquidos, estreñimiento.*

- *Prurito (picor)*, local o generalizado
- **Estado de dependencia e incluso de adicción.** por lo que he informado a mi médico que no he tenido antecedentes previos de adicción o abusos de medicamentos.
Y me comprometo a seguir estrictamente la pauta indicada por mi médico.

Además de las complicaciones o efectos secundarios descritos, siempre puede presentarse alergias al medicamento, de intensidad variable de gravedad.

RIESGOS PERSONALIZADOS

Estos riesgos están relacionados con el estado de salud previo del paciente, y los más significativos son:

.....
.....
.....
.....

DECLARO que he sido informado/a por el médico de los riesgos de la prescripción fuera de indicación de ficha técnica. Y sé que en cualquier momento, puedo revocar mi consentimiento.

ESTOY SATISFECHO/A con la información recibida, he podido formular todas las preguntas que he creído convenientes y me han aclarado todas las dudas planteadas.

En consecuencia **DOY MI CONSENTIMIENTO Y ACEPTO LA PRESCRIPCIÓN FUERA DE AUTORIZACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA.**

Firma del paciente

Firma del médico

(Nombre del médico)

Nombre del representante legal, en caso de incapacidad del paciente, con indicación del carácter con el que intervienen (padre, madre, esposo o tutor)

_____ Dni _____

REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Revoco el consentimiento para la prescripción del medicamento propuesto con indicación de fuera de ficha técnica.

Firma del paciente

Fecha

BIBLIOGRAFÍA

1. Tratamiento del dolor irruptivo. L. Cánovas Martínez, A. B. Rodríguez Rodríguez, M. Castro Bande, L Pérez Arviza, C. López Soto, R. Román Nuñez.
2. Dolor irruptivo en cáncer. Josep Porta-Sales, Cristina Garzon Rodriguez, Joaquin Julia Torras y Miquel Casals Merchan.
3. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. Y. Escobar Álvarez, A. Biete i Solà, M. Camba Rodríguez, R. Gálvez Mateos, A. Mañas Rueda, C. A. Rodríguez Sánchez6, D. Rodríguez Mesa7 y A. Tuca i Rodríguez.
4. Código de buena práctica para el control del dolor oncológico. J. R. González-Escalada, A. Camba, A. Casas, P. Gascón, I. Herruzo, J. M. Núñez-Olarte, A. Ramos-Aguerri, J. Trelis y L. M. Torres -Fentanilo en el dolor irruptivo oncológico. J. Moya Riera, M. Murillo Gonzalez, D. Rodriguez Mesa e Y. Escobar Alvarez
5. Resultados en salud y eficiencia del fentanilo intranasal en pectina en el dolor irruptivo en la práctica clínica habitual. B. Blanco, A. J. García Ruiz y N. García-Agua Soler
6. Análisis de efectividad del citrato de fentanilo sublingual en pacientes con dolor irruptivo: estudio Sublime. J. M. Trinidad, J. Herrera, M. J. Rodríguez, D. Contreras, C. Aldaya, R. Cobo, M. Fernández, J. Gallego, J. M. González, J. Martínez, M. Rodríguez Matallana, F. Neira, J. L. Ortega, J. Romero, A. Rubio, S. Ruiz, J. Salmerón, I. Velázquez y L. M. Torres
7. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO Núm. 174 Lunes 20 de julio de 2009 Sec. I. Pág. 60904 MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales
8. ORDEN 15/2010, de 17 de noviembre, de la Conselleria de Sanidad, de desarrollo del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

NIVEL DE EVIDENCIA ACTUAL DE LOS TRATAMIENTOS DEL DOLOR CON ACUPUNTURA. HACIA LA INCLUSIÓN EN LA GUÍAS CLÍNICAS

M. Lorente, L. Aliaga

Clínica del Dolor Hospital Quirón Teknon, Barcelona

Departamento de Ciencias Básicas. Universitat Internacional de Catalunya. UIC Barcelona

INTRODUCCIÓN Y PRINCIPIOS DE LA ACUPUNTURA

La acupuntura (del latín “acus” aguja y “puntura” penetración”) es un conjunto de técnicas médicas procedentes de oriente y con una larga historia, no exenta de debate. El primer texto que se refiere a ella es *Huangdi Nei Jing* (Clásico de Medicina interna del Emperador amarillo, que data del año 100 ac.) Su incremento en China se asocia la auge de la filosofía confucionista y taoísta. Las dos dan relevancia a la observación, a las leyes naturales que se han de integrar y respetar y que el cuerpo humano es un microcosmos que refleja el macrocosmos. La función del médico es mantener la armonía corporal y el equilibrio entre el medio interno -homeostasis- y el externo.

La acupuntura se ha considerado hasta ahora como una practica médica de las conocidas como medicinas complementarias o alternativas. Es deseable olvidar este termino de alternativa, ya que inicialmente se planteo así, no incluyéndola en el sistema sanitario, y se buscaba un remedio “alternativo” a patologías que la medicina occidental no resolviera. Actualmente el conocimiento de sus mecanismos de acción, la investigación y la inclusión en los equipos de los mejores hospitales americanos (MD Anderson Cancer Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center) y facultades (Harvard, Stanford, Columbia, Johns Hopkins, Yale) hacen que sea un complemento de conocimiento que se integra perfectamente con nuestros saberes.

Además de la inserción y manipulación de las agujas, tiene un papel importante al dietoterapia y siguiendo la Medicina Tradicional China, prescribir hierbas, fitoterapia, utilizar masajes -tuina- así como Qi gong, como ejercicio físico.

La Organización Mundial de la Salud realizo el año 1979 una síntesis de los estudios de la acupuntura. En 20 patologías el tratamiento con acupuntura se había mostrado efectivo. En el año 2003, la revisión titulada “*Acupuncture: review and analysis of reports on controlled clinical trials*” incluye 293 publicaciones donde se detalla la patología y

la efectividad de la acupuntura. En 2005 se ha publicado una sistemática agrupada en cuatro categorías donde las indicaciones están más sistematizadas todavía. Sin duda este posicionamiento de un organismo internacional, ha contribuido a la difusión de la acupuntura por Europa y América.

MECANISMO DE ACCIÓN

Según recoge el último informe del Centro Nacional de Medicina Alternativa y complementaria del Instituto Nacional de Salud americano (NIH), la acupuntura produce sus efectos a través de la regulación del sistema nervioso, facilitando la actividad de moléculas que disminuyen el dolor, como las endorfinas o a través de las células del sistema inmune. Otros estudios demuestran que la acupuntura puede actuar en la bioquímica cerebral, liberando neurotransmisores y por tanto actuando a nivel del sistema nervioso central y autónomo, como son las reacciones inmunes y los procesos que regulan por ejemplo la presión arterial o el flujo sanguíneo. De los diferentes mecanismos de acción publicados para explicar los efectos de la acupuntura implican a citoquinas, hormonas, efectos biomecánicos e electromagnéticos. El papel de las endorfinas demostró su efectividad al ser bloqueada la analgesia al inyectar naloxona.

El efecto analgésico de la acupuntura, se vio reforzado por la teoría de la puerta de control del dolor (Gate control theory of pain) que supone que se puede eliminar la transmisión de los impulsos dolorosos hacia el sistema nervioso central. Pequeños estímulos de la puntura pueden suprimir la transmisión de un dolor más fuerte.

Estudios con resonancia magnética han demostrado la activación a nivel cerebral por la puntura, pero no está directamente relacionado con puntos específicos definidos de acupuntura. Hay diferentes estudios entre los que encontramos los de Sánchez-Herrera 2011, que intentan explicar el sistema de meridianos, relacionándolo con los sistemas complejos y la teoría de las redes. Langervin 2002, describe que los puntos de acupuntura derivan de estructuras segmentarias embriológicas (somitos) y sus formaciones en dermatomas, miotomas, esclerotomas y viscerotomas. Estas deducciones se alejan de la teoría de los puntos y los meridianos tan cuestionada y abre vías de investigaciones para avanzar en la evidencia de acción de la acupuntura.

LA ACUPUNTURA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

El informe sobre Terapias Naturales del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad del 2011, se realizó incluyendo 50 revisiones. En la base de datos Cochrane se encontraron 24 trabajos, de ellos 17 en la base de datos de revisiones sistemáticas y 7 en la biblioteca Cochrane. En la base de revisiones de la Universidad de York se identificaron 15 revisiones, en el National Center for Complementary and Alternative Medicine de Nueva Zelanda 2, en PubMed 8 y en la base Health Technology Assessment Database HTA se encontró un estudio, previamente no identificado en las otras fuentes de información.

Los pacientes que han participado en los ensayos clínicos realizados con acupuntura y dolor eran los mas numerosos. En la mayor parte de los casos, el dolor era crónico, con diversas localizaciones. Se encontraron revisiones sobre las siguientes dolencias:

- dolor lateral de codo (Green S, 2001)
- dolor por síndrome del túnel carpiano (O'Connor, 2002)
- dolor de hombro (Green S, 2005),
- dolor epicondíleo (Trinh KV, 2004),
- cefalea y profilaxis de migraña (Linde K, 2009; Melchart D, 2001).

La evidencia encontrada en el caso del dolor epicondíleo existe una fuerte evidencia sobre la acupuntura para el alivio a corto plazo del dolor, pero se necesitan más estudios bien diseñados para superar las limitaciones metodológicas identificadas. Respecto a la cefalea de tipo tensional, una reciente revisión Cochrane (Linde K, 2009), incluyó once ensayos con 2.317 participantes. Dos ensayos amplios compararon la acupuntura con el tratamiento para cefaleas agudas o la atención habitual sola. Ambos estudios encontraron beneficios estadísticamente significativos y clínicamente relevantes a corto plazo (hasta 3 meses) de la acupuntura para la respuesta, el número de días con cefalea y la intensidad del dolor. No se investigaron los efectos a largo plazo (más allá de los 3 meses). Seis ensayos compararon la acupuntura con una intervención de acupuntura falsa, y cinco de los seis ensayos proporcionaron datos para los meta-análisis. Se hallaron beneficios pequeños, pero estadísticamente significativos, de la acupuntura sobre la acupuntura falsa para la respuesta y para varios otros resultados. Tres de los cuatro ensayos que comparaban la acupuntura con la fisioterapia, el masaje o la relajación tenían importantes deficiencias metodológicas o informativas. Sus resultados son difíciles de interpretar, pero en conjunto sugieren resultados levemente mejores para algunos resultados en los grupos control.

Conclusión: con seis ensayos adicionales a la revisión anterior, se concluye que la acupuntura podría ser una herramienta no farmacológica valiosa para pacientes con cefalea frecuente de tipo tensional episódica o crónica.

Respecto a la profilaxis del dolor de la migraña, los mismos revisores (Linde K, 2009) analizan veintidós ensayos con 4.419 participantes (media 201, mediana 42; rango 27 a 1.715) que cumplieron con los criterios de inclusión. Seis ensayos (incluidos dos ensayos de gran tamaño con 401 y 1.715 pacientes) compararon la acupuntura con ningún tratamiento profiláctico o atención habitual solamente. Después de tres a cuatro meses los pacientes que recibían acupuntura tenían tasas de respuesta más altas y menos episodios de cefalea. En el único estudio con seguimiento a largo plazo no se observaron pruebas acerca de que los efectos se hayan disipado hasta nueve meses después del cese del tratamiento. Catorce ensayos compararon una intervención de acupuntura “verdadera” con una variedad de intervenciones simuladas. Los análisis agrupados no mostraron una superioridad estadísticamente significativa para la acupuntura “verdadera” para ninguno de los resultados en ninguna de las ventanas de tiempo, pero los resultados de los ensayos individuales variaron de forma significativa. Cuatro ensayos compararon acupuntura con tratamiento farmacológico profiláctico comprobado.

Conclusión: En general, en estos ensayos la acupuntura se asoció con una leve mejoría en los resultados y menos efectos adversos que el tratamiento farmacológico profiláctico. La acupuntura puede proporcionar un beneficio adicional al tratamiento de los ataques de migraña aguda sin tratamiento profiláctico o con atención habitual. No hay pruebas sobre un efecto de la acupuntura “verdadera” en las intervenciones simuladas. Los estudios disponibles indican que la acupuntura puede ser tan efectiva como el tratamiento farmacológico profiláctico y puede considerarse una opción de tratamiento para los pacientes dispuestos a recibirlo.

Sobre el *dolor lumbar* se encontraron cinco revisiones (Furlan AD, 2004; New Zealand Guidelines Group, 2006; Manheimer E, 2005; Martínez F, 2007; Yuan J, 2008). Se investigaron los efectos de la acupuntura, tanto sobre el dolor lumbar agudo como crónico, comparando con placebo, acupuntura simulada o frente a otros tratamientos convencionales.

Conclusiones de estas revisiones se sugiere evidencia de alivio del dolor en el corto plazo frente a acupuntura simulada. Se concluye que en el dolor lumbar crónico parece ser una técnica que puede ser útil como complementaria de otras intervenciones convencionales, ya que hay moderada evidencia de ser más efectiva que el no tratamiento. Los estudios incluidos son muy heterogéneos en términos de tipo de población, medidas de resultado y tiempo de seguimiento.

En relación a las Alteraciones y dolor osteomuscular: se incluyen todas aquellas alteraciones agudas y crónicas que afectan a músculos, huesos o articulaciones. Sobre la artritis se encontraron dos revisiones específicas sobre la artritis de rodilla (Ezzo J, 2001; White A, 2007) y otras dos sobre la artritis reumatoide (Casimiro L, 2005; Wang C, 2008). Otras revisiones abordan de manera general distintas condiciones clínicas (Martínez F, 2007).

Conclusiones: Con respecto a la osteoartritis de rodilla, la evidencia encontrada sugiere que la acupuntura puede tener efectos beneficiosos, particularmente para el tratamiento del dolor crónico, pero se necesita más investigación para confirmar estos resultados, determinar los efectos a largo plazo y establecer el régimen de tratamiento óptimo y las opciones de tratamiento combinado con otras intervenciones. Las revisiones sobre alivio del dolor en la artritis reumatoide concluyen con resultados parcialmente favorables en algunos ensayos y resultados heterogéneos en ensayos controlados con placebo, por lo que se considera la evidencia insuficiente para su valoración.

En varias revisiones se valoraron los efectos sobre el dolor miofascial (Cummings TM, 2001; Though EA, 2009). Se vio que la acupuntura no ha demostrado un efecto significativamente superior al efecto placebo, y no se dispone de evidencia suficiente para recomendarla en esta indicación.

Sobre la fibromialgia se encontraron dos revisiones (AHRQ, 2003; Holdcroft LC, 2003). En ambas se concluyó que existe un alto nivel de evidencia sobre su eficacia en esta condición como terapia adyuvante, pero no suficiente como para recomendarla como primera línea de tratamiento. Se necesitan estudios que hagan seguimiento de

sus efectos a medio y largo plazo. Hay 3 meta-análisis recientes [Mayhew E, 2007 (5 ECA), Martín-Sánchez E, 2009 (6 ECA) y Langhorst J, 2010 (7 ECA)].

Conclusiones: al sintetizar los resultados los tres observan un pequeño efecto analgésico en algunos estudios no distinguible de la posibilidad de sesgo y consideran que no hay evidencia del beneficio de la acupuntura en fibromialgia para recomendarla como tratamiento exclusivo.

En relación al embarazo, parto, reproducción: Se hallaron revisiones sobre distintas situaciones de la mujer relacionadas con la reproducción.

Conclusiones: Se encontró que podía ser un método efectivo de control del dolor durante el parto (Lee H, 2004), el dolor lumbar y pélvico del embarazo (Young G, 2001) y para aliviar el dolor de la recuperación de oocitos en mujeres que se someten a reproducción asistida (Stener-Victorin E, 2005). Así mismo, la acupuntura puede resultar de apoyo para favorecer la inducción del parto (Smith CA, 2003), pero la información disponible hasta el momento es muy limitada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Derry CJ, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Systematic review of systematic reviews of acupuncture published 1996-2005. *Clin Med.* Jul-Aug 2006;6(4):381-386.
2. Ernst E. Systematic review of systematic reviews of acupuncture. *Clin Med.* Sep-Oct 2006;6(5):508-509.
3. World Health Organization. *Acupuncture: Review and Analysis of Reports on Controlled Clinical Trials.* Geneva: World Health Organization;2003.
4. Evidence Map of acupuncture. Evidence-base Synthesis Program. Query 2014
5. Ernst E, Lee MS, Choi TY. Acupuncture: does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. *Pain.* Apr 2011;152(4):755-764.
6. Ernst E, Pittler MH, Wider B, Boddy K. Acupuncture: its evidence-base is changing. *Am J Chin Med.* 2007;35(1):21-25.
7. Lee C, Crawford C, Wallerstedt D, et al. The effectiveness of acupuncture research across components of the trauma spectrum response (tsr): a systematic review of reviews. *Syst Rev.* 2012;1:46.
8. Lewith G, Berman B, Cummings M, Filshie J, Fisher P, White A. Systematic review of systematic reviews of acupuncture published 1996-2005. *Clin Med.* Nov-Dec 2006;6(6):623-625; author reply 625-626.
9. Lee MS, Ernst E. Acupuncture for pain: an overview of Cochrane reviews. *Chin J Integr Med.* Mar 2011;17(3):187-189. 13. Ernst E, Lee MS, Choi TY.
10. Informe sobre Terapias Naturales, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad www.msssi.gob.es/.../analisisSituacionTNatu.pdf

HAY UN LUGAR PARA LA EPIGENÉTICA EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR CRÓNICO?

Ricardo A. Cruciani MD, PhD.

Director, Center for Comprehensive Pain Management and Palliative Care

Director, Laboratory for Neuromodulation and Plasticity

Chief, Neurology

Capital Health Medical Center, Hopewell NJ

RESUMEN

La regulación epigenética de la expresión de ciertos genes ha sido reconocida como una herramienta fundamental para entender ciertas enfermedades, las repuestas a ciertos agentes farmacológicos, y los mecanismos íntimos mediadores de sus respuestas. Lentamente estos conceptos están permeando en otros campos incluyendo el del dolor crónico. Por mucho tiempo la variabilidad interindividual a las respuestas farmacológicas y la percepción de ciertos estímulos, como los dolorosos, se atribuyo directamente a variaciones genéticas, que aunque mínimas, serian suficiente para explicar estas observaciones. Sin embargo, basados en inconsistencias de estudios genéticos realizados por diferentes grupos de investigadores *utilizando las mismas metodologías*, se comenzó a pensar que habría otros mecanismos no directamente dependientes del genoma en sí mismo, que serían responsables de estas discrepancias. Ciertamente estas diferencias podrían ser producidas por cambios en el ambiente en el que se encuentran las neuronas. Un ejemplos sería la respuesta inflamatoria a una injuria tisular en el que se libera un numero significativo de neurotransmisores, neuromoduladores, e iones que modifican el medio circundante de la neurona. Estos mediadores pueden activar mecanismos epigenéticos los cuales modificarían la expresión de ciertos genes o silenciar otros. Familiarizarnos con términos básicos de epigenética y comprender los mecanismos epigenéticos que ocurren más comúnmente nos ayudara a estar preparados para incorporar esta tecnología tempranamente.

INTRODUCCIÓN

Podríamos decir que en este momento está establecido que la percepción al estímulo doloroso y la respuesta analgésica de algunos fármacos pueden ser modificadas por un número de genes y por polimorfismo de nucleótidos únicos (del ingles SNPs).^{1,2} Sin

embargo en algunos casos los resultados no son reproducibles y en ocasiones hasta pueden ser contradictorios. Por ejemplo se ha reportado que la afinidad de B-endorfina por el SNP mas frecuentemente detectado en el receptor opioide mu en humanos (ORPM1A118G, as-n40asp, rs1799971), que media la activación de canales de potasio acoplados a proteína-G, esta aumentada en comparación al tipo “salvaje”.³ Estos resultados son muy diferentes a los presentados por otros investigadores los cuales no observaron un aumento en la afinidad del mismo ligando cuando se lo estudio en condiciones similares.¹ Otro ejemplo es el de Catecol-O-methyltransferasa (en inglés COMT) en que el val158met SNP (rs4680) fue correlacionado a un aumento en la sensibilidad al dolor en algunos grupos étnicos, mientras que otros investigadores no encontraron dicha asociación.^{4,5} Estas inconsistencias sugieren que además de la variación genética habría otros factores independientes de del genoma, que contribuirían a las diferencias en fenotipos de dolor.

LA BASE DE LA EPIGENÉTICA ESTÁ EN LA DINÁMICA DE LA CROMATINA

La combinación de ADN con proteínas de ensamble es lo que se denomina cromatina y está formada por alrededor de 140 pares de bases de ADN arrolladas alrededor de un núcleo de histonas compuesto por 2 copias de H2A, H2B, H3, and H4, formando un octámero.² La repetición de esta estructura primaria es lo que se conoce como nucleosoma. La cromatina es una estructura dinámica que puede encontrarse en un estado descompactado, llamado eucromatina, y lista para transcribir, o compactada, llamada heterocromatina, donde los genes están “silenciados”.^{6,7} La actividad de transcripción de la cromatina descompactada está determinada por el reclutamiento de complejos remodeladores del nucleosoma y factores de transcripción que pueden comportarse como “represores” o activadores. En contrapartida, la heterocromatina es una estructura más estable y está ubicada en los telomeres asegurando la estabilidad del genoma. El nucleosoma también es una estructura dinámica y esto ocurre a través de modificaciones post-translacionales de las histonas incluyendo metilación e interacciones con pequeños ARNs no-codificadores. Estas posibilidades de modificaciones del nucleosoma no afectan la secuencia del ADN, y sin embargo pueden producir diferentes patrones de expresión de los genes. De tal manera que a pesar que el genoma es el mismo y no se modifica, el resultado de la transcripción puede ser diferente dependiendo de cuáles son los genes que se expresen o repriman.²

LA TEORÍA DEL CÓDIGO Y SUBCÓDIGO DE HISTONA

Las proteínas que activan o silencian a las histonas son pequeñas, básicas y altamente conservadas a través del proceso evolutivo. La parte de la histona que puede ser modificada es la cola, estructura altamente conservada, que es sustrato de modificacio-

nes postranslatonales, como fosforilación (serina, threonina, tirosina), metilación, acetilación o ubiquitinación (lysine, arginine). Estas modificaciones son conocidas como “marcas” y funcionan como sitios de anclaje de proteínas asociadas a cromatina. La teoría de del “código de histona” se basa en el numero y ubicación de estas marcas para predecir si ciertos genes van a ser expresados o silenciados bajo determinadas circunstancias.⁸ Estas marcas pueden ser creadas, leídas y borradas por proteínas que son denominadas *escritoras* (e.g. histona acetiltransferasas (HATs), histona kinasas, histona metiltransferasas), *lectoras* (e.g. cromodominio para metilación y bromodominio para acetilación) y *borradoras* (e.g. histona desacetilasas (HDACs), fosfatasas, demetilasas específica para lisina (LSDs), proteínas contenedoras de Jumonji), respectivamente.⁹ La teoría del subcódigo de histona se refiere a la modificación post-translacional de estas proteínas lo que adjudica un nivel adicional de posibles modificaciones de la expresión de ciertos genes.¹⁰

MAQUINARIAS REMODELADORAS DEL NUCLESOMA Y VARIANTES DE HISTONAS

La remodelación del nucleosoma es llevada a cabo por “maquinarias” que utilizan ATP e incluyen SWI/SNF, remodeladores y desacetiladores de nucleosoma (NuRD), y complejos de accesibilidad a cromatina (CHRAC), los cuales pueden mover al nucleosoma a lo largo del DNA.¹¹ El mecanismo de estas “maquinarias” es variado. Por ejemplo, la SWI/SNF, altera la estructura del nucleosoma exponiendo en forma temporaria el ADN. La FACT libera al nucleosoma del ADN permitiendo la elongación transcripcional por ARN Pol II. Estos procesos ocurren colaborativamente con complejos modificadores de histonas (e.g. Spt-Ada-Gcn5- acetiltransferasa (SAGA)), en la regulación de la transcripción de genes.¹² Las hisonas presentan “variaciones” las cuales al ocupar lugares específicos en el nucleosoma modifican la actividad transcripcional produciendo modificaciones muy específicas del nucleosoma afectando la afinidad del mismo por ciertas proteínas moduladoras de la transcripción. Esta interacción de las variantes de histonas con el Código de histona es conocido como “código de barras” e introduce otro nivel de regulación transcripcional.

RECLUTAMIENTO DE COMPLEJOS PROTEICOS ASOCIADOS A CROMATINA

La regulación de la transcripción es un proceso muy delicado que para funcionar apropiadamente, los complejos remodeladores deben ser reclutados y ubicados en un lugar muy específico del nucleosoma y en el momento preciso.¹³ Las estructuras que juegan un papel fundamental en la regulación de este proceso son los “promotores”. Estas proteínas cumplen la función de adaptadores entre el DNA y los complejos

asociados a la cromatina. Las proteínas que interactúan con los factores de transcripción para promover transcripción son llamadas coactivadores, mientras las que reprimen transcripción son denominadas co-represores. Estas proteínas no son parte de la histona y producen regulación mediante acetilación, metilación o ubiquitación.

METILACIÓN DE ADN

ADN también puede ser sustrato de modificaciones post-traduccionales pero es más acotado que lo que ocurre en las histonas, y está limitado a metilación de residuos de citosina resultando en inactivación de supresores de tumores. Metilación ha sido asociada a la formación de heterocromatina y silenciamiento de genes.^{14, 15} La significancia fisiológica de este mecanismo es de suma importancia ya que la hipermetilación asegura expresión monoalélica de los genes y previene translocación e inestabilidad de los cromosomas. El proceso de metilación ha sido clasificado en dos tipos: de-novo y mantenimiento.

SILENCIAMIENTO DE GENES MEDIADO POR ARN

El mecanismo de interferencia de ARN ha sido identificado como uno de los factores que producen modificaciones post-transcriptivas, específicamente a través de silenciamiento de la expresión de ciertos genes. Algunas de las proteínas que han sido identificadas en este proceso incluyen Dicer, Argonaute, y ARN dependiente ARN polimerasa (RdRP) la cual rompe ARN en pequeñas moléculas que son denominadas microARN (miARN), las cuales degradan el mRNA del gene homólogo inhibiendo la translación.¹⁶

MANIPULACIÓN DE MECANISMOS EPIGENÉTICOS PARA MODULAR LA RESPUESTA DOLOROSA

La presencia de histonas acetiladas está asociada con activación transcripcional. Por lo tanto los inhibidores de la desacetilación de histonas median un efecto semejante.¹⁷⁻¹⁹ El efecto de dos inhibidores de desacetilación de histonas, MS-275 (un derivado de benzamina) and SAHA (ácido hydroamic suberoilánilida), han sido estudiados en modelos preclínicos de dolor inflamatorio persistente obteniéndose una buena respuesta analgésica, envolviendo un mecanismo que parecería estar mediado por un aumento de la expresión de receptores a glutamato mGlu2 sin que se modifique la expresión de los receptores mGlu1, mGlu4, o mGlu5.²⁰ La acetilación de histonas ha sido asociada con activación transcripcional, por lo que los inhibidores de desacetilación de histonas (HDAC) producen un aumento de histona acetilada. Tricostatina A es otro inhibido de desacetilación de histonas que fue estudiado en un modelo preclínico de endometriosis.

sis en ratones, y también mostro una buena respuesta analgésica a estímulo térmico, mediante la reducción transitoria de canales catiónicos tipo-1 activados por capsaicina (TRPV1).²¹

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE DOLOR CRÓNICO QUE TAMBIÉN PRESENTAN UN MECANISMO EPIGENÉTICO

Acido valproico, además de bloquear los canales de sodio voltage-dependente sodio y aumentar los niveles cerebrales ácido gamma-aminobutírico (en inglés, GABA) afecta la metiltransferasa de ADN a través de un mecanismo epigenético. Sin embargo el efecto epigenético no es específico y afecta no solo el gen envuelto en la respuesta buscada, sino que además regula una variedad de otros genes que resultan en efectos adversos que muchas veces limitan su uso. La glucosamina que es un factor muy importante para la formación de cartílago y líquido sinovial, también afecta la metilación de ADN.

CONCLUSIONES

La regulación epigenética es un área de investigación que está creciendo en forma muy rápida. Los mecanismos epigenéticos más comunes como metilación de ADN, modificaciones de histona, dinámica cromatínica, y ARNi, son reversibles por lo que podrían utilizarse como herramientas farmacológicas. Este capítulo toca el tema de epigenética en dolor crónico en forma muy superficial y tiene el objetivo de estimular la curiosidad del lector en este campo que es tan excitante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buchheit T, Van de Ven T, Shaw A: Epigenetics and the transition from acute to chronic pain. *Pain Med.* 13:1474-1490, 2012.
2. Seo S, Grzenda A, Lomber G, Ou X-M, Cruciani RA, Urrutia R. Critical Review Epigenetics: A Promising Paradigm for Better Understanding and Managing Pain. *J Pain.* 14(6):549-57. 2013.
3. Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong JA, Leal SM, Tischfield JA, Kreek MJ, Yu L. Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters beta-endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95:9608-9613, 1998.
4. Kim H, Neubert JK, San Miguel A, Xu K, Krishnaraju RK, Iadarola MJ, Goldman D, Dionne RA. Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain.* 109:488-496, 2004.
5. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppel RA, Stohler CS, Goldman D. Comt val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 299:1240-1243, 2003.
6. Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI: Role of histone h3 lysine 9 methylation in epigenetic control of heterochromatin assembly. *Science.* 292:110-113, 2001.
7. Peters AH, Mermoud JE, O'Carroll D, Pagani M, Schweizer D, Brockdorff N, Jenuwein T: Histone h3 lysine 9 methylation is an epigenetic imprint of facultative heterochromatin. *Nat Genet.* 30:77-80, 2002
8. Jenuwein T, Allis CD: Translating the histone code. *Science.* 293:1074-1080, 2001.
9. Wang Y, Fischle W, Cheung W, Jacobs S, Khorasanizadeh S, Allis CD: Beyond the double helix: Writing and reading the histone code. *Novartis Found Symp.* 259:3-17; discussion 17-21, 163-9. 2004.
10. Lomber G, Bensi D, Fernandez-Zapico ME, Urrutia R: Evidence for the existence of an hpl-mediated subcode within the histone code. *Nat Cell Biol.* 8:407-415, 2006.
11. Langst G, Bonte EJ, Corona DF, Becker PB: Nucleosome movement by chrac and iswi without disruption or transdisplacement of the histone octamer. *Cell.* 97:843-852, 1999.
12. Grant PA, Schieltz D, Pray-Grant MG, Steger DJ, Reese JC, Yates JR 3rd, Workman JL: A subset of taf(ii)s are integral components of the saga complex required for nucleosome acetylation and transcriptional stimulation. *Cell.* 94:45-53, 1998.
13. Lomber G, Urrutia R: The family feud: Turning off splby spl-like klf proteins. *Biochem J.* 392:1-11, 2005.

14. Fuks F, Hurd PJ, Deplus R, Kouzarides T: The DNA methyltransferases associate with hpl and the suv39h1 histone methyltransferase. *Nucleic Acids Res.* 31:2305-2312, 2003.
15. Smallwood A, Esteve PO, Pradhan S, Carey M: Functional cooperation between hpl and dnmt1 mediates gene silencing. *Genes Dev.* 21:1169-1178, 2007.
16. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC: Potent and specific genetic interference by double stranded rna in caenorhabditis elegans. *Nature.* 391:806-811, 1998.
17. Doehring A, Geisslinger G, Lotsch J: Epigenetics in pain and analgesia: An imminent research field. *Eur J Pain.* 15:11-16, 2011.
18. Rodriguez-Menendez V, Tremolizzo L, Cavaletti G: Targeting cancer and neuropathy with histone deacetylase inhibitors: Two birds with one stone? *Curr Cancer Drug Targets.* 8:266-274, 2008.
19. Sharma S, Kelly TK, Jones PA: Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis.* 31:27-36, 2010.
20. Chiechio S, Zammataro M, Morales ME, Busceti CL, Drago F, RWt Gereau, Copani A, Nicoletti F: Epigenetic modulation of mglu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain. *Mol Pharmacol.* 75:1014-1020, 2009.
21. Lu Y, Nie J, Liu X, Zheng Y, Guo SW: Trichostatin a, a histone deacetylase inhibitor, reduces lesion growth and hyperalgesia in experimentally induced endometriosis in mice. *Hum Reprod.* 25:1014-1025, 2010.

¿ESTAMOS TRATANDO BIEN EL DOLOR LEVE-MODERADO? OPTIMIZANDO EL USO DEL IBUPROFENO

Neus Caelles Franch

Presidenta del Comité Científico de SeFac

Profesora asociada a la Universidad de Farmacia de Barcelona

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los fármacos que más se consumen en el mundo. El Informe Anual del Sistema Nacional de salud del 2010 pone de manifiesto que se dispensaron con receta médica más de 23,5 millones de envases de Ibuprofeno, ocupando la cuarta posición entre los principios activos de mayor consumo en número de envases por detrás de omeprazol, paracetamol y ácido acetil salicílico como antiagregante plaquetario. En el mismo informe presentado en el 2013 observamos una disminución importante en el número de envases pasando a 18 millones ocupando el sexto puesto e incrementando el uso de la asociación tramadol/paracetamol en el tratamiento del dolor.

Si nos fijamos más detalladamente en las dosis que se usan España de ibuprofeno en relación con otros países de nuestro entorno vemos que existen diferencias, si miramos la relación entre unidades dispensadas de 600 mg y el resto de presentaciones con diferente dosis en Alemania, Francia, Italia y UK valoradas conjuntamente, se observa que representa el 14,18% del total, las presentaciones de 400 mg el 54,64% y las de 200 mg el 24,64%. En España las presentaciones de 600 mg representan el 80% del total de unidades dispensadas de Ibuprofeno, las de 400 mg el 4,89% y las de 200 mg el 0,87%.

Por su actividad antipirética, antiinflamatoria y analgésica el Ibuprofeno tiene indicaciones aprobadas en ficha técnica muy variadas, desde el tratamiento de procesos reumáticos agudos o crónicos, lesiones de tejidos blandos, tratamiento de procesos dolorosos de intensidad leve y moderada como dolor dental, post operatorio, cefalea y dismenorrea primaria así como, tratamiento sintomático de la fiebre. En el servicio de Indicación Farmacéutica se realizan indicaciones de ibuprofeno como tratamiento en procesos agudos limitados en el tiempo que cursan con fiebre o dolor.

El riesgo cardiovascular asociado al uso del ibuprofeno y de los AINE en general, ha sido objeto de estudio estos últimos años tanto por la Agencia Española del medicamento y Productos Sanitarios como por la Agencia Europea del Medicamento, dicha revisión ha generado alertas en referencia a la seguridad cardiovascular junto con recomendaciones de uso.

En el año 2000 en el ensayo VIGOR se observó, por primera vez, aumento del riesgo cardiovascular asociado a los AINE (comparaba Rofecoxib frente a Naproxeno) con una incidencia cuatro veces superior de infarto agudo de miocardio (IAM) en el grupo tratado con Rofecoxib. Se han realizado muchos estudios desde este primer hallazgo con el fin de investigar el efecto sobre el Riesgo Cardiovascular de los AINE.

La revisión de estudios observacionales sobre el riesgo cardiovascular realizado por Patricia McGettigan y David Henry (2011) publicado en Plos Medicine concluye que dosis de ibuprofeno de 1200 mg/día o menos parecen no tener riesgo cardiovascular (RR 1,05 95% IC (0,96-1,15)) al igual que Naproxeno a cualquier dosis terapéutica. En el caso de dosis altas de Ibuprofeno el riesgo incrementaba a 1,78 (1,35-2,34). Con estos resultados concluían que el naproxeno y bajas dosis de ibuprofeno eran los que tenían el perfil cardiovascular más favorable.

En otro meta-análisis publicado en el 2011 en BMJ y realizado por Trelle y Col donde se evaluaba el riesgo cardiovascular de los AINE presentaba como resultado para el ibuprofeno un RR de muerte cardiovascular de 2,39 (0,69- 8,64) con un RR de embolia de 3,36 (1,00-11,60) siendo este el más alto del grupo estudiado y un RR de infarto de miocardio de 1,61 (0,50-5,77) recomendando el volver a reconsiderar el ibuprofeno como medicamento sin prescripción aunque en esa recomendación no puntualizaron que en los estudios seleccionados se usaban dosis de 2400 mg diarios, siendo estas dosis ya actualmente no autorizadas como medicamentos no sujetos a prescripción.

Varas-Lorenzo y col realizaron dos revisiones de estudios epidemiológicos observacionales una publicada en el 2011 sobre el riesgo de accidente cerebrovascular con el uso de AINE y otro publicado en el 2013 sobre riesgo de IAM, con el fin de poder caracterizar mejor estos riesgos, ya que, consideraron que podían ser poblaciones diferentes. En la primera de las revisiones no encontraron un riesgo superior para ibuprofeno pero los datos no tenían suficiente poder estadístico como para estimar el RR según la dosis o la duración.

En la revisión sobre riesgo de IAM en tratamientos con AINE encontraron un RR (95% IC) de 1,14 (0,98-1,31) para Ibuprofeno. Excepto para naproxeno se asocia mayor riesgo a dosis altas en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria. No se puede extraer información de la relación del riesgo con la duración del tratamiento. En el uso conjunto de ibuprofeno con ácido acetilsalicílico se observó un RR con 1,15 (0,88-1,50) y sin 1,02 (0,79- 1,31) aunque se necesitan más estudios. Concluyeron que excepto

para Naproxeno el uso de AINE a altas dosis o en poblaciones con antecedentes de enfermedad coronaria estaba relacionado con un incremento de IAM.

El grupo CNT publicó en Agosto de 2013 un meta-análisis de estudios de investigación aleatorizados con el objetivo de caracterizar los efectos cardiovasculares y gástricos de los AINES. Para el ibuprofeno a dosis de 2400 mg/día se incrementó la muerte por causas vasculares pero no de forma significativa, sí se encontró un incremento significativo en eventos coronarios. No hubo un incremento significativo de la mortalidad por cualquier causa. Proporcionalmente los eventos vasculares fueron independientes de las características de base de los pacientes, incluyendo el riesgo cardiovascular. El riesgo de insuficiencia cardíaca prácticamente se duplicó para todos los AINE y todos incrementaron el riesgo de complicaciones del tracto gastrointestinal superior. El poder predecir la magnitud de ambos riesgos puede ayudar en la toma de decisiones clínicas.

En 2013 Caelles y Silva realizaron una revisión sobre el uso del ibuprofeno como medicamento de venta sin receta, sus efectos secundarios y efectividad en esas condiciones. La eficacia del ibuprofeno para síntomas menores está bien establecida a dosis de 400 mg tres veces al día, aunque sería interesante disponer de más estudios en gripe y resfriados. En cuanto a seguridad existe un RR entre 1,1 y 2,4 de hemorragias gastrointestinales con una frecuencia de hospitalizaciones inferior al 0,2% los efectos secundarios leves son comparables a placebo, no se refleja en ningún estudio el riesgo cardiovascular como medicamento de venta libre, suponiendo que la causa son las bajas dosis y duración corta del tratamiento. Es interesante destacar que en un estudio se muestra que el 6,2% de los pacientes superaba la dosis recomendada por el fabricante y en el ibuprofeno sobredosificaban el 21,7% de los pacientes.

En conclusión el Ibuprofeno usado en dosis menores a 1200 mg/día y en tratamientos cortos es una opción efectiva y segura para los tratamientos de Indicación Farmacéutica debiendo el farmacéutico reconducir las dosis elevadas y prolongadas en el tiempo que no estén realizadas bajo prescripción médica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: conclusiones de los últimos estudios publicados. Nota informativa 15/201, de 22 de octubre de 2012
2. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno; recomendaciones de uso. Nota informativa 4/2015, de 13 de abril de 2015
3. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011 Sep; 8(9):e1001098.
4. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ.* 2011 Jan 11; 342:c7086.
5. Varas-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Pariente A, Scottil L, Stukernboom M and Perez-Gutthann S. Stroke Risk and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. A Systematic Review of Observational Studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Dec;20(12):1225-36.
6. Vasras-Lorenzo C, Riera-Guardia N, Calingaert B, Castellsague J, Salvo F, Nicotra F, Sturkenboom M, Peres-Gutthann S. Myocardial infraction and individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2013;22:559-570
7. Coxib and traditional NSAID Trialists (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-esteroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials *Lancet.* 2013 Aug 31;382(9894):769-79
8. Caelles N, Silva MM. Efectividad seguridad y uso de ibuprofeno no sujeto a prescripción médica. *Framaceuticos comunitarios.* 2013 ;5(4) :152-162

DOLOR EN EL PACIENTE GERIÁTRICO UNA REVISIÓN PRÁCTICA A 2015

*Dr. Bernardo López Oblaré
Geriatra
Consorcio Sociosanitario. Consell Insular de Menorca*

GENERALIDAD SOBRE EL DOLOR CRÓNICO

Como es obvio y sin necesidad de manejar las cada vez más importantes cifras de población anciana en nuestro país, los problemas clínicos relacionados con este grupo de población se hacen más y más presentes en el ejercicio médico de cada día.

Desde los inicios del Forum del Dolor en Menorca, venimos colaborando con el Dr. J. Moya y su equipo organizativo en la exposición de temas relacionados con dolor y ancianidad. En 2015, hemos hecho una puesta al día del artículo aparecido en 2012 en esta misma publicación.

¿Cómo vamos a enfocar el artículo?

- De una forma eminentemente práctica.
- Indicando lo que hacemos de forma habitual en el medio geriátrico con una clínica tan ubicua como es el DOLOR.
- Especificando siempre que el geriatra NO ES UN ESPECIALISTA EN DOLOR sino un especialista en la globalidad de la persona de edad avanzada y por ello que está acostumbrado a valorar a la vez procesos orgánicos, emocionales, sociales, nutricionales, en personas que ven cerca el final de su vida. Y es una realidad del anciano de cada día.

Nos gusta hacer mención a los jinetes del apocalipsis geriátrico. Tendríamos que contar con:

- La propia vejez, inevitable si se tiene la suerte de llegar a ella. El plan B sería peor. Sin duda.
- La enfermedad, no siempre inevitable, pero siempre paliable. O acompañable.
- El hambre. De cariño, de eliminar recuerdos dolorosos. Y de comidas sabrosas también. Ricas en elementos estimulantes.
- La peste...la dejaremos aparte.

- La guerra. La que generalmente suelen dar más las familias que el propio paciente.
- La muerte: ESA SI, INEVITABLE, como al inicio de los tiempos.
- A todas esas hay que añadir el gran protagonista, EL DOLOR. COMPAÑERO PERENNE.

En las personas mayores, como en los otros grupos etarios, el dolor puede ser agrupado en benigno y maligno. En subagudo (sin misión de alarma) y en agudo (como alarma del organismo). Pues bien, también como en otros grupos de edad, en el paciente anciano predomina el DOLOR SOMÁTICO BENIGNO ARTICULAR sobre cualquier otro. En la mayoría de los casos nos encontramos con dolores muy evolucionados, MIXTOS con un fuerte componente neuropático que no debemos olvidar a la hora del tratamiento.

Es un dolor inútil, desproporcionado, que limita enormemente la funcionalidad de la persona y su salud psíquica. Curiosamente el dolor tiende a desaparecer o al menos disminuir con el paso de los años planteándonos la existencia del concepto de presbinalgesia. No aceptada por todo el ámbito profesional pero que es real y una evidencia clínica. Los pacientes nonagenarios y con buen nivel de comunicación y cognitivo no manifiestan tanto dolor crónico como los menos mayores. Esto explicaría la menor necesidad de analgesia intensa en ellos.

El dolor crónico en Geriátrica es de difícil manejo. Necesita una aproximación MULTIDISCIPLINAR y contar con las limitaciones que la propia psicología de la ancianidad nos pone. Hay pacientes a los que se trata desde hace años sin una mejoría completa de su cuadro y les vemos poco a poco entrar en un círculo vicioso que les lleva a un SÍNDROME DOLOROSO CRÓNICO. A un DOLOR TOTAL. "doctor, nada de lo que me ha dado mejora mi dolor". Frustrante manera de acabar una consulta y en ocasiones irremediable forma de acabarla con algunos pacientes. Aún así, sin incluir las fibromialgias y los dolores neurotizados, esos mismos pacientes encuentran mejoría sin previo aviso y utilizando fármacos o medidas no farmacológicas que ya se habían probado en otras ocasiones.

Nuestro objetivo en todos ellos es disminuir y si se puede eliminar el dolor. CLARO. Solo así conseguiremos mejorar su nivel de vida. Solemos utilizar la Valoración Geriátrica Integral como instrumento de aproximación al dolor crónico. Con este instrumento geriátrico alcanzamos una adecuada visión global del paciente y de la persona desde planos clínico, cognitivo, emocional, funcional, social y nutricional. Las escalas cuantitativas de valoración del dolor son las habituales en cualquier consulta médica (EVA ...)

En los centros residenciales, el dolor crónico se duplica. Como poco. Y se tiende a asimilar como cosas de viejos. Craso error. La persona mayor no siente menos dolor. Solo el dolor profundo, visceral, puede estar menos delimitado o ser menos intenso. El estudio sobre la disminución de nociceptores en mayores de 65 años no es concluyente.

Curiosamente sí apreciamos un mayor umbral para el calor radiante. Con el consiguiente peligro de quemaduras. No hay cambios en la sensibilidad del dolor superficial.

Los años de dolor llevan poco a poco hacia la INCAPACIDAD y la DEPENDENCIA. Se relaciona con la ansiedad, la depresión, el sufrimiento psíquico, el aislamiento social, las alteraciones del sueño, las alteraciones de la marcha y las caídas. Además limita la actividad rehabilitadora.

Ese mismo dolor suma una potente polifarmacia con sus efectos secundarios, sus interacciones y el aumento de costes de asistencia. VAYA PROCESO COMPLICADO que tenemos entre las manos. Al igual que necesitamos una valoración multidisciplinar del dolor, a la hora de planificar su tratamiento, también necesitamos que sea de forma multidisciplinar con la colaboración y la implicación de todos los que intervienen en ello. Aparte del médico, las enfermeras, la trabajadora social, terapeutas ocupacionales, psicóloga, fisioterapeuta, nutricionista...

Con ello, estableceremos unos NIVELES del Plan terapéutico:

- CLÍNICO: Farmacológico y no farmacológico.
- MENTAL: Cognitivo y emocional.
- FUNCIONAL: personal y ambiental.
- SOCIAL: económica y personalmente.
- Y qué decir de las presentaciones atípicas:
- Por otras patologías (demencia, diabetes)
- Por dificultades al comunicar el dolor.
- Por fallos en la percepción del dolor por parte del personal sanitario.
- Por presentarse como un gran síndrome geriátrico: Síndrome Confusional Agudo (SCA), depresión, insomnio, estreñimiento, caídas
- O simplemente por "No querer molestar" al personal médico.

Hay multitud de páginas en internet donde poder actualizar conceptos o comprobar las nuevas guías terapéuticas. De ellas son imprescindibles:

- [American Geriatrics Society](http://www.ags.org): Guías de práctica clínica sobre el dolor crónico en las personas mayores. www.ags.org.
- [Sociedad Española de Geriatria y Gerontología](http://www.segg.es): guías y Tratado de Geriatria, capítulo DOLOR. Una excelente entrada a webs en Medicina Geriátrica. www.segg.es

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

Lo primero que NO solemos valorar desde las consultas de medicina general es que nos encontramos ante un organismo anciano y con características que le hace muy diferente a un paciente de mediana edad a la hora de iniciar y mantener un tratamiento farmacológicos.

Apreciamos que la respuesta terapéutica se modifica por:

- La polipatología
- La automedicación, el incumplimiento terapéutico.
- La intervención de familia y amistades. La actuación clave de la vecina.
- La percepción atípica del individuo.
- Cambios orgánicos en la farmacocinética y la farmacodinámica geriátrica.

Estos dos últimos puntos son de gran importancia. La respuesta es distinta porque el organismo anciano es distinto. Y cabe esperar:

- A nivel FARMACODINÁMICO:
 - Alteraciones en el número y sensibilidad de los receptores y las enzimas que intervienen.
 - Alteración en las vías neuronales y la neurotransmisión.
 - Alteración de fibras inhibitorias del dolor.
- Y a nivel FARMACOCINÉTICO:
 - Menor proporción de agua corporal.
 - Menor volumen plasmático
 - Mayor proporción de grasa corporal.
 - Menor oxi-reducción hepática.
 - Menor flujo y masa hepática. Disminución del metabolismo de los fármacos. Facilidad para el acúmulo.
 - Menor masa renal
 - Menor flujo plasmático renal
 - Menor aclaramiento de creatinina
 - Menor secreción tubular
 - Menor aclaramiento renal de fármacos. De nuevo, Facilidad para el acúmulo.

Por todo ello, cuando comenzamos con un tratamiento en un paciente geriátrico cargado de patologías orgánicas y con polifarmacia, siempre aconsejamos:

- ¡Comenzar como viejo y acabar como nuevo!
- Poca dosis inicial y aumentar muy lentamente según nos permitan los efectos secundarios.
- Analgesia continua. NO A DEMANDA.
- Preferir varios fármacos a la monoterapia a dosis alta.

Esto que parece una tontería es el ABC del tratamiento del dolor en Geriátrica. Y en definitiva lo que nos permite obtener los mejores resultados utilizando medidas farmacológicas con no farmacológicas. Y ser imaginativos a la hora de utilizar la escalera analgésica de la OMS. Que no está pensada para pacientes ancianos, paliativos o terminales. Y para colmo, las respuestas farmacológicas tenemos que aprenderlas. Los estudios previos a la comercialización excluyen de forma sistemática a muestras muy ancianas o con polipatología. No sabemos qué va a pasar hasta que lo usamos y vamos conociendo su acción Y SUS SECUNDARISMOS en este tipo de organismos.

SOBRE LOS FÁRMACOS Y SU USO EN GERIATRÍA

No hemos inventado nada. Lo que vamos a hacer es repasar los distintos grupos terapéuticos y su utilización en ancianos. A nadie vamos a enseñar nada pero sí vamos a exponer nuestra experiencia de docenas de años dedicados a la Medicina Geriátrica.

Vamos a comenzar el repaso de la forma más académica y aburrida posible (para eso es un libro) PERO ESO SÍ, DE FORMA ESQUEMATICA para no hacerlo más enfarragoso y sí más fácil de consultar:

- No opioides.
- Opioides menores.
- Opioides mayores.

NO OPIOIDES

PARACETAMOL

- Evidencia 1B
- De elección en dolor leve-moderado (primer escalón)

- Poco hepatotóxico hasta 4 gramos/día
- Aún así, no olvidar la hepato y nefrotoxicidad
- Preferir 500-650 mg/4-6 horas a 1 g si el dolor responde bien.
- Mal sabor si no es en cápsula o jarabe. Algunos ancianos no notan el sabor.
- Sobre gustos no hay nada escrito. Los sobres suelen ser horriblosos.

PARACETAMOL MÁS CODEÍNA

- A dosis fijas
- Cada 6 horas
- A veces no se tolera bien la codeína
- Mejor sabor en la presentación de sobres para diluir o en forma de cápsulas.
- Recordar valorar el estreñimiento.

PARACETAMOL MÁS TRAMADOL

- A dosis fijas
- Cada 6-8 horas
- Se suele tolerar bien el tramadol a dosis pequeñas (325/37,5). Puede ser una forma adecuada para dar el siguiente paso al paracetamol. Al tanto con los mareos, la inestabilidad y las náuseas del inicio.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

- Rechazar la aspirina como analgésico
- Preferir los menos gastrolesivos:
- IBUPROFENO o derivados a dosis moderadas. MELOXICAM si se precisa mantener a más plazo.
- Al tanto con ICC, HTA, HDA previas...
- Siempre con gastroprotección. No se protege la nefrotoxicidad. NO OLVIDAR.
- El misoprostol no es bien tolerado. Suele cursar con dispepsias y diarrea. Mejor el omeprazol o similar.
- Los ICOX 2 son fármacos, en teoría, perfectos para el uso en ancianos. La realidad a veces es otra pero no dejan de ser una buena opción a largo plazo con descansos.

- El Celecoxib es un buen fármaco en ancianos sin HTA, con control de tensión arterial diario y de signos de respuesta cardíaca. Más gastroprotección de seguridad si se va a prolongar su uso.
- SI NO CONOCEMOS LA FUNCION RENAL: NO USAR.
- En largos periodos, entraría dentro de un programa especial de seguimiento.

METAMIZOL

- Sigue siendo espléndido. Potente.
- Cómodo por dosificación y presentación.
- Muy bien tolerado en ancianos.
- Cuidar las posibles hipotensiones.
- Muy útil en tratamiento mixto. Nocturno.
- Muy aprovechable el efecto espasmolítico.

OPIOIDES MENORES

Vamos a comenzar con los opioides agonistas puros de semivida corta.

- Tienen una evidencia terapéutica 1 A.
- Se pueden usar vía oral.
- Siempre en pauta fija. Con dosificación progresiva. Muy lentamente. Hasta titulación. El objetivo es limitar al máximo los efectos secundarios: náuseas, mareos, caídas, estreñimiento, somnolencia, SCA y DTE,... y podemos usar dosis de rescate en los picos de dolor.

TRAMADOL

- Tolerancia muy individual.
- Menor producción de estreñimiento que la codeína.
- Dosificación fácil y muy progresiva con gotas.
- Preferir la presentación RETARD que minimiza efectos secundarios
- Iniciar con 50-0-50 mg de tramadol retard e ir subiendo muy poco a poco hasta conseguir una respuesta idónea con efectos secundarios asumibles.

- La aparición de tapentadol puede mejorar los secundarismos con una simplificación de uso. El inconveniente es la necesidad de uso de recetas de estupefacientes.
- En dolor benigno mecánico, rara vez llegamos a los 300 mg diarios.
- Buena respuesta en dolor maligno. Al menos al principio. En muchos pacientes hasta el final.
- Limitaciones en pacientes cognitivos. Ya desde el principio veremos si tolera o no opioides. Tendrá un deterioro franco de su nivel cognitivo e incluso un SCA.
- No olvidar la relación 100 mg codeína = 100 mg tramadol .
- Si precisa, usar domperidona y laxantes suaves.

OPIOIDES MAYORES

MORFINA

- Oral o parenteral. Retard o de rescate.
- La dosificación según criterios habituales.
- Sin más techo de dosis que los efectos secundarios.
- Muy progresivo en la titulación. Se toleran mejor Las formulaciones retard que la dosis de rescate.
- Añadir la mitad del total de dosis de rescate en cada dosis retard / 12 h.
- Si se utiliza tramadol, pensar en equivalencias.
- 300 mg de tramadol aprox = a 60 mg morfina sostenida.
- Usar preferentemente en DOLOR MALIGNO O SITUACION TERMINAL.

FENTANILO

- Más potencia, menos efectos secundarios. Puede dar lugar a SCA.
- Dosificación desde 12,5 mg/72 h subiendo muy poco a poco con rescate a base de fentanilo sulfato o sulfato de morfina.
- 25 mg de fentanilo equivalen a 60 mg/24 de morfina sostenida durante 3 días.
- Galénica muy bien tolerada. A veces el sudor despegga los parches. Prurito del pegamento del parche. Perfeccionable.

- No efecto techo en la respuesta analgésica. (?).
- MUY BUENA RESPUESTA EN ANCIANOS SI SE TITULA MUY POCO A POCO. Sobre todo en dolor crónico por patologías mecánicas de larga evolución. No temer iniciar estos tratamientos ni rotarlos con buprenorfina con el ajuste de dosis.

BUPRENORFINA TTS

- Mejor tolerada por el paciente anciano que el fentanilo al inicio del tratamiento.
- Dosis muy graduales y comenzando con $\frac{1}{2}$ ó $\frac{1}{4}$ de las dosis propuestas por el laboratorio.
- Menor potencia que fentanilo.
- Efecto techo por afectación respiratoria.
- Frecuente intolerancia cutánea a la galénica (acrilato vinilacetato). Pega muy bien pero irrita.
- Tamaño excesivo de los parches. Pero tienen la ventaja de que se pueden cortar.
- Es seguro con insuficiencia renal. Incluso en pacientes dializados.
- Presenta una lenta unión y disociación a receptores.
- 75 a 100 veces más potente que morfina.
- Efecto antihiperalgésico interesante.
- Inicio en 12-24 h y 3 días de efecto
- Se pueden usar otros opiáceos a la vez. Deja espacio en los receptores mu (dolor disruptivo)
- Efecto analgésico sin meseta.
- Clínica escasa a la interrupción del tratamiento.
- Antagonizable con naloxona.
- En heces se elimina el 70%.
- Induce poco estreñimiento.
- En >85-90 años aumenta la sedación.

- No precisa receta de estupefacientes. UNA GRAN VENTAJA EN LOS CENTROS SOCIOSANITARIOS.
- Por su vía de metabolización a través del citocromo P450, puede ver aumentado su efecto por otros opiáceos, hipnóticos, IMAO, antidepressivos, neurolépticos, alcohol, y sobre todo BENZOS, cuya interacción puede ser MORTAL. Nunca he visto un caso de estos.
- Como en todos los TTS, la temperatura corporal varía la absorción.

Tanto en este capítulo como en cualquier medida terapéutica en Geriátrica y dado el ENORME abanico de causas, efectos, variaciones e interacciones que ocurren en el paciente geriátrico, la única forma de controlar un fármaco es estar atento a los cambios clínicos y a la aparición de secundarismos. Si esto es cierto a cualquier edad, en ancianos con múltiples procesos severos y polifarmacia, más aún. Y si no, imagina a un paciente con EPOC, HTA, dislipemia, insuficiencia cardiaca, arritmia, FA, diabético y con demencia en GDS 5.

OTROS FÁRMACOS COADYUVANTES NO ESPECÍFICOS

- Antidepressivos tricíclicos. De uso poco aconsejable en Geriátrica. Sin embargo el uso de ISRS, venlafaxina y duloxetina dan lugar a mejorías francas del proceso crónico. No deben de faltar en el tratamiento integral del dolor global.
- Corticoides. Poco usados.
- Beta2adrenérgicos. Muy poco usados.

COADYUVANTES ESPECÍFICOS

PREGABALINA

- Es más rápida de acción que la GABAPENTINA. Se absorbe antes.
- La disponibilidad es del 90%.
- Casi no se une a proteínas plasmáticas. Da pocos problemas con otros fármacos.
- 2,5 veces más potente.
- Reducir la dosis al 50% si el FG <30 ml/min.
- Respuesta lineal, predecible.

- Dosis, desde los 25 a los 300 mg en ancianos. En línea general , con dosis media de 75-0-75 mg, se obtiene un excelente resultado a nivel conductual, emocional y analgésico.
- Potente antiepiléptico.
- Trabaja muy bien de forma conjunta con GABA.
- DE ELECCION en el dolor neuropático de Geriatria.

BIFOSFONATOS

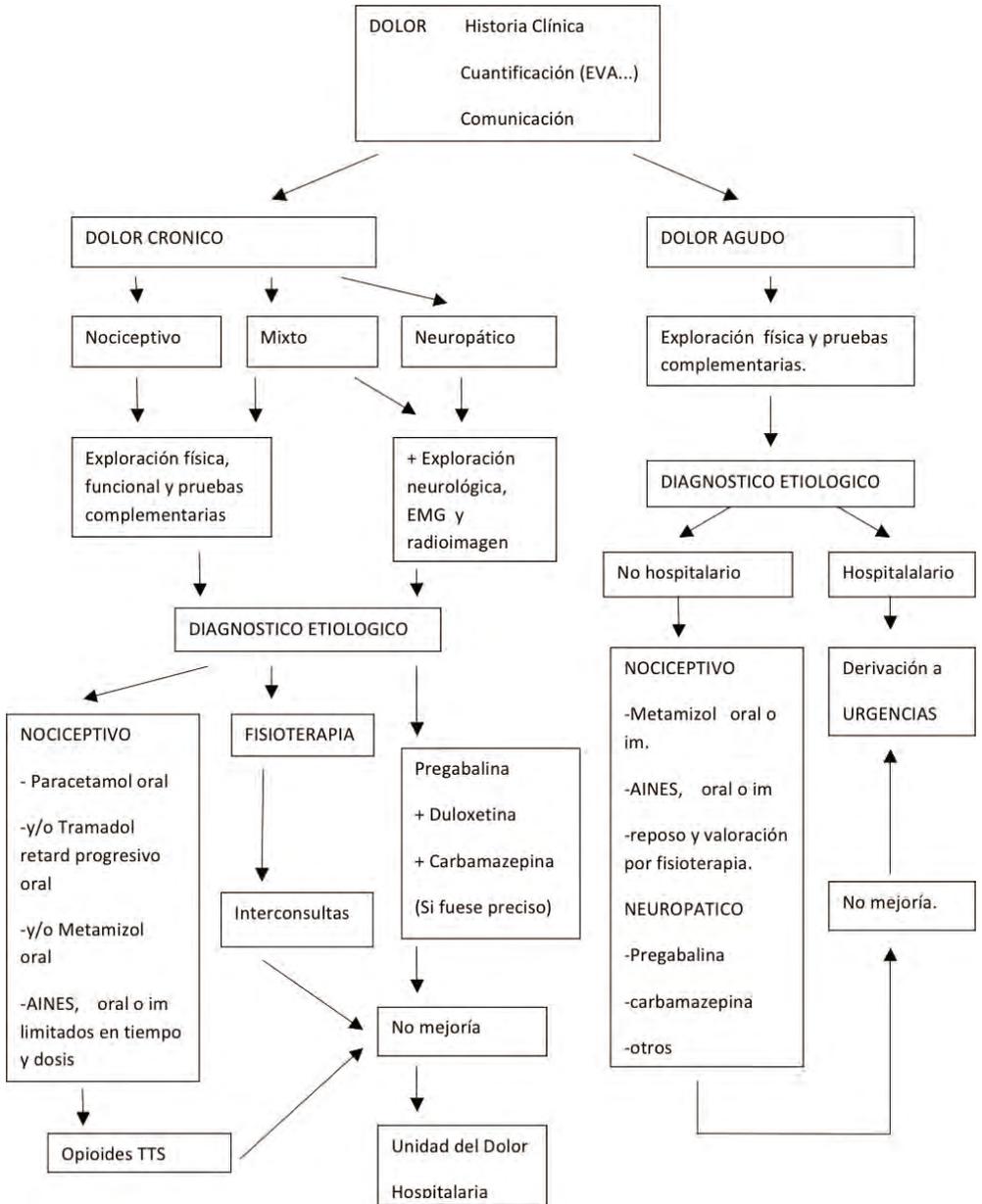
- ESENCIALES en dolor óseo por osteoporosis y tras fracturas vertebrales
- Siempre con calcio y vitamina D

OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

- TÓPICOS: tengo poca experiencia en los parches de lidocaína y los de capsaína, por ello no incidiré en el tema. Los AINES tópicos pueden ser un complemento idóneo en el tratamiento combinado del dolor mecánico de origen poco profundo.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

- Entran dentro de las terapias orientadas por el colectivo de fisioterapeutas, psicólogos y terapeutas ocupacionales. EL RESULTADO EN ANCIANOS ES EXCELENTE y siempre debe complementar al farmacológico. Las dos formas de terapia juntas se potencian.
- Destacan las Técnicas de distracción (IA y IIIA), Terapias cognitivas y de socialización, Termoterapia y Fisioterapia.



BIBLIOGRAFÍA

1. ALIAGA, I. et col. “Dolor y utilización clínica de los analgésicos”. Libro. Ed. MCR. 1996.
2. MURIEL, Clemente et col. “Dolor oncológico. Reunión de expertos”. Universidad de Salamanca. Fundación Grünenthal. Libro 2005.
3. SANZ-ORTIZ, Jaime. “Control del dolor con opioides. 100 preguntas más frecuentes”. Libro. EDIMSA. 2006.
4. RIBERA CASADO, JM. “Guía práctica para el manejo del dolor en el anciano”. Libro. Fundación Instituto UPSA del Dolor. Ergón 2005.
5. MURIEL, Clemente et col. “Dolor en paciente anciano. Reunión de expertos”. Universidad de Salamanca. Fundación Grünenthal. Libro 2004.
6. MOYA RIERA et col. “La Lex Artis en el tratamiento del dolor 2011”. Libro de intervenciones y ponencias del I European Multidisciplinary Pain Meeting and VI Multidisciplinary Mediterranean Pain Forum. Menorca 2011.
7. GIL GREGORIO et col. “Guía de buena práctica clínica en Geriátria: DOLOR CRONICO EN EL ANCIANO”. Editado por la Sociedad Española de Geriátria. 2012. Se puede obtener en: https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CCEQFjAA&url=https%3A%2F%2Fwww.segg.es%2Fdownload.asp%3Ffile%3Dmedia%2Fdescargas%2FCentros-Dia%2FGBPCG%2520DOLOR%2520CRONICO.pdf&ei=_Q81VcvW-MeXd7gaRqICoCw&usg=AFQjCNHUWkXhvTQduPdHdQQKTviMLiy-n3A&bvm=bv.91071109,d.ZWU
8. Varios autores, Formación Médica Continuada. ELSEVIER. Protocolos DOLOR CRÓNICO EN EL ANCIANO. Se puede obtener de: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0C-C8QFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.elsevierinstituciones.com%2F-ficheros%2Fpdf%2F45%2F45v18nProtocolo_3a90027139pdf001.pdf&ei=IhI1VYy8OMvQ7Ab0moHoAQ&usg=AFQjCNGsS7Tkfv3GnGAMPakTifHI8sguhA&bvm=bv.91071109,d.bGg
9. NAVARRO VALIENTE, ANA MARIA. DOLOR EN EL ANCIANO. XVII Jornadas de la Sociedad Murciana de Geriátria y Gerontología “ATENCIÓN AL ANCIANO AL FINAL DE LA VIDA”. 2012. Se puede obtener como presentación en: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=6&cad=rja&uact=8&ved=0CD0QFjAF&url=http%3A%2F%2Fwww.geriatriamurcia.es%2Fmedia%2Fdestacados%2Fmesa1-3-dolor-en-el-anciano.pdf&ei=IhI1VYy8OMvQ7Ab0moHoAQ&usg=AFQjCNFrd5xz64dD_xyOK-B1ZVtHvELTo1w
10. ALONSO PEIROTEN, ALBA. Valoración del dolor en el paciente geriátrico. U.Navarra. 2014. Se puede obtener en: <http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=8&cad=rja&uact=8&ved=0CEkQFjAH&url=http%3A%2F%2Facademica-e.unavarra.es%2Fbitstream%2Fhandle%2F2454%2F11523%2FAlbaAlonsoPeiroten.pdf%3Fsequence%3D1&ei=IhI1VYy8OMvQ7Ab0moHoAQ&usg=AFQjCN-H0b9RdtGp3FQTSpbakcr8WIVLAzg>

11. COTO YGLESIAS, FERNANDO. “Dolor en ancianos”, Geriatria Clínica y Académica. Hospital Nacional de Geriatria. Clínica Mayo. 2009. Se puede obtener en <https://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=9&cad=rja&uact=8&ved=0CFAQFjAI&url=https%3A%2F%2Fgeriatriacr.files.wordpress.com%2F2009%2F10%2Fdolor-ancianos.ppt&ei=IhIIVYy-8OMvQ7Ab0moHoAQ&usg=AFQjCNHQtvCxxkkGFulRAfVe6DYQw-N9r-mA>.
12. MARIN CARMONA, JOSE MANUEL. DOLOR Y SÍNTOMAS NO EXPRESADOS, LA OTRA DEMENCIA Revista Española de Geriatria y Gerontología. Vol. 44. Núm.. Noviembre 2009. Se puede obtener en http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=14&cad=rja&uact=8&ved=0CDQQFjADOAo&url=http%3A%2F%2Fwww.elsevier.es%2Fes-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-dolor-sintomas-no-expresados-otra-13148320&ei=DxY1Vcb5GYKR7AaXvYEo-&usg=AFQjCNG2_Ee9RHUA8WFWFHB2H2tJTKUZomA.

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR

Pedro Montoya¹, Miguel A. Muñoz² & Beatriz Rey³

¹ Instituto Universitario de Investigación en Ciencias de la Salud, Universitat de les Illes Balears, Palma

² Departamento de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico, Universidad de Granada

³ Instituto Interuniversitario de Investigación en Bioingeniería y Tecnología orientada al ser humano, Universitat Politècnica de Valencia

El dolor crónico, es decir aquel que persiste más allá de 6 meses, representa uno de los gastos económicos más elevados de los sistemas de salud en las sociedades desarrolladas y ejerce efectos devastadores sobre la calidad de vida de millones de pacientes y sus familias. De acuerdo con las encuestas de salud, unos 75 millones de europeos (20%) padecen dolor crónico y una de cada 11 personas reporta un dolor persistente de forma continua y diaria (Breivik et al., 2006). Como consecuencia de ello, la mayoría de los pacientes con dolor crónico presentan alteraciones significativas en la salud y, en definitiva, en la calidad de vida. Además, se estima que el dolor crónico es responsable de la pérdida de 500 millones de días laborables cada año, equivalente a un coste económico de 34 millones de euros anuales (incluyendo gastos por compensaciones sociales y jubilación). En el caso de la fibromialgia, un trastorno de dolor crónico sin etiología clara, los costes indirectos que anualmente ocasionan pueden alcanzar hasta 7.000€.

La comprensión de las bases neurofisiológicas del dolor es crucial para el manejo del dolor crónico. En este sentido, se ha enfatizado que el dolor es una interpretación del input nociceptivo influido por factores cognitivos (atención, creencias, expectativas, estrategias de afrontamiento, actitudes) y afectivos (ansiedad, depresión, apoyo social, amenaza auto-percibida), así como factores genéticos y hormonales (Tracey & Mantyh, 2007). El enfoque tradicional para investigar las bases neurales del procesamiento del dolor en humanos ha consistido en la presentación de estímulos dolorosos y el registro simultáneo de la actividad cerebral bajo diferentes condiciones experimentales (por ejemplo, atención dirigida hacia el dolor vs. distracción, manipulación de los componentes afectivos). Así, los estudios de neuroimagen con tomografía por emisión de positrones (PET), imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG) o la técnica del Doppler TranscraNeal (TCD) han proporcionado abundante evidencia experimental sobre la activación de regiones cerebrales en respuesta a la estimulación dolorosa tanto en voluntarios sanos como en pacientes con dolor crónico (Apkarian et al., 2005). Estas regiones agrupadas bajo la denominación de 'pain neuromatrix' constituyen la base neural de la percepción del dolor e incluyen las cortezas primaria y secundaria (SI y SII), insular, cingulada

anterior (ACC), y prefrontales (PFC), así como el tálamo y la sustancia gris periacueductal. En el caso del dolor crónico, se ha demostrado que esta red cerebral presenta una mayor activación y una dinámica más alterada en comparación al dolor agudo (Baliki et al., 2008). Incluso, se ha observado recientemente que la mayoría de las redes cerebrales durante el estado de reposo ('resting-state networks') se encuentran más alteradas en los pacientes con dolor crónico que en los controles sanos (Cifre et al., 2012; Tagliazucchi et al., 2010; Napadow et al., 2010).

Estudios de conectividad funcional mediante EEG han permitido también definir las características dinámicas de esta red (Weis et al., 2008; Liu et al., 2011). Así, se ha establecido que los aspectos sensoriales del estímulo nociceptivo son procesados en los primeros 150 mseg por la SI y SII (Liu et al., 2011), mientras que el procesamiento afectivo y atencional ocurre entre los 200 y 300 ms de forma secuencial en ACC, SII e ínsula (Weiss et al., 2008). Se ha señalado también que el estudio de la direccionalidad y la conectividad entre áreas interconectadas funcionalmente abre la posibilidad de modular las características afectivas del estímulo doloroso interviniendo sobre la red implicada en dicho procesamiento (Liu et al., 2011). Así, la activación o desactivación de un nodo de la red podría deshabilitar el funcionamiento de la misma o activar otra red no compatible con la red de dolor (Desmurget et al., 2009). En este sentido, la estimulación magnética transcraneal (TMS) ha permitido interrumpir la conectividad de la pain matrix incidiendo sobre zonas motoras, frontales y parietales.

Recientemente, se ha aplicado la técnica del Doppler Transcraneal (TCD) para evaluar las variaciones hemodinámicas en el cerebro asociadas a estímulos dolorosos por medio de la monitorización de las velocidades de flujo sanguíneo en las arterias cerebrales anteriores (ACA) y medias (MCA) (Duschek et al., 2012a,b). En estos estudios, se evaluó la evolución temporal de la velocidad del flujo sanguíneo en respuesta a estímulos tónicos (20 segundos) con temperaturas entre 45°C y 47°C. La envolvente de la señal de velocidad del flujo sanguíneo registrada con TCD se analizó offline por medio de un 'índice de velocidad de flujo media' ponderado en tiempo e intensidad. Los resultados indicaron un incremento bifásico (con dominancia derecha) en las ACA y MCA con un máximo entre 5 y 15 segundos después del estímulo, una mayor respuesta ante la estimulación a 47°C en voluntarios sanos que correlacionaba positivamente con la intensidad de dolor (sensorial y afectivo) y una mayor respuesta temprana (primeros 10 segundos) en pacientes con dolor crónico que en sanos asociada a mayor intensidad de dolor, depresión y ansiedad. En resumen, estos hallazgos apuntan a que la TCD, al igual que ocurre con el EEG y la fMRI, constituyen una técnica adecuada para examinar la hiperactividad en las estructuras mediales de la 'pain neuromatrix' asociada con el procesamiento de los componentes afectivos y cognitivos del dolor.

En cuanto a los mecanismos cerebrales implicados en la modulación y el alivio del dolor, se han postulado diversos mecanismos inhibitorios 'top-down' del dolor en el que estarían presentes tanto factores cognitivos como emocionales (Bushnell et al., 2013). Así, por ejemplo, el ACC y regiones del PFC han sido implicadas de forma consistente en la modulación del dolor en una amplia variedad de procedimientos experimentales que van desde la mera distracción a la hipnosis, la manipulación de expectativas y el

fenómeno del placebo (Gard et al., 2012; Taylor et al., 2013). También se ha observado que la inducción de emociones positivas y sensaciones placenteras centradas en el propio cuerpo provocan una reducción del 40-50% en la activación de tálamo, PFC y ACC (Orme-Johnson et al., 2006), o que las técnicas de afrontamiento (reevaluación y supresión de estados emocionales negativos) provocan un aumento significativo de activación en PFC y una reducción en amígdala (Wager et al., 2008). Finalmente, la aplicación de la realidad virtual (VR) para el control del dolor ha demostrado un efecto analgésico similar al proporcionado por los opioides, reduciendo la actividad en regiones de la 'pain neuromatrix' (PFC, ínsula y tálamo) (Hoffman et al., 2007).

Hallazgos previos sugieren que los sujetos pueden ser entrenados en la regulación voluntaria y el control de la actividad cerebral con el objetivo de aliviar el dolor. En las últimas décadas, se ha demostrado que es posible alcanzar dicha auto-regulación mediante el entrenamiento operante de diferentes señales neurofisiológicas (fMRI, EEG, espectroscopia infrarroja) y que este tipo de investigación puede contribuir al establecimiento de conexiones funcionales y causales entre la actividad cerebral y la conducta (Birbaumer et al., 2013). Así, por ejemplo, conocidas las bases neurobiológicas de una alteración concreta (por ejemplo, la alteración de patrones de actividad cerebral descritos en el dolor crónico), el entrenamiento en neurofeedback podría estar dirigido a modificar específicamente la actividad neural en esas regiones (como variable independiente) para estudiar sus efectos sobre la conducta (como variable dependiente). Numerosas investigaciones han demostrado que esta estrategia ha sido efectiva para el tratamiento de síntomas en pacientes con alteraciones psicopatológicas (depresión, ansiedad, estrés post-traumático y otras alteraciones afectivas) y neurológicas (epilepsia, TDAH, infarto cerebral, alteraciones degenerativas motoras) (Birbaumer et al., 2009).

Estudios recientes han demostrado que el entrenamiento en neurofeedback puede ser eficaz en el caso del dolor crónico utilizando EEG (Jensen et al., 2013), fMRI (de Charms et al., 2005) o TCD (Duschek et al., 2011). Así, por ejemplo, se ha encontrado que el entrenamiento en neurofeedback mediante el refuerzo de la actividad del ritmo sensorio-motor (12-15 Hz en Cz) y la reducción de theta (4-7 Hz) y beta (22-30 Hz) produce una mejoría significativa con respecto al tratamiento con analgésicos (Caro & Winter, 2011). Además, se ha observado que un entrenamiento con EEG durante solo 4 sesiones puede llegar a producir beneficios sobre el dolor y el estado de ánimo manteniéndose por un periodo de hasta 3 meses (Jansen et al., 2013). En el caso de la fMRI, existe solo un estudio demostrando que la reducción de la actividad BOLD en la corteza cingulada anterior (rACC) provoca una reducción significativa de la sensación de dolor tanto en voluntarios sanos como en pacientes con dolor crónico y que dicho aprendizaje se puede alcanzar en 4 sesiones de entrenamiento (de Charms et al., 2005). Finalmente, se ha demostrado que los voluntarios sanos pueden aprender a regular el flujo sanguíneo cerebral mediante neurofeedback con TCD en hasta 8 sesiones sin manipular la tasa cardíaca (Duschek et al., 2011). Aunque no se han realizado estudios para evaluar las posibilidades de un neurofeedback basado en TCD para regular el procesamiento del dolor, no cabe duda que este procedimiento podría ser aplicado también con éxito para la regulación de la actividad cerebral y el alivio del dolor en pacientes con dolor crónico.

Sin embargo, como se ha puesto de manifiesto más arriba, las bases cerebrales del dolor y su cronificación no se limitan a cambios en unos pocos parámetros de la actividad cerebral (oscilaciones en el EEG, activación en rACC), sino que más bien se asocian con una alteración significativa en la dinámica de una red cerebral compleja. En este sentido, faltan estudios que analicen si es posible entrenar a los sujetos a modificar dicha dinámica cerebral para aliviar el dolor. Los trabajos que presentamos en esta ponencia avanzan en esta cuestión. Así, por ejemplo, los resultados obtenidos por el grupo del Dr. Pedro Montoya han demostrado repetidamente que la persistencia del dolor en el tiempo provoca cambios importantes en el funcionamiento cerebral de los estímulos que se aplican sobre el cuerpo, pero también sobre el procesamiento de las emociones y la cognición (Aguirre et al., 2011; Balenzuela et al., 2010; Carretero et al., 2009; Cifre et al., 2012; Duschek et al., 2012b; González-Roldán et al., 2011, 2013; Martínez-Jauand et al., 2012, 2013a,b; Riquelme et al., 2011, 2013; Riquelme & Montoya, 2010; Sitges et al., 2007, 2010; Tagliazucchi et al., 2011; Walteros et al., 2011). Recientemente, el grupo ha publicado un estudio que muestra cómo la conectividad funcional de los pacientes con fibromialgia presentan un aumento significativo de la conectividad funcional entre el giro cingulado y la ínsula (involucrados en circuitos de procesamiento del dolor), así como una reducción significativa de la conectividad funcional entre la ínsula y la sustancia gris periacueductal (involucrados en los circuitos moduladores e inhibitorios del dolor) en comparación con los controles sanos (Cifre et al., 2012). Por su parte, el grupo del Dr. Miguel A. Muñoz cuenta con una amplia experiencia en el estudio de la respuesta emocional tanto en sujetos sanos como en pacientes (Muñoz et al., 2010, 2011; Ramírez et al., 2010; Sánchez et al., 2009; Vila et al., 2007; Vila et al., 2001). En sus estudios se han recogido diferentes índices psicofisiológicos, aplicando técnicas de análisis de señales periféricas, de EEG y fMRI. Finalmente, el grupo de la Dra. Beatriz Rey tiene experiencia en el análisis de las señales de velocidad del flujo sanguíneo obtenidas mediante TCD para obtener indicadores objetivos de presencia en entornos virtuales (Alcañiz et al., 2009; Rey et al. 2010a; Rey et al., 2011). En el marco de dichos estudios, se han propuesto métodos avanzados para la extracción de parámetros relevantes de la señal de velocidad del flujo sanguíneo basados en análisis espectral (Rey et al., 2010b), así como el uso de métodos de análisis no lineal como la entropía de la señal o la dimensión de correlación (Rey, 2010). Además, el grupo también tiene experiencia en el análisis de otros tipos de señales e imágenes relacionadas con la activación cerebral, tales como el EEG (Clemente et al., 2014) o fMRI (Clemente et al., 2013).

AGRADECIMIENTOS

Este capítulo fue elaborado gracias a una ayuda del Plan Nacional de I+D+i y Fondos FEDER (ref. PSI2013-48260) concedida a PM y BR.

REFERENCIAS

1. Aguirre I et al (2011). Age predicts low-frequency transcranial magnetic stimulation efficacy[1] in major depression. *J Affect Disord*, 130:466-469
2. Alcañiz M et al (2009). A neuroscience approach to virtual reality experience using Transcranial Doppler monitoring. *Presence: Teleop Virt*, 18:97-111
3. Apkarian AV et al (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 9:463-84
4. Balenzuela P et al (2010). Modular organization of brain resting state networks in chronic back pain patients. *Front Neurosci*, 4:1-16
5. Baliki MN, et al (2008). Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci*, 28:1398-403
6. Birbaumer N et al (2009). Neurofeedback and Brain-Computer-Interface (BCI): clinical applications. *Int Rev Neurobiol*, 86:107-17
7. Birbaumer N et al (2013). Learned regulation of brain metabolism. *Trends Cogn Sci*, 17:295-302
8. Breivik H (2006). Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*, 10:287-333
9. Bushnell MC (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 14:502-511
10. Caro XJ et al (2011). EEG biofeedback treatment improves certain attention and somatic symptoms in fibromyalgia: A pilot study. *Appl Psychophysiol Biof*, 36:193–200
11. Carretero B et al (2009). Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med*, 10:748-53
12. Cifre I et al (2012). Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med*, 74:55-62
13. Clemente M et al (2013). An fMRI Study to Analyze Neural Correlates of Presence during Virtual Reality Experiences. *Interact Comput* (in press)
14. Clemente M et al (2014). Assessment of the influence of navigation control and screen size on the sense of presence in virtual reality using EEG. *Expert Syst Appl*, 41:1584-92
15. deCharms RC et al (2005). Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102:18626-31
16. Desmurget M et al (2009). Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. *Science*, 324:811-3
17. Duschek S et al (2012a). Cerebral Blood Flow Dynamics During Pain Processing Investigated by Functional Transcranial Doppler Sonography. *Pain Med*, 13:419-26
18. Duschek S et al (2012b). Cerebral Blood Flow Dynamics During Pain Processing in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Psychosom Med*, 74:802-9
19. Duschek S et al (2011). Self-regulation of Cerebral Blood Flow by Means of Transcranial Doppler Sonography Biofeedback. *Ann Behav Med*, 41:235-42
20. Gard T et al (2012). Pain attenuation through mindfulness is associated with decreased cognitive control & increased sensory processing in the brain. *Cereb Cortex*, 22:2692–702

21. González-Roldán AM et al (2011). Temporal dissociation in the brain processing of pain and anger faces with different intensities of emotional expression. *Pain*, 152:853-9
22. González-Roldán AM et al (2013). Altered psychophysiological responses to the view of others' pain and anger faces in fibromyalgia patients. *J Pain*, 14:709-19
23. Hoffman HG et al (2007). The analgesic effects of opioids and immersive virtual reality distraction: evidence from subjective and functional brain imaging assessments. *Anesth Analg*, 105:1776-83
24. Jensen MP et al (2013). Steps Toward Developing an EEG Biofeedback Treatment for Chronic Pain. *Appl Psychophys Biof*, 1:8
25. Liu Y et al (2011). Community detection for directional neural networks inferred from EEG data. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 7155:8
26. Martínez-Jauand M et al (2012). Somatosensory activity modulation during observation of other's pain and touch. *Brain Res*, 1467:48-55
27. Martínez-Jauand M et al (2013a). Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, 32:975-81
28. Martínez-Jauand M et al (2013b). Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur J Pain*, 17:16-27
29. Muñoz MA et al (2011). Motivation to quit smoking and startle modulation in female smokers: context specificity of smoking cue reactivity. *Psychopharmacology*, 218:525-32
30. Muñoz MA et al (2010). Assessment of tobacco craving by means of the affective image visualization paradigm. *Motiv Emotion*, 34:93-103
31. Napadow V et al (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*, 62:2545-55
32. Orme-Johnson DW et al (2006). Neuroimaging of meditation's effect on brain reactivity to pain. *Neuroreport*, 17:1359-63
33. Rey B (2010). Contributions to the Development of Objective Techniques for Presence Measurement in Virtual Environments by means of Brain Activity Analysis (Doctoral dissertation, UPV)
34. Rey B et al (2010a). Brain activity and presence: a preliminary study in different immersive conditions using transcranial Doppler monitoring. *Virtual Reality*, 14:55-65
35. Rey B et al (2010b). A new visually evoked cerebral blood flow response analysis using a low-frequency estimation. *Ultrasound Med Biol*, 36:383-391
36. Rey B et al (2011). Breaks in Presence in Virtual Environments: An Analysis of Blood Flow Velocity Responses. *Presence: Teleop Virt*, 20:273-86
37. Riquelme I et al (2010). Developmental changes in somatosensory processing in cerebral palsy and healthy individuals. *Clin Neurophysiol*, 121:1314-20
38. Riquelme I et al (2011). Age-related changes of pain experience in cerebral palsy and healthy individuals. *Pain Med*, 12:535-45
39. Riquelme I et al (2013). Reduction of pain sensitivity after somatosensory therapy in adults with cerebral palsy. *Front Hum Neurosci*, 7:27
40. Sitges C et al (2010). Linear and nonlinear EEG dynamics in chronic pain patients. *Int J Psychophysiol*, 77:176-83

41. Sitges C et al (2007). Abnormal brain processing of affective and sensory pain descriptors in chronic pain patients. *J Affect Disord*, 104:73-82
42. Tagliazucchi E et al (2011). Spontaneous BOLD event triggered averages for estimating functional connectivity at resting state. *Neurosci Let*, 488:158-63
43. Tracey I et al (2007). The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55:377-91
44. Taylor VA et al (2013). Impact of meditation training on the default mode network during a restful state. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 8:4-14
45. Vila J et al (2007). Cardiac defense: From attention to action. *Int J Psychophysiol*, 66:169-82
46. Vila J et al (2001). El Sistema Internacional de Imágenes Afectivas (IAPS): Adaptación española. Segunda parte. *Rev Psicol Gen Apl*, 54:635-57
47. Wager TD et al (2011). Predicting individual differences in placebo analgesia: contributions of brain activity during anticipation and pain experience. *J Neurosci*, 31:439-52
48. Walteros C et al (2011). Altered associative learning and emotional decision-making in fibromyalgia. *J Psychosom Res*, 70:294-301
49. Weiss T et al (2008). How Do Brain Areas Communicate During the Processing of Noxious Stimuli? An Analysis of Laser-Evoked Event-Related Potentials Using the Granger Causality

APPROACH TO PLANTAR FASCIITIS WITH OSTEOPATHY AND PHOTOTHERAPY

F. González¹, C. González González¹, MP. Martín Santiago¹,
D. Martín Maturral¹, R. Rosell i Juwilla^{1,2}, A. de la Ballina Peruyera³

¹ Clínica Dental Proboca de Tenerife

² Clínica Dental Proboca de Lleida

³ Clínica Dental Proboca de Asturias

INTRODUCTION

Plantar fasciitis is the most common cause of heel pain; characterized by palpable pain by pressing the insertion of the plantar fascia at the antero-internal calcaneal tuberosity. The pain located in the calcaneus, may radiate to the inner edge of the foot.

It normally requires local and systemic anti-inflammatory medicines, analgesics, corticoids infiltrations..., specifying sometimes a surgical approach. Surgery only represents a 3%, and should be recommended only in cases of persistent pain.

Nonsurgical treatments are, for most authors, the typical choice, and, in practice, the common procedure is to use various conservative therapies in combination, therefore we want to propose a joint treatment of podal osteopathy and laser therapy as treatment.

We want to incorporate manual therapy, together with photo-therapy that joined to minimally invasive techniques such as plasma, hyaluronic acid, patterns of stretching and improvement of the lower limbs biomechanics, are having a positive impact on changing the therapeutic approach to this injury. Patients are seeking less invasive and more biological alternatives without the use of drugs because of the knowledge we have of the side effects alternatives, which has motivated the presentation of our work philosophy.

WORKING PROTOCOL

The aim of this paper is to show our protocol in the plantar fasciitis with the use of osteopathy and laser therapy.

PRETREATMENT:

- Clinical history
- Podiatric and osteopathic exploration
- Visual analogue scale for pain to verify pain intensity

COMPLEMENTARY TESTS:

- Postural study before and after treatment by Global Postural System, GPS model 300 with a Lux podoscope and podal stabilometer Pedobarographic platform IST informatique footwork
- Fascial and muscle ultrasound
- Measurement of ankle dorsiflexion with a goniometer
- Measurement of the flexion of the body with the patient on an exam table. The measure would be the distance between the fingertips and the foot when the patient is bent.

AFTER TREATMENT WITH OSTEOPATHY AND LASER:

- Podiatric and osteopathic exploration
- Visual analogue scale for pain to verify pain intensity
- Patient satisfaction survey

COMPLEMENTARY TESTS

- Postural study before and after treatment by Global Postural System, GPS model 300 with a Lux podoscope and podal stabilometer
- Pedobarographic platform IST informatique footwork
- Fascial and muscle ultrasound

MATERIALS AND METHODS

5 patients treated with our protocol. We need:

- Records before treatment
- Postural study by Global Postural System, GPS model 300 with a Lux podoscope and podal stabilometer Pedobarographic platform IST informatique footwork
- Visual analogue scale for pain to verify pain intensity

We use diode laser 940 nm, from BIOLASE Company (Irvine), with parameters of 3 Watt, in continuous mode for 5 minutes. Repeating sessions each week for 1 month.

CONCLUSIONS

We demonstrate by laser therapy and osteopathy, that we provide benefits in the recovery, improving painful and inflammatory symptoms, allowing a more accurate evaluation of biomechanics after the stabilization of the painful condition, being minimally invasive techniques, reducing the need for drugs and minimizing the need for surgery. We increase the comfort and satisfaction of the patient, in just a few sessions and with painless treatments.

REFERENCES

1. Basas García A. Fascitis plantar. Prevención y tratamiento. Revista española de Podología 1999;10 (3): 149-154. ISSN 0210-1238.
2. Bernal Valls E, Company José C, Bernal Valls R, Renovell Blasco A. Fascitis plantar. Enfermería Integral, 2001; 58: 39 – 49.
3. Fuller EA. The windlass mechanism of the foot. A mechanical model to explain pathology. J Am Podiatr Med Assoc. 2000 Jan; 90(1):35-46.
4. Kirby KA. Foot and Lower Extremity Biomechanics: A Ten Year Collection of Precision Intricast Newsletters. Precision Intricast, Inc., Payson, AZ, 1997: 19-45.
5. Landorf KB, Keenan AM, Herbert RD. Effectiveness of different types of foot orthoses for the treatment of plantar fasciitis. J Am Podiatr Med Assoc. 2004 Nov-Dec; 94 (6):542-9.
6. Moreno de la Fuente, JL. Podología deportiva. Barcelona: Masson, 2005; 135-38.
7. Núñez-Samper M, Llanos LF. Biomecánica, medicina y cirugía del pie. Barcelona: Masson 2^{da} Edición, 2000: 190-366.
8. Sánchez Rodríguez R, Martínez Nova A, Gómez Martín B, Fraile García PA. Fascitis Plantar. Tratamiento ortopodológico. Fisioterapia 2007; 29 (2):106-12
9. Stecco C, Corradin M, Macchi V, Morra A, Porzionato A, Biz C, De Caro R. Plantar fascia anatomía y su relación con el tendón de Aquiles y paratenon. J Anat 2013 Dic; 223 (6): 665-76. doi: 10.1111/joa.12111.
10. Valmassy RL. Clinical biomechanics of the lower extremities. 1^a ed. St. Louis, Missouri, USA. Ed Mosby,1996: 76. ISBN 0-8016-7986-9.

TREATMENT OF PAIN AND TMJ DYSFUNCTION WITH DIODE LASER

MP. Martín Santiago¹, R. Rosell i Juvilla^{1,2}, A. de la Ballina Peruyera³,
A. Rodríguez Lucas¹, B. González Gil¹, C. González González¹

¹ Clínica Dental Proboca de Tenerife

² Clínica Dental Proboca de Lleida

³ Clínica Dental Proboca de Asturias

PURPOSE OF THE INVESTIGATION

The aim of this paper is to show our protocol in dysfunctions with pain and functional limitation of the ATM, through the application of diode laser in 20 patients and the control of the mouth opening and its trajectory using kinesiographic studies before and after treatment, where we observed a high percentage of improvement that exceeds 98% of cases.

All patients had responded very little to the usual treatment and were chronically condemned to the use of muscle relaxants, anti-inflammatories..., having low mobility of the temporo-mandibular joint, which does not allow a suitable comfort in our daily life, limiting both how we eat, as well as the usual use of the mouth in acts like: talking, sneezing etc...

MATERIALS AND METHODS

In this study 20 patients were treated. We collected data from their clinical history, examination of the joint, TMJ pain map, and informed consents; moreover, radiographic and photographic studies were performed, as well as kinesiographic records before the treatment.

The patients had pain and TMJ dysfunction with limitations when opening and some degree of locking. One kinesiographic study was performed before and after treatment with a 940nm laser diode, with activity recordings, both when opening and closing (its trajectory).

CONCLUSIONS

Phototherapy with diode laser provides a positive and clear response to painful symptoms without undesirable effects and mathematically quantifiable, improving the opening and closing trajectory, speed and range. This allowed a return to a normal condition in the lives of our patients, drastically reducing the need for medication. Furthermore, when we reduce the contracture and block, we could study more adequately the joint and get to an even more accurate diagnosis of the origin or cause of the injury, and therefore allowing us to act on it: malocclusion, severe bruxism, pre contacts, abnormal muscular dynamics, parafunctions condylar or disc injuries, etc... taster: Trt beneficiosograficos pre y post tratamientosla apertura bical y la trayectoria mediante estudios kinesiogr

REFERENCES

1. Bumann Axel, Lotzmann Ulrich and Mah James. TMJ Disorders and Orofacial Pain. Editorial: Thieme Medical Pub. 2002: 378. ISBN: 1588901114.
2. Clauzade M, Marty Jp, Orthoposturodentie 1 y 2. 2006.
3. España-Tost AJ, Arnabat-Domínguez J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Aplicaciones del láser en Odontología. RCOE 2004; 9(5):497-511.
4. Gelb H. New concepts in the management of chronic craniomandibular pain. II Barcelona Orthodontic Meeting, Barcelona, Spain; Subject: Orthodontics and TMJ; March 2000; 10-1.
5. Kulekcioglu S, Sivrioglu K, Ozcan O, Parlak M. Effectiveness Of Low-Level Laser Terapy In Temporomandibular Disorder. Scand J Rheumatol. 2003;32(2):114-8.
6. Strauss RA, Fallon SD. Láser in Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. Dent Clinic North Am. 2004 Oct;48(4): 861-88.

OXICODONA FRENTE A OXICODONA-NALOXONA PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO TRAS CIRUGÍA DE RESECCIÓN HEPÁTICA

*Tejera Concepción R, Calvo Falcón R, Carrillo González I, Arranz Durán J
Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria.*

INTRODUCCIÓN

Recientemente se ha comercializado la combinación de oxycodona y naloxona para el tratamiento del dolor por vía oral, que permite disminuir la incidencia de la disfunción intestinal asociada a opiáceos (DIO). Existen múltiples estudios sobre su eficacia en el tratamiento del dolor crónico, pero no en el dolor agudo postoperatorio.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia, seguridad y efectos secundarios gastrointestinales de la oxycodona frente a la oxycodona-naloxona en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, utilizando como modelo pacientes sometidos a cirugía de resección hepática por cualquier causa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes prospectivo, no aleatorizado.

Grupo control: oxycodona.

Grupo intervención: Oxycodona-naloxona.

Muestra de 30 pacientes sometidos a cirugía de resección hepática por todas las causas. A la mitad se le administra oxycodona-naloxona vía oral para tratamiento de dolor agudo postoperatorio, y al resto oxycodona vía oral sola.

Todos los pacientes recibieron profilaxis de NVPO (ondansetrón 4 mg c/ 8 h ev y metoclopramida 10 mg c/8 h ev) y de estreñimiento (lactulosa 10 mg c/ 8 h vo).

Durante las 48 h posteriores a la cirugía se cuantificaron:

- Eficacia en el control analgésico (EVA cada 8 h por parte de enfermería).
- Aparición de efectos secundarios.
- Satisfacción del paciente en los dos grupos.

RESULTADOS Y CONCLUSIONES

- Oxicodona-naloxona y oxicodona sola fueron similares en el control analgésico.
- Oxicodona-naloxona produjo un 40% menos estreñimiento y un 50% menos de náuseas que la oxicodona.
- Oxicodona-naloxona produce mayor satisfacción en los pacientes.
- Sería deseable realizar estudios aleatorizados y con mayor tamaño muestral para valorar los resultados en el dolor agudo postoperatorio.

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE, SLEEP AND MOOD AFTER A STEP INCREASE IN ANALGESIC. PROSPECTIVE STUDY

*Barca Fernández, Idoya. Cuenca González, Concepción
Vacas Mata, Rocío. Altamirano, Karin. Archanco, Miguel. Garvin, Lucía.
Physical medicine and Rehabilitation Service*

OBJECTIVE

Evaluate how it affects the improvement in pain intensity on quality of life, sleep and mood.

DESIGN

Prospective study.

Variation in the quality of life, sleep quality and mood and their correlation with improved pain control is studied (considering as such the decrease of at least 2 points on the numerical scale of pain intensity) after three months. Study variables : sex, age, cause of pain, duration of prior analgesic treatment, prescribed treatment score on the numerical scale of pain intensity (ENID), questionnaire on the quality of life (EUROQ 5D), the sleep quality (MOS Scale) and mood (Rank BECK). Variables with SPSS software are studied.

LOCATION

Hospital Clínico San Carlos. Madrid (Spain).

PARTICIPANTS

Patients who come to consult with chronic pain (> 6 months) uncontrolled (ENID > 5) with the usual medication.

♀ 80%.

65 ± 12.3 years old.

47 % back pain, knee pain 33 %, 20% painful shoulder.

3 ± 2.6 years of evolution.

Prior analgesic treatment: first analgesic step: 53.3% patients, second analgesic step: 46.7 patients.

Prescribed treatment: second step analgesic (tramadol 100 mg/day) and 46.7% third step analgesic (hydromorphone 8 mg/day): 53.3 %.

INTERVENTION

Optimizing pharmacologic treatment by raising the patient's prior analgesic step.

EVIDENCE LEVEL: 2.

RESULTS

Linear correlation ($P < 0.05$) changes in the level of pain and quality of life and sleep.

ENID: initial : 8 (1.7) at 3 months: 5.4 (2.7), $P < 0.001$.

EUROQ 5D: Initial: 5.5 (2.2) at 3 months: 3.8 (2.9), $P < 0.001$.

MOS: Initial: 11.5 (4.2) at 3 months: 9 (4.8), $P < 0.001$.

BECK: initial 10.5 (5.6) at 3 months: 8.4 (6), $P < 0.001$.

CONCLUSIONS

There is a clear association between improvement in pain intensity and quality of life and sleep and mood.

In the third step analgesic better control of the quality of life and mood were observed.

CIATALGIA SECUNDARIA A HEMATOMA RETROPERITONEAL ESPONTANEO, DEBIDO A ANTICOAGULACIÓN CUMARÍNICA. CASO CLÍNICO

Dres. Arranz, A.

Dep. Traumatología y Ortopedia. HCN, Murcia

Magdar, P.

Dep. Radiología. Cl. Caravaca, Murcia

RESUMEN

El hematoma retroperitoneal espontáneo es una causa rara de ciática, **pérdida de control de esfínteres** y vejiga neurógena. Presentamos este caso de una mujer de 82 años, con múltiples antecedentes médico-quirúrgicos, Estenosis mitral y tricúspidea severa, portadora de válvula mecánica mitral y anuloplastia tricúspidea titanio-pirolítica, anticoagulada con Dicumarínicos y enoxaparina a dosis profilácticas. Fibrilo-flutter auricular persistente, quedando con HTP severa, disfunción VD, cuadro de disnea persistente, por lo que ingresa en medicina interna y consultan por ciatalgia de predominio izquierdo. ROT conservados, discreta pérdida de esfínteres y vejiga neurógena. La paciente hizo un cuadro hipovolémico y desaturación por lo que tuvo que ser intubada, politrasfundida e ingresada en la UCI.

Se presentan las imágenes de TC y RNM, así como una revisión bibliográfica y discusión.

ABSTRACT

Retroperitoneal spontaneous Haematoma is a rare cause of sciatica. We present a 82 years old female, who was admitted to our department, and suffered spontaneous sciatica and neurological affectation. The patient presented multiple diseases like mechanical mitral and tricuspid valve, disnea, neurogenic bladder, pulmonary hipertensión. Hipovolemic Shock and desaturation was present due a retroperitoneal haematoma induced by cumarin and enoxaparin. ICU and mechanical ventilation was necessary and finally, succesfull result was going on.

SANCHEZ SANCHEZ, JUANA

ID: CARM258087220003

* 20/02/1933

Study 45193

15/01/2015

23:34:25

26 IMA

HSP COMARCAL NOROESTE

Ref.: desconocido, desconocido

HiSpeed NXI



15/01/2015

23:34:25

33 IMA







RMN Y TC: Gran hematoma retroperitoneal de 10 x 6 cm, con áreas de densidad no homogénea, coexistiendo sangre coagulada y fresca, que desplazan el polo inferior del riñón izquierdo, sin necrosarlo. Vejiga neurógena. Afectación del plexo lumbo-sacro anterior hasta su salida en la escotadura ciática.

Rx: Lumbartrosis con hernias discales L2-L3, L3-L4 y L4-L5 con estenosis focal severa del canal lumbar en L4-L5 y de los recesos laterales en L2-L3 y L3-L4

Rx Torácica: aumento de la trama bronquial e intersticial, congestión hilar menor que a su ingreso con hileos recortados y arco pulmonar prominente por HTP.





CASO CLÍNICO

Mujer de 82 años con disnea, tos y dolor intermitente en su miembro inferior izquierdo. Refería debilidad y ciática recurrente en las últimas 24 horas. Desde el ingreso, no fue capaz de deambular. Presentaba discreta paresia y parestesias en todo el territorio ciático, sin antecedente traumático previo, sin fiebre ni pérdida de peso. Estaba anticoagulada con Dicumarínicos 4 mg. y Enoxaparina 80 mg. SC. Digoxina, antihipertensivos y corticoides. Era portadora de Valvula mecánica mitral y Anuloplastia tricuspídea. Presentaba Arritmia cardiaca por Fibrilación Auricular.

En la exploración se apreciaba Lassegue y Bragard presentes, Babinski negativo bilateral, con discreta pérdida de flexión de cadera, extensión de la rodilla y elevación del pie, Reflejos osteotendinosos conservados. No anestesia en silla de montar, hipertonia de esfínteres con dificultad de micción por vejiga neurogénica.

LABORATORIO

Analítica de control (7/1/15): Glucosa * 132 mg/dL, Urea 42 mg/dL, Creatinina 0.85 mg/dL, Sodio 136 mmol/L, Potasio * 3.4 mmol/L, Cloruro * 92 mmol/L, Gasesometría arterial: pH 7.44 pCO₂ 39 mmHg pO₂ * 64 mmHg Bicarbonato * 26 mmol/L Saturación de O₂ : * 92 % leucocitos 6.31 x10³/uL Neutrófilos 66.4 Linfocitos 26.9 Monocitos 6.7 Hematíes 5.03 x10⁶/uL Hemoglobina 12.9 g/dL Hematocrito 40.6 % VCM * 80.7 fl HCM 25.6 pg Plaquetas 346 x10³/uL T. Tromboplastina parcial (TTPA) 26.9 segundos, T. Tromboplastina parcial (Ratio) 1.0 APTT/Cont, T. Protrombina 17.6 segundos, T. Protrombina (Actividad) * 52.0 % T. Protrombina (Ratio) 1.5, Fibrinógeno 579.3 mg/dL, INR 1.50.

DISCUSIÓN

La ciática, con o sin déficit neurológico debe ser un signo de alarma de hemorragia espinal o adyacente, en paciente con terapia anticoagulante y/o antiagregante. En los casos de déficit progresivo de sintomatología neurológica debe plantearnos la necesidad de intervención quirúrgica, sobre todo en situación intrarraquídea. En este caso, en el plano retroperitoneal y sin reversión previa de la pauta anticoagulante está contraindicado. Un examen detallado para la exclusión de malformaciones vasculares (incluso cerebral o espinal) es necesario. Todo ello evitará la aparición de complicaciones si apreciaran previamente vasoespasmos cerebrales, hidrocefalia malabsortiva y siringomielia.

CONCLUSIÓN

El sangrado y hematomas secundarios a terapia anticoagulante están descritos en la literatura, no así la sintomatología radicular asociada. Se han descrito casos similares con dolor cervical, debilidad y ciática bilateral en casos de Hematoma intradural y

hemorragia subaracnoidea, que cursa con vaso espasmo. En el caso que presentamos la sintomatología fue sistémica hipovolémica, anemia y desaturación concomitante por su patología previa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Constantini S, Ashkenazi E, Shoshan Y, Israel Z, Umansky F. Thoracic hematomyelia secondary to coumadin anticoagulant therapy: a case report. *Eur Neurol.* 1992;32(2):109–11. [*PubMed*]
2. Lederle FA, Cundy KV, Farinha P, McCormick DP. Spinal epidural hematoma associated with warfarin therapy. *Am J Med.* 1996;100(2):237–8. [*PubMed*]
3. Maingi M, Glynn MF, Scully HE, Graham AF, Floras JS. Spontaneous spinal epidural hematoma in a patient with a mechanical aortic valve taking warfarin. *Can J Cardiol.* 1995;11(5):429–32. [*PubMed*]
4. Prasad SS, O'Malley M, Machani B, Shackelford IM. A case report of a spinal epidural haematoma associated with warfarin therapy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2003;85(4):277–8. [*PMC free article*] [*PubMed*]
5. Robbins M, Verghese J. Acute painless progressive quadriplegia associated with warfarin use. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):799–800. [*PubMed*]
6. Vayá A, Resurrección M, Ricart JM, et al. Spontaneous cervical epidural hematoma associated with oral anticoagulant therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2001;7(2):166–8. [*PubMed*]
7. Penas ML, Guerrero AL, Rodríguez Velasco M, Herrero S. Spontaneous intradural spinal haematoma associated with a cerebral subarachnoid haemorrhage. *Neurologia.* 2011;26(3):182–4. [*PubMed*]

DOCTOR... ¿QUÉ ME ESTÁ PASANDO EN LA ESPALDA?

*Cuenca-González Concepción¹. Barca-Fernández Idoya¹. Vacas-Matas Rocio¹
Flores-Torres M^a Isabel.²*

¹ Servicio de Medicina Física y rehabilitación. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

² Servicio de Medicina Física y rehabilitación. Hospital La Inmaculada Huelva-Overa. Almería.

INTRODUCCIÓN

La lumbalgia aguda secundaria a aplastamientos vertebrales es muy frecuente en pacientes de edad avanzada y en aquellos pacientes de riesgo elevado de fractura calculado mediante el índice FRAX (fractura a los 10 años).

MATERIAL Y MÉTODOS

Mujer de 76 años con antecedentes personales de Fibrilación Auricular Crónica en tratamiento con anticoagulantes orales, EPOC en tratamiento intermitente con corticoides, y antecedente quirúrgico de Histerectomía con doble anexectomía a los 40 años. Acude a consulta de Rehabilitación por dolor lumbar intenso de 2 meses de evolución que comenzó tras sacar cacerolas del armario de la cocina del domicilio, sin antecedente traumático. El dolor lo refiere intenso (EVA 7), a punta de dedo en L2, de tipo nociocectivo, no irradiado a miembros inferiores y no presentando pérdida de fuerza ni de sensibilidad. Comenzó tratamiento con paracetamol de 1 gramo y nolotil cada 8 horas prescrito desde Atención Primaria con poca mejoría. En urgencias pautan tratamiento con tramadol de 50 mg 1/6 persistiendo clínica de dolor y presentando intolerancia al mismo.

Exploración Física: Apofisalgia lumbar en L2 intensa con dolor en musculatura paravertebral lumbar en dicho nivel. Aumento de tono cuadrado lumbares bilaterales. Dolor leve en sacroilíacas con Fabere negativo. Valleix y puntos ciáticos negativos. Desnivel pélvico izq> D con plomada en C7 desviada 1 cm hacia la derecha. Balance muscular: 5/5 global bilateral (Escala de Daniels). Test de Adams: Gibosidad anterior dorsal. Podoscopio: Pie cavo-varo grado II bilateral. Marcha en puntas y talones con-

seguidos con ayuda de una persona por inestabilidad. Se solicita RX columna lumbar objetivándose aplastamiento vertebral L2 con acuñaamiento inferior al 30 % con muro posterior conservado, rarefacción ósea y signos degenerativos

RESULTADOS

Tras el diagnóstico de aplastamiento vertebral L2 secundario a osteoporosis e hipercafosis dorsal se pauta tratamiento con tapentadol 50 cada 12 horas, metoclopramida y lactulosa 1/12 h inicialmente y paracetamol de rescate si dolor precisando aumentar dosis a 100 mg/12 h con buena tolerancia gástrica y sin alteración del hábito intestinal. Se pautan magnetoterapia de barrido (15ss) para mejorar dolor y la densidad mineral ósea. Prescribimos ortesis dorsolumbar semirrígida con flejes laterales para descarga de cuerpos vertebrales anteriores acuñaados y mejora de patrón postural de cifosis dorsal, dada la edad de la paciente, y ortesis plantares termoconformadas a medida con alza 0.7 cm en pie derecho. La paciente evoluciona favorablemente, con mejoría del dolor (EVA 2). El INR tras introducción de opiodes está en rango normal. Prescribimos bifosfonato semanal con calcio y vitamina D para tratamiento de la osteoporosis.

CONCLUSIONES

Los aplastamientos vertebrales pueden aparecer en pacientes de riesgo ante mínimos traumatismos o gestos sin presentar clínica previa y suelen cursar con dolor vertebral agudo intenso que suelen referir a punta de dedo sobre la vértebra aplastada.

En pacientes con dicha sintomatología es aconsejable la realización de RX de columna en proyección lateral y antero-posterior para su diagnóstico así como un adecuado control analgésico del dolor.

DOLOR NOCIOCEPTIVO SECUNDARIO A TRASTORNO DE LA MARCHA EN PACIENTE CON AMPUTACIÓN TRANSTIBIAL IZQUIERDA

Cuenca González, Concepción. Sausan Sayed, Ávila. Vacas Matas, Rocío. Barca Fernández, Idoya. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Flores Torres, M^a Isabel. Servicio de Medicina Física y rehabilitación. Hospital La Inmaculada Huerca-Overa. Almería.

INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar es un dolor muy prevalente en la población general. Las lumbalgias mecánicas se caracterizan por un dolor de tipo nociceptivo, que aparece durante el movimiento y mejora en reposo. Pueden deberse a varias causas que debemos valorar e investigar en aquellos pacientes con patología concomitante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Varón de 60 años, consulta por dolor lumbar y glúteo mecánico. Antecedentes personales: RAM tramadol, fumador 1 paquete día, HTA, Dislipemia, y Enfermedad arterial oclusiva crónica. By-pass femoro-poplíteo izquierdo en 2008. Paciente remitido a Rehabilitación para valoración de protetización y seguimiento por amputación transtibial izquierda de causa vascular. Refiere Síndrome de miembro fantasma de forma ocasional y dolor de miembro fantasma en tratamiento con pregabalina 150 mg 1/12 h. e ibuprofeno 600 1/8 horas con buen control actual del mismo. Portador de encaje de protetización provisional, no refiere problemas en muñón de amputación pero, hace 3 semanas, comienza con un dolor lumbar y glúteo intenso, (EVA basal de 4) progresivo, llegando a tener EVA de 7. Presentaba dolor lumbar y glúteo subagudo de tipo mecánico osteomuscular, nociceptivo, no irradiado, que se exacerba inicialmente al realizar carga mediante el uso de la prótesis durante la deambulación y que remitía en reposo, pero que, actualmente, también persiste tras la retirada de la misma. Exploración Física: Apofisalgia lumbar difusa de predominio en L5-S1 y musculatura paravertebral izquierda. Aumento de tono en cuadrado lumbar izquierdo. Dolor en sacroiliaca izquierda. Valleix y puntos ciáticos negativos. Lasegue y Bragard negativos. Marcha con claudicación, de tipo antiálgico, con basculación de cadera izquierda. Buen contacto distal de muñón de amputación con encaje de prótesis. Desnivel pélvico con cadera izquierda más elevada que derecha. Plomada en C7 con desviación 1 cm hacia la izquierda. Balance muscular de MID y muñón: 5/5 global bilateral. Muñón bien conformado,

no doloroso, sin neuromas ni esquiras óseas a la palpación, con flexo de 10°. Cicatriz no adherida ni engrosada, levemente pigmentada. No erosiones ni zonas de hiperpresión. RX muñón y columna lumbar: muñón sin espículas ósea sin signos de fractura. Signos degenerativos en columna lumbar con Espondilolistesis L5-S1 grado I.

RESULTADOS

Con diagnóstico de lumbalgia mecánica subaguda secundaria a alteración de la marcha por disimetría en paciente en proceso de protetización y Dolor de Miembro Fantasma se inicia tratamiento analgésico con oxicodona/naloxona 10/5 cada 12 horas, metoclorpramida 1/ 12 h. para control inicial de náuseas, mantenimiento de pregabalin 150 1/12 horas y paracetamol de rescate cada 8 h. con adecuado control del dolor. Se realiza chequeo de la prótesis disminuyendo la altura del tubo de pierna y dejando la altura de cresta ilíaca izquierda 0,5 cm por debajo de la derecha para facilitar la progresión del miembro de amputación en la deambulación. Se prescribe tratamiento con TENS en región lumbar 30 minutos 3 veces al día. La clínica remite en carga tras la modificación protésica de la altura, realizándose también ajuste de alineación del pie protésico izquierdo. Bajada de dosis de medicación analgésica a los 10 días.

CONCLUSIONES

Las prótesis transtibiales constan de encaje laminado, tubo de pierna, pie protésico y una interfase o liner de silicona de contacto entre muñón y encaje. Es importante en el paciente amputado identificar el tipo, las características y causas de dolor como son aquellas que puedan alterar la biomecánica de la marcha, tales como las disimetrías y los trastornos en la alineación protésica.

TRATAMIENTO DE SECUELAS POST-MASTECTOMÍA CON TOXINA BOTULÍNICA

*Cuenca González, Concepción. Laura González Mian. Sausan Sayed Avila.
Barca Fernández Idoya. Vacas Matas Rocío
Servicio de Medicina Física y rehabilitación. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

*Flores-Torres M^a Isabel.
Servicio de Medicina Física y rehabilitación. Hospital La Inmaculada Huerca-Overa. Almería.*

INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica puede ser una opción para el tratamiento del dolor y alteración del rango articular del hombro en mujeres con cáncer de mama sometidas a tratamiento (cirugía con reconstrucción mamaria o sin ella, radioterapia, quimioterapia).

MATERIAL Y MÉTODOS

Paciente mujer 49 años con antecedentes personales de tabaquismo, epilepsia focal, hernia discal L5-S1 y mastectomía radical izquierda (2011) por carcinoma lobulillar infiltrante de mama ct4bn1mo, con prescripción de quimioterapia neoadyuvante (8 ciclos), realización de técnica de ganglio centinela (positiva), linfadenectomía axilar 3/10, radioterapia adyuvante y tratamiento hormonal.

Valorada en Servicio de Rehabilitación por desarrollo de linfedema en MSI, pautándose Terapia Física Compleja (drenaje linfático manual, vendaje multicapa, ejercicios aeróbicos y respiratorios) y prescripción de manga con guantelete hasta falanges distales con suspensión de silicona. En 2013 se realiza reconstrucción mamaria izquierda mediante colgajo de dorsal ancho y expansor tisular desarrollando seroma asociado en zona donante con resolución en 2 meses. Posteriormente aparece fistula cutánea en cuadrante supero- externo del colgajo con la cápsula periprotésica por lo se decide realizar retirada de expansor y extirpación trayecto fistuloso. Se remite desde Cirugía Plástica a nuestro servicio para tratamiento de complicaciones post implantación de expansor. En 2014 se realiza intervención quirúrgica de secuelas post-mastectomía izquierda con técnica de injerto graso (coleman) con lecho de reconstrucción mamaria con dorsal ancho.

Derivada nuevamente por cirugía plástica por dolor severo (EVA 8). Se pauta cinestrapia manual (30ss) con masoterapia para despegue de cicatriz hemitórax latero-poste-

rior izquierdo y 30 sesiones de ultrasonido pulsado. Analgesia prescrita : lidocaína 5% transdérmica, tapentadol 100 mg 1/12 h, Lactulosa y metoclopramida

Exploración Física: severa fibrosis y adherencias de piel y tejido celular subcutáneo en hemitórax izquierdo, región axilar y en la cicatriz de la zona del colgajo dorsal ancho. Dolor y aumento de consistencia pectoral mayor izquierdo con limitación del balance articular del hombro: flexión 130 a 150 p, abducción : 130 (arco doloroso medio y superior), abducción-rotación externa: bóveda craneal, adducción-rotación interna: completa, rotación externa: 40° izquierdo/60° derecho. Circometría: MSI: 18/17/23/29/32 y MSD: 18 /17 /23 /27 /32.

RESULTADOS

Tras finalizar tratamiento persiste limitación balance articular del hombro y del dolor (EVA 7) por lo que se decide realizar infiltración de toxina botulínica tipo A, 100 U previo consentimiento informado. Revisión al mes EVA 0. No precisa medicación analgésica. Exploración Física: Balance articular hombro: flexión 145°, abducción 180°, abducción-rotación externa: región temporal contralateral. Adducción-rotación interna D10. No dolor a la palpación. Pectoral mayor sin aumento de tono

CONCLUSIONES

La toxina consigue efectos positivos como la disminución de rigidez, relajación muscular, disminución dolor y disminución limitación articular por lo que debe ser considerada una posibilidad terapéutica en el tratamiento de las secuelas de estas pacientes.

USO DE PARCHE DE BUPRENORFINA (FELIBEN) EN PACIENTE PLURIPATOLÓGICO Y POLIMEDICADO CON DOLOR SEVERO

Dra. M^a Isabel Vargas Domingo especialista en Anestesiología, Reanimación y, Terapéutica del Dolor. Unidad del dolor. Clínica Olivé Gumà. Barcelona.

Dr. Jordi Guitart Vela. Especialista en Anestesiología Reanimación y Terapéutica del Dolor. Máster en Dolor. Jefe de la Unidad del Dolor. Clínica Olivé Gumà. Barcelona.

El dolor crónico en el paciente lábil y polimedicados es un gran reto. La polifarmacia es una de las cuestiones principales de la gestión política sanitaria por su impacto económico y el creciente número de pacientes afectados*(4,5). Muchos muestran su disconfort por tomar muchas pastillas, por las interacciones entre medicamentos y sus efectos adversos, llegando a preferir tener dolor que sufrir esta situación.

CASO CLÍNICO

ANTECEDENTES PERSONALES:

V. de 62 años con antecedentes de craniectomía por neuroblastoma hace 20 años. Se trataba de un tumor benigno irreseccable.

Tratado con Radioterapia que dejó importantes secuelas como:

1. Epilepsia en tratamiento con dos fármacos (carbamazepina y ácido valproico).
2. Parkinsonismo en tratamiento con levodopa.
3. Amaurosis por irradiación del quiasma óptico

Hace 10 años, padeció dolor intenso lumbar por espondilolistesis de L5 por lo cual tomó muchos AINEs y corticoides, quedando afectado a nivel renal con una insuficiencia renal crónica. Intervenido quirúrgicamente de artrodesis lumbar a dos niveles (L4-L5 y L5-S1) con buen resultado, estando sin dolor hasta hace aproximadamente medio año.

ANAMNESIS:

Desde hace 6 meses el paciente presenta dolor intenso a nivel lumbar que irradia a Extremidades Inferiores, EVA 9. También una omalgia derecha intensa de predominio nocturno que no respeta el sueño por tendinitis cálcica. Tiene una gran afectación de la esfera emocional con irritabilidad y angustia que le impide disfrutar de la vida.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El paciente presenta dolor a la palpación en la zona lumbar y puntos paravertebrales, Lassegue y Bragart negativos y signo del Arco positivo.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

La radiología mostró artrodesis lumbar a dos niveles e hipertrofia facetaria.

En la resonancia magnética lumbar (RM) se observa degeneración ósea facetaria L4-L5 y L5-S1.

La electromiografía (EMG) muestra afectación leve de L5.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA:

Síndrome facetario lumbar por degeneración ósea y canal estrecho con afectación del ramo posterior del nervio vertebral (RPNV). Tendinitis cálcica del hombro derecho

TRATAMIENTO:

Buprenorfina (Feliben) por su buen perfil en el paciente insuficiente renal así como la mayor comodidad de posología y adherencia al tratamiento .Se concierta visita con Neurología para descartar crecimiento tumoral. Tratamiento intervencionista en el hombro derecho con punción lavado de calcificaciones e inyección de ácido hialurónico en tres sesiones.

Por expresa solicitud del paciente no utilizamos medicaciones que disminuyan la inmunidad como los corticoides. Realizada RF térmica 75° 90'' en cuatro niveles bilaterales, el día 20/11/2014 sin incidencias.

EVOLUCIÓN:

No tuvo ningún efecto secundario con el tratamiento, ni necesitó fármacos coadyuvantes. El dolor se centra en la zona lumbar principalmente (EVA 5). Omalgia EVA 0. Mejoría del sueño y de la calidad de vida.

DISCUSIÓN:

Dado que el paciente creía tomar demasiadas pastillas, elegimos para la analgesia un parche transdérmico y de ellos el de buprenorfina por tratarse de un agonista parcial mu. Estudios recientes han demostrado que no hay evidencia de una dosis techo de analgesia en el hombre, solo tiene un efecto techo para la depresión respiratoria, que aumenta su perfil de seguridad.^(1,6) Se tituló la dosis de Buprenorfina en función de la intensidad del dolor y la situación clínica, procurando escalar muy lentamente por el antecedente de Insuficiencia Renal Crónica (IRC); este fármaco se puede utilizar sin problemas en los pacientes renales, incluso los dializados^(2,3). Respetamos la voluntad expresa del propio paciente de no querer notar modificaciones en el sensorio, para llegar a la dosis más baja posible que produzca alivio del dolor. Decidimos empezar con la dosis de ½ parche para permitir la adaptación de forma personalizada, revisándola a intervalos regulares ya que el paciente no había recibido previamente ningún analgésico opioide. También se tuvieron en cuenta las interacciones con otros fármacos como los antiepilépticos ya que estos pueden debilitar la acción de la buprenorfina por ser inductores enzimáticos del CYP3A4⁽⁷⁾.

CONCLUSIONES

Los parches de buprenorfina (Feliben) pueden ser una opción válida en pacientes con dolor severo pluripatológicos (IRC, síndrome de espalda fallida) y polimedcados ya que es un fármaco con un perfil seguro que presenta pocas interacciones. Respetar las expectativas del paciente con empatía ofrece un apoyo psicológico nada despreciable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vadivelu N(1), Hines RL.” Management of chronic pain in the elderly: focus on transdermal buprenorphine”. *Clin Interv Aging*. 2008;3(3):421-30.
2. Filitz J(1), et al.” Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine”. *Eur J Pain*. 2006 Nov;10(8):743-8.
3. Murphy EJ. “Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease”. *Anaesth Intensive Care*. 2005 Jun;33(3):311-22.
4. Lizano-Díez I(1), Modamio P, López-Calahorra P, Lastra CF, Gilabert-Peramon A, Segú JL, Mariño EL. “Profile, cost and pattern of prescriptions for polymedicated patients in Catalonia, Spain”. *BMJ Open*. 2013 Dec 12;3(12):e003963. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003963.
5. Via-Sosa MA(1), Lopes N, March M.” Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment--a comparative study”. *BMC Fam Pract*. 2013 Jul 13;14:96. doi: 10.1186/1471-2296-14-96.
6. Mitra F, Chowdhury S, Shelly M, Williams G. “ A feasibility study of transdermal buprenorphine versus transdermal fentanyl in the long-term management of persistent non-cancer pain”. *Pain Med*. 2013 Jan;14(1):75-3 doi:10.1111/pme.12011
7. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad: Ficha técnica de Buprenorfina Acino.

DOLOR MULTICAUSAL, ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR. A PROPÓSITO DE UN CASO

*Barca Fernández Idoya, Algarra, Ruben. Estay, José.
Cuenca González, Concepción. Cuevas, Adriel. Sayed, Sausan.
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Clínico San Carlos, Madrid*

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

Las personas con Esclerosis Múltiple (MS) pueden experimentar varios tipos de dolor durante el curso de la enfermedad: Somático (por excitación de los receptores nociceptivos), neuropático (resultante de lesiones o alteraciones crónicas en vías nerviosas periféricas o centrales) y psicógeno.

El objetivo de este trabajo es describir un caso clínico en el que para el correcto tratamiento del dolor se precisa un abordaje multidisciplinar.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 58 años, diagnóstica de MS en 1986, que acude a consulta de Rehabilitación por dolor severo en miembro inferior derecho de un año de evolución, junto a disestesias ocasionales y sin mejora con tratamiento de primer y segundo escalón analgésico,

En la exploración física se objetiva una paresia proximal de 3/5 y distal 2/5 en MMII, gonalgia derecha con cepillo +, meniscales++ e inestabilidad en varo, asociada a un severo genu recurvatum de -40° y un pie equino -10° que reduce a neutro. Espasticidad 2/4 en tibial posterior y gemelos. Precisa de 1 ayuda técnica y 3ª persona para la marcha.

INTERVENCIONES

Tratamiento de Cinesiterapia para mejorar el balance muscular y articular en MMII, pregabalina para el dolor neuropático, toxina botulínica para la espasticidad y prescripción de ortesis tipo bitutor largo para el manejo del recurvatum.

RESULTADOS

EDSS: 6 (post 4), EVA: 8 (post 5), Barthel: 80 (post 85), SF-36: 100 (post 120) y DN4: 7 (post 0).

CONCLUSIONES

Es necesaria una completa anamnesis y exploración física para la evaluación del dolor en pacientes con pluripatologías asociadas.

La versatilidad de la Rehabilitación como especialidad médica favorece el correcto tratamiento de estos pacientes.

TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA TRANSDÉRMICA. A PROPÓSITO DE UN CASO

*Dr. Jordi Folch Ibáñez, Dr. Jordi Guitart Vela
Servicio de Anestesia y Reanimación y tratamiento del dolor del Hospital Plató de Barcelona*

1ª VISITA. BASAL

Paciente mujer de 73 años de edad. Acude a nuestra consulta remitidas des su traumatólogo de zona en febrero 2014.

AP: Artrosis, HTA. AQ: Dupuytren, Quiste mama derecha, acromioplastia derecha.

Acude por: Dolor generalizado, con predominio de dolor lumbar que irradia a extremidades inferiores, con parestesias y rampas nocturnas claudicación neurógena 300 m. Gonalgia derecha. EVA 8

Expl: Lassegue – Palpación zigoapofisaria lumbar + en L4 L5 S1 bilateral.

RNM lumbar: Espondilolistesis L4-L5, abombamiento discal L4-L5.

Gammagrafía ósea: Espondiloatropatía degenerativa, osteocondropatía femoropàtelar severa rodilla derecha.

Tto. Actual: Calcium Sandoz D 1000 mgr/880 U 1-0-0, Hidroferol 1 amp. bebida cada 15 días, Condrosan 400 mgr 2-0-0, Enantyum 25 mgr 1-1-1, Paracetamol 1 gr 1-1-1 alternos, Omeprazol 20 MG 1-0-0.

Se plantea tratamiento médico analgésico + infiltraciones facetarias de anestésico local y Triamcinolona y inf. de ac. hialurónico en rodilla derecha.

La paciente se niega a cualquier tto. invasivo.

Se inicia tratamiento con parches transdérmicos de buprenorfina (Feliben 35 microgramos/hora) ½ parche cada 3 días durante 12 días + Hidrocloruro de tramadol/Paracetamol 37,5 mg /325 mg (Pazital comp.) 1-1-1 si dolor, **Clonazepam (Rivotril) 10 gotas noche.**

Se advierte a la paciente que la dosis analgésica es baja, posiblemente no suficiente para aliviar del todo el dolor, pero que se inicia con dosis bajas, para mejorar su tolerabilidad, ante la posible aparición de efectos secundarios, como somnolencia, mareos, náuseas, estreñimiento.

2ª VISITA TELEFÓNICA (15 DÍAS)

A los 12 días de iniciado el tratamiento, el EVA ha disminuido de 8 a 6, precisando las tres dosis de rescate de tramadol/paracetamol.

Ante la no presencia de ningún efecto secundario y/o adverso. Se aumenta la dosis de buprenorfina transdérmica a 35 microgramos/hora cada 3 días. (Feliben 35)

3ª VISITA PRESENCIAL AL MES

A 1 mes de iniciado el tratamiento, la paciente refiere una mejoría del dolor, con un EVA de 4, con disminución de las parestesias y rampas nocturnas, y sin aparición de efectos adversos, pero que aun necesita de 2 a 3 dosis de rescate con Hidrocloruro de tramadol/Paracetamol 37,5 mg /325 mg (Pazital comp.).

Se aumenta la dosis de buprenorfina transdérmica a 52,5 microgramos/hora cada 3 días. (Feliben 52,5 microgramos/hora), Se mantiene el tratamiento de rescate con Hidrocloruro de tramadol/Paracetamol 37,5 mg /325 mg (Pazital comp.) 1-1-1 si dolor y clonazepam (rivotril) 10 gotas noche.

4ª VISITA PRESENCIAL (2 MESES)

A los 2 meses la paciente acude a la consulta con una mejoría del dolor EVA 2-3 con necesidad de rescate solo, los días en que aumenta su actividad física.

CONCLUSIÓN

Los parches transdérmicos de buprenorfina (Feliben), son efectivos en el tratamiento del dolor crónico, teniendo que hacer una dosificación escalonada de los mismos evitando así la presencia de efectos indeseables que nos hagan tener que abandonar el tratamiento.

TRATAMIENTO DEL DOLOR Y MOVILIDAD ARTICULAR DEL HOMBRO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA MEDIANTE TOXINA BOTULÍNICA

*González Mian L; Sayed Avila S; Durán Cristóbal M; Cuenca González C; Archanco Olcese M.
Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.*

INTRODUCCIÓN

El dolor residual en pacientes post-cirugía de cáncer de mama, en ocasiones se asocia a disfunción en el hombro, pared torácica, axila y brazo, que se suele intensificar si se realiza reconstrucción mamaria y si precisan radioterapia.

OBJETIVO

Evaluación preliminar de cambios producidos tras infiltración de toxina Botulínica tipo A en músculo pectoral mayor para alivio del dolor y limitación articular del hombro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal. Muestra de 6 pacientes procedentes Servicios de Oncología, Cirugía Plástica y nuestra Unidad de Linfedema, julio a diciembre de 2014.

Criterios inclusión: Dolor con aumento tono pectoral mayor y limitación articular como secuela post-tratamiento de cáncer de mama (cirugía con reconstrucción mamaria o sin ella, radioterapia, quimioterapia).

Exclusión: recidiva tumoral, antecedentes de hipersensibilidad o alergia a toxina y debilidad muscular en cintura escapular.

Técnica: infiltración 100 unidades de Toxina Botulínica A en pectoral mayor.

Variables analizadas: Edad, sexo, intensidad del dolor (EVA), tipo de dolor (cuestionario DN4 para dolor neuropático), presencia de linfedema y rango articular (goniómetro).

RESULTADOS

Edad media de los pacientes fue de 62,17 años +/- 10,08 (rango: 50-76), 100% del sexo femenino. La duración media de la evolución del dolor fue de 2,8 años +/- 3,61. Observamos una mejoría significativa de la intensidad del dolor postinfiltración (pre: EVA= 7,50 +/-1,4; post: EVA = 2,83 +/-2,8; t = 4,3, P= 0,008). El dolor nociceptivo fue más frecuente (50%), seguido del neuropático (33,3%) y el mixto (16,7%). El 66,7% presentaba linfedema en brazo ipsilateral. Todas presentaban limitación del rango de movilidad del hombro preinfiltración en grado leve, excepto un caso (16,7%) con grado de limitación superior al 40% del rango completo de movimiento, mantenido postinfiltración. El 33% recuperó rango de movilidad articular completo, con persistencia de limitación leve en un 50 %.

CONCLUSIONES

Este estudio preliminar muestra que la toxina botulínica puede ser eficaz en la mejoría del dolor y en la recuperación parcial o completa del rango de movilidad articular del hombro en pacientes con contractura del pectoral mayor post-tratamiento de cáncer de mama.

POR UNA MEJOR CALIDAD DE VIDA

Rafael Peche Acosta
Fotógrafo profesional desde 1989

Como paciente de dolor crónico desde el año 2006, lo primero que comprendí fue, que a parte de la labor y el compromiso que los terapeutas tienen con respecto a sus pacientes. Nosotros, como pacientes, debemos desarrollar una labor que suplemente sus esfuerzos.

El propósito es muy claro. Evitar en medida de lo posible, el deterioro anímico y afectivo. ¿Cómo se puede conseguir esto? En mi caso lo tuve bastante fácil. Habiendo me dedicado durante toda mi carrera profesional, a deportes extremos y a sobrevivir en climas extremos tales como el Ártico. Trasladé todos mis conocimientos a un ámbito práctico en cuanto a la manera de adaptarme a mi nueva condición de minusválido.

El aspecto psicológico es el que más perjudica a una persona, que paulatinamente se va viendo más limitado en cuanto a su capacidad y debido a los efectos de la medicación.

De la misma manera que sentía como mi cuerpo se adaptaba al estar expuesto de manera prolongada a temperaturas inferiores a -20 °C, podía ser observador de como mi estado anímico se veía afectado y mi estado psicológico influía en mi entorno familiar.

Entonces, me invadió una especial preocupación por como poder reflejar toda esta experiencia de manera ordenada y exponerla a otras personas para que se pudieran beneficiar de lo que yo me estaba beneficiando. En definitiva de haber podido combinar distintas técnicas de relajación y de estimulación, para dejar de depender en exclusiva de una medicación que como yo la entendí, es muy beneficiosa para ayudar al paciente a reponerse de largos periodos de convalecencia, pero también, que es conveniente rebajar cuando se trata de un tratamiento crónico al cabo de un periodo adecuado.

METODOLOGÍA

En vez de depender exclusivamente de la medicación y los bloqueos. Aprovechar estos para imponer en nuestras rutinas una disciplina de ejercicio y métodos de relajación tales como el Yoga, el Taichi, el drenaje linfático, terapia de cuencos tibetanos, acupresión e invertir el mayor tiempo posible en tareas creativas y cognitivas. Cultivar el arte o la escritura y pasar largos periodos en la naturaleza (en forma de paseos en compañía de seres queridos).

EN BUSCA DE UNA MEJOR CALIDAD DE VIDA

Como fotógrafo, la perspectiva la evidencio con el faro de Cabo Caballeries iluminando la noche en la tormenta. La silla de socorrista vacía, representa la actitud no pasiva del paciente enfrentándose al mar, a la tormenta, a su dolor; de manera activa.

CONCLUSIÓN

Nuestro cuerpo se encuentra en mejores condiciones y nuestro metabolismo, nos ayuda a recuperarnos antes de las convalecencias y periodos críticos de dolor. En cuanto a nuestro estado psicológico, nos encontramos más sociables, sabemos apreciar los esfuerzos de nuestros seres queridos y nuestra sensación de soledad y aislamiento ante nuestra condición se mitiga con la aceptación y con una mayor capacidad para compartir nuestras preocupaciones y a adaptar nuestro entorno a nuestra discapacidad sin que afecte de manera negativa a los que comparten nuestro espacio.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON OXICODONA/NALOXONA EN PACIENTES CON DEFORMIDAD DE LAS PLATAFORMAS VERTEBRALES Y DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

*Dra. María Lluïsa Moret Ferron. Dra. Isabel Pons Casanovas. Dr. Jordi Folch Ibáñez. Dr. Jordi Guitart Vela
Anestesiología, Reanimación y Patología del Dolor. Hospital Plató. Barcelona*

TIPO DE PACIENTE

Mujer de 55 años de edad.

Antecedentes Personales: Síndrome depresivo, osteopenia, omalgia crónica.

Antecedentes quirúrgicos: Colecistectomía.

Medicación actual: Alendronato Sódico trihidrato, Colecalciferol, Lansoprazol, Escitalopram, Lorazepam.

Tratamiento dolor: Paracetamol 1 gr (1-1-1), Dexketoprofeno 25 mgr (1-0-1).

Motivo de consulta: Dolor cervical que irradia a ambas extremidades superiores, con parestesia en ambos brazos, y perdida de fuerza en los mismos. EVA 8/10.

Exploración: Dolor a la movilización. Contractura musculatura paravertebral.



Fig.1



Fig. 2

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

RNM CERVICAL:

Canal raquídeo de diámetros conservados. Rectificación de la lordosis fisiológica de la columna cervical con pinzamientos discales C5-C6 y C6-C7, esclerosis y deformidad plataformas vertebrales. Apuntamientos marginales osteofíticos. Hernia discal mediolateral izquierda C5-C6 y medial C6-C7 que obliteran parcialmente el espacio subaracnoideo anterior. Cambios degenerativos grasos en cuerpo vertebral de C5 y plataforma superior de C6.

PRUEBAS DE MOVILIDAD FUNCIONAL:

Disminución de la movilidad global activa del 18% en la ESD y del 15% en la ESI.

DENSITOMETRÍA ÓSEA:

| | | | | | |
|---------|---------|---------|--------|---|--------------------|
| Dmo | 0,353 % | T | 74.3 % | Z | 108,1, |
| Score T | 1,5 | Score Z | +0,3 | | Osteopenia. |

DIAGNÓSTICO

Degeneración de todos platillos vertebrales cervicales con estenosis de canal por protusiones discales. Osteopenia.

TRATAMIENTO

En la 1ª visita. Oxycodona/ Naloxona 5/2,5 mg cada 12 horas, Fentanilo 100 ugr transmucoso si presenta picos de dolor y pregabalina 25 mgr (0-0-1) en dosis creciente 25 mg más cada 5 días).

A los 15 días de la 1ª visita, la paciente refiere disminución del dolor. EVA 5/10 con periodos de exacerbación del dolor, por los que ha precisado 2-3 rescates con Fentanilo 100 ugr transmucoso. Se aumenta la dosis basal de Oxycodona/Naloxona 10/5 mg cada 12 horas, Fentanilo 100 ugr transmucosos si dolor irruptivo, Pregabalina 50 mg por la mañana y 75 por la noche.

Al mes de tratamiento la paciente refiere alivio del dolor con EVA 3/10, necesidad de rescate esporádica, no todos los días y desaparición de las parestesias.

Durante todo el periodo de tratamiento la no aparición de efectos indeseables.

DISCUSIÓN

La combinación de Oxycodona/Naloxona combate eficazmente el dolor de tipo mixto, mejorando la calidad de vida del paciente, con pocos efectos secundarios, incluido el estreñimiento, que es el más frecuente en el tratamiento con opioides y que muchas veces obliga a retirar el tratamiento.

Dicha combinación podría ser el tratamiento de elección en pacientes con poliartralgias y dolor de componente mixto, pues mejora tanto el componente neuropático como el nociceptivo.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON NALOXONA HIDROCLORURO + OXICODONA HIDROCLORURO EN PACIENTES CON APLASTAMIENTO VERTEBRAL Y DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

*Dra. Isabel Pons Casanovas. Dra. María Lluïsa Moret Ferron. Dr. Jordi Folch Ibáñez, Dr. Jordi Guitart Vela
Anestesiología, Reanimación y Patología del Dolor. Hospital Plató. Barcelona*

TIPO DE PACIENTE

Paciente mujer de 84 años de edad.

Antecedentes Personales: Lupus Eritematoso, Bronquitis Asmática, HTA, Síndrome piernas inquietas.

Antecedentes quirúrgicos: Colectomía.

Medicación actual: Calcitonina, Alendronato Sodio trihidrato, Colecalciferol, Pramipexol, Budesónida, Formoterol Fumarato Dihidrato, Tiotropio bromuro, Enalapril maleato, Hidrosaluretil, Adiro 100 mgr, Lansoprazol, Sertralina, Lorazepam.

Tratamiento dolor: Paracetamol 1 gr (1-1-1), Dexketoprofeno 25 mgr (1-0-1).

Motivo de consulta: Dolor generalizado, principalmente en zona lumbar, que irradia a ambas extremidades inferiores, con parestesias nocturnas, claudicación intermitente a 100 m. EVA 8/10.

EXPLORACIÓN

Signo del psoas -, Lasegue ++, Dolor a la palpación i percusión facetaria. +++, Pulsos periféricos conservados.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

RX Lumbar: **Aplastamiento vertebral L1-L2** (fig¹ - fig²), Cifoesciosis, Espondiloartrosis, Espondilolistesis.

RX Cadera: Artrosis cadera, disminución del espacio de la articulación sacroiliaca. (fig³)

| | | | | | | |
|---------------------|---------|---------|---------|--------|---|--------------------|
| Densitometría ósea: | Dmo | 0,353 % | T | 74.3 % | Z | 108,1 |
| | Score T | -1,5 | Score Z | + 0,3 | | Osteopenia. |

Estudio neurofisiológico: Sdrme de piernas inquietas, polineuropatía sensitiva predominantemente axonal.

DIAGNÓSTICO

Aplastamiento vertebral L1-L2, Espondiloartrosis, Artrosis generalizada, **Osteopenia.**

TRATAMIENTO

En la **1ª visita** Naloxona hidrocloruro+Oxicodona hidrocloruro 5/2, 5/12 h, Fentanilo 100 mgr s/l si dolor cada 4-6 horas, Pregabalina 25 mgr (0-0-1 en dosis creciente cada 5 días 25 mgr más).

A los **7 días** se practica Infiltración Facetaria Lumbar L1-L2-L3-L4 bilateral con Bupivacaína 0, 5% + Triamcinolona acetónido.

A los **15 días** de la 1ª visita: la paciente refiere disminución del dolor: EVA 5/10 con periodos de exacerbación del dolor, precisando 2-3 rescates con Fentanilo 100 mgr s/l.

Se aumenta la dosis basal de Naloxona hidrocloruro + Oxycodona hidrocloruro 10/5 /12h, Fentanilo 100 mgr s/l si dolor cada 4-6 horas, Pregabalina 50 -0 -75.

Al **mes** de tratamiento la paciente refiere alivio del dolor EVA 3/10, necesidad de rescate esporádico, no todos los días y desaparición de las parestesias.

Se deja tratamiento con Naloxona hidrocloruro+Oxicodona hidrocloruro 10/5/12 h, Fentanilo 100 mgr s/l si precisa.

Se observa durante todo el periodo de tratamiento la no aparición de efectos indeseables.

DISCUSIÓN

La unión de Naloxona hidrocloruro+Oxícodona hidrocloruro se muestra efectiva para el dolor de tipo mixto, mejorando la calidad de vida del paciente, presentando pocos efectos indeseables, incluido estreñimiento, que es el más frecuente en el tratamiento con opioides y que muchas veces obliga a retirar el tratamiento.

Podría ser el tratamiento de elección en pacientes polimedicados y pluripatológicos como frecuentemente acontece en pacientes de edad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010 Sep 25;376(9746):1085-92.
2. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9668):1016-24.
3. Kaiko RF, Benzinger DP, Fitzmartin RD, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of controlled release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:52-61.
4. Baeyens Cabrera JM. Perfil farmacológico de la oxícodona. *Revision práctica de Oxícodona de liberación controlada en el manejo del dolor 10-20*.
5. Mueller – Lissner S. Fixed combination of oxycodone with naloxone: a new way to prevent and treat opioid-induced constipation. *Adv Ther*. 2010;27:581-90
6. J. Sanz. Oxícodona. *Rev Soc. Esp. Dolor* 12; 525-531, 2005.
7. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41.
8. Cadwell JR, Hale ME, Boyd RE, Hague JM, Iwan T, Shi M, Lacouture PG. Treatment of osteoarthritis pain with controlled oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *The Journal of Rheumatology* 1999;26:6.
9. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled – release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. Placebo-controlled trial and long term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;105:71-8.
10. Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *The Clinical Journal of Pain* 2005;21:524-535.

WALKING EPIDURAL. NUESTRA EXPERIENCIA EN TRES AÑOS

*Pilar Roca, Nestor Jarma, Noelia Fons, Nuria Mira, Gertrudis Adserá,
Wendy Lazo*, Maite Subirats*
Anestesiólogos, Hospital Sant Pau y Santa Tecla. Tarragona.
Comadronas, Hospital Sant Pau y Santa Tecla. Tarragona.

INTRODUCCIÓN

El facilitar la deambulación durante el proceso del parto con bajas dosis epidurales mejora la capacidad de movimiento favoreciendo el proceso fisiológico del trabajo del parto y evita las intervenciones obstétricas innecesarias.

OBJETIVO

El objetivo de nuestro estudio fue la realización de un estudio aleatorizado y randomizado doble ciego comparando dos técnicas de analgesia epidural que permitieran la deambulación precoz de las pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el momento de llegada de la gestante si su dilatación era de 2-3 cm. se seleccionaba para la realización de técnica walking epidural y según aleatorización se decidía grupo 1 (ropivacaína): bolus de lidocaína 2% 3 ml. dosis text y ropivacaína 0,1% 5 ml. o grupo 2 (bupivacaína): bolus de lidocaína 2% 3 ml. dosis text y bupivacaína 0,1% 5 ml., en ambos grupos se administraba fentanilo a dosis $\mu\text{cg}/\text{Kg}$. con un tope de 100 μg epidural. Colocación de catéter epidural a nivel L2-L3.

Durante el proceso de parto en función del grado de dolor se decidía seguir con bolus de ropivacaína o bupivacaína 0,1% 5 ml. hasta llegar a grado de dilatación avanzada en que se colocaba bolus de lidocaína 2% 8 ml. para el expulsivo. Si no había tolerancia se pasaba a dosis completa de ropivacaína 0,2% o bupivacaína 0,25% en bolus o perfusión epidural en bomba.

Se valoró el grado de satisfacción de las pacientes y el grado de analgesia y en que momento precisaban mayor dosificación. Si había disminuido el grado de instrumentación y el índice de cesáreas.

RESULTADOS

Se valoraron un total de 1000 parteras /año desde el año 2011 hasta el 2013. El año 2011: en el 35% de las parteras se les realizó walking epidural utilizando las dos técnicas analgésicas. Hasta aumentar el año 2013 al 78%, pasando del 61% el año 2012 y actualmente el año 2014 llegamos al 90%. En ninguno de los casos hubo diferencias significativas en cuanto a grado de analgesia, ni grupos de edad ni de instrumentación ni de índice de cesáreas, eso si respecto a dosis más altas. Se ha producido desde la implantación de esta técnica analgésica un aumento del número de partos eutócicos y disminución del número de partos instrumentados, disminución del número de episiotomías y de cesáreas y alto grado de satisfacción de las pacientes.

Actualmente cada anesthesiólogo decide que tipo de anestésico local utiliza. El grado de movilización de las parteras pasó del 56% del año 2011 hasta el 98% del año 2013.

En el año 2013 se realizó una evaluación por parte del Servei Català de Salut con una muestra aleatorizada por toda Cataluña (de forma externa, sin la participación del hospital). Siendo la muestra mujeres de que habían tenido a sus hijos durante el último año. En dicha encuesta, el hospital Sant Pau i Santa Tecla fue el que obtuvo la puntuación más alta de toda Cataluña.

CONCLUSIONES

Mantener la misma línea de atención que hasta ahora, es decir ofrecer la analgesia epidural de baja dosis como primera opción si es este el tipo de analgesia que demanda las gestantes.

Se trata de un buena técnica analgésica que permite la deambulacion sin tener dolor por lo que se debería considerar como una opción a tener en cuenta.

UTILIDAD DE TAPENTADOL COMO TRATAMIENTO ANALGÉSICO EN EL SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO

*Simón Ángel Sánchez-Fernández¹, José Antonio Carrasco Fernández¹,
Luisa Marena Rojas Vargas¹, Leticia Del Olmo Pérez², María Imelda Elices Calzón³*

¹Sección de Reumatología, Hospital General La Mancha Centro, (Alcázar de San Juan)

²Unidad de Reumatología, Hospital General de Tomelloso (Ciudad Real)

³Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Tomelloso (Ciudad Real)

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es un entidad de etiopatogenia aun totalmente no conocida y caracterizada por dolor crónico refractario acompañado de edema y alteraciones del sistema nervioso vegetativo. Las pruebas complementarias no muestra alteraciones salvo hallazgos inespecíficos (Rx simple con osteopenia regional y gammagrafía ósea con aumento trifásico de la captación difusa y periarticular en la extremidad afectada, que es mas evidente en fases tardías). No existe un tratamiento curativo, por lo que actualmente se basa en el tratamiento rehabilitador precoz, complementado con el control del dolor y de las alteraciones vasomotoras.

OBJETIVOS

Describir nuestra experiencia con tapentadol utilizado como tratamiento analgésico en tres pacientes diagnosticados de SDRC.

CASO 1

Mujer de 29 años diagnosticada de Espondiloartropatía HLA B27+. Antecedente de varios episodios de artritis en rodilla izquierda que le obligan a un reposo prolongado y que finalmente responde a corticoides intraarticulares, sulfasalacina y metotrexato. Posteriormente la paciente inicia nuevamente dolor muy intenso en rodilla izquierda sin constatar en la exploración física datos de inflamación. La RMN realizada descarta sinovitis y la gran intensidad del dolor (EVA: 100) con la aparición posterior de alteraciones tróficas cutáneas hacen solicitar una gammagrafía ósea que presenta

hallazgos sugestivos de SDRC. Ante este diagnóstico se solicita tratamiento rehabilitador y se inicia calcitonina y tapentadol 50 mg con posterior aumento progresivo a 100 mg/12 horas. Al mes se produce una mejoría del dolor (EVA: 30), sin aparición de efectos secundarios y con una mayor movilización de la rodilla.

Caso 2

Mujer de 65 años con diagnóstico de Artritis Reumatoide. En seguimiento en nuestra consulta con una actividad inflamatoria de su enfermedad controlada con etanercept y metotrexato. De manera aguda presenta dolor intenso en tobillo y pie izquierdo al cual se le añade posteriormente edema y limitación para la movilidad, solicitándose Rx simple donde se observa una osteopenia difusa. La paciente refiere que el dolor se acompaña de sensación alternante de frío y calor, apareciendo más tarde aumento de temperatura y sudoración cutánea local. Ante la posibilidad de SDRC se realiza gammagrafía ósea que confirma el diagnóstico, iniciándose tratamiento con risedonato y tapentadol 50 mg con posterior aumento a 100 mg/12 horas. Al mes la paciente refiere una mejoría del dolor con una disminución de la EVA de 80 a 30 y sin presentar efectos adversos.

Caso 3

Varón de 64 años. Inicia dolor en metatarsianos de pie izquierdo que es catalogado como secundario a sobrecarga, siendo remitido más tarde a nuestra consulta ante ausencia de mejoría con AINEs y aumento de la intensidad del dolor (EVA: 90), con disminución de la movilidad y aparición de edema y aumento de temperatura local. La Rx simple muestra una osteopenia difusa y un aspecto moteado de los huesos del tobillo y pie izquierdo y la RMN informa solo de la presencia de edema de tejidos blandos. La gammagrafía confirma el diagnóstico de SDRC por lo que se indica tratamiento rehabilitador y se pauta risedonato y tapentadol. Con dosis de 50 mg/12 horas de tapentadol y al mes de tratamiento se produce una mejoría del dolor (EVA: 40) y a los 3 meses el paciente permanece casi asintomático (EVA:10) posibilitándose la disminución de dosis a 25 mg/12 horas.

CONCLUSIÓN

En nuestra experiencia, tapentadol presenta una buena tolerancia y se muestra eficaz en el control del dolor intenso producido en el SDRC.

ERYTHROMELALGIA MANAGEMENT UPDATE

*I. Peña, A. de la Calle, G. Casado, A. Pajuelo.
Pain Unit Department of Anesthesiology and Reanimation and Pain,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.*

A 18-year-old boy who suffer Primary Erythromelalgia with hands and feet affectation. First outbreak was treated successfully with sympathetic block (Dupen catheter). Patient referred to Pain Unit after many treatments as botulinum toxin, mexiletine, gabapentin and amitriptyline. But the last upsurge was resistant to any treatment. After a failed epidural block trail we implanted a spinal stimulator. Two tetrapolar cervical electrodes and two tetrapolar lumbar electrodes were implanted. After 72 hours hands recovered to normality with no pain or erythema. Feet got even worse, due to water immersion all the day. A new spinal stimulator was setting. A dorsal ganglion root electrodes were implanted in L5 roots. No recovery was observed after a week. Patient was still water immersion dependant. A new conservative trial with intravenous lidocaine was successful showing recovery en 12 hours. A intravenous perfusion of lidocaine (1 mg/kg/h) was maintained for 3 days with total recovery of feet.

Erythromelalgia still is an unknown disease. Multifactorial autonomic disorder non response to any treatment. A sodium channel disorder could be the beginning of the healing.

DORSAL ROOT GANGLION AS A NEW TARGET FOR SPINAL CORD STIMULATION IN CRPS

I. Peña, Ana de la Calle, G. Casado, A. Pajuelo.
1Pain Unit Department of Anesthesiology Reanimation and Pain,
Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain.

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a disorder characterised by pain, sensory and motor disturbances and represents a significant medical entity, even in children. Early diagnosis, referral and appropriate intervention are essential in decreasing pain, suffering and resorting function for children and adolescents with CRPS.

CASE REPORT

A 10-years-old girl with past medical history of ankle sprain who developed CRPS. Shown discoloration, edema, erythema, paresthesia and allodynia. A tunneled epidural catheter was implanted, as initial invasive treatment, with neuropathic pain disappearance. But, pain restored in a few weeks after epidural anesthetics infusion ends. After a new failed epidural catheter infusion, she was scheduled for a spinal cord stimulation trial, unsuccessfully after two weeks. Finally, after an early ineffective spinal cord stimulation treatment, a GDR Stimulator was implanted, setting an electrode in L5 root and retrograde S1 root (tetrapolar electrodes). A full recovery was reached in 72 hours with a good spread, paresthesia and pain relief, sustained with independent body position. Conservative medical treatment for neuropathic pain was maintained throughout. GDR is shown as a revolutionary target for neuromodulation therapy.

EFFECTIVIDAD DE PALEXIA® PARA EL CONTROL DEL DOLOR MIXTO TRAS UN VACIAMIENTO CERVICAL EN PACIENTES CON NEOPLASIA DE CABEZA Y CUELLO AVANZADA

*Dra. Elena Arregui López, Dra. Ana Isabel Yébenes Rubio,
Dra. Amaia Martiarena Ayestaran, Dr. Pablo Aguado Barroso, Dra. Rosa Morera López*

1 Oncología Radioterápica Hospital General Universitario Ciudad Real

2. Oncología Médica. Hospital Altagracia (Manzanares).

3 Farmacología Médica

INTRODUCCIÓN

Todos los tumores de la esfera de cabeza y cuello localmente avanzados y operables requieren un vaciamiento cervical ganglionar radical bilateral. En ocasiones, una secuela de esta cirugía es un dolor tipo mixto por disección del nervio espinal accesorio.

Palexia® (tapentadol) es un analgésico de acción central de nueva generación para el tratamiento de dolor tanto nociceptivo grave como neuropático.

OBJETIVOS

En nuestro estudio evaluamos la eficacia en alivio sintomático de Palexia® en pacientes que se habían sometido a este tipo de cirugía y presentaban un dolor tanto nociceptivo como neuropático en nuestra consulta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los sujetos de este estudio fueron 30 pacientes, con una mediana de seguimiento de 15 meses. El estudio fue descriptivo prospectivo.

Cada paciente recibió tratamiento con Palexia®. Tras un mes de la administración del tratamiento, se evaluó la respuesta al dolor mediante el análisis de medición de EVA, la necesidad de fármacos adyuvantes y la influencia en el número de sesiones de rehabilitación necesitadas.

Además, se midió la dosis necesaria de tapentadol para mantener la analgesia y se controló la posible toxicidad en el tiempo.

RESULTADOS

Una vez entrevistados todos los paciente a estudio, se vio que casi el 84% de ellos presentaban un EVA mayor a 8. Después de un mes de tratamiento con Palexia®, el EVA disminuyó en el 100% de los pacientes, llegando el 90% a una puntuación ≤ 3 en la escala.

El sesenta por ciento de los pacientes requirió la administración de un fármaco adyuvante como la pregabalina (75 mg / 12 horas) para reducir aún más el dolor neuropático.

De los pacientes estudiados, solo hubo tres que necesitaron sesiones de rehabilitación adicionales (mediana de 4 sesiones) después de la administración de Palexia®.

Hemos sido capaces de mantener al 96% de los pacientes tratados con una dosis pequeña de Palexia® (50 mg / 12 horas) de manera crónica sin evidencias efectos adversos.

CONCLUSIONES

Las dosis bajas mantenidas de Palexia® mejoran significativamente el dolor mixto producido por la movilización del hombro en todos los sentidos durante más de un año de seguimiento, necesitando en algo más de la mitad de las ocasiones el apoyo de un fármaco adyuvante.

EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON TAPENTADOL RETARD EN PACIENTES CON FRACTURAS VERTEBRALES OSTEOPORÓTICAS

*Leticia del Olmo Pérez¹, Simón Ángel Sánchez-Fernández², Jose Antonio Carrasco Fernández²
María Imelda Elices Calzón³, Luisa Marena Rojas Vargas²*

¹ Unidad de Reumatología Hospital General de Tomelloso (Ciudad Real)

² Sección de Reumatología Hospital La Mancha Centro Alcazar de San Juan (Ciudad Real)

³ Servicio de Medicina Interna Hospital General de Tomelloso (Ciudad Real)

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) produce una pérdida de densidad mineral ósea que aumenta el riesgo de fracturas. Las fracturas vertebrales (FVO) son las más frecuentes. Provocan dolor e importante incapacidad funcional. Por ello, además de instaurar un tratamiento para la OP que prevenga la aparición de nuevas fracturas, es necesario realizar un adecuado control de los síntomas que incluye la utilización de analgésicos potentes.

OBJETIVOS

Valorar la eficacia analgésica de tapentadol retard en pacientes con FVO.

CASOS CLÍNICOS

Caso nº 1: mujer 80 años con antecedente de estenosis de canal lumbar (ECL). Presenta lumbociatalgia mecánica crónica de años de evolución con mejoría tras cirugía de ECL, precisando únicamente analgesia de primer escalón. Dos años después de la cirugía, presenta reagudización brusca del dolor tras sobreesfuerzo siendo diagnosticada de FVO L4. Se pauta tratamiento con paracetamol, metamizol, ibuprofeno y calcitonina. 8 años después acude a la consulta de reumatología, estando en tratamiento con tramadol 150 mg/día, ácido risedrónico, paracetamol e ibuprofeno. Refería dolor muy incapacitante (EVA 90) con importante limitación de su actividad diaria y síntomas depresivos asociados. En las pruebas complementarias se objetiva osteoporosis densitométrica y múltiples FVO. Se inicia tratamiento con teriparatida, y se aumenta dosis de tramadol, con aparición de náuseas y vómitos. Se sustituye tramadol por tapentadol retard con aumento progresivo de dosis hasta 150 mg/12 h. Se consigue buen control analgésico (EVA 20), mejoría de la capacidad funcional y síntomas depresivos y buena tolerancia.

Caso nº 2: mujer 70 años pluripatológica y plurimeditada. Acude a urgencias por regudización de dolor dorsolumbar irradiado a miembro inferior izquierdo con limitación de movilidad (EVA 90). Se diagnostica de discoespondiloartrosis severa, hiperostosis idiopática difusa y FVO L1 y D12. Se pauta prednisona, pregabalina, paracetamol y etoricoxib con mejoría clínica. Al mes, se valora en Reumatología presentando EVA 60 y refiriendo dificultad para realizar sus actividades cotidianas. Se pauta teriparatida, se suspende etoricoxib por factores de riesgo cardiovascular y se añade tapentadol retard a dosis de 50 mg/12 h con buena respuesta clínica (EVA 10) y aceptable tolerancia gastrointestinal.

Caso nº 3: mujer 65 años diagnosticada de artritis reumatoide y OP, en tratamiento con metotrexato, calcio-vitamina D y alendronato. Refiere dolor lumbar intenso e incapacitante tras caída desde propia altura que no responde a analgésicos de primer escalón (EVA 90). En Rx se objetiva FVO L1. Se pauta Denosumab semestral para su OP y oxicodona/naloxona en dosis ascendente hasta 20/10 mg cada 12 horas con buen control del dolor (EVA 20) pero estreñimiento pertinaz a pesar de asociar laxantes. Se sustituye por tapentadol retard 100 mg/12 h manteniéndose buen control del dolor y con mejoría de estreñimiento.

Caso nº 4: varón 87 años con antecedente de OP en tratamiento con bifosfonatos. Refiere dorso-lumbalgia crónica, reagudizada en los últimos meses (EVA 80). En Rx simple se objetivan múltiples FVO ya conocidas y espondiloartrosis dorso-lumbar severa. Su médico de atención primaria pauta parche de fentanilo que tiene que suspenderse por síndrome confusional agudo. Se inicia tapentadol retard dosis ascendente hasta 100 mg/12 h con importante mejoría del dolor (EVA 20) y buena tolerancia.

CONCLUSIONES

El tapentadol retard es una opción válida en el tratamiento del dolor dorso-lumbar producido por FVO, tanto agudas como crónicas. Tiene la ventaja, gracias a su mecanismo de acción dual, de mejorar el componente de dolor neuropático que en ocasiones presentan estos pacientes por tener asociadas otras patologías como hernias discales, estenosis de canal o espondiloartrosis. Además de su efectividad en el dolor, cabe destacar su buena tolerabilidad a nivel gastrointestinal.

TREATMENT OF CANCER PAIN: COMPARISON BETWEEN BASIC THERAPY AND ROO

Scermino S., Esposito S., Scialdone V., Muscetta C., Zampi M., Servillo G.

*University of Naples Federico II – Department of Neuroscience, Anesthesiology and Drug Administration.
Unit of Anesthesiology, Intensive Care and Antalgic Therapy*

BACKGROUND

Breakthrough cancer pain (BTcP) affects 40 to 90% of patients suffering from cancer pain and represents challenges to effective pain management. Breakthrough pain is characterized by rapid onset, severe intensity and short lasting (typically < 1h). Rapid Onset Opioid (ROO) are one of the recommended treatment. The “end of dose failure” was considered a subtype of BTcP for long time and is due to an insufficient treatment of cancer pain, causing the use of a higher dose of ROO.

OBJECTIVE

We investigated the relationship between the dose and modality of opioids to treat chronic cancer pain and the dose of sublingual Fentanyl citrato (ROO).

DESIGN

Patients with cancer pain were included in an observational prospective study from January 2014 to June 2014 from our University Hospital. All Patients suffered from cancer pain and were treated with opioids and at least 1-2 episodes of BTcP in their clinical history. Patients was evaluated at recruitment, after 7 days, after 30 days and after 90 days.

METHODS

We used the Chi-Squared test. 35 patients with different chronic pain therapy were enrolled and divided into 6 groups (F: 11 Patients with Transdermal Fentanyl; I: 2 patients with Hydromorphone; O: 13 patients with Oxycodone; M 4 patients with sustained-release Morphine; B 3 patient with Buprenorphine; T: 2 patient with Oxycodone

and tramadol). They received a Treatment for BTcP was sublingual Fentanyl and the efficacy of the therapy was assessed by NRS. The amount of drug used was evaluated with Opiod Escalation Index.

RESULTS

26 patients completed the study and obtained NRS score between 0 and 3. Patients treated with hydromorphone or buprenorphine or the association of oxycodone and tramadol were excluded because they did not reached an adequate level of analgesia (NRS>5) and had required analgesic technique palliative.

The Ossicodone group had a lower OEI score than Fentanyl group ($p < 0,05$).

Patient treated with Oxycodone required a lower dose of ROO than patients treated with Fentanyl TTs (Tab. 1)

| | F:25-75µg/ O: 20-90mg | F:75-100µg/ O: 90-120-mg | F: > 100µg/ O: >120-mg |
|---------------------|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| Fentanyl TTs | ROO 100-200 µg | ROO 300-400 µg | ROO 600-800 µg |
| Oxycodone | ROO 100-300 µg | ROO 200-400 µg | ROO 400-600 µg |

Tab. 1

CONCLUSION

Transdermal Fentanyl and Ossicodone are effective for cancer pain treatment (NRS <4). All patients treated had OEI < 5%. Group of patients treated with Fentanyl TTs 25- 75 µg required dose of ROO lower than group of patient treated with equianalgesic-dose of oxycodone (20-90 mg); patient treated with Fentanyl TTs 75-125 µg required higher dose of ROO than patients treated with equianalgesic- dose of Oxycodone 20-90 mg.

DOES TRANSCUTANEOUS ELECTRICAL NERVE STIMULATION REDUCE PAIN ASSOCIATED WITH MULTIPLE SCLEROSIS?

Mr Julian Cumberworth BSc. 4th year medical student, Brighton & Sussex Medical School, UK. President, BSMS Anaesthetics Society. Dr Alex Cumberworth BSc BMBS. Academic F2 doctor, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, England

INTRODUCTION

Transcutaneous electrical nerve stimulation is a non-pharmacological and non-invasive treatment used in chronic pain. Electrodes are attached to the skin superficial to areas of muscle pain, and a small battery-powered device used to deliver an electrical current. This stimulates nerves and alleviates pain. TENS may harness the principles of gate control theory, but its exact mechanism of action remains unclear⁽¹⁾. To date, few published studies have investigated the potential role of TENS in multiple sclerosis (MS), despite the frequent reporting of chronic pain in this patient population.

METHODS

PubMed was searched using the terms 'transcutaneous electrical nerve stimulation' OR 'TENS' AND 'multiple sclerosis' AND 'pain', in the 'title/abstract' field, limited to randomised controlled trials in humans. Four results were generated; these studies were all considered suitable for inclusion.

RESULTS

Two studies compared the effects of placebo, low (4Hz) and high (110Hz) frequency TENS on low back pain^(2,3). Whilst encouraging pain reduction trends were observed, results were not significant. Pain outcome measures were the visual analogue scale (VAS) and McGill pain questionnaire (MPQ), both of which are considered valid and reliable^(2,3). A third study found that eight hours of 100Hz TENS daily for a fortnight significantly reduced pain associated with spasticity, assessed by VAS, whilst one hour did not⁽⁴⁾. The fourth study compared the effects of 60Hz TENS and nortriptyline, a tricyclic antidepressant with potent analgesic effects, on upper extremity pain⁽⁵⁾. TENS, administered for 20-30 minutes three or more times daily for eight weeks, was found to be as effective as nortriptyline; both treatments significantly reduced pain as

measured by VAS. There were no significant intergroup differences in extent of pain reduction. Results are summarised in table 1.

Table 1: Effects of different TENS regimes on reported pain in multiple sclerosis patients. TENS = transcutaneous electrical nerve stimulation, VAS = visual analogue scale, MPQ = McGill pain questionnaire, ns = not significant

| Study | N | Groups | Pain tools | P value | Comments |
|------------------------------------|----|-----------------|------------|-------------------|---|
| Al Smadi et al 2002 ⁽³⁾ | 15 | TENS 4Hz | VAS, MPQ | ns, ns | No significant reduction in pain. |
| | | TENS 110Hz | VAS, MPQ | ns, ns | |
| | | TENS placebo | VAS, MPQ | ns, ns | |
| Warke et al 2006 ⁽²⁾ | 90 | TENS 4Hz | VAS, MPQ | ns, ns | No significant reduction in pain. |
| | | TENS 110Hz | VAS, MPQ | ns, ns | |
| | | TENS placebo | VAS, MPQ | ns, ns | |
| Miller et al 2007 ⁽⁴⁾ | 32 | TENS 100Hz 8hrs | VAS | P<0.01 | Daily 8 hour 100Hz TENS for 2 weeks significantly reduced pain. No placebo TENS group. |
| | | TENS 100Hz 1hr | VAS | ns, ns | |
| Chitsaz et al 2009 ⁽⁵⁾ | 59 | TENS 60Hz | VAS | P<0.001 | Daily ≥3 times 20-30 mins TENS for 8 weeks significantly reduced pain. No placebo TENS group. |
| | | Nortriptyline | VAS | P<0.001 | |

DISCUSSION

Existing evidence for TENS in MS-related pain is equivocal and inconsistent. An absence of appropriate control groups limits some studies^(4,5). Different protocols, frequencies and anatomical areas of TENS administration also present challenges for data comparison. More high quality RCTs are warranted to further explore promising yet insignificant trends in MS pain reduction by TENS.

REFERENCES

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* (New York, NY). 1965;150 (3699):971-9.
2. Warke K, Al-Smadi J, Baxter D, Walsh DM, Lowe-Strong AS. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2006;22(9):812-9.
3. Al-Smadi J, Warke K, Wilson I, Cramp AF, Noble G, Walsh DM et al. A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. *Clin Rehabil*. 2003;17(7):742-9.
4. Miller L, Mattison P, Paul L, Wood L. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2007;13(4):527-33.
5. Chitsaz A, Janghorbani M, Shaygannejad V, Ashtari F, Heshmatipour M, Freeman J. Sensory complaints of the upper extremities in multiple sclerosis: relative efficacy of nortriptyline and transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clin J Pain*. 2009;25(4):281-5.

ESTUDIO OBSERVACIONAL PARA EVALUAR LA CALIDAD DE VIDA Y ALIVIO DEL DOLOR EN PACIENTES CON DOLOR IRRUPTIVO ONCOLÓGICO EN TRATAMIENTO CON CITRATO DE FENTANILO: RESULTADOS PRELIMINARES

J. Guítar^(a), I. Vargas^(b), V. De Sanctis^(c), J. Folch^(a), R. Salazar^(d), J. Fuentes^(e), J. Coma^(f), J. Ferreras^(g), J. Moyá^(h), A. Tomás⁽ⁱ⁾, P. Estivill^(b), F. Rodelas^(g), A. J. Jiménez^(f).

a. Servicio de Anestesiología, Hospital Plató, Barcelona.

b. Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Barcelona.

c. *idc-salud*. Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

d. Hospital Comarcal d'Inca, Menorca.

e. Pius Hospital de Valls, Tarragona.

f. Hospital General de l'Hospitalet, Barcelona.

g. Hospital Residència Sant Camil, Barcelona.

h. Instituto Clínico del Dolor

i. Fundació Hospital Sant Bernabé, Barcelona.

j. Laboratorios Prostrakan SLU.

INTRODUCCIÓN

El dolor irruptivo tiene un importante impacto socioeconómico al disminuir la calidad de vida de los pacientes y sus familiares, aumenta los costes del tratamiento al incrementar el número de consultas a urgencias y el de hospitalizaciones, y es uno de los factores que predice un peor pronóstico. A pesar de la interferencia del dolor oncológico en la capacidad funcional y actividades diarias, un porcentaje elevado de pacientes considera que su calidad de vida no es una prioridad para los profesionales de la salud.

Este estudio pretende evaluar la calidad de vida de los pacientes con dolor irruptivo oncológico en tratamiento con citrato de fentanilo atendidos en las Unidades del Dolor de los centros participantes, dada la escasez de datos publicados al respecto en este ámbito y el impacto que este tipo de dolor tiene en la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

MÉTODO

Estudio observacional post-autorización, multicéntrico y prospectivo no controlado. Se reclutan pacientes adultos, con diagnóstico de cáncer y tratamiento de base con opioides y episodios de dolor irruptivo parcialmente controlado (EVA \geq 6). El estudio comprende una visita basal y 4 de control: a los 3, 7, 15 y 30 días. El estado de salud se

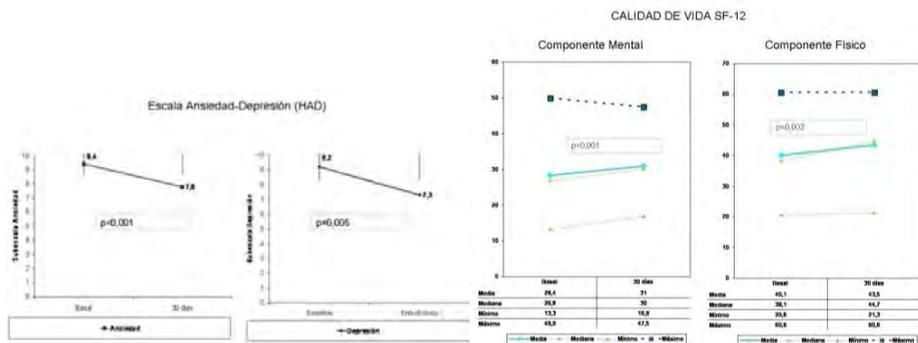
evaluará mediante el cuestionario autoadministrado SF-12 y la ansiedad y depresión mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS). Otras variables: alivio en la intensidad del dolor (inicio-final del episodio de dolor irruptivo) mediante la escala EVA; tiempo medio hasta el inicio del alivio y duración media del episodio; tiempo hasta el efecto máximo; efectos adversos.

RESULTADOS PRELIMINARES

Se reclutaron inicialmente un total de 102 pacientes correspondientes a 9 centros hospitalarios, de los que 81 pasaron al estudio.

Cuestionario de Calidad de Vida SF-12: Hallamos diferencias estadísticamente significativas tanto en el componente mental ($p<0,001$) como en el componente físico ($p=0,002$).

Cuestionario HAD (Depresión-Ansiedad): El efecto del alivio de los síntomas del dolor irruptivo tanto en intensidad como en número de episodios y su duración, repercute favorablemente en la calidad de vida de los pacientes. Se observan diferencias estadísticamente significativas en las subescalas de depresión ($p=0,0^{05}$) y ansiedad ($p<0,001$) al final del estudio (día 30).



| | Visita basal | Día 3 | Día 7 | Día 15 | Día 30 |
|------------------------------|--------------|-------|-------|--------|--------|
| EVA inicio x episodio | 8,6 | 7,5 | 7,1 | 6,6 | 6,2 |
| EVA final x episodio | 4,6 | 3,7 | 3,4 | 2,7 | 2,4 |

Intensidad del dolor: A lo largo del periodo de estudio, se produce un alivio en la intensidad del dolor, tanto en la registrada al inicio de las crisis como en la intensidad al final de la crisis. En ambos casos la diferencia es estadísticamente significativa ($p<0,001$).

Seguridad: Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia leve (16,4%) y estreñimiento (11,78%), seguido de náuseas (9,38%), vómitos (3,68%) y problemas dérmicos (1,82%). 7 pacientes sufrieron episodios severos y dos de ellos abandonaron el estudio.

CONCLUSIÓN

Los estudios sobre calidad de vida relacionada con la salud son un nuevo instrumento de medida que debe tenerse en cuenta en la valoración de los resultados obtenidos con los tratamientos oncológicos. Los resultados de este estudio indican que el fentanilo sublingual es efectivo en el alivio del dolor irruptivo y ello incide en una mejora significativa de la calidad de vida de los pacientes oncológicos.

ANALGESIA POST-HEMORROIDECTOMIA CON EL USO DE BOMBAS ELASTOMÉRICAS DE INFUSION CONTINUA INTRAVENOSA

*J Palacín Luque *, J Fuentes Bellido**, J Fernández Muixí***, M Abelló Sala**, M T Martínez Casals*

Pius Hospital de Valls

**Servicio Cirugía General*

***Servicio de Anestesiología y Clínica del dolor*

****Unidad Hospitalización a domicilio (HADO)*

INTRODUCCIÓN

La hemorroidectomía es una de las intervenciones quirúrgicas realizadas con mayor frecuencia en la práctica quirúrgica diaria. El control del dolor postoperatorio es uno de los elementos claves a la hora de realizar un análisis crítico de este procedimiento.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este procedimiento es mejorar la calidad analgésica de los pacientes intervenidos de hemorroidectomía abierta en régimen ambulatorio mediante el empleo de bombas elastoméricas de perfusión para la administración de analgesia endovenosa continua.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo simple desde enero 2013 hasta abril/2015 de aquellos pacientes intervenidos de hemorroidectomía en régimen de cirugía sin ingreso que han recibido analgesia intravenosa continua mediante el uso de bombas elastoméricas con seguimiento domiciliario a cargo de la unidad de Hospitalización a Domicilio (HADO).

- Técnica anestésica: Preferentemente anestesia general con uso de mascarilla laríngea.
- Técnica quirúrgica: Escisión hemorroidal mediante técnica abierta de Milligan-Morgan con posterior infiltración perianal de 10cc de ropivacaina al 0.75%.
- Analgesia postoperatoria: Infusión continua mediante bomba elastomérica de desketoprofeno 6 ampollas + tramadol 4 ampollas + metoclopramida 3 ampollas a 2 ml/hora hasta un máximo de 60 horas. En caso de insuficiencia renal o edad de más de 70 años, sustitución de desketoprofeno por metamizol 6 ampollas.

- Control domiciliario: Registro del dolor, detección de posibles complicaciones postoperatorias, detección de posibles efectos indeseables i revisión de la integridad del sistema infusor.
- Registro del dolor durante los primeros 10 días postoperatorios mediante Escala Visual Analógica (EVA).

RESULTADOS

Desde Enero/13 hasta Abril/15 se han realizado 38 hemorroidectomía con posterior utilización de bomba elastomérica de infusión continua de analgesia intravenosa. Durante las primeras 60 horas postoperatorias donde el paciente es portador de analgesia intravenosa se registran EVAs inferiores a 3 de manera basal, precisando de analgesia de rescate puntualmente en el momento de la defecación. Tras la retirada de la bomba se aprecia un incremento del dolor con EVAs superiores a 5 hasta el 8º día postoperatorio.

CONCLUSIONES

La analgesia invasiva domiciliaria en el manejo del dolor post-hemorroidectomía mediante el uso de bombas elastoméricas de infusión continua es un método viable y seguro, permitiendo un mayor grado de confort durante el postoperatorio. El incremento de dolor post-retirada de la bomba nos obliga a plantear la posibilidad de aumentar los días de tratamiento mediante este sistema.

MANEJO DEL DOLOR EN LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR TRAS EL PRIMER TIEMPO QUIRÚRGICO

Gara Díaz Peña, María Rosario Urbez Mir, Julia Fernández Leroy

INTRODUCCIÓN

Se presentan dos pacientes con anquilosis de la articulación temporomandibular (ATM) que tras primer tiempo quirúrgico con separadores de bolas de silastic fueron derivados a las consultas de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Universitario La Paz.

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años que sufrió traumatismo facial a los 6 meses con fractura mandibular derecha con anquilosis de ATM de ese lado desde entonces. Dada la limitación de la apertura oral ha sufrido múltiples cirugías. No ha presentado limitación para la deglución. Actualmente presenta una apertura oral de 1.6 cm y un EVA de 0/10 en reposo y 7/10 con la movilización activa.

Mujer de 67 años intervenida de resección de sarcoma mandibular derecho reconstruido con colgajo paraescapular hace 40 años que requirió RT posterior. Presenta anquilosis bilateral desde la resección, con limitación de la apertura oral de 10 mm con imposibilidad para la movilización tanto en apertura como en cierre. Edentula parcial. Tras la cirugía la apertura oral ha mejorado a 1.7 cm. Presentaba dolor constante que ha mejorado, aunque actualmente presenta un EVA de 6/10.

OBJETIVO

Presentamos nuestro protocolo de tratamiento tras separadores de silastic:

- Durante el ingreso en la planta de Cirugía Maxilofacial valoramos al paciente, dándole las pautas de reeducación postural, apertura progresiva funcional libre con control condilar y feedback con espejo que comienza inmediatamente tras la cirugía con control del dolor .

- Iniciamos dieta blanda progresiva durante la primera semana
- A partir del 4º día post quirúrgico iniciamos terapia manual activa y pasiva con fisioterapeuta protegiendo la cicatriz y herida quirúrgica especialmente los 5-6 primeros días:
 - Reevaluamos el dolor optimizando el tratamiento analgésico para iniciar el programa de rehabilitación
 - Programa 4 veces al día 10 minutos: activos y pasivos progresivos suaves, siempre limitado por el dolor, sin forzar (evitando el desplazamiento de las bolas de silastic). El paciente aprende los ejercicios con el terapeuta y los realiza de forma alterna supervisados por él y de forma independiente.
 - TheraBite 10 minutos 10 veces/día
- A partir de la segunda semana: continuamos con la progresión con programa de fisioterapia ambulatoria y ejercicios domiciliarios auto asistidos y TheraBite.
- A partir de la tercera semana se considera que el paciente conoce la realización de los ejercicios y debe realizarlos de forma habitual en domicilio hasta los 6 meses.

Para supervisar la adherencia al tratamiento realizamos revisiones cada semana durante el primer mes y una vez al mes hasta el año. Si a los 6 meses no se ha producido reanquilosis se plantea el segundo tiempo quirúrgico, y si al año se mantiene la apertura se considera estabilizada.

DISCUSIÓN

La anquilosis de la ATM es una patología muy limitante y dolorosa, por lo que es importante que el paciente presente buen control analgésico para la realización de un buen programa de Rehabilitación y mantener la adherencia al tratamiento. En nuestro programa, no iniciamos el plan de tratamiento de forma precoz porque según Su-Gwan puede producir sangrado y hematoma retrasando la curación. Tanto la apertura oral como el dolor mejoran con el tratamiento con fisioterapia y TheraBite a medio plazo, en nuestro protocolo usamos ambos aunque el TheraBite presenta mejoría inicial más precoz.

TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DE LA DISTROFIA SIMPÁTICO – REFLEJA DE SUDECK. A PROPOSITO DE UN CASO

Luis Ángel Cáncer Villacampa, María Farré Pinilla, Dolors Molies Navarrete, Marian Lorente Gascón, Rubén Álvarez Tierno, Juan José Lázaro Alcay. Hospital Materno Infantil Sant Joan de Déu Barcelona.

La Distrofia Simpático Refleja (DSR) es una enfermedad compleja, de causa desconocida y que puede tener consecuencias graves. El diagnóstico generalmente es tardío. Normalmente se produce tras un traumatismo y el cortejo sintomático más característico es “quemazón importante”, trastornos tróficos de la piel y “alodinia”. Parece ser que se produce una hipersensibilización del sistema nervioso simpático quedando anormalmente activado y produciendo sustancias que activan nociceptores y provocan trastornos vasomotores permanentes.

El diagnóstico precoz tras la sospecha clínica con pruebas de imagen y la instauración temprana de tratamiento multidisciplinar ayudan a mejorar el pronóstico.

El caso clínico, se trata de un varón de 16 años, ASA I, intervenido de pies equinovaros congénitos a los 6 meses de edad. Asintomático hasta los 14 años. Coincidiendo con el recuerdo familiar de sus antecedentes quirúrgicos y su buena evolución durante estos años, inicia un cuadro de dolor (Eva 7-10/10) en el pie izquierdo de instauración progresiva y características típicas de dolor neuropático con alodinia.

En 18 meses desarrolla alteraciones típicas de afectación eferente del sistema nervioso simpático. Durante este tiempo sigue tratamiento analgésico convencional sin mejoría. Se realizan pruebas de imagen (radiología simple – gammagrafía) que sugieren el diagnóstico de Síndrome Doloroso Regional Complejo o Distrofia Simpático Refleja (DSR).

En su evolución (2 meses) se van implementando distintas estrategias de tratamiento:

- 1.-Un primer escalón analgésico convencional con terapia oral farmacológica, medidas nutricionales y micronutricionales para control del proceso inflamatorio concomitante;
- 2.-Bloqueos analgésicos nerviosos locales y tratamiento con acupuntura, biopuntura y electroacupuntura más soporte psicológico; y
- 3.- En un tercer estadio, bloqueo epidural analgésico con el objetivo de poder realizar un tratamiento físico rehabilitador (movilizar activamente la extremidad afectada). Durante los dos primeros días del bloqueo analgésico epidural el paciente estuvo asintomático y realizando la rehabilitación ac-

tiva programada. Al tercer día inició clínica de dolor de espalda en punto de punción epidural con signos inflamatorios. Se realizó radiología urgente (TAC) que confirmó el proceso inflamatorio localizado y obligó a retirar el catéter epidural.

Su evolución posterior fue hacia la mejoría, probablemente se produjo un “reset” en la percepción de su dolor, cuyas características cambian desde ese momento. Durante dos meses pudo continuar realizando rehabilitación y quedó asintomático hasta la fecha de hoy.

CONCLUSIÓN

En pacientes con dolor crónico que se sospeche evolución tórpida es fundamental comenzar tratamiento multidisciplinar, utilizando todas las herramientas que dispongamos de forma complementaria con el único objetivo común de alcanzar el bienestar del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dethlefsen T, Dahlke R. *The Healing Power of Illness: understanding what your symptoms are telling you*. London: Vega, 2002.
2. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med*. 2013;14(2):180-229.
3. Hay L. *Heal your body*. California: Hay House Inc.; 1988.
4. Hempel S, Taylor SL, Solloway MB, Miake-Lye IM, Beroes JM, Shanman R, et al. Evidence map of acupuncture [Internet]. Washington: Department of Veterans Affairs, 2014. [acceso 9 de abril de 2005]. Disponible en: <http://www.hsrd.research.va.gov/publications/esp/acupuncture.pdf>

LIDOCAÍNA EN PARCHES: ADECUACIÓN DE SU USO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Gutiérrez Gil JF, Ferrer López I, Domínguez Camacho JC, Palma Morgado D, Caraballo Camacho MO. Farmacéuticos de Atención Primaria. Unidad de Gestión Clínica Farmacia de Atención Primaria de Sevilla. Servicio Andaluz de Salud (SAS). España

INTRODUCCIÓN

La lidocaína en parches está indicada, para el alivio sintomático de la neuralgia post-herpética en adultos¹. Su lugar en terapéutica está en aquellos pacientes en quienes los tratamientos de primera línea han sido ineficaces o en los que hay dificultad para el uso de la vía oral². Ha sido uno de los medicamentos cuyo uso se ha incrementado más en 2014.

Los audit clínicos realizados por los médicos de familia, ayudan a valorar la adecuación y condiciones de uso en la práctica real.

Palabras claves: Neuropathic Pain, Lidocaine, Clinical Audit.

OBJETIVOS

- Indagar sobre el grado de adecuación de uso de lidocaína.
- Conocer si se utiliza para el tratamiento de la neuralgia post-herpética.
- Evaluar si se utiliza como segunda línea de tratamiento.

METODOLOGÍA

- Estudio descriptivo trasversal.
- **Población diana:** pacientes que utilizan parches de lidocaína.
- **Periodo de estudio:** 3 meses.
- **Variables:** Edad, sexo, diagnóstico de neuralgia post-herpética, tratamiento previo con medicamentos de primera línea (amitriptilina, gabapentina o pregabalina) y adecuación.
- **Fuentes de información:** Bases de Datos de Farmacia del SAS. Ámbito: atención primaria urbano. Estadística descriptiva Excel.

RESULTADOS

Los audit clínicos se cumplimentaron en 574 pacientes de los 663 pacientes en tratamiento en el periodo de estudio. Presentaban una media de edad de 71 años DE (13); el 82 % eran mujeres.

En el 7% de los casos tenían un diagnóstico de neurálgia post-herpética. Independientemente del diagnóstico, usaron tratamiento previo de primera línea el 56% de los casos: 12% amitriptilina; 13% gabapentina y un 31% pregabalina.

A la pregunta de si el tratamiento lo consideraban adecuado en base a las recomendaciones, el 19% consideró que sí lo era, el 44% evaluó que no y un 23% dudoso.

Cuando se consideró como no adecuado, en el 46% de los casos se planteó retirarlo y en el 22 % optó por mantenerlo.

CONCLUSIONES

El uso de lidocaína en parches difiere de las recomendaciones contenidas en Ficha técnica y revisiones de la literatura científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71848/FT_71848.pdf)
2. Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14:162–73.

Agradecimientos: a todos los médicos de atención primaria que han colaborado en la realización de los audit clínicos.

A PROPÓSITO DE UN CASO DE... DOLOR DE CAUSA “OCULTA”

*Dra. Ana Isabel Yébenes Rubio, Dra. Elena Arregui López,
Dra. Liliana Suárez Hinojosa, Dra. Pablo Aguado Barroso,
Dra. Amaia Martiarena Ayestaran
Hospital Virgen De Altagracia De Manzanares*

ABSTRACT

Paciente de 50 diagnosticado en enero de 2014 de Adenocarcinoma de recto a 8 cm del margen anal, estadio IIIB de Dukes (pT3pN2cM0).

Se realiza tratamiento neoadyuvante esquema Capecitabina-Radioterapia concomitante durante 6 semanas tras las cuales se reevalúa por RMN al paciente objetivándose respuesta parcial > 50% motivo por el que se realiza rescate quirúrgico, realizándose el 9 de abril amputación abdominopéritoneal.

El 14 de mayo inicia quimioterapia adyuvante esquema XELOX por 8 ciclos que finaliza el 29 de octubre.

En la primera revisión tras adyuvancia el paciente refiere dolor lumbar EVA 7/10 en reposo que disminuye a EVA 4/10 con el ejercicio pero con 2-3 picos de dolor irruptivo EVA 9/10 de 15-20 minutos de duración que califica como “insoportable”. El dolor interrumpe el sueño y produce insomnio desde su inicio con somnolencia diurna e incapacidad de hacer “vida normal”.

Ante la sospecha de enfermedad metastásica a nivel lumbar se solicita en noviembre RMN dorso-lumbar y se inicia tratamiento con Palexia a dosis de 37,5 mg cada 12 horas, Lyrica a dosis de 75 mg cada 8 horas y Pecfen 100 mg de rescate al inicio del “dolor insoportable”.

En la evaluación 4 días después el paciente ha conseguido descansar por la noche, con dolor basal EVA 5/10 y 2-3 picos de dolor irruptivo 6/10

La RMN dorso lumbar no objetiva lesión metastásica en columna aunque sí acuñaamiento L1-L2.

Dada la alta sospecha a pesar de RMN de progresión de la enfermedad se solicitó PET-TAC y se sube dosis de Palexia a 50 mg cada 12 horas, manteniendo Lyrica a 75 mg cada 8 horas y subiendo Pecfen si dolor a 200 mg hasta cada 4 horas.

Tras una semana de tratamiento el paciente refiere dolor basal controlado con EVA 2-3/10, con 2-3 picos de dolor irruptivo EVA 4-5/10 que ceden a los 5 minutos tras Pecfen. El PET-TAC es informado como normal por lo que se prescribe corticoterapia a dosis descendente con retorno a la vida normal del paciente incluso a la realización de ejercicio físico (spinning) 2-3 días a la semana.

A los dos meses de mejoría del cuadro consulta con antelación por dolor en la misma localización a pesar de tratamiento con Tapentadol y Pecfen.

Se realiza nueva RMN objetivándose adenopatía retroperitoneal que invade lo contigüidad L2. Ante la intensidad del dolor se remite al paciente a oncología radioterápica para RT antiálgica con mejoría de la sintomatología.

Actualmente paciente asintomático, en descanso terapéutico de quimioterapia con tratamiento analgésico basado en Palexia 37,5 mg cada 12 horas, Lyrica 75 mg cada 8 horas y Pecfen 1-2 dosis en días alternos según picos de dolor y con incorporación a vida laboral por petición propia.

IMPACTO DE LA EXISTENCIA DE UNA COMISIÓN ESPECÍFICA EN LA PREVALENCIA DEL DOLOR EN HOSPITAL PLATÓ

*Antoni Martrat, Rosa Bori, Neus Fabregat, Anna Lloret, Gemma Carrera, Silvia Luz, Jordi Guitart.
Comissió del Dolor. Hospital Plató. Barcelona*

El control del dolor constituye un problema sanitario de primera magnitud, y ha sido y es objeto de debate, siendo una prioridad en el manejo de los pacientes ingresados. El dolor agudo, fundamentalmente en pacientes operados, y el crónico, básicamente en enfermos oncológicos, constituye en nuestro medio uno de los principales focos de atención. En el año 1997 fue creada en Hospital Plató (HP) una comisión del dolor con este fin.

OBJETIVO

Conocer el impacto que ha tenido en la prevalencia del dolor y en los esquemas terapéuticos la existencia de una comisión específica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde el año 1997 existe en HP una comisión del dolor, compuesta por distintos facultativos y enfermeras, que elaboraron en un primer momento un protocolo de tratamiento del dolor, agudo y crónico, con sus revisiones periódicas, y que anualmente efectúan un estudio de la prevalencia del dolor en el centro, auditando las pautas terapéuticas así como el cumplimiento del protocolo específico. En el estudio anual de prevalencia intervienen todos los miembros de la comisión, y se elabora un informe que queda registrado en el centro (actualmente, Minerva documentos). Se ha usado la escala visual analógica (EVA) como parámetro de medición del dolor.

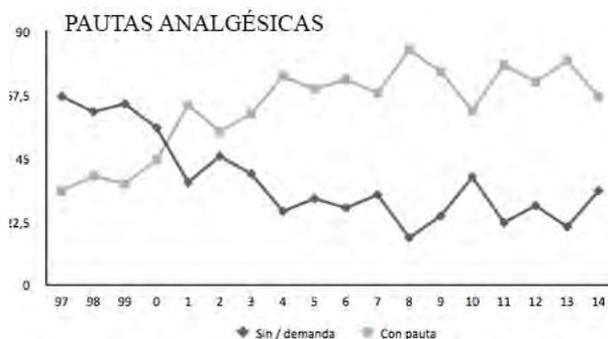
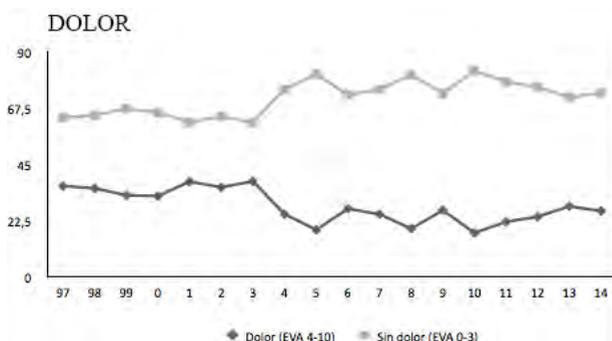
RESULTADOS

La prevalencia global de dolor (moderado-intenso, EVA 4-10) ha pasado de unas cifras iniciales superiores al 30% a unos registros de alrededor del 20%. Más llamativo ha sido la unificación y correcta aplicación de las pautas analgésicas recomendadas

en el protocolo del dolor, que inicialmente suponía más de un 60% de pacientes sin pauta o a demanda, y que progresivamente ha descendido hasta situarse en un 20-30%.

CONCLUSIONES

La existencia en HP de una comisión específica del dolor ha supuesto una mejoría evidente en el control del mismo y en la aplicación de las pautas analgésicas recomendadas en el protocolo elaborado por dicha comisión, tal como se refleja en los estudios anuales de prevalencia del dolor.



EXPERIENCIA CON HISTOACRYL® EN LA REPARACIÓN DE HERNIA INGUINAL. HACIA UNA CIRUGÍA SIN DOLOR

*Dr. Jordi Ardid, Dra. Montse Juvany, Dr. Antoni Martrat, Dr. Miguel Trias
Dr. Joan Obiols, Dr. Fernando Carnajal, Dr. Carles Hoyuela*

Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Plató. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio sigue siendo un problema importante en la reparación de la hernia inguinal. Para minimizar este dolor podría ser útil el uso de colas quirúrgicas, evitando los dolorosos puntos de sutura. Histoacryl® es un pegamento de cianocrilato, que permite a los cirujanos fijar la malla de una manera mínimamente invasiva, reduciendo el riesgo de lesión de estructuras nerviosas y minimizando el dolor postoperatorio.

OBJETIVO

Analizar si la fijación de la malla utilizando Histoacryl® podría reducir el dolor postoperatorio en comparación con la sutura de polipropileno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre febrero del 2014 y enero del 2015, 220 pacientes fueron operados de hernia inguinal de manera electiva y ambulatoria. Fueron randomizados de manera aleatoria e incluidos en estudio a doble ciego prospectivo. El dolor postoperatorio mediante escala EVA se evaluó a los 8 (8 h), 24 horas (24 h), 7 (7 d) y 30 días (30 D). 111 pacientes fueron asignados al grupo de Histoacryl® (H) y 109 pacientes al grupo de polipropileno (P), usando en ambos grupos la técnica de Lichtenstein

RESULTADOS

Ambos grupos fueron comparables en términos de edad, sexo, índice de masa corporal, ASA y tipo de anestesia. Como se esperaba, la duración de la cirugía fue menor en el grupo H que en el grupo P (34 ± 9 vs 37 ± 8 minutos, $p = 0,009$). Aunque no

se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, el dolor postoperatorio fue ligeramente menor en el grupo H de grupo P en todos los momentos evaluados del postoperatorio (8 h: $4,4 \pm 2,7$ vs $5,0 \pm 2,5$, $p = 0,08$; 24 h: $3,9 \pm 2,7$ vs $4,4 \pm 2,4$, $p = 0,15$; 7 d: $1,9 \pm 1,9$ vs $2,2 \pm 2,5$, $p = 0,31$; 30 d: $0,6 \pm 0,6$ vs $0,8 \pm 1,3$, $p = 0,14$; respectivamente). El grupo H presentó menos complicaciones hemorrágicas en comparación con el grupo P (6 vs 40, $p = 0,02$).

CONCLUSIONES

El uso de Histoacryl® puede ayudar a los cirujanos a minimizar la duración de la cirugía, el dolor postoperatorio y las complicaciones hemorrágicas. Todo ello facilitarían la cirugía ambulatoria en pacientes operados de hernia inguinal.

DOLOR CRÓNICO EN RETROPIÉ. RUPTURA TENDONES PERONEOS LATERALES POR HIPERTROFIA DE LA APÓFISIS TROCLEAR DEL CALCÁNEO

Dr. J.M.Casulleras. Dra.F.Closa, Dr. J.Castellanos. Dr.F.Cabañó.
Parc Sanitari Sant Joan de Déu de Sant Boi de Llobregat (Barcelona). Servei de C.O.T. Unitat de Peu.

ABSTRACT

La apófisis troclear del calcáneo, o tubérculo de los peroneos, raramente tiene un tamaño superior a los 5 mm. Por la parte superior de la misma discurre el tendón PLC y por la inferior el tendón PLL. La hipertrofia de la misma, se asocia a tenosivitis, tendinosis y ulterior ruptura tendinosa, que habitualmente afecta al PLL y raramente al PLC, por atrapamiento de estos entre el maleolo lateral y el tubérculo en movimientos de eversión y abducción.

La evidencia clínica y las pruebas de imagen (Ecografía y/o RMN) que pongan de manifiesto la existencia de la alteración ósea y el compromiso de los tendones peroneos, determinarán la necesidad de tratamiento quirúrgico.

Se trata de un paciente varón de 70 años de edad, sin antecedentes de interés, que consulta por dolor crónico, sordo, de varios meses de evolución y tumoración supra-retromaleolar en tobillo derecho, blanda y dolorosa a la palpación, con discreto déficit y dolor a la eversión resistida. Así mismo, presenta una tumoración dura, prominente calcánea lateral, no dolorosa, excepto por compresión, que le obliga a utilizar calzado cómodo.

La Rx. y RMN evidencian una exóstosis importante sobre tubérculo de calcáneo (hipertrofia de la apófisis troclear del calcáneo) y una ruptura longitudinal del tendón PLL.

Se decide tratamiento quirúrgico, donde se objetiva: 1. Ruptura completa y retracción del tendón PLL 2. Ruptura longitudinal del tendón PLC. 3. Hipertrofia severa del tubérculo con Sd. compresivo tendinoso. Se realizó exostectomía, tubularización del PLC y tenodesis terminolateral del PLL al PLC.

Como conclusión debemos manifestar que la hipertrofia de la apófisis peroneal del calcáneo es una de las posibles causas de dolor crónico en retropié. Se trata de una rara anomalía que provocará una tendinitis por compresión, que abocará a tendinosis y esta, a una posterior ruptura tendinosa.

En nuestro caso existía una afectación de ambos peroneos laterales (siendo infrecuente la lesión del PLC), con buena resolución mediante tratamiento quirúrgico. En la reparación de los peroneos seguimos el algoritmo intraoperatorio elaborado por Redfern y Myerson. En este caso se trataba de una lesión tipo II. La tenodesis practicada proximalmente entre PLL Y PLC nos aporta un buen resultado clínico.

La evolución del paciente fue correcta, con balance articular completo de tobillo y pie, y mínima disminución de la fuerza a la eversión activa del tobillo. Paciente satisfecho, sin dolor, con una puntuación en escala AOFAS de tobillo de 97.

BIBLIOGRAFÍA

1. Park HJ, Lee SY, Park NH, Rho MH, Chung EC, Kwag HJ. Accuracy of MR findings in characterizing peroneal tendons disorders in comparison with surgery. *Acta Radiol.* 2012 Sep 1;53(7):795-801. doi: 10.1258/ar.2012.120184. Epub 2012 Jul 28.
2. Boya H, Pinar H. Stenosing tenosynovitis of the peroneus brevis tendon associated with hypertrophy of the peroneal tubercle. *J Foot Ankle Surg.* 2010 Mar-Apr;49(2):188-90. doi: 10.1053/j.jfas.2009.02.013. Epub 2009 May 9.
3. Bruce WD, Christofersen MR, Philips DL. Stenosing tenosynovitis and impingement of the peroneal tendons associated with hypertrophy of the peroneal tubercle. *Foot Ankle Int.* 1999; 20 (7): 464-467.
4. Heller E, Robinson D. Traumatic pathologies of the calcaneal peroneal tubercle. *Foot (Edinb).* 2010 Jun-Sep;20(2-3):96-8. doi: 10.1016/j.foot.2010.06.005. Epub 2010 Jul 23.
5. Martin MA, Garcia L, Hijazi H, Sanchez MM. Osteochondroma of the peroneal tubercle. A report of two cases. *Int Orthop.* 1995;19(6):405-7.
6. Sobel M, Geppert MJ, Olson EJ, Bohne WH, Arnoczky SP. The dynamics of peroneus brevis tendon splits: a proposed mechanism, technique of diagnosis, and classification of injury. *Foot Ankle.* 1992 Sep;13(7):413-22.
7. Redfern D, Myerson M. The management of concomitant tears of the peroneus longus and brevis tendons. *Foot Ankle Int.* 2004 Oct;25(10):695-707.

EL USO DE APÓSITOS ADHESIVOS DE LIDOCAINA 5% PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS CRÓNICA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMANDIBULAR (A PROPÓSITO DE UN CASO)

Dr. Eduardo Vázquez Delgado

La osteoartritis es la enfermedad más común que afecta al sistema musculoesquelético. Se caracteriza por ser un proceso dinámico, donde ocurre un proceso degenerativo que afecta principalmente al cartílago articular, involucrando no obstante a la articulación completa, incluyendo hueso, cápsula, ligamentos y membrana sinovial. Históricamente, la osteoartritis de la articulación temporomandibular (ATM) se ha clasificado en dos tipos, primaria y secundaria, dependiendo si se conocen o no los factores etiopatogénicos. En el caso de la ATM las fracturas y las alteraciones del complejo cóndilo-disco suelen ser los dos actores etiopatogénicos más frecuentes. Es fundamental mencionar que en líneas generales los procesos osteoartíticos en la ATM suelen seguir una evolución clínica más favorable que en el resto de articulaciones del cuerpo humano. Esto es debido fundamentalmente a que la ATM está compuesta de fibrocartilago en lugar de cartilago hialino a diferencia de las demás articulaciones del cuerpo humano. Esta peculiaridad histológica le confiere a la ATM una capacidad adaptativa única, presentando la mayoría de pacientes una evolución clínica favorable a medio-largo plazo (adaptación funcional). No obstante, un reducido grupo de pacientes puede desarrollar un proceso osteoartítico crónico que suele provocar una gran morbilidad física y psicológica. En esos casos concretos los protocolos de tratamiento habituales (férulas de descarga, fisioterapia, AINEs) pueden no ser suficientes para controlar el dolor de los pacientes. El uso de apósitos adhesivos de lidocaína puede ser en esos casos una buena alternativa terapéutica.

SÍNDROME DE BOCA ARDIENTE

Sergi Sala Pérez

ABSTRACT

El síndrome de Boca Ardiente es un complejo trastorno de dolor crónico orofacial caracterizado principalmente por presentar molestias de tipo urente a nivel de la cavidad oral ante la ausencia de alteraciones locales y/o enfermedades sistémicas.

Afecta sobre todo a mujeres (7:1), con edad media de unos 62 años y con rango 40 - 82 años. Se estima que su prevalencia se sitúa entre un 0,7% y un 5% del conjunto de toda la población.

Su etiología sigue siendo un enigma para la comunidad científica aunque se han postulado diferentes mecanismos etiopatogénicos que podrían estar relacionados con el origen primario de este trastorno (p.ej., hipotiroidismo, disfunción de las vías dopaminérgicas, menopausia, ansiedad y/o depresión). Del mismo modo, no existen pruebas complementarias (pruebas analíticas, radiológicas ni de diagnóstico por imagen) que puedan apoyar las manifestaciones clínicas de este trastorno, salvo en los casos secundarios debido a alteraciones hematológicas (p. ej., anemia ferropénica), bioquímicas (p. ej., diabetes mellitus, déficit del complejo vitamínico B), sialométricas (p.ej., hiposialia, asialia) e inmunológicas (p. ej., Sd. Sjögren), entre otros.

Se han empleado diferentes tratamientos farmacológicos como p. ej., inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, terapia hormonal, analgésicos, benzodiacepinas, suplementos dietéticos (ácido alfa-lipoico), crema de capsaicina, anestésicos locales, etc. También se ha probado con tratamientos no farmacológicos o técnicas alternativas como p. ej., bloqueos nerviosos, laserterapia, acupuntura, y terapia cognitivo-conductual. Las últimas revisiones sistemáticas efectuadas sobre los efectos terapéuticos de los tratamientos empleados concluyen en que todavía sigue sin existir un fármaco o técnica eficaz aplicable a la gran mayoría de pacientes afectados con este trastorno. Sin embargo, se ha sugerido que el clonazepam por vía tópica podría presentar los resultados más esperanzadores.

NEURALGIAS POST-TRAUMÁTICAS EN LA CAVIDAD BUCAL. EL TAPENTADOL COMO NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Isidoro Cortell

RESUMEN

Hay múltiples factores de riesgo para el desarrollo de dolor persistente postquirúrgico en la cavidad bucal; no obstante, la incidencia de alteraciones neurosensitivas después de procedimientos dentales son relativamente poco frecuentes.

Durante la infiltración de anestesia local, el tratamiento endodóntico, la manipulación de tejidos blandos, la extracción de terceros molares incluidos y la colocación de implantes dentales se pueden dañar algunas ramas terminales del nervio trigémino. La rama más comúnmente afectada es el nervio alveolar inferior, seguido del nervio lingual.

En los últimos años, la amplia aceptación de los tratamientos con implantes dentales ha llevado a que sean las técnicas quirúrgicas asociadas a su colocación, junto con la extracción quirúrgica de los terceros molares inferiores incluidos los más relacionados con el dolor persistente posquirúrgico en la cavidad bucal.

Los profesionales deben tener presente las consecuencias adversas de estos procedimientos y evitarlas en la medida de lo posible con una correcta planificación de los casos.

Cuando aparecen alteraciones neurosensitivas o dolor después de estos procedimientos se debe considerar tanto el tratamiento farmacológico, como la reparación microquirúrgica del nervio dañado. En los casos susceptibles de tratamiento farmacológico, el Tapentadol puede ser una nueva alternativa útil para el manejo de estos pacientes.

PROMOCIÓN DE BUENAS PRÁCTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR EN ATENCIÓN PRIMARIA

Dra. Ingrid Ferrer López

Farmacéutica de Atención Primaria

Unidad de Gestión Clínica Farmacia Atención Primaria Sevilla. Servicio Andaluz de Salud.

El dolor nos afecta a todos en algún momento de nuestras vidas. Los medicamentos constituyen una opción imprescindible en muchos casos, pero en otros casos, son poco útiles, habiendo opciones no farmacológicas y de cambio de hábitos de vida insuficientemente utilizadas. Al ser los medicamentos un bien de consumo tienden, en nuestra sociedad, a sobreutilizarse y/o usarse de manera a veces inadecuada.

En el ámbito de la provincia de Sevilla, con 1.893.871 usuarios del sistema público, casi un 10% de la población utiliza diariamente medicamentos para tratar el dolor. Los fármacos más usados son los Aines (3.6%) y analgésicos no opioides como el paracetamol (3.3 %).

Estudiando el uso de estos grupos de medicamentos se observan algunas inadecuaciones a las recomendaciones. El papel del Farmacéutico de Atención Primaria es detectar estos ámbitos de mejora y promover su uso adecuado.

En los últimos años se ha cuestionado la seguridad de los AINE en diversos aspectos. Así, ***“Si se asocian AINE con otros fármacos que puedan favorecer el sangrado, como los antiagregantes o anticoagulantes, debe valorarse el beneficio potencial frente al riesgo de hemorragia gastrointestinal”***.

“El uso de Aines en pacientes hipertensos pueden descompensar la tensión arterial e incrementar el riesgo de sufrir un evento cardiovascular”

“La triple terapia con AINE + diuréticos + IECAs ó ARA II se ha asociado con un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda. El riesgo es mayor al inicio del tratamiento, por lo que se requiere vigilancia en caso de uso concomitante.”^{1,2,3,4}: Actualmente, solo en el 6% de los casos se asocian a anticoagulante o antiagregantes. Sin embargo en un 15 % de los casos se utilizan en terapia doble con antihipertensivos, y hasta un 2 % en terapia triple (diurético+IECA/ARAII).

“Los tratamientos no farmacológicos y el uso de analgésicos (paracetamol), son intervenciones a considerar antes de prescribir un AINE”⁵. De hecho, el uso de estos últimos ha descendido en la última década, nada menos que un 36%.

“Ningún AINE ha demostrado ser más eficaz que otro por vía oral, aunque sí parecen presentar diferentes perfiles de efectos adversos.”

Cuando esté indicado un AINE, la selección debe realizarse en función de su gastro y cardiotoxicidad intrínseca, los factores de riesgo (cardiovascular, gastrointestinal) del paciente y la experiencia de uso y deben utilizarse el menor tiempo posible:

Ibuprofeno a dosis bajas (<1200 mg/día)⁶ y naproxeno (1000 mg/día) deben considerarse de primera elección por su menor incidencia de eventos gastrointestinales y cardiovasculares respectivamente, comparado con otros AINEs”^{5,7,8,9}.

Actualmente estos fármacos suman el 66% de los casos en los que se opta por un Aine. En la gran mayoría de los casos (86%) su uso crónico no supera los 3 meses de tratamiento.

“No usar dos o más antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de manera simultánea ya que no incrementa la eficacia y sí la toxicidad”. Tan solo el 1% del uso de aines se utilizan bajo esta situación

La estrategia de promoción de uso adecuado que más utilizamos actualmente es la comunicación, al médico de familia, de pacientes con riesgo potencial por alguna de las situaciones señaladas. Al notificar a los profesionales los pacientes afectados, en el 41% de los casos se modifican las pautas adecuadamente.

Respecto del uso de opioides, tradicionalmente en España se usaban relativamente menos que en otros países europeos. No obstante su uso actualmente está creciendo significativamente, especialmente en el dolor crónico no oncológico. Diversos problemas se observan con su uso.

“En el tratamiento escalonado del dolor de la OMS se propone el uso de opioides mayores en el tercer escalón, correspondiente a dolor intenso.

La morfina continúa siendo el opioide de referencia para el dolor moderado no controlado y/o intenso, en pacientes en situación terminal.

En dolor crónico no oncológico y dolor oncológico, no existe evidencia que ningún opioide sea mejor en eficacia y seguridad que morfina.”^{5,10}

En nuestro ámbito, la morfina solo se usa en un 6% de los casos donde se opta por un opioide fuerte (en los países nórdicos¹¹ esta proporción asciende al 22%). El más usado en nuestro medio es el fentanilo (49% de los casos). Sin embargo, el fentanilo transdérmico se asocia a problemas de seguridad, comunicándose incluso casos mortales y de exposición accidental en personas no usuarias.^{12,13}

“En pacientes en situación terminal con dolor irruptivo, se recomienda utilizar la morfina de liberación rápida como fármaco de elección.” ^{14,15,16}

Pese a que lo más utilizado es el fentanilo, la vía de liberación rápida, transmucosa y nasal queda reservada en pacientes que ya reciben tratamiento de mantenimiento con opiáceos. En un 14% de las situaciones se usa tratamiento de base.

“En el dolor neuropático central o periférico (exceptuando neuralgia del trigémino, los fármacos de primera línea de tratamiento en adultos con dolor recomendados, y en este orden, son amitriptilina, gabapentina, pregabalina, duloxetina” ^{17,18,19}.

“Si hay poco o ningún alivio del dolor con la dosis máxima tolerada del medicamento inicialmente usado, se propone cambiar a otro fármaco de la primera línea. Considerar cambiar de nuevo si el tratamiento continua siendo poco efectivo o mal tolerado.” ⁵

Los parches de lidocaína únicamente presentan indicación para el alivio del dolor neuropático postherpético en adultos²⁰, y su lugar en terapéutica, queda limitado a aquellos pacientes en donde los tratamientos de primera línea han sido ineficaces o en los que hay dificultad para el uso de la vía oral.

Tras analizar su uso en nuestro ámbito urbano, solo en el 7% de los casos tenían un diagnóstico de neurálgia post-herpética. Independientemente de las situaciones en las se utilizaran, usaron tratamiento previo de primera línea el 56% de los casos: 12% amitriptilina; 13% gabapentina y un 31% pregabalina. Es factible mejorar su uso en la indicación aprobada.

A modo de resumen, la monitorización continua del uso de analgésicos y las iniciativas que promueven un mejor uso de los mismos mejoran las condiciones de uso real en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382(9894):769-79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas (Soc Esp Reumatología). <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3140>
3. Lapi F et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ* 2013
4. Laporte JR et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs. Newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27(6): 411-20
5. Guerra de Hoyos JA et al. Dolor crónico no oncológico. PAI 2ªed. 2014. <http://www.juntadeandalucia.es>.
6. Riesgo cardiovascular de dosis altas de ibuprofeno o dexibuprofeno: recomendaciones de uso. AEMPS. Nota Informativa MUH (FV) 4/2015. <http://www.aemps.gob.es>.
7. NICE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs implementation. KTT13. 2013. <https://www.nice.org.uk/>
8. Diclofenaco y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. AEMPS. Nota Informativa MUH (FV) 16/2013. <http://www.aemps.gob.es>.
9. Seguridad cardiovascular de los AINES tradicionales: conclusiones de la revisión de los últimos estudios publicados. AEMPS Nota Informativa MUH (FV) 15/2015. <http://www.aemps.gob.es>
10. NICE. Opioids in palliative care: safe and effective prescribing of strong opioids for pain in palliative care of adults. CG140. 2012. <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG140>
11. <http://www.legemiddelforbruk.no/english/>
12. Parches de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches. AEMPS Nota Informativa MUH (FV) 7/2014. <http://www.aemps.gob.es>
13. Fentanyl transdermal patch and fatal adverse reactions. *Canadian Adverse Reaction Newsletter* Vol. 18, Issue 3, July 2008. <http://napra.ca/Downloads/documentloader.ashx?id=1858>
14. Uso seguro de opioides en pacientes en situación terminal. Consejería Salud 2011. <http://www.juntadeandalucia.es>
15. Cia Ramos R et al. Cuidados Paliativos. PAI 2ª ed. 2007. <http://www.juntadeandalucia.es>
16. Wiffen P et al. Morfina oral para el dolor por cáncer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 11: CD003868. <http://www.update-software.com/BCP/>
17. NICE. Neuropathic pain-pharmacological management. CG173. 2013. <https://www.nice.org.uk/>
18. Finnerup NB, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14:162–73. www.thelancet.com/neurology

19. Iskedjian M et al. Anticonvulsants, Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Technology report number 116]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. <http://www.cadth.ca>
20. Ficha técnica de Versatis 5% apósito adhesivo medicamentoso (http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71848/FT_71848.pdf)

¿SE SIGUEN LAS RECOMENDACIONES DE USO EN LAS PRESENTACIONES DE FENTANILO TRANSMUCOSO?

Bendahan Barchilón, Gladys¹; Guitart Vela, Jordi²; Busquet Julià, Carmen³; De Sanctis Briggs, Vicente⁴; Gallardo Martínez, Luis José⁵; Menacho Pascual, Ignacio⁶; Pigem Juvany, Elisenda⁷

¹ *Area del Medicament- Ambit Barcelona Ciutat-ICS*

**Unitat de Patologia del Dolor. Servei d'Anestesia.*

*** Médico de familia*

² *Hospital Plato*; ³ *Hospital Clínic*; ⁴ *Hospital Universitari Sagrat Cor*;

⁵ *CAP Sarrià*; ⁶ *CAP Les Corts_CAPSE*; ⁷ *CAP Magoria ICS*

INTRODUCCIÓN

Las presentaciones de fentanilo como tratamiento de dolor irruptivo son potencialmente muy adictivas. De ahí la importancia de ajustar su prescripción a la indicación autorizada: tratamiento del dolor disruptivo en pacientes oncológicos. Las recomendaciones apuntan a revisar el tratamiento de base y no superar 4 aplicaciones al día. Su uso excepcional fuera de indicación todavía requiere más controles y ajustes

OBJETIVO

Evaluar si la prescripción de fentanilo citrato se ajusta a las indicaciones autorizadas y a las recomendaciones de uso. Identificar áreas de mejora y variabilidad entre centros para una posterior intervención

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, realizado a partir de una explotación de historias clínicas con prescripción activa de fentanilo citrato realizada en marzo del 2014 de 9 centros de atención primaria de un área urbana (217.342 Habitantes). El análisis se realizó en enero 2015 excluyendo los éxitos por imposibilidad de acceso a la historia clínica

Las variables recogidas fueron: indicación asociada a la prescripción, si se retiraba fentanilo citrato de la farmacia en los últimos 3 meses, y frecuencia de consumo calculado a partir de la retirada.

RESULTADOS

Inicialmente se identificaron 63 casos de los que 13 fueron excluidos del análisis por exitus.

Se prescribió fuera de indicación al 38% (rango 12.5% - 80%) De los 50 pacientes analizados, ya que no eran enfermos oncológicos. 78,9% Dolor osteoarticular, 10,5% fibromialgia-fatiga, 10,5% dolor neuropático.

El 42,1% (rango 0%-100%), de los pacientes no oncológicos retiraban medicación de la farmacia, mientras que de los pacientes oncológicos solamente el 35.5% (Rango 0%-75%) lo retiraban.

El 10% (rango 0%-20%) de los pacientes retiraban una prescripción que superaba las 4 aplicaciones día.

CONCLUSIONES

La utilización de las presentaciones de fentanilo transmucoso para dolor irruptivo presenta áreas de mejora y variabilidad entre territorios.