

MONOGRAFIES MÈDIQUES

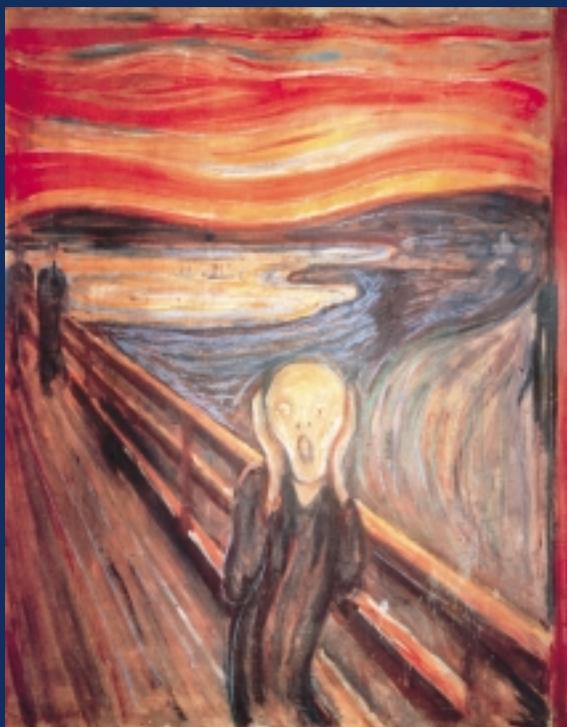
de l'Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears

12

NUEVA
ÉPOCA

Dirección:
CARME BUSQUETS
M.^a VICTORIA RIBERA

UNIDADES DE DOLOR. REALIDAD HOY, RETO PARA EL FUTURO



MONOGRAFIES MÈDIQUES
de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears

12

NUEVA
ÉPOCA

Dirección:
CARME BUSQUETS
M.^a VICTORIA RIBERA

**UNIDADES DE DOLOR.
REALIDAD HOY,
RETO PARA EL FUTURO**

Carme Busquets Julià

Hospital Universitari Josep Trueta
Girona

M.^a Victoria Ribera Canudas

Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

2002

Editado bajo la Dirección Científica de
l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears.

Consejo Editorial:

Francesc Asensi Botet (Valencia)
Màrius Foz Sala (Barcelona)
Gonçal Lloveras Vallès (Barcelona)
Miquel Munar Ques (Palma de Mallorca)
Pere Pardo Peret (Sabadell)
Joaquim Ramis Coris (Barcelona)

Portada:

© The Munch-Museum / The Munch-ellingsen Group / Vegap, Barcelona, 2002

Esta edición ha sido posible gracias
a la colaboración y soporte de
PFIZER, S.A.

© 2002 Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears
P. Bonanova, 51
08017 Barcelona. España

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido mediante ningún procedimiento electrónico o mecánico, la fotocopia y la grabación magnética incluidas, ni registrado por ningún sistema de recuperación, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la obra.

Depósito legal: Gi-1592-02
Impreso en España por Gráficas GISPERT, S.A.

*“El dolor mejor tolerado
es el que tienen los otros”*

J. Bonica

“Divinum est opus sedare dolorem”

Hipócrates

Índice

Prólogo del Conseller de Sanitat i Seguretat Social <i>Dr. Eduard Rius</i>	XI
Prólogo del Presidente de la ACMCB <i>Dr. Joaquim Ramis</i>	XIII
Presentación <i>Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.ª V. Ribera Canudas</i>	XVII
Generalidades sobre el dolor <i>Dr. D. Samper Bernal, Dra. G. Roca Amatria, Dr. A. Montero Matamala, Dra. E. Català Puigbó</i>	23
Prevalencia del dolor en el ámbito hospitalario <i>Dra. M. Cañellas Arsegol, Dra. E. Català Puigbó</i>	31
Prevalencia del dolor en la población de Cataluña <i>Dra. A. Bassols Farrés, Dra. E. Català Puigbó</i>	39
Historia del tratamiento del dolor <i>Dr. Carlos de Barutell Farinós</i>	47
Unidades de Dolor <i>Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.ª V. Ribera Canudas</i>	53
Material necesario para las Unidades de Dolor <i>Dra. M. Rull Bartomeu</i>	73
Técnicas utilizadas en las Unidades de Dolor. Tiempo empleado <i>Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.ª V. Ribera Canudas</i>	79
La medición del dolor <i>Dr. P. Martínez Ripol, Dra. M.ª V. Ribera Canudas</i>	81
Case-mix de las Unidades de Dolor y tratamientos por patologías <i>Dra. M.ª V. Ribera Canudas, Dra. C. Busquets Julià Dra. A. Puente Navazo</i>	87

Ensayos clínicos en el alivio del dolor: 10 retos <i>Dr. A. R. Jadad, Dra. E. Català Puigbó</i> <i>Dra. M. Ferrádiz Mach</i>	103
Consentimiento informado en las Unidades de Dolor <i>Colegio Oficial de Médicos de Barcelona (COMB)</i>	115
Protocolo medicolegal de consentimiento informado para opioides <i>Dra. M.^a V. Ribera Canudas</i> <i>Prof. Dr. M. Rodríguez Pazos, Dr. C. de Barutell Farinós</i>	117
Tratamiento farmacológico del dolor <i>Dra. C. Busquets Julià, Dra. M.^a V. Ribera Canudas</i>	127
Técnicas mínimamente invasivas en el tratamiento del dolor <i>Dra. M.^a V. Ribera Canudas, Dr. P. Martínez Ripol</i> <i>Dra. A. Mesas Idáñez</i>	155
Electroanalgesia: estimulación eléctrica transcutánea (TENS), iontoforesis de fármacos <i>Dr. J. Vilaplana Birba, Dra. C. Busquets Julià</i>	171
Técnicas intervencionistas en el tratamiento del dolor crónico: estimulación eléctrica medular (SCS), terapia con fármacos por vía intratecal <i>Dr. J. Vilaplana Birba, Dra. C. Busquets Julià</i>	179
Lesiones por radiofrecuencia en el tratamiento del dolor crónico. Dolor raquídeo <i>Dr. R. Ruiz López</i>	189
Unidad de Dolor Agudo <i>Dra. M.^a V. Ribera Canudas, Dra. A. Mesas Idáñez</i>	207
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	217
El futuro de la farmacología analgésica: más allá de los opioides y de los AINE <i>Dr. J. E. Baños Díez, Dr. F. Bosch Llonch</i>	251

Efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de los opioides <i>Dra. M. M. Puig, Dr. A. Romero, Dr. O. Pol</i> <i>Dr. S. Sánchez, Dra. M^a E. Planas</i>	281
Efectos antinociceptivos de los cannabinoides y desarrollo de fenómenos de tolerancia y dependencia <i>Dr. R. Maldonado López</i>	291
El dolor del anciano y su abordaje interdisciplinar <i>Dr. S. Esteban Moreno</i>	323
Dolor en pediatría <i>Dr. J. Marco Valls, Dr. E. Hansen Ferrer y Dr. J. Torres Font</i>	361
Aspectos psicológicos del dolor <i>Dra. C. Jethà, C. Ryan Ph. D</i> <i>Dra. M.^a V. Ribera Canudas</i>	391
Actitudes terapéuticas basadas en la evidencia. Relevancia en el dolor crónico no canceroso en pacientes adultos y con exclusión de las cefaleas. <i>Dra. M.^a D. Ferrer García</i>	409

Prólogo

La Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y de Baleares destaca por su contribución en el estudio y en la mejora de las ciencias de la Salud. En este sentido, la Academia ha sido reconocida, a lo largo de su existencia, por la publicación periódica de Monografías Médicas que se han convertido en importantes herramientas de consulta para los profesionales sanitarios.

La Monografía sobre el dolor que ahora les presento es una obra exhaustiva, hecha por reconocidos profesionales, que trata uno de los temas actuales que más inquieta, tanto a la profesión médica como a la ciudadanía en general, por la repercusión social y sanitaria que esta dolencia tiene hoy en día.

Los resultados de la última Encuesta de Salud de Cataluña muestran que el dolor es un problema muy prevalente entre la población catalana de más de 15 años de edad. Hasta un 26% de las personas encuestadas manifiestan sufrir dolor.

Este es un sufrimiento, un problema, que en sí mismo no se puede considerar como enfermedad, pero que por su repercusión en la calidad de vida de las personas y en la implicación que esta dolencia provoca en la sociedad hay que considerar como un tema prioritario a tener en cuenta. Hay que continuar investigando y avanzando en el estudio del concepto del dolor, de las causas que lo provocan y de su tratamiento.

En el año 1996, el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, siguiendo con la línea de trabajo para la mejora de la calidad del sistema sanitario en beneficio de la mejora de la atención que se presta al ciudadano, incluyó en el Plan de Salud de Cataluña como uno de los objetivos prioritarios la paliación del dolor. Posteriormente, dentro del Plan de Salud de Cataluña correspondiente al período 1999-2001, se hacía especial mención a la necesidad de prevenir, controlar y paliar el dolor con la implementación de protocolos y guías de actuación de las sociedades científicas. Actualmente, 8 hospitales catalanes disponen de unidades especializadas en este tipo de dolencia.

La Monografía sobre el Dolor de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y de Baleares que tienen en sus manos es un

punto de referencia a tener en cuenta por todos los profesionales sanitarios. Esta publicación aporta nueva información sobre cómo tratar el dolor, los adelantos más relevantes, la farmacología analgésica y un nuevo campo a destacar: los efectos analgésicos antiinflamatorios de los opioides.

Estoy seguro de que este libro, además de ser una herramienta de obligada consulta para todos, contribuirá a la mejora de la calidad de vida de todas las personas. Desde estas líneas quiero felicitar a todos aquellos profesionales que han colaborado en su elaboración y que, en definitiva, contribuyen a perfeccionar el conocimiento, la comprensión y el tratamiento de esta dolencia.

Eduard Rius i Pey

Conseller de Sanitat i Seguretat Social

Prólogo

Pocas cosas hay en el mundo tan comunes a todos los humanos como el dolor. Desde tiempos muy pretéritos se han descrito temas que dan constancia de ello. La mitología griega nos describe el castigo de Prometeo cuando el águila le picoteaba el hígado; tenemos bien presentes las palabras “parirás con dolor” del Génesis, así como los dolores de los condenados al infierno que nos describe Dante en su Divina Comedia, por citar solamente unos ejemplos. Para describirlos se emplean analogías diversas, pero no hay una terminología que defina afinadamente el dolor.

Los diccionarios definen el dolor físico como un “hecho subjetivo consistente en una percepción sensorial más o menos fuertemente desagradable, debida a la excitación de terminaciones nerviosas sensitivas, que va acompañada de una reacción psicoemocional del mismo cariz y de reacciones que tienden a evitar las causas que la provocan”.

Pero esta percepción sensorial puede o no llegar a ser dolorosa, según cuál sea la capacidad que el sistema nervioso y la propia persona tengan para dejarse influir por este estímulo. No todos los individuos ni cada uno de ellos en diversas circunstancias acusan la misma intensidad de dolor hacia una estimulación aparentemente idéntica, puesto que el estado emocional, la experiencia anterior, el ambiente en el que ha madurado la persona, etc., influyen notablemente en este aspecto.

Y aún el dolor se vive de muy diferente manera según las características de la persona. Hay quien lo siente como un desafío para demostrar de qué es capaz. En otras puede conseguirle compasión y protección y entonces es sentido no como una angustia, sino como una seguridad. En otros casos la actitud es de rebelión, que le hace sufrir más por no aceptar el mal que sufre. E incluso la actitud psicológica del enfermo que no tiene espíritu de lucha contra su dolor da una respuesta física mucho peor a la medicación. En pocas palabras, la actitud psicológica contribuye de manera muy clara a la percepción del dolor.

También hay la actitud de querer ignorar el dolor o la enfermedad, como si de esta manera tanto el dolor como la enfer-

medad desaparecieran, como si no fuera realidad lo que uno no percibe claramente. El miedo al dolor, en lugar de llevarle a consultar, puede producir una inhibición, un aparente desinterés. Hay enfermos que han olvidado un dolor de angina de pecho, y se han sacado de encima su recuerdo como si fuera un mal pensamiento. Como también, a veces, el dolor es sentido como un defecto, como una humillación que se disimula porque molesta ser servido incluso aunque este rechazo a ser servido haga sufrir a los familiares solícitos que le atenderían encantados. Y no podemos olvidar a quien se refugia en el dolor por egoísmo, para sacar un beneficio porque desea ser servido.

Ser altruista en el sentido de querer servir a los demás y no aceptar de los demás un servicio representa un progreso, pero también un orgullo. La actitud adulta y responsable es la de la naturalidad, la que acepta tanto servir al prójimo como la propia debilidad que obliga a dejarse servir.

La verdad, sin embargo, es que tanto el dolor como la enfermedad son términos que nos cuestan admitir como un hecho natural y por esta razón, a pesar de que están presentes siempre en nuestra vida, los eludimos. Todos los elementos que encontramos en el dolor, la angustia, la consciencia de la limitación, a menudo el miedo, los encontramos en todo ser humano, de manera que la antropología del enfermo es aplicable a todo el mundo, aunque en el enfermo aparezca con unos rasgos más dramáticos, más acusados. Y también es cierto que a veces el dolor o la enfermedad, al impedir hacer las actividades habituales, permiten descubrir otros sentidos insospechados hasta entonces, de la misma forma que vemos las estrellas de noche cuando el sol no está. La cuestión es que nuestra cultura actual no nos enseña casi nada sobre el dolor, en todo caso solo a temerlo.

¿Y qué espera el enfermo del médico? Espera que le cure, pero también espera tranquilidad. Cuantas veces hemos escuchado lo siguiente: “ahora que usted ha venido a ver al enfermo, todos nos hemos quedado mucho más tranquilos”. Y la enfermedad o el dolor sigue igual, pero tanto el enfermo como los familiares se han sentido acompañados. ¿Qué explicación hay que darle al paciente sobre la realidad de su dolor? ¿Y qué verdad ha de decirle el médico? Cada paciente, cada enfermo, tiene derecho a la verdad que es capaz de aceptar. Y el derecho a ser ayudado hacia una comprensión cada vez mayor. Hay que informar pensando en su bien, en su promoción, pensando hasta qué punto tendrá fecundidad lo que se le explique. En resumen, no se puede hacer trampa ni a la verdad ni al enfermo.

El médico busca una explicación del problema y a la vez lucha para solucionar la enfermedad o el dolor, es decir, curarlo, y si no es posible, al menos cuidarle y aliviar las molestias. El buen profesional es sensible al dolor y se compadece de quien lo sufre, y actúa no solo por esta sensibilidad o compasión, sino por la solidaridad con su sufrimiento.

Afortunadamente, en las últimas décadas se han producido espectaculares progresos que han dado un giro importante al concepto del dolor y su tratamiento. Ha habido un notable aumento de colaboración entre investigadores y clínicos con el objeto de profundizar en su estudio y su fisiopatología. Ha habido también investigadores clínicos que han definido con más precisión las características del dolor y los diversos cuadros del dolor crónico. Y también ha sido importante la contribución de psiquiatras y psicólogos, que han ayudado a definir y a destacar la importancia de los factores culturales y emocionales en la experiencia dolorosa total del individuo.

Son todas estas consideraciones y estos progresos en los tratamientos de los diferentes tipos de dolor lo que los autores de este libro someten a la consideración de sus lectores. Es una obra conjunta de diferentes profesionales que han estudiado las bases neuroanatómicas y fisiológicas del dolor; los nuevos conceptos en la investigación farmacológica y otros más clínicos que tienen experiencia en los tratamientos para aliviarlo o curarlo. A las directoras de esta Monografía Médica, Carme Busquets y M.^a Victoria Ribera, hay que agradecerles el haber concebido una obra que abarque el amplio campo del dolor con una visión muy actual, así como el mérito de haber obtenido la colaboración de profesionales distinguidos en este campo. Es una excelente y nueva aportación de un tema que afecta a toda la humanidad y que, a la vez, enriquece la colección de Monografías Médicas de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y de Baleares.

Joaquim Ramis i Coris
Presidente de la ACMCB

Presentación

Durante el tiempo que ha durado la elaboración de esta Monografía, hemos pensado muchas veces que podría ser mejor, que habríamos podido decir más cosas, que la actualización debe ser permanente. Pero ahora todo eso os lo dejamos a vosotros, queridos lectores. Hemos realizado una sección en el tiempo y hemos intentado recoger y transmitir lo que había hasta este momento sobre este tema. Lo que hemos hecho es lo que tenéis entre las manos.

Pues bien, hace casi dos años decidimos hacer un libro sobre el dolor. No fue una decisión precipitada, sino que fue el resultado de años de trabajo, de reuniones, de discusiones, de redactar textos, de consultas, de encuentros, donde hablábamos y comentábamos este tema que tanto interesa a los que hemos colaborado en esta Monografía. El Presidente de la ACMCB fue quien nos dio la solución: hacer una Monografía dentro de la colección que la Academia edita regularmente. Un tema que interesa a todo el mundo, ya que todos tenemos dolor, y pocos conocen cómo tratarlo, si se puede tratar o incluso si debe tratarse. Recordad que disponemos de conocimientos, de técnicas y de profesionales preparados para tratarlo. Realizamos un breve resumen de todos estos temas y lo ponemos a vuestro alcance. Esperamos que os sea útil y que sólo sea el inicio de un largo, intenso y fructífero trabajo que entre todos debemos hacer posible.

Esta Monografía no pretende ser un libro más de los muchos que ya existen sobre el tratamiento del dolor. Nuestro objetivo es que sea un punto de referencia, donde los especialistas en dolor y muy especialmente los que no lo son puedan encontrar información sobre la conveniencia y la necesidad de tratarlo, dónde se puede tratar, cómo se hace y quién se dedica a hacerlo.

En los capítulos sucesivos de la Monografía encontramos primero la información referente a la importancia del dolor en la vida y cómo influye en nuestro comportamiento, en nuestro trabajo, en nuestro entorno, en la sociedad, y cómo modifica comportamientos. A continuación, tenemos a nuestro alcance trabajos realizados en nuestro ámbito, y concretamente en

Cataluña, sobre la prevalencia del dolor en nuestro país. No es nada fácil realizar estudios de estas características, pero se han hecho imprescindibles para conocer más sobre este tema y sus repercusiones de todo tipo, personales, familiares, sociales y económicas. Estos trabajos han sido realizados por profesionales interesados en el dolor y en su tratamiento, y aquí damos los primeros datos obtenidos que reflejan este problema, esta enfermedad que representa el dolor crónico. Ya podemos empezar a reflexionar sobre cómo tratarlo y a considerarlo una enfermedad más que tiene solución.

La presencia de *dolor* en múltiples enfermedades, en la actualidad, es considerada y aceptada como un sufrimiento innecesario, inútil, que en muchas ocasiones es responsable de un aumento de la morbilidad, de una prolongación de estancias hospitalarias y fuente de trastornos psicológicos importantes que precisan atención y tratamiento médico especializado. Por lo tanto, de aquí se deduce que *se tiene que tratar, y podemos afirmar que en la mayoría de casos se puede controlar eficazmente, ya que disponemos de fármacos, técnicas y profesionales muy entrenados en este campo.*

Ante esta evidencia, uno de los **objetivos** del Plan de Salud de Cataluña para el bienio 1996-1998 fue proponer intervenciones dirigidas a mejorar la calidad de vida de las personas en lo que a prevención y paliación del dolor se refiere. Durante el periodo 1999-2001, el Pla de Salut de Catalunya - Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1999; 145-147, dice textualmente: *"la contribución a la mejora de la calidad de vida de las personas es el objetivo fundamental del sistema sanitario catalán. Ciertos problemas de salud como especialmente las enfermedades crónicas, las situaciones de terminalidad y algunos procedimientos diagnósticos y terapéuticos producen a menudo un importante sufrimiento físico y/o psíquico de las personas que podría evitarse o paliarse sanitariamente.*

El dolor es un sufrimiento innecesario que puede prevenirse, controlarse y paliarse en la mayoría de los casos." Más adelante añade: *"Algunos estudios efectuados en nuestro entorno muestran que tanto el dolor agudo como el crónico son un motivo importante de demanda asistencial y a menudo son tratados de manera insuficiente. En el momento actual, el control del dolor es una prioridad social y sanitaria y un signo de eficiencia, de buena práctica clínica y de calidad.*

Durante el periodo 1999-2001 propone:

- 1. Estudios descriptivos con la finalidad de disponer de datos de prevalencia del dolor en los distintos ámbitos asistenciales.*
- 2. Recomendaciones para la prevención, el tratamiento y el control del dolor en Cataluña, con la participación y el consenso de participantes y sociedades académicas y científicas.*
- 3. Creación de comités de dolor interdisciplinarios para diseñar un protocolo de atención al dolor, de acuerdo con las recomendaciones establecidas para Cataluña.*
- 4. Proporcionar información específica a los médicos de atención primaria sobre las condiciones de prescripción y las indicaciones de utilización de los analgésicos opioides.*

Pues bien, durante estos últimos años se ha puesto claramente de manifiesto el interés de este tema, ya que parte de los objetivos citados anteriormente se han llevado a cabo. Cabe señalar, asimismo, que la mayor parte de los mismos gracias a la voluntad de los profesionales interesados en este campo. Se han realizado estudios de prevalencia, se han hecho y se están haciendo ensayos clínicos, algunos multicéntricos, incluyendo Cataluña, España y también Internacionales; docencia, difusión y formación continuada, y hace pocos meses se ha creado la Sociedad Catalana de Dolor, dentro de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares.

Desde el punto de vista económico, el dolor ocasiona grandes pérdidas a la sociedad. El número de personas con problemas de dolor agudo y crónico es muy elevado y, debido a su gran repercusión emocional y al grado de incapacidad que produce, plantea graves problemas a nivel humano y enormes pérdidas económicas en los países desarrollados. Actualmente disponemos de diferentes estudios sobre la prevalencia y el impacto económico que supone el dolor. Éstos apuntan que los gastos ocasionados representan aproximadamente el 2,8% del PIB de los países industrializados. Según los últimos datos disponibles (Instituto de Estadística de Cataluña - AEC/98), el **PIB de Cataluña en 1996 fue: 83.665,62 millones de euros. El 2,8% del PIB en Cataluña representa 2.342,64 millones de euros anuales.** Dentro de este coste, se incluyen gastos de personal sanitario, de Instituciones Sanitarias, medicamentos, radiología, laboratorio, ortopedia, traslado de pacientes, gastos administrativos y absentismo laboral. Sacad vosotros mismos, lectores, las conclusiones de estos datos.

También las Unidades de Dolor están presentes en nuestra región. Son los auténticos lugares de donde sale el interés, el trabajo, la dedicación por el dolor. En un capítulo entero se realiza una detallada y precisa descripción.

El objetivo de este núcleo central de esta primera parte de la Monografía es explicar qué es una Unidad de Dolor, cómo funciona, quién es el responsable, dónde se encuentran ubicadas, qué tratamientos y qué tipo de dolor tratan, así como el material necesario y, finalmente, el personal que trabaja en dichas Unidades. No queremos pasar por alto las técnicas utilizadas y el tiempo necesario para aplicarlas, así como los sistemas de valoración del dolor más utilizados por nosotros.

Hemos intentado seguir las indicaciones de la IASP (Internacional Association for the Study of Pain) y hacer un primer borrador del "case-mix" de las Unidades de Dolor. Esto, en un futuro inmediato, requerirá una amplia y profunda reflexión, así como una ampliación y un consenso sobre este listado de patologías.

También nos ha parecido interesante traducir y publicar en esta Monografía un trabajo de la IASP sobre las condiciones que se deben reunir, o que se deben valorar, antes de iniciar un estudio sobre dolor.

No podíamos dejar de incluir el consentimiento informado sobre los tratamientos en las Unidades de Dolor y, lo más discutido, el consentimiento informado sobre el uso de opioides. Son un ejemplo de ello. Vosotros, lectores, les daréis la utilidad que os convenga.

No queríamos dejar de comentaros algunas de las técnicas más utilizadas en nuestras Unidades y muy poco conocidas por las personas que no tienen mucho contacto con nosotros. Hemos realizado una revisión actualizada de los fármacos utilizados con mayor frecuencia, una descripción de las técnicas mínimamente invasivas, técnicas intervencionistas -bombas de infusión y neuroestimulación-, radiofrecuencia, estimulación transcutánea e iontoforesis. Uno de nuestros objetivos es daros a conocer las enormes posibilidades de estas técnicas en el alivio del dolor.

Mostramos qué es una Unidad de Dolor agudo y cómo funciona, cuáles son sus características y qué pacientes se pueden beneficiar de ellas en un capítulo en el que encontraréis la información más actual y que no se suele encontrar en los libros clásicos sobre tratamiento del dolor.

En el apartado de actualizaciones en dolor, hemos querido aportar informaciones novedosas sobre las ciencias básicas, por

un lado, y se han revisado las bases neuroanatómicas de la percepción dolorosa, incluyendo los últimos avances en este campo. El futuro de la farmacología analgésica: más allá de los opioides y de los AINE, explora un conjunto de líneas de investigación apasionantes. El trabajo: efectos analgésicos antiinflamatorios de los opioides abre un nuevo campo y mención especial al trabajo sobre los cannabinoides, en el punto de mira de todos nosotros. En todos ellos, los autores han buscado las últimas informaciones para ponerlas a nuestro alcance. Esperamos que disfrutéis de ellas.

Por otro lado, en los capítulos más clínicos, hemos intentado reflejar dos temas que siempre son marginales en cualquier tratado de dolor, el dolor en los niños, este gran olvidado, y en la gente mayor, que cada vez gana importancia por razones demográficas conocidas por todos.

Las repercusiones psicológicas del dolor se abordan y se tratan magistralmente desde un punto de vista pocas veces publicado, tanto por sus repercusiones sobre la persona que las sufre, como por la manera en que puede influir esta tarea en aquellas personas que nos dedicamos a tratarlas. Una visión cierta, actual y muy bien reflejada.

No podía faltar una revisión sobre la medicina basada en la evidencia. Se ha hecho una exhaustiva y excelente investigación en este campo, que nos aporta los últimos datos que creemos os serán de gran utilidad.

Esperamos y deseamos que esta Monografía os sirva para conocernos un poco más y que disfrutéis tanto como disfrutamos nosotros haciéndola, organizándola y, especialmente, revisándola. Ha sido un gran placer poder trabajar en un tema que nos apasiona y con un conjunto de compañeros que han querido colaborar de una manera entusiástica. Esperamos contagiaros el interés por el dolor y, muy especialmente, por su tratamiento. No olvidéis nunca esta frase, atribuida al Dr. John Bonica, el primer gran algólogo de nuestro tiempo: **el dolor mejor tolerado es el que tienen los demás**. Y esperamos que compartáis con nosotros el punto de vista de que *el dolor es el resultado de un proceso inteligente de la conciencia con una extraordinaria plasticidad, y no solamente una respuesta pasiva del cerebro a un estímulo externo*.

Esta Monografía no hubiera podido existir sin la colaboración de los compañeros que han escrito los temas, la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares que nos ha asesorado, ayudando a organizar todo el tema editorial y, muy especialmente,

a su presidente, Dr. Joaquim Ramis, ya que durante todo el tiempo que hemos trabajado no ha dejado de darnos su apoyo, ánimos y ayuda cuando se lo hemos pedido. Y, por supuesto, a los laboratorios Pfizer, que han confiado en nosotros y han considerado que valía la pena la aportación económica necesaria para poder financiar este proyecto.

Gracias a todos y, a vosotros, lectores, os deseamos que disfrutéis tanto de esta Monografía como nosotras lo hemos hecho.

Carme Busquets Julià
M.^a Victoria Ribera Canudas

Generalidades sobre el dolor

*Dr. D. Samper Bernal**, *Dra. G. Roca Amatria**
*Dr. A. Montero Matamala***, *Dra. E. Català Puigbó****

Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.

**Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.*

***Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. Barcelona.*

****Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

“ El dolor ... tiene un gran impacto en la morbilidad y la mortalidad.

... puede significar la diferencia entre la vida y la muerte”.
Melzack, 1988.

Hace ya más de 40 años que el profesor Bonica reconoció que el dolor crónico era un síndrome patofisiológico que trascendía de las diversas causas específicas que podían originarlo. Desde entonces, se han realizado grandes progresos en la comprensión de la neurobiología y psicología del dolor crónico, y en su tratamiento a través de abordajes farmacológicos, físicos y psicológicos.

Durante la pasada década, el ritmo de interés en el dolor se ha acelerado tanto en las comunidades médicas como en las no médicas. La medicina del dolor ha emergido como un nuevo campo al que contribuyen varias especialidades y a la que se han añadido varias subespecialidades paralelas ligadas a la psicología, fisioterapia y enfermería.

Es probable que el substancial nuevo interés en el dolor y su tratamiento se deba a varios factores. Por un lado, el progresivo aumento de la esperanza de vida de la población ha llevado a una mayor presencia de cuadros doloroso crónicos, de forma que más del 80% de las personas mayores de 55 años tienen evidencia radiológica de osteoartrosis y un 50% sufrirá dolor osteoarticular; por otro lado, se ha objetivado una mayor demanda de los cuidados sanitarios de los pacientes, y por último, existe un claro

reconocimiento de que un tratamiento óptimo del dolor reduce las cargas económicas derivadas de las discapacidades provocadas por dichas alteraciones físicas. (1)

La historia del dolor va ligada a la historia del hombre, y a lo largo de ella se han creado y generado múltiples métodos para suprimir el dolor.

Para el hombre primitivo sólo el dolor de causa postraumática era justificable, mientras que los dolores causados por otras causas adquirirían connotaciones mágicas. Tuvieron que pasar varios siglos desde la consideración del dolor como un sentimiento (teoría de Aristóteles) hasta objetivarlo como una sensación (teoría de Galeno).

En el Renacimiento, Leonardo da Vinci describió anatómicamente los nervios y estableció su relación con la sensación dolorosa. Las vías nerviosas de transmisión de la sensación dolorosa desde la periferia al cerebro las describió Descartes en la figura del niño con el estímulo nociceptivo causado por el fuego en el pie (2).

Ya en el siglo XIX Bell y Magendie demostraron que las astas medulares posteriores participaban en la sensación dolorosa y que las anteriores tenían papel motor, y Muller propuso la teoría de las energías nerviosas específicas, según la cual cada nervio transportaba una carga de energía específica en relación con los distintos sentidos corporales, considerando al dolor como una sensación específica, lo que dio la razón a las teorías de Alcmaeon, Demócrito, Platón, Galeno, Avicena y Descartes. Esta teoría fue corroborada a finales del siglo XIX (1894) por Von Frey con la demostración de las distintas procedencias en la percepción de las sensaciones de tacto, frío, calor y dolor (3) que ya en el siglo XX se reforzaron al desarrollar Melzack y Wall (4) la teoría de la puerta de entrada.

Desde el punto de vista terapéutico existen referencias del tratamiento del dolor desde la época babilónica (2250 A.C.) e incluso en el papiro de Ebers (1550 A.C.), que hace mención al opio para las cefaleas del dios Ra. Ya en el siglo XIX se inician las técnicas neuroquirúrgicas y el empleo de los bloqueos nerviosos, y en el siglo XX las primeras rizotomías con inyección de alcohol y la creación de Clínicas del Dolor.

Bonica, en los años cincuenta, trabajando como anestesiólogo en el Tacoma General Hospital, detectó que muchos enfermos con dolores crónicos eran tratados de modo incorrecto y vivían y morían sometidos a dolores que podían ser aliviados con las técnicas analgésicas disponibles, por falta de sincronía entre las dis-

tintas especialidades. Este fenómeno lo describió con una expresión de "epidemia silenciosa". Bonica consideró por primera vez al dolor como un problema multidisciplinario, constituyendo un equipo integrado por un psiquiatra, un neurocirujano, un cirujano ortopédico y un anestesiólogo, entre otros especialistas.

En 1953 el mismo autor, Bonica, publicó la primera edición del libro *The management of pain* (5) estableciendo las bases de la moderna algología:

- Distinción entre dolor agudo y crónico.
- Necesidad de equipos multidisciplinarios.
- Colaboración entre investigadores básicos y clínicos.

Posteriormente se incorporaron los diferentes métodos de medición del dolor (6,7), instrumentos imprescindibles para evaluar la eficacia de los diferentes analgésicos.

En los años setenta se extendió el concepto multidisciplinario del dolor y la idea de los equipos, unidades o clínicas del dolor de Bonica, creándose en 1974 la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).

La IASP definió el dolor como una sensación emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrito en los términos de dicho daño, definición que por otra parte sigue vigente hasta la fecha. En la actualidad la IASP agrupa a más de 7000 asociados de más de 90 países diferentes.

En la siguiente década, esta creciente sensibilización y desarrollo de unidades de tratamiento del dolor se extendió también al control y tratamiento del dolor agudo motivando la aparición de las Unidades de Dolor Agudo. La primera manifestación escrita sobre su existencia fue un artículo firmado por Ready aparecido en *Anesthesiology* en 1988 (8), acompañado de un Editorial de Saidman con un título muy sugerente: "El anestesiólogo fuera del quirófano: una oportunidad nueva y excitante" (9). Ready, anestesiólogo del Hospital de la Universidad de Washington relató su experiencia de 18 meses al frente de una Unidad de este tipo (Acute Pain Service), centrada originalmente en el tratamiento del dolor postoperatorio. Desde entonces, han ido apareciendo diferentes modelos de organización.

Millones de personas experimentan dolor crónico diariamente, con asombrosos costos en cuidados médicos, pérdidas de trabajo y discapacidades (10,11). El dolor no aliviado es una razón frecuente para el cambio de médicos, de forma que ninguno de ellos ignora sus costes económicos y emocionales. Las actuaciones incluyen desde procedimientos farmacéuticos, rehabilitadores, psicológicos y quirúrgicos hasta un uso cada vez mayor de

tratamientos complementarios. A pesar de los esfuerzos en mejorar el manejo del dolor crónico y con ello aumentar la calidad de vida, la espiral de gastos sólo en dolor crónico mal tratado o no tratado y el acceso adecuado a los diferentes cuidados permanece como un serio problema.

Un estudio epidemiológico realizado por la SED (Sociedad Española del Dolor, creada en 1990) reveló que una de cada tres personas padecían a diario algún tipo de dolor físico con una mayor incidencia en el sexo femenino, y siendo las localizaciones más frecuentes las extremidades inferiores (23,2%), la cabeza (20,5%) y la espalda (12,1%). Estos datos incluían también a la población de la comunidad catalana, objetivándose como dolores más frecuentes los osteoarticulares, el dolor neuropático, el dolor oncológico y el vascular. Hoy por hoy, el dolor lumbar es la principal causa de limitación física en sujetos menores de 45 años, con la consiguiente pérdida de días laborales que implica. La incidencia anual es máxima entre los 20 y los 30 años de edad, aunque la prevalencia acumulada de dolor lumbar se incrementa con la edad en todos los estudios epidemiológicos.

Estos datos son similares a los obtenidos en estudios epidemiológicos en USA donde, entre el dolor crónico, la cefalea recurrente es la causa más frecuente con 50 millones de pacientes, de los que el 70% de ellos pasan por lo menos un día al mes en cama a causa de la misma (12). Otras condiciones crónicas que afectan a millones de pacientes incluyen lumbalgia, artritis, y trastornos músculo esqueléticos.

En la mayoría de condiciones de dolor crónico es frecuente también una repercusión psiquiátrica. Un 98% de los pacientes con dolor crónico que acuden para tratamiento en unidades de dolor tienen además un concurrente diagnóstico psiquiátrico (13). Los síntomas psicológicos que son secundarios a dolor crónico y discapacidades conllevan a costos emocionales y económicos no menos devastadores que aquellos asociados con patologías psíquicas primarias. Finalmente, la mayor parte de los pacientes con dolor crónico desarrollan depresión y problemas familiares con una prevalencia más alta que la encontrada en otras patologías médicas crónicas (14). Episodios depresivos recurrentes no son infrecuentes y llevan a un significativo riesgo de muerte por suicidio (15). La mayor parte de pacientes con dolor crónico experimentan trastornos del sueño y síntomas psicológicos de ansiedad (10).

El dolor crónico también es causa de conflictos familiares (16). Los miembros de una familia en la que uno de ellos tiene

una alteración dolorosa crónica pueden inicialmente responder al dolor con cólera y frustración. La cronificación del dolor puede llevar a que el otro cónyuge se comporte solícitamente, reforzando aún más el comportamiento del enfermo frente al dolor, o que por el contrario no acepte la situación y la pareja se separe.

Siendo la principal tarea de la medicina preservar y restaurar la salud, y aliviar el sufrimiento, es imprescindible comprender el dolor para conseguir estas metas.

El tratamiento del dolor es en la actualidad uno de los objetivos primordiales de la profesión médica y de la política sanitaria (siendo uno de los objetivos del Pla de Salut de Catalunya desde el año 2000), fundamentalmente por su gran repercusión en el bienestar de la población de un país.

El dolor es la manifestación que origina la mayoría de las consultas médicas, y los analgésicos no opioides y AINE son dos de los grupos de fármacos más dispensados en nuestras farmacias, lo que puede ofrecer una aproximación de la importancia, desde el punto de vista social, del dolor como problema clínico, con un coste global en los países de nuestro entorno que supera el 2,5% del PIB (17-19).

Mientras el tratamiento del dolor crónico no oncológico es a menudo un desafío, no puede decirse que el dolor oncológico haya sido adecuadamente dirigido. No se dispone aún de adecuados cuidados paliativos para la mayoría de los ciudadanos, de los que muchos sufren dolor que podría ser manejado más efectivamente (1).

Los conocimientos tanto sobre los mecanismos del dolor como de su tratamiento se han ido ampliando en base, fundamentalmente, a los avances que se han producido en estos últimos años tanto en el campo de la investigación clínica como en la básica.

En este avance han tenido un protagonismo muy importante las Clínicas del Dolor o Unidades de Tratamiento del Dolor. En España en la actualidad hay 73 unidades reconocidas oficialmente. La Clínica del Dolor del Hospital de la Vall d'Hebron fue la segunda clínica de España tras la del Hospital 12 de Octubre de Madrid, inaugurada a mediados de los años 70. En Cataluña, en una encuesta en la que participaron 61 Hospitales del Servei Català de Salut, 35 de los mismos disponían de Clínica del Dolor y todas ellas dependían del Servicio de Anestesiología del Hospital. De estas 35 Unidades, sólo 5 cumplían criterios de Unidades de Dolor Multidisciplinarias con dedicación de personal completa desde el punto de vista de horario laboral (más de 40 horas semanales).

Independientemente de este factor de dedicación, todas ellas han tenido una influencia importante en la mejora del conocimiento del dolor y en la asistencia al mismo, así como en la dedicación a la formación de médicos de primaria, especialistas y personal de enfermería.

En nuestro país el tratamiento del dolor ha mejorado significativamente durante los últimos años. Teniendo como referencia el indicador de consumo de morfina, establecido por la O.M.S como control de calidad del mismo, España en la actualidad ocupa el décimo lugar del ranking europeo, con 7 kg de morfina por millón de habitantes y año. Se trata de una posición intermedia, cercana a la de Francia y Alemania, mejor que la de Italia, Grecia y Portugal, pero todavía muy alejada de la de los países anglosajones. Dinamarca ocupa el primer lugar con 32 kg. En Cataluña la tasa es superior al resto de España, alcanzando ya en el año 1996 los 16 kg por millón de habitantes y año.

En la actualidad se ha demostrado que es más provechoso dedicar recursos al correcto tratamiento del dolor en estados iniciales, ya que los casos de incapacidad crónica requieren abordajes mucho más costosos y con menor éxito. Por ello, el enfoque multidisciplinar del paciente con dolor crónico en las fases más precoces posibles supone el mejor modelo terapéutico con el fin de reinsertar al paciente a una vida sociolaboral lo más plena posible.

Las sistemáticas revisiones de la literatura científica sobre el impacto del dolor crónico en todas las áreas han demostrado la justificación del uso de centros de dolor multidisciplinarios compuestos por médicos, psicólogos, enfermeras, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales. Turk informa que los centros multidisciplinarios reducen los costes médicos en un 58%, y en un 31% el número de reintervenciones sufridas por dolor de espalda persistente. La frecuencia de retorno al trabajo (68%) desde la unidad multidisciplinar es casi el doble del 36% tras tratamientos convencionales unimodales (20).

Finalmente, debemos recordar que el dolor crónico es una entidad en sí misma, que debería ser controlado proporcionando una atención especializada con la utilización de los fármacos y todas las técnicas necesarias. Para ello se precisan profesionales bien preparados y entidades públicas y privadas que faciliten la formación, promuevan la investigación y proporcionen a estos profesionales los recursos necesarios para desarrollar esta tarea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carr D. "The impact of chronic pain – an interdisciplinary perspective". Power-Pak Physician program. 2000
2. García Méndez P. et. als : "Introducción y generalidades". En XVIII Jornadas Médicas FREMAP. Editorial MAPFRE s.a.: Actualización clínica: estudio y tratamiento del dolor . 1997
3. Baños J. E. : "Aspectos fisiológicos y neuroquímicos de la transmisión nociceptiva". En L. Aliaga, J. E. Baños, C. Barutell, J. Mollet y A. Rodríguez de la Serna (eds.): Dolor y utilización clínica de los analgésicos, Barcelona: Edit. Menarini y MCR, S.A., 1996; 28
4. Melzack R.: "Pain mechanisms: a new theory". *Science*, 1965; 150: 971-979
5. Bonica J.J.: *The management of pain*, Filadelfia: Lea & Febiger, 1953
6. Lasagna L: "Clinical analgesic research. A historical perspective. En M. B. Max, R. K. Portenoy y E. M. Laska (eds.): *The design of analgesic*. *Clinical Trials. Adv. Pain Res. Ther*, vol. 18, New York: Raven Press, 1991; 1-7
7. Melzack R. : "The Mc Gill Pain cuestionnaire: major properties and scoring methods". *Pain*, 1975; 1: 277-299
8. Ready LB et al. "Development of an Anesthesiology-based Postoperative Pain Management Service". *Anesthesiology* 1988; 68: 100-106
9. Saidman LJ. "The anesthesiologist outside the operating room: a new and exciting opportunity". *Anesthesiology* 1988; 68: 1-2
10. Bonica J. J.: "Considerations of chronic pain" En Bonica J. J., Loeser J: D. (eds.): *The management of pain*, Philadelphia, Pa; Lea & Febiger; 1990:180-196
11. Institute of Medicine. Committee on pain, Disability, and Chronic Illness Behavior. "Pain and disability". *Clinical, behavior, and Public Policy perspectives*. Osterweis M eds. Washington, DC: National Academy Press; 1987: 87-100
12. Siegelman S. "Controlling headache costs". *Business and Health*. 1992; 6-15. Special report
13. Reich J. "Psychiatric diagnosis of chronic pain patients". *Am. J Psych*. 1983; 140: 1495-1498
14. Turk D. "Pain and depression", *I Facts. Pain Management*. Nov-Dec 1987: 17-26
15. Bongar B. "The suicidal patient, Clinical and legal Standards of care". Washington,DC: American Psychological Association; 1991: 1-31
16. Block A.R.: "Behavioral treatment of chronic pain: the spouse as a discriminative cue for pain behavior. *Pain*. 1980; 9: 243-251
17. Sternbach R.A. "Survey of pain in the United States:the nupry pain". *Report. Clin. J. Pain*, 1986; 1:49-53
18. Cañellas M. et al: "Prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados". *Med. Clin.*, 1993; 101: 51-54
19. Baños J.E. et al: "Principios básicos en algología". En L. Aliaga, J. E. Baños, C. Barutell, J. Mollet y A. Rodríguez de la Serna (eds.): *Dolor y utilización clínica de los analgésicos*, Barcelona: Edit. Menarini y MCR, S.A., 1996; 7-26.
20. McCaffrey E. "Finding the right care for chronic pain". *Business and Health*. June 1996: 17-21. Special report.

Prevalencia del dolor en el ámbito hospitalario

Dra. M. Cañellas Arsegol

*Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Hospital de Sabadell CSPT (Corporación Sanitaria Parc Taulí).*

Dra. E. Català Puigbó

*Servicio de Anestesiología, Unidad de Dolor.
Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.*

CONSIDERACIONES GENERALES

El dolor es el síntoma al que se refieren con mayor frecuencia los pacientes cuando solicitan asistencia médica. Pese a que un número elevado de enfermos que lo sufren solicita asistencia en el medio extrahospitalario, existe un porcentaje considerable de pacientes hospitalizados que también lo padecen. Se trata de un hallazgo constante desde el clásico estudio realizado por Parkhouse y cols.¹ o el conocido trabajo de Marks y Sachar². Estos investigadores mostraron tres hechos esenciales que posteriormente han pasado a ser un dato rutinario en todos los estudios realizados en todo el mundo en pacientes médicos y quirúrgicos:

- 1) Presencia de dolor de alta intensidad
- 2) Baja prescripción de fármacos analgésicos, especialmente opioides.
- 3) Cumplimiento bajo de las pautas prescritas.

ESTUDIOS QUE EVIDENCIAN LA PRESENCIA DE DOLOR DE INTENSIDAD ELEVADA

El primer estudio en el que se analizó la presencia de dolor en pacientes hospitalizados fue el de Donovan y cols.³, quienes

estudiaron una muestra de 353 pacientes hospitalizados en servicios médicos y quirúrgicos. Indicaron la presencia de dolor en el momento de la entrevista en el 79% de los pacientes y, de este 79%, el 58% padeció un dolor insoportable en algún momento de su hospitalización.

Abbot y cols.⁴ son los autores que estudiaron una muestra más numerosa de pacientes (2.415) médicos y quirúrgicos, y describieron que la mitad de sus pacientes presentaron dolor en el momento de la entrevista y, en el 36%, un dolor insoportable en las últimas 24 h.

Un trabajo realizado en una Institución Hospitalaria de Sabadell indicó que el 55% de los 217 pacientes adultos con enfermedades agudas manifestaron dolor⁵. La prevalencia de dolor fue del 61% en los pacientes hospitalizados en el área pediátrica. En los pacientes hospitalizados en el área sociosanitaria, que sufren enfermedades crónicas, la prevalencia fue del 35%. Además, en este último grupo de pacientes se comprobó que un 68% de pacientes, pese a habérseles recetado analgesia, manifestaron dolor. En otro estudio⁶ realizado en una muestra de 122 pacientes de un hospital del Barcelonès se encontró una prevalencia (53,3%) muy similar a la del centro de Sabadell. En la investigación llevada a cabo en el Hospital Juan Canalejo de La Coruña⁷ se evidenció una prevalencia más baja (35,7%) si bien un 5,1% de los pacientes referían un dolor insoportable. Estos datos son similares a los obtenidos en otros centros europeos y norteamericanos. Así, en un reciente trabajo realizado por Durieux y cols.⁸ en el que se entrevistó a 539 pacientes, de los que 239 eran quirúrgicos, se describió que un 60% de los pacientes sufrían dolor en el momento de llegar al hospital o en las primeras 24 h de su hospitalización. Este dolor fue intenso o insoportable en el 20% de los pacientes, el dolor era permanente en el 43% y en un 41% incluso impedía el descanso nocturno.

En numerosos estudios se ha indicado una elevada prevalencia del dolor postoperatorio. En nuestro medio, los más recientes son: un estudio multicéntrico⁹ realizado con una muestra de 993 pacientes intervenidos de diversos procedimientos de cirugía digestiva, en el que se observó que el 38% de los pacientes evaluados refirieron un dolor intenso o insoportable durante el primer día de su intervención.

La Tabla I recoge las principales características de los estudios de prevalencia más importantes.

El otro estudio realizado recientemente en el Hospital de Sant Pau,¹⁰ y que responde a las necesidades de los objetivos solicita-

dos por el Servei Català de la Salut para el año 2001, nos muestra también la alta prevalencia de dolor (54,7%), porcentaje del que un 76,3% es agudo y un 17,8% crónico.

ESTUDIOS EN LOS QUE SE EVALÚAN LAS PAUTAS ANALGÉSICAS

En algunos de los estudios descritos en la sección anterior se señalaba que un número importante de pacientes no tenía una prescripción analgésica adecuada. Por ejemplo, en el estudio de Abbot y cols.⁴ sólo el 40% había recibido alguna medicación analgésica en este período. En otros estudios, prácticamente la mitad de pacientes con dolor no había recibido analgésicos. Por ejemplo, Johnston y cols.¹¹ indicaron que el 46% de los pacientes pediátricos con dolor intenso no había recibido analgésicos, y Valero y cols.⁷ refieren que un 46,1% de los pacientes que sufrían dolor no tenía prescrita analgesia. En este mismo estudio se mencionaba que en un porcentaje elevado de los pacientes (40,4%) la analgesia se prescribía a demanda (analgésicos si los enfermos los pedían). El metamizol (dipirona) fue el fármaco más empleado (47%). Cabe destacar que los pacientes quirúrgicos recibieron analgésicos con mayor frecuencia que los médicos.

Cañellas y cols.⁵ destacaron que el 55% del total de pacientes no tenían prescrito analgésico alguno. Al analizar por separado los pacientes pediátricos y los pacientes con enfermedades crónicas observaron que el 49% y el 61%, respectivamente, no tenían prescritos analgésicos. En un estudio posterior¹² realizado nueve años más tarde en el mismo centro, en una muestra de 193 pacientes se observó un aumento de la prescripción de analgésicos (63,7% frente al 45% del primer estudio). En este trabajo también se reflejó una mayor sensibilidad en el tratamiento del dolor, ya que sólo existía un 9,3% de pacientes con dolor sin tratar en comparación con el 24,9% del año 1993. El estudio del hospital de Sant Pau¹⁰ muestra que el 67% de los enfermos tienen pauta analgésica prescrita. En el 35,7% de pacientes la pauta es fija, y en el 61,4% es a demanda. Los opioides se prescribieron en el 21% de los pacientes con pauta analgésica.

Otro hecho que podría explicar la elevada prevalencia de dolor intenso es la existencia de un porcentaje muy alto de prescripción a demanda (53,3%), como se observó en el estudio de Guitart y cols.⁶

En el estudio multicéntrico español de Vallano y cols.⁹ se determinó que más de la mitad de los pacientes recibió un anal-

gésico no opioide, una décima parte un opioide como único fármaco, y en una cuarta parte el fármaco prescrito era una asociación. El fármaco más utilizado fue el metamizol (68%) a una dosis diaria media de 5185 mg. La petidina fue el opioide más utilizado en el 21% de pacientes a una dosis diaria media de 257,6 mg. La mayor parte de las prescripciones (54,5%) estaban pautadas a intervalos fijos de administración.

En el trabajo de Durieux y cols.⁸ se evidenció una prescripción más alta de analgésicos (79%). El 65% de los pacientes recibía uno o varios analgésicos no opioides, el 39% tomaba un opioide menor y un 26% un opioide mayor. Al igual que en los demás trabajos, la hospitalización en los servicios de medicina estaba asociada a una prescripción menos frecuente y eficaz.

ESTUDIOS EN LOS QUE SE EVALÚA EL CUMPLIMIENTO DE LAS PAUTAS ANALGÉSICAS

Son pocos los trabajos en los que se analiza con el debido rigor el cumplimiento de las pautas analgésicas, hecho muy importante, ya que pautar un analgésico no es sinónimo de administrárselo al paciente. Tenemos conocimiento de tres trabajos que lo analizan.

Donovan y cols.³ refirieron que los pacientes sólo recibieron como media menos de la cuarta parte de la medicación prescrita. Pese a que la muestra abarcó pacientes de áreas médicas y quirúrgicas, el análisis se realizó de forma conjunta y, por lo tanto, no se pudieron establecer las diferencias entre unos y otros.

El trabajo de Vallano y cols.⁹ mostró un cumplimiento distinto de la prescripción según el fármaco utilizado. Así, en los fármacos no opioides, el cumplimiento osciló entre el 41% del metamizol y el 89% del clonixinato de lisina. En el caso de los opioides, la petidina se administró en un 39,5%.

En el reciente trabajo de Català y cols.¹⁰ se observa que la valoración del dolor consta en las hojas de seguimiento por parte de enfermería como una constante más en el 89,9% de los pacientes, y que se realiza según las escalas de valoración de dolor y que se administra la pauta analgésica en el 55,4% de los pacientes.

Conclusiones

En todos los trabajos analizados se evidencia una elevada prevalencia del dolor en todo tipo de pacientes. En lo referente a la prescripción, se observa un porcentaje significativo de ausencia de pauta analgésica. La hospitalización en los servicios de Medicina está asociada a una prescripción menos frecuente y eficaz.

El análisis del uso de analgésicos en pacientes pediátricos es superior que en los pacientes adultos o crónicos. Estas evidencias pueden indicar un cambio en los hábitos de prescripción y una mayor sensibilidad hacia el dolor en los niños.

Es posible que cada vez tengamos una mayor conciencia del problema. Este hecho se evidencia en los trabajos realizados en el Hospital de Sabadell, de los que se desprende una mejoría en la prevalencia del dolor y de las pautas analgésicas en el intervalo de los nueve años transcurridos entre los dos estudios.

Por otra parte, en lo referente a los pacientes ancianos, sorprende la poca atención que se presta al tema en la literatura médica y de enfermería¹³. De hecho, menos del 1,1% de los trabajos publicados anualmente sobre dolor se refieren al dolor geriátrico¹⁴ y, dado el progresivo envejecimiento de la población y, en consecuencia, un aumento de las enfermedades en este grupo de personas, se tendrían que realizar nuevos estudios en los pacientes ancianos ingresados en centros sociosanitarios. El tratamiento del dolor tendría que constituir uno de los aspectos más importantes de la asistencia que se les proporciona.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Josep-Eladi Baños, por sus sugerencias en la elaboración de este texto.

Tabla I: Estudios de prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados

Autor y año	País	Muestra	Período estudiado	Ámbito de estudio	Principales resultados
Donovan et al. (1987) ³	EUA	353	8 semanas (entrevista 24 h del ingreso)	Pacientes adultos médicos y quirúrgicos	Dolor insoportable en el 58% de los pacientes
Abbot et al. (1992) ⁴	Canadá	2415	1 año (entrevista día posterior al ingreso)	Pacientes médicos, adultos	Dolor en más del 50% de los pacientes
Johnston et al. (1992) ¹¹	Canadá	150	Incidencia en un día, seguimiento 3 semanas, 3 y 6 meses	Pacientes pediátricos de 4 a 14 años	Dolor en el 87% de los pacientes pediátricos
Cañellas et al. (1993) ⁵	España	217	Incidencia en un día determinado	Pacientes médicos y quirúrgicos, pediátricos, adultos con enfermedades agudas y crónicas.	Dolor en el 55% de los pacientes adultos, el 61% de los pediátricos y el 35% de los crónicos
Valero et al. (1995) ⁷	España	650	7 días consecutivos	Pacientes adultos médicos y quirúrgicos	Dolor en el 35,7% de los pacientes y 5% de dolor intenso
Guitart et al. (1999) ⁶	España	122	Incidencia en un día determinado	Pacientes adultos médicos y quirúrgicos	Dolor en el 53,7% de los pacientes
Vallano et al. (1999) ⁹	España	993	4 meses (entrevista a las 24 h de la intervención)	Pacientes postoperados de cirugía digestiva	Dolor en el 75% de los pacientes
Laso et al. (2001) ¹²	España	193	Incidencia en un día determinado	Pacientes médicos y quirúrgicos, pediátricos, adultos con enfermedades agudas y crónicas	Dolor en el 46% de los pacientes
Durieux et al. 2001) ⁸	Francia	539	Incidencia en un día determinado	Pacientes quirúrgicos	Dolor en el 60% de los pacientes

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkhouse J, Lambrechts W, Simpson BRJ. The incidence of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1961; 33 :345-53.
2. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotics analgesics. *Ann Intern Med* 1973 ;78 :173-181.
3. Donovan M, Dillon P, Mc Guire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain* 1987; 30:69-78.
4. Abbott F, Gray-Donald K, Sewitch M, et al. The prevalence of pain in hospitalized patients and resolution over six months. *Pain* 1992; 50:15-28
5. Cañellas M, Bosch F, Bassols A, Rué M, Baños JE. Prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados. *Med Clin* 1993 ; 101:51-54.
6. Guitart J, Martrat A, Bori R, Camps R, Gomez V, Minguillon C, Montserrat M, Pedro A. Estudi de prevalença del dolor en pacients ingressats al nostre centre. *Rev Fund Policlin Platón, Setembre-desembre* 1999; 3-5.
7. Valero J, Palacios P, Vázquez-Barro A, López-Suso E, Carpintero D. Estudio de la prevalencia del dolor en el Hospital Juan Canalejo de La Coruña. *An Med Intern*; 1995; 12:584-588.
8. Durieux P, Bruxelles J, Savignon A , Cost J. Prevalence and management of pain in a hospital : a cross-sectional study. *Presse Med* 2001; 30:572-576.
9. Vallano A, Aguilera C, Arnau JM, Baños JE, Laporte JR et al. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br J Clin pharmacol* 1999; 47:667-673.
10. Català E, Bolívar I, Cadena R. Prevalença del dolor i estudi del seu abordatge terapèutic a l'hospital de la Santa Creu i Sant Pau 2001 Octubre 2001 (Dades encara no publicades però que es poden revisar al Servei d'epidemiologia o a la Clínica del Dolor de l'Hospital de Sant Pau).
11. Johnston CC, Abbott FV, Gray-Donald K, Jeans ME. A survey of pain in hospitalized patients aged four to fourteen years. *Clin J Pain* 1992; 8 :154-63.
12. Laso M, González I, Rodríguez G, Frías C, Cañellas M, Aguilar JL. Estudio preliminar comparativo de la prevalencia del dolor en una muestra de pacientes hospitalizados *Dolor* 2001; 16 (Supl II): 79.
13. Ferrell BA. Pain management in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:64-73
14. Melding PS. Is there such a thing as geriatric pain?. *Pain* 1991;46:119-121

CAPÍTULO III

Prevalencia del dolor en la población de Cataluña

Dra. A. Bassols Farrés

Médico senior adjunto del Servicio de Anestesia. Hospital de Sabadell. Corporació Parc Taulí

Dra. E. Català Puigbó

Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

CONSIDERACIONES GENERALES

El dolor es una de las causas que más afecta a la calidad de vida de la población general con importantes consecuencias en el ámbito personal, familiar y laboral. Sin embargo, es uno de los principales problemas de salud pública por su gran repercusión socioeconómica. Prueba de su importancia es el hecho de que constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta médica y de utilización de los Servicios de Salud (Frörlund y Frörlund, 1986, De Miguel, 1992). Los analgésicos son el primer grupo de consumo de medicamentos (Del Rio y cols., 1995, Anónimo 1997) y se ha calculado que los gastos directos e indirectos generados por el dolor suponen el 2,8% del Producto Nacional Bruto (PNB) de los países industrializados (Sternbach, 1986). Por tanto, el dolor se convierte en una problemática que sobrepasa el marco estrictamente personal y sanitario para convertirse en un **problema o enfermedad social**. En este sentido, Wall (1991) definió el dolor en las sociedades occidentales como una epidemia silente. En este marco, los estudios sociológicos y epidemiológicos permiten alcanzar los conocimientos necesarios para establecer la dimensión del problema y favorecer el desarrollo de medidas específicas para su solución.

Varios estudios han determinado la presencia de dolor en la población general, la mayoría realizados en países anglosajones

o nórdicos, como el de Crook y cols., 1984 en Canadá, Taylor y Morency (1985) en EEUU, Sternbach (1986) en EEUU, Andersen and Worm-Pedersen (1987) en Dinamarca, Von Korff y cols. (1988) en EEUU, Brattberg y cols. (1989) en Suecia, Bowsher y cols. (1991) en el Reino Unido, James y cols., (1991) en Nueva Zelanda, Andersson y cols. (1993) en Suecia y Boureau and Sahnoud (1993) en Francia.

Se han observado diferencias en la prevalencia del dolor y sus características. Éstas se deben, en parte, a las dificultades metodológicas inherentes a este tipo de estudios (Crombie 1994), como la utilización de diferentes definiciones de dolor, la dificultad en el conocimiento exacto del diagnóstico etiológico, la complejidad de este síntoma o la evaluación de diferentes periodos. Por estas y otras razones (culturales, étnicas, geográficas), la generalización de los resultados citados en nuestro país no sería correcta.

Actualmente, en nuestro país existen dos estudios de prevalencia relativamente novedosos, que intentan establecer tanto la cantidad de personas que sufren este síntoma como las repercusiones que derivan del mismo. El primero realizado en una muestra representativa y aleatoria de 1964 personas adultas en Cataluña (Baños y cols., 1996, Bassols y cols., 1999 y 2002) y el segundo en 5000 personas adultas en todo el territorio español, agrupadas en autonomías, entre las cuales Cataluña (Català y cols., 2001). Ambos se realizaron mediante una encuesta telefónica. Se analizó: la presencia de dolor de cualquier tipo, las zonas del cuerpo más afectadas, sus posibles causas, sus características, las diferentes opciones terapéuticas, el impacto en la calidad de vida y las consecuencias laborales, así como los datos sociodemográficos.

Las tablas resumen los descubrimientos más importantes de ambos estudios.

PREVALENCIA

Los resultados de los diferentes estudios evidencian que el predominio oscila muchísimo, entre un 82% en Nueva Zelanda y un 17% en el Reino Unido. En cambio, son similares en cuanto a las características del dolor: es más frecuente en mujeres, hay una elevada frecuencia de cefalea, dolor de espalda y dolor en las extremidades inferiores, predomina el dolor de larga duración y aumenta con la edad, aunque algunos autores como Bowsher (1991) y Andersson (1993) evidencian una tendencia a disminuir en las personas mayores.

En Cataluña, la prevalencia global fue elevada. En el estudio de Bassols un 78,6% de personas habían sufrido dolor durante un periodo de 6 meses. En el otro estudio en el que se objetivó el dolor solamente del día anterior y de la última semana, la prevalencia fue del 26,9% y del 43,2% respectivamente. Siempre fue inferior en hombres y apareció en todas las edades con tendencia a disminuir en personas mayores. Las localizaciones más referidas fueron la espalda, la cabeza (más en mujeres jóvenes) y las piernas (más en personas mayores). Las etiologías más citadas fueron las enfermedades osteoarticulares, la migraña y aquellas relacionadas con el trabajo. La prevalencia de dolor crónico (dolor de más de tres meses de duración) se contempló de distinta forma en los dos estudios citados, predominando el dolor de larga evolución (84% de más de 6 meses) en el estudio de Bassols. Català determinó una prevalencia de dolor crónico del 23,4%, y por comunidades autónomas, en Cataluña fue ligeramente inferior al total de la población española (28,1% y 41,2% respectivamente).

CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO

Solamente se analizó en algunos estudios de prevalencia del dolor en la población general. Crook y cols., 1984, Taylor y Morency (1985), Von Korff y cols., (1988 y 1990), Andersson y cols. (1993) y Brattberg y cols. (1989) determinaron una gran utilización de los Servicios de Salud debido a un número elevado de consultas a diferentes profesionales, así como la realización de diferentes estrategias terapéuticas. Eissenberg y cols. (1993) y Paramore (1997) evidenciaron el seguimiento de diferentes medicinas complementarias.

En nuestro medio, la opción terapéutica de elección fue la visita médica (66,3% y 66%), seguida por la automedicación (27,6% y 29%), la abstención terapéutica (10,6% y 20%) y el ingreso hospitalario (2,6% y 2,1%) (Bassols 2002 y Català 2001 respectivamente).

La abstención fue superior en hombres y personas jóvenes.

Fueron más al médico las mujeres, con dolores intensos de espalda, en las piernas o en la cabeza. El número de consultas aumentó con la edad y la mayoría (72,6%) acudió a centros del Servei Català de la Salut. El tratamiento más prescrito fue el farmacológico (86,5%), diclofenaco, paracetamol, salicilatos y metamizol como más habituales, y el grado de alivio fue variable, siendo el peor el dolor de espalda y el de las piernas (Bassols, 2002).

Se automedicaron más las mujeres jóvenes, con dolores de mediana intensidad y sobre todo con dolores de cabeza y odontalgias. Más de la mitad lo asociaron a otras medidas terapéuticas. Los analgésicos más utilizados fueron el ácido acetilsalicílico (44,5%) y paracetamol (35,1%) (Bassols, 2002).

REPERCUSIONES DEL DOLOR EN LA POBLACIÓN

La información aportada por los estudios es reducida y desigual. En general, se observó una limitación de la actividad habitual en las personas que sufren dolor, Von Korff y cols. (1988) refirieron un 4,5% y Boureau and Sahmoud (1993) un 35%. Del mismo modo, el dolor generó repercusiones en la actividad laboral, así como importantes pérdidas de días de trabajo. Taylor and Morency (1985) calcularon 23 días/persona/año y Boureau and Sahmoud (1993) una media de 2,3 días de incapacidad laboral transitoria.

En Cataluña, un 25,4% (Bassols, 1999) y 27,1% (Català) de personas, manifestó afectación de la actividad habitual y un 56% (Català) afectación en las relaciones. El análisis del grado de limitación de diferentes actividades determinó que en un 10,4% fuera imposibilitada, siendo andar deprisa, trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, dormir y subir y bajar escaleras las más afectadas. La duración de la limitación fue importante, una tercera parte con una media de 71 días y un 10,4% la consideró crónica. Un 9,6% precisó guardar cama durante unas dos semanas. Del grupo de trabajadores remunerados, un 10,2% estuvo de baja laboral con una duración media de 47 días. El dolor motivó un 3,3% de los casos de incapacidad total (Bassols, 1999). En el estudio realizado por Català se observó también que, del 27,1% de afectados, un 29,8% es población laboralmente activa (entre 45-65 años).

Conclusiones

La prevalencia de dolor en la población general adulta de Cataluña es elevada, aparece en todas las edades con tendencia a aumentar en personas mayores y más en mujeres. Los dolores más frecuentes son el dolor de espalda, el dolor de cabeza y el de las extremidades inferiores. Cabe destacar el elevado porcentaje de dolor crónico y su intensidad.

Las opciones terapéuticas son múltiples y a menudo se asocian. El número de visitas a diferentes profesionales es muy elevado, así como el consumo de fármacos (prescritos o en forma de automedicación).

Afecta a la actividad habitual y de relación y muchas veces las imposibilita. Ocasiona importantes pérdidas de días de trabajo e incluso de invalidez, con gran repercusión socioeconómica.

Todos estos argumentos son más que suficientes para elaborar planes para tratar el dolor, aliviando a los pacientes y disminuyendo los elevados costes sociales y económicos que conlleva.

		Porcentaje
Prevalencia		78,6
Sexo*	Mujeres	85,6
	Hombres	71,5
Edad intervalo de años	mediana±DE	47,2±17
	20-30	80,5
	31-50	80,1
	51-70	77,4
	71-91	73,6
Localización	Espalda	50,9
	Cabeza	42,0
	Piernas	36,8
	Cuello	31,8
	Brazos	27,1
	Dientes	21,9
	Abdomen	18,2
	Pecho	9,7
	Cara	4,2
Características	<i>Etiología</i>	
	-osteoarticular	26,2
	-migraña	16,5
	-relación con el trabajo	7,8
	<i>Duración</i>	
	-<1 mes	4,7
	1-6 meses	11,1
	-6 meses - 1 año	7,4
	-<1 año	76,6
	<i>Intensidad</i>	
	-ligero	10,8
	-moderado	35,2
	-intenso	31,0
	-muy intenso, insoportable	23,0
Conducta terapéutica	Visita médica	66,3
	Automedicación	27,6
	Terapias no convencionales	20,5
	Rehabilitación física	13,8
	Abstención terapéutica	10,6
	Ingreso hospitalario	2,6
Consecuencias	<i>Interferencia diferentes actividades</i>	
	-en absoluto	74,6
	-bastante	15,0
	-muchísimo	10,4
	<i>Limitación actividad habitual</i>	31,7
	-mediana±DE (días)	71,1±197,6
	<i>Necesidad de guardar cama</i>	19,6
-mediana±DE (días)	13,3±42,7	
Tabla. Dolor en la población general de Cataluña. Tamaño de la muestra: 1964. *Diferencias significativas entre los diferentes grupos. (Bassols y cols. 1999, 2002)		

		Porcentaje
Prevalencia	El día antes	29,6%
	En los últimos 7 días	43,2%
Sexo	Mujeres	37,6%
	Hombres	20,9%
Edad	18-29	20,1%
	30-44	25%
	45-64	33,7%
	> 65	41,8%
Localización	Espalda	24,6%
	Cabeza	20,3%
	Piernas	22,7%
	Cuello	4,5%
	Brazos	5,6%
	Abdomen	5,7%
	Pecho	1,8%
Cara	4,3%	
Etiología	-osteoarticular (reumatismo)	18,3%
	-migraña/dolor de cabeza	10,5%
	-golpes/contusiones	6,4%
	-cirugía	2,9%
	-no saben la causa	13,4%
Conducta terapéutica	Visita médica	66%
	Automedicación	29%
	Terapias no convencionales	10%
	Abstención terapéutica	39%
	Ingreso hospitalario	2%
Consecuencias	<i>Interferencia diferentes actividades</i>	27,1%
	-hizo menos de los habitual	13,4%
	-disminuyó la actividad laboral	11%
	-baja por enfermedad	2,2%
	-no salió de casa	5,1%
	-incapacidad laboral	1,6%
Tabla. Dolor en la población general sobre 5000 personas. (Català y cols., 2001)		

BIBLIOGRAFÍA

Andersen S, Worm-Pedersen J. The prevalence of pain in a general population. *Pain* 1987; (Suppl 4): S332.

Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences of age, gender, social class and pain localizations. *Clin J Pain* 1993; 9:174-82.

Anónimo. Grupos terapéuticos y principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1996. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1997; 21: 153-6.

Baños JE, Bassols A, Cañellas M. Características del tratamiento del dolor en la población adulta de Catalunya. *Rev Soc Esp Dolor* 1996; 3: 22.

Bassols A, Bosch F, Campillo M, Cañellas M, Baños JE. An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). *Pain* 1999; 83:9-16

Bassols A, Bosch F, Baños JE. How does general population treat their pain? A survey in Catalonia (Spain). *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 318-28.

Boureau F, Sahnoud T. The prevalence of acute and chronic pain in the French general medical practice. Abstracts from 7th World Congress on Pain. Seattle: IASP Publications 1993;90.

Bowsher D, Rigge M, Sopp L. Prevalence of chronic pain in the British population: a telephone survey of 1037 households. *Pain Clinic* 1991; 4:223-30.

Brattberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain* 1989; 37:215-22.

Català E, Reig E, Artés M et al. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *European J Pain* 2001; 5: 1-8.

Crombie IK. Epidemiological studies in pain research. *J Pain Soc* 1994; 2:30-2.

Crook J, Rideout E, Browne G. The prevalence of Pain Complaints in a General Population. *Pain* 1984;18:299-314

De Miguel A. La sociedad española 1992-1993. *Enquesta nacional de Salud*. Madrid: Alianza 1992.

Del Río MC, Prada C, Alvarez J. The use of medication by the Spanish population. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6: 41-8.

Eissenberg DM, Kessler R, Foster C, Norlock F, Calkins D, Delbanco T. Unconventional medicine in United States. *N Engl J Med* 1993;28:246-52

Frolund F, Frolund C. Pain in general practice, Pain as a cause of patient-doctor contact. *Scand J Prim Health Care* 1986; 4:97-100.

James FR, Large RG, Bushnell JA, Wells JE. Epidemiology of pain in New Zealand. *Pain* 1991; 44:279-83.

Wall PD, Jones M. Defeating pain. The war against a silent epidemic. New York: Plenum,1991.

Paramore LC. Use of alternative Therapies: Estimates from The 1994 Robert Wood Johnson Foundation National Access to Care Survey. *J Pain Symptom Management* 1997;13(2)83-9

Sternbach RA. Survey of pain in the United States: The Nuprin Pain Report. *Clin J Pain* 1986; 2:49-53.

Taylor H, Morency N. The Nuprin pain report. Report No.851017, New York, Louis Harris and Associates, 1985

Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988; 32:173-83.

Von Korff M, Dworkin S, Le Resche L. Graded chronic pain status: an epidemiologic evaluation. *Pain* 1990; 40:279-91.

Wall PD, Jones M. Defeating pain. The War against a silent epidemic. New York: Plenum,1991.

Historia del tratamiento del dolor

Dr. Carlos de Barutell Farinós

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

Presidente de la Societat Catalana de Dolor.

Presidente del Foro para el Estudio del Dolor.

Presidente electo de la Sociedad Española del Dolor.

Antes de 1960 no había especialistas en dolor. Entre 1930-1945 los pioneros del tratamiento del dolor, todos ellos cirujanos, habían realizado avances importantes en la materia. Leriche (1) fue el primero en identificar el dolor crónico como un estado de enfermedad, describiendo en su clásico libro *La cirugía del dolor* el tratamiento de la distrofia simpático refleja y de la causalgia. Livingston tenía su laboratorio de dolor y también publicó un libro (2) en el que explicaba los mecanismos del dolor de la causalgia y sus estados afines. Beecher investigó la respuesta al placebo, así como las ya clásicas observaciones sobre el dolor en heridos de guerra (3).

Después de la Segunda Guerra Mundial aparecieron en los Estados Unidos muchas clínicas de bloqueo nervioso, como las de Rovenstine (4) y Apgar (5).

Durante la Segunda Guerra Mundial, Bonica observó la complejidad del tratamiento del dolor crónico al aumentar la respuesta por factores psicológicos, depresión, sufrimiento y medicación excesiva, comprendiendo que para solucionar todos estos problemas derivados del dolor complejo no debían ser tratados por un solo médico, sino que el resultado sería mejor si los trataba un equipo *multidisciplinario* de especialistas médicos, bien formados y con interés en la materia.

Al acabar el servicio militar, a finales de 1946, Bonica puso en práctica este planteamiento multidisciplinario en el Tacoma General Hospital y editó en 1953 su monumental texto sobre el dolor *The Management of Pain* (6).

Observamos que antes de 1960 no había especialistas en dolor: solamente existía el trabajo de un hombre, el Dr. J. J. Bonica, que de forma autodidacta, por la experiencia que había adquirido en el tratamiento de heridos durante la Segunda Guerra Mundial y por su visión de futuro, trabajaba en este campo. Los clínicos no disponían de revistas relacionadas con el dolor, ni laboratorios de investigación, ni fondos y subvenciones para la enseñanza y tratamiento del mismo. La mayoría de libros de medicina no mencionan prácticamente, o lo hacen en contadas páginas, la fisiología ni el tratamiento del dolor. Igualmente es nula la enseñanza del dolor en los planes de estudio de las carreras del área sanitaria.

Se describe el dolor como un estado derivado de la enfermedad, por lo que un correcto tratamiento de la misma aliviará el dolor.

Se considera el sistema nervioso sensitivo como un conjunto pasivo de vías que conducen impulsos aferentes al cerebro.

En 1960 Bonica, al ser nombrado Jefe del Servicio de Anestesiología de la Universidad de Washington en Seattle, creó en dicho centro la primera clínica multidisciplinaria del dolor, que ha servido de modelo para multitud de clínicas de este tipo creadas en todo el mundo.

La publicación de la teoría del *gate control* en 1965 (7) por Melzack y Wall causó un profundo impacto en las actividades investigadoras y clínicas. Se reconoció el sistema nervioso como modulador de la información sensorial tanto en las sinapsis primarias como en el cerebro. El número de artículos sobre el dolor fue aumentando, pero los libros de texto seguían sin considerar el dolor como un problema clínico importante.

En mayo de 1973 Bonica convocó The International Pain Symposium en Issaquah, Washington, del que derivó la creación, un año más tarde, de la International Association for the Study of Pain (IASP) que edita desde 1975 la revista *Pain*, celebra un congreso mundial cada tres años y fomenta la creación de capítulos nacionales.

Durante esa década vieron la luz otras revistas en diferentes países. El abordaje biopsicosocial se convirtió en una alternativa al concepto biomédico del dolor, convirtiendo el tratamiento multidisciplinario del dolor en parte integral del movimiento del dolor. La modulación de la información aferente se reconoció como norma, no como excepción. La investigación sobre el dolor floreció, aunque se disponía de pocos modelos animales de dolor crónico extrapolables a los pacientes.

La enseñanza y los programas educativos empezaron a ser más frecuentes y los artículos científicos aumentaron en número y calidad. No obstante, pocos libros consideraban el dolor como un problema importante.

En la década de 1980-1990 la investigación sobre el dolor experimentó un crecimiento desmesurado, como la mayoría de las ramas de la neurociencia. Se establecieron las normas para el cuidado y tratamiento de los pacientes. Continuaron aumentando los trabajos científicos y los libros dedicados al dolor. Se normalizó la terminología (8) haciendo posible la celebración de reuniones clínicas multicéntricas. El tratamiento paliativo se convirtió en especialidad por sí mismo y también a causa del envejecimiento de la población.

La problemática del dolor se amplió por la politización de la sanidad y se comienza a hablar con insistencia de los costes de los cuidados y procedimientos empleados.

La investigación de biología molecular sobre los procesos nociceptivos y modulación central prosperó entre 1990-2000, ampliando nuestros conocimientos sobre la célula y la membrana origen de la transmisión de la información nociceptiva.

Las nuevas técnicas de imagen, como la Resonancia Magnética funcional (RMF) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), ofrecen nuevos métodos de observación de la función cerebral a nivel psicológico y cognitivo (9).

En la actualidad se ha avanzado mucho en el tratamiento del dolor agudo (postoperatorio, postraumático, del parto), pero estamos lejos en lo referente al dolor crónico. A pesar de los avances conseguidos, todavía somos incapaces de tratar con éxito a los pacientes que acuden a nosotros con ciertos tipos de dolor intenso, capacidad funcional disminuida y alteraciones psicológicas. El tratamiento del dolor significa, además del control sintomático, la restauración de las funciones normales.

El tratamiento de ciertos tipos de dolor crónico, como el neoplásico y el neuropático, debe ser prioritario y estar al alcance de los pacientes con la mayor rapidez posible.

Aliviar el dolor neuropático debe ser objetivo principal de la investigación tanto de clínicos como de básicos, esperando de la biología molecular la clarificación de su patogénesis y el consiguiente desarrollo de terapias de éxito. Los especialistas en dolor deberemos dedicar mucha atención a estos enfermos y al desarrollo de esos nuevos tratamientos basados en los avances de las ciencias básicas. El dolor del cáncer continúa siendo un problema

global, pues incluso con los avances más recientes, sólo un pequeño número de pacientes se benefician de un tratamiento adecuado.

Para cambiar el estado actual de la situación debemos aumentar nuestros esfuerzos en tres campos bien definidos: investigación, acceso a la atención sanitaria y educación de los médicos y demás profesionales de la salud, pacientes y familiares, y autoridades sanitarias y legisladores (10).

En España el tratamiento del dolor se inicia a partir de 1966 de la mano del Dr. Madrid Arias que, tras su especialización con Bonica, comienza sus actividades en el seno del Servicio de Anestesiología y Reanimación de la Clínica de la Concepción. Fundación Jiménez Díaz de Madrid. En el año 1982 se crea en el Hospital 12 de Octubre una Unidad Piloto para el Estudio y Tratamiento del Dolor.

En Cataluña la primera clínica del dolor se creó en 1976 en el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, debido a la iniciativa y tesón de los Drs. Barutell, González-Durán y Vidal, como consta en acta de la Junta de Gobierno de dicho hospital.

Después se fueron creando otras unidades, primero en los grandes hospitales como Sant Pau, Clínic, Bellvitge, del Mar... para posteriormente ir extendiéndose a hospitales comarcales tanto públicos como privados. Son dignas de destacar las clínicas del dolor del Hospital Josep Trueta de Girona, la del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, la del Hospital Juan XXIII de Tarragona y la del Hospital Sant Joan de Reus, que fue la primera en funcionamiento en un hospital comarcal.

Muestra del auge y la inquietud de los especialistas en tratamiento del dolor fue el lanzamiento en octubre de 1986 de la revista *Dolor* (11), primera revista dedicada al dolor en lengua española. Dicha revista, ya en su 16º año, continúa publicándose con un bien ganado prestigio, a juzgar por su inclusión en varios índices nacionales y extranjeros. Con posterioridad apareció la revista *Dolor & Inflamación*, hoy desgraciadamente desaparecida.

En junio de 1991 tiene lugar en Madrid la fundación de la Sociedad Española del Dolor (SED), capítulo español de la IASP que desarrolla un importante papel en la difusión de todo lo relacionado con el tratamiento del dolor. La SED cuenta con un buen número de miembros de diferentes especialidades, y aunque se rige por las mismas normas que la IASP, no deja de llamar la atención el escaso porcentaje de miembros de la SED que lo son también de la IASP (12).

La revista *Dolor*, tras acuerdo con el editor, pasó a ser órgano oficial de expresión de la SED hasta 1994, en que la Sociedad creó su propia revista: *Revista de la Sociedad Española del Dolor*.

El trabajo editorial en nuestro país también ha sido importante en estos años. En 1993 se editó el libro *Terapéutica farmacológica del dolor* (13), dos años más tarde aparece *Tratamiento del Dolor. Teoría y práctica* (14), posteriormente *Medicina del dolor* (15), y en el 2002 se publica la segunda edición de *Tratamiento del Dolor. Teoría y práctica*.

La SED celebra un congreso nacional cada tres años, un simposium anual, y colabora en numerosas actividades en favor del tratamiento del dolor que así lo merezcan.

En la mayoría de las Autonomías se han creado Sociedades del Dolor.

En Cataluña se creó en el año 2000 la Societat Catalana del Dolor, en el seno de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares. Dicha Sociedad celebró su acto inaugural con gran solemnidad en septiembre del mismo año. Pretende ser un foro científico sobre dolor en el que se reúnan todos los médicos y otros profesionales interesados en el tema para discutir y propagar todos los avances que vayan apareciendo, así como ser un referente para la sociedad en la consulta y resolución de cualquier problema en relación con el dolor. La Societat se rige por los estatutos de la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares.

Actualmente hay censadas en España un total de 70 unidades de Tratamiento del Dolor (16). De ellas, 33 se encuentran en Cataluña (24 en Barcelona y la provincia, 5 en Gerona y provincia, 3 en Tarragona y provincia y 1 en Lleida). Lo que no nos indica el listado es el nivel de tratamientos que realizan, los días de visita, la cantidad de personal con dedicación exclusiva, ni si tienen ubicación propia incluido quirófano o camas hospitalarias destinadas. Creemos que prácticamente ninguna de ellas cumple con el criterio de multidisciplinaridad, ya que la inmensa mayoría dependen de diferentes servicios de los hospitales, casi siempre del de Anestesiología y Reanimación, por lo que carecen de presupuestos propios. Esta carencia supone una dificultad para la adquisición de materiales de tratamiento, a veces caros, como bombas de infusión internas, electrodos de neuroestimulación, además de la incorporación de personal de diferentes especialidades. El hecho de que la mayoría dependan de los servicios de Anestesiología y Reanimación es un obstáculo más para su correcto funcionamiento, ya que tenemos que confesar que desgraciadamente son muy pocos los jefes de servicio de dicha especialidad que están verdaderamente concienciados respecto al tratamiento del dolor, a lo que se añade

actualmente la problemática del déficit de especialistas, lo que hace muy difícil poder destinar a algunos de ellos a labores fuera del área quirúrgica.

Quizás actualizar el censo de estas unidades y valorar correctamente los medios y posibilidades con que cuentan podría ser una tarea interesante a realizar por la recién creada Societat Catalana del Dolor.

Creemos, viendo toda esta problemática, que para la supervivencia del tratamiento del dolor como disciplina médica habrá que trabajar muy duro (17). Primero, se deberá definir su misión y las bondades de sus actividades. Segundo, deberán darse datos de resultados en el supuesto de que sea vendido por nosotros y aceptado por las autoridades sanitarias como parte integral del sistema de salud del siglo XXI. Tercero, se deberá demostrar por qué es mejor el resultado obtenido por los especialistas que por otros posibles proveedores. Cuarto, deberá resolverse cómo obtener el pago por el trabajo realizado.

A pesar de que la medicina florecerá en el siglo XXI, es probable que los médicos sean reemplazados por técnicos de la salud. Los pacientes, sin embargo, tendrán la necesidad de clínicos amables que apoyen su perseverancia, coraje, confianza y esperanza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leriche R: Surgery of pain. The Williams & Wilkins Co. Baltimore. 1939
2. Livingston WK: Pain mechanisms: physiologic interpretation of causalgia and its related states. MacMillan Publishing. New York. 1943.
3. Beecher HK: Pain in men wounded in battle. *Ann Sur* 123:96-105. 1946
4. Rovenstine EA, Wertheim HM: Therapeutic nerve block. *JAMA* 117:1599-1603. 1941.
5. Apgar V: A nerve block clinic. *Anesth Analg*, 1:49-54. 1948.
6. Bonica JJ: The Management of Pain, 1st ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1953
7. Melzack R, Wall PD: Pain mechanisms: a new theory. *Science*,150:971-979.1965.
8. Merskey H, Bogduk N: Classification of chronic pain. IASP Press. Seattle. 1994
9. Casey KL, Bushnell MC: Pain Imaging. *Progress in Pain Research and Management*. Vol.18. IASP Press. Seattle. 2000.
10. Raj PP: Tratamiento práctico del Dolor.2^a ed. Mosby_year Book, Inc. Londres. 1994.
11. Dolor. Vol.1 n° 1. 1986.
12. Directory of members 20001. IASP Press.Seattle. 2001
13. Florez J, Reig E: Terapéutica farmacológica del dolor: EUNSA. Pamplona. 1993.
14. Aliaga L, Baños JE, Barutell C de, Molet J, Rodriguez de la Serna A: Tratamiento del Dolor: Teoría y práctica. MCR. Barcelona. 1995.
15. Torres LM: Medicina del Dolor. Masson, S.A. Barcelona. 1997.
16. Directorio de Unidades de Dolor. SED. 2000.
17. Loeser JD: Pain: *Clin Updates* 2000;VIII (6).

Unidades de Dolor

Dra. C. Busquets Julià

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta"*

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

Las Unidades de Dolor son organizaciones especializadas en la prevención, diagnóstico, tratamiento, docencia e investigación del dolor, ya sea agudo o crónico, donde profesionales con conocimientos y experiencia estudian y valoran en una amplia dimensión los problemas de dolor rebelde y plantean la estrategia para su control.

Para llevar a cabo este objetivo, se deben tener en cuenta los siguientes principios:

- La atención se debe centrar en el paciente.
- Se debe intentar conseguir una asistencia de alta calidad intrínseca y extrínseca.
- La asistencia se basará en conocimientos permanentemente actualizados en el campo de las nuevas tecnologías.
- Se implementarán sistemas de control de calidad que aseguren la eficiencia en las áreas asistencial, docente y de investigación.
- Se debe conseguir que el clima de la Institución favorezca el desarrollo tanto humano como científico de los miembros que la integran.

FUNCIONES DE LAS UNIDADES DE DOLOR

a.- Prevención.

Uno de los problemas con los que se enfrentan los profesionales que trabajan en las Unidades de Dolor es la falta de sincronía

entre los diversos escalones de nuestros sistemas de salud. Esto se traduce en la falta de contacto y a veces, en una absoluta desconexión entre la asistencia primaria o especializada e incluso hospitalaria y las Unidades de Dolor. A la hora de la admisión de los pacientes, esta falta de sincronía pone de manifiesto uno de los defectos más graves en la atención del dolor en nuestro medio: la falta de consenso entre los profesionales en lo que se refiere a la profilaxis y tratamiento precoz del dolor.

Desde las Unidades de Dolor, en el ámbito de la Sanidad Pública, uno de los objetivos ha de ser implantar campañas institucionales de información y formación para la sociedad en general y para el personal sanitario en particular, incluyendo en estos últimos no sólo a médicos y enfermeras sino también farmacéuticos, educadores sociales, agrupaciones de pacientes y otros.

La implicación de los profesionales de las Unidades de Dolor en los planes de estudio de las Universidades, tanto a través de los Departamentos de Básicas (Farmacología) como de Clínicas (Cirugía y Anestesiología), colaborando en los programas teóricos y prácticos o implicándose en Asignaturas Optativas o de Libre Elección, están permitiendo introducir los conceptos que definen los objetivos de las Unidades de Dolor en el ámbito de la formación de los futuros médicos.

La protocolización consensuada, tanto diagnóstica como de tratamiento, entre los diferentes niveles sanitarios, orientada desde las Unidades de Dolor, debería ser una de las mejores armas para la profilaxis y el tratamiento precoz y adecuado del dolor crónico y rebelde, evitando o al menos controlando desde el principio la cantidad y calidad del dolor y el beneficio y efectos indeseables de cada uno de los tratamientos instaurados. El protocolo, por fin, delimitaría de forma adecuada los niveles de atención, evitando la remisión demasiado precoz o tardía de los pacientes a las Unidades de Dolor

b.- Diagnóstico

La mayor parte de los pacientes que son remitidos a las Unidades de Dolor lo son después de que las terapéuticas curativas o sintomáticas, establecidas por los profesionales responsables de los pacientes, no hayan surtido efecto en cuanto al control del dolor relacionado con la patología o bien con la terapéutica instaurada. Así pues, los pacientes acuden habitualmente a las Unidades de Dolor con un diagnóstico y se conoce de antemano la causa originaria del dolor. Unas veces forma parte de la

constelación de síntomas de la patología y en no pocas veces el origen es yatrogénico o vinculado directamente a gestos terapéuticos. Pero en algunos casos acuden sin un diagnóstico preciso y llegar a conseguirlo puede ser un trabajo casi imposible y tenemos que limitarnos a intuirlo, sin dejar de tratar el dolor.

El carácter interdisciplinario que define a estas Unidades en todo el mundo, justifica plenamente la necesidad frecuente de consultar entre profesionales de la propia Unidad, o con otros especialistas denominados habitualmente "Consultores de la Unidad" en los casos en los que no existe una clara relación entre el tipo, distribución, intensidad y duración del dolor y su aparente origen.

Debemos recordar que el dolor crónico es muy complejo y en muchas ocasiones necesitamos la colaboración de diferentes profesionales no solamente para diagnosticar su origen, sino también para tratarlo correctamente.

c. Tratamiento

Muchos de los pacientes que se admiten en las Unidades de Dolor pueden tratarse mediante procedimientos no agresivos, lo cual permite su seguimiento en régimen ambulatorio.

Si es necesario utilizar procedimientos invasivos, desde la infusión de un analgésico por vía endovenosa hasta la implantación de un estimulador medular, por ejemplo, el paciente debe ser informado de las ventajas y de los riesgos, aceptando el tratamiento y firmando el "consentimiento informado". Sin embargo, debe ser informado sobre otras terapéuticas optativas si las hay.

El tratamiento se debe plantear siempre de menor a mayor agresividad y, en muchos casos, con una estrategia a medio y largo plazo. Cuando la respuesta al tratamiento no es la adecuada después de un periodo de prueba, es conveniente plantearse otros tipos de tratamientos.

En todos los pacientes, el dolor debe medirse según escalas de valoración. Se valora el alivio del dolor, el aumento de la actividad diaria, la reducción de la ingesta de fármacos analgésicos, la vuelta a las actividades laborales, deportivas y sociales previas a la enfermedad, el descanso nocturno y la mejoría de la calidad de vida.

Las escalas de valoración que utilizamos más frecuentemente son: EVA, Lattinen, el cuestionario de McGill y el índice de Karnofsky (véase más adelante).

Las Unidades de Dolor pueden ayudar a los médicos y a otros profesionales sanitarios, que deben tratar a una población cada

vez más envejecida, con más patología asociada y con más dolor crónico refractario a los tratamientos convencionales. Mucho de este dolor es dolor crónico no oncológico en pacientes que han sido tratados en muchos centros, con variados tratamientos médicos, sin haber conseguido disminuir o eliminar su dolor.

Los médicos de familia, como otros especialistas, de zona o del propio hospital, acogen con entusiasmo la existencia de personal especializado en el tratamiento del dolor.

En algunos casos, es preferible que el seguimiento del paciente quede bajo el control del médico de familia, al que se habrá informado y asesorado para que supervise la medicación y sus efectos indeseables. En nuestro ámbito, esta práctica es frecuente y muy bien acogida por parte de los médicos de familia, ya que saben que pueden contar con nosotros, ya sea por teléfono o mandando al paciente al hospital, lugar donde están ubicadas, en la mayoría de las ocasiones, las Unidades de Dolor.

d. Docencia

Ofrecer oportunidades educativas a los médicos de la comunidad y a los estudiantes de pregrado y postgrado de medicina, diplomados en enfermería, psicólogos y otros campos interesados en este tema debe ser uno de los objetivos principales de las Unidades de Dolor. La elaboración de guías clínicas, de planes de actuación y de protocolos de tratamiento del dolor son sus resultados.

Como las Unidades de Dolor necesitan recursos e instalaciones, suelen estar situadas en hospitales o centros médicos importantes, con frecuencia vinculados a Universidades, por lo que tienen la responsabilidad de desarrollar programas eficaces y específicos de docencia para los profesionales sanitarios de pregrado y postgrado.

De hecho, algunas de nuestras Universidades tienen asignaturas optativas sobre Dolor para su formación, sobre su tratamiento interdisciplinario, y relacionadas con los Departamentos de Cirugía y los Servicios Hospitalarios de Farmacología y Anestesiología. Por otra parte, los temas de analgesia están incluidos hoy en día en todos los temarios de las áreas de cirugía y de todas las especialidades quirúrgicas.

Se están llevando a cabo diferentes cursos de postgrado sobre dolor, en la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares, y otros en colaboración con diferentes Universidades.

Creemos que los MIR de todas las especialidades médicas y quirúrgicas, que a lo largo de su vida profesional se enfrentarán

inevitablemente con el dolor y sus repercusiones sobre los individuos, deberían pasar unos meses en las Unidades de Dolor.

Respecto al resto de personal del centro, enfermería, psicólogos, becarios, voluntariado y otros, es muy importante la comunicación y la información sobre los nuevos fármacos y las últimas técnicas en el tratamiento del dolor, dentro de un programa de formación continuada en "Tratamiento del Dolor".

e. Investigación

Los objetivos que deben definir el trabajo de investigación de las Unidades de Dolor deben resumirse en:

- Desarrollar pocas pero coherentes líneas de investigación clínicas o básicas con financiación oficial (FIS, CIRYT) para mantener una independencia de la industria que acredite a la Unidad en el ámbito de la investigación de alto nivel.
- Desarrollar pocas, pero bien definidas, líneas de investigación en colaboración con la Industria (fundamentalmente la farmacéutica) intentando participar en los Ensayos Clínicos en fase II y III, a nivel supranacional.
- Participar en pocos pero bien definidos Ensayos Clínicos Observacionales fundamentalmente de las líneas de investigación soportadas por financiación oficial o tras los Ensayos de fase II y III.

Tener bien definidas las líneas y soportes a la investigación para poder desarrollar trabajos de investigación sobre dolor en el marco de la Unidad, como tesis doctorales para los médicos y farmacéuticos que lo soliciten. Para ello es imprescindible que la tutoría y la dirección o codirección de dichas tesis doctorales sea llevada a cabo por miembros activos de la Unidad de Dolor.

De hecho, la investigación puede empezar inmediatamente después de la creación de la Unidad. A medida que va aumentando la colaboración con las diferentes especialidades, aumentan las relaciones de intercambio de información. Esta búsqueda continua del dolor requiere un programa coherente que se evalúe internamente. Se puede utilizar una lista de proyectos de investigación individuales o en colaboración con otras especialidades o entidades, elaborada por los miembros del equipo con la intención de evaluar de forma prospectiva nuevas ideas en relación en el campo de actuación, según los objetivos globales de la Unidad y del Centro donde se encuentra ubicada. Por este motivo, debemos disponer de datos estadísticos, lo cual conlleva la necesidad de disponer de equipos informáticos en todas las Unidades con conexión a la red del centro y con Internet, ya que la comunica-

ción entre las diferentes Unidades del Área y el contacto permanente con diferentes especialistas de otros lugares es indispensable. Este soporte informático debe servirnos para gestionar las actividades y disponer de una información muy valiosa de todos los pacientes que acuden a la Unidad y de los resultados obtenidos.

Las investigaciones que se pueden hacer en una Unidad de Dolor dependerán de las características de ésta, pero podemos citar las siguientes:

1. *Valoración estadística*. Se puede hacer en cualquier nivel y tipo de Unidad. Sirve para obtener información y elaborar estudios en todo nuestro ámbito geográfico.
2. *Ensayos clínicos*. También se pueden hacer en cualquier nivel dependiendo del grado de complejidad y del número de pacientes. Pueden ser sobre:
 - Nuevos fármacos (AINE, opioides, anticonvulsivantes y otros)
 - Nuevas técnicas
 - Nuevos materiales (bombas implantables, TENS (estimulación transcutánea), catéteres (axilares, peridural o intradural), SCS (Spinal Cord Stimulation) estimulación de cordones posteriores.
 - Nuevas vías (transdérmica, transmucosa...) o fármacos muy conocidos, pero administrados por otra vía.
 - Estudios comparativos de diferentes técnicas o fármacos.
 - Estudios sobre eficacia y otros.
 - Estudios de farmacovigilancia
 - Consumo de opioides u otros fármacos.
 - Gastos frente a eficacia en los tratamientos.

La evaluación de la actividad investigadora de los miembros de la Unidad se llevará a cabo en base a su producción científica empezando por revisiones clínicas y planteando de inmediato estudios prospectivos aleatorizados. Los resultados de estos trabajos se presentarán en congresos nacionales e internacionales en base a su trascendencia y se publicarán en revistas de la especialidad o científicas generales. El Impac Factor internacional será uno de los métodos de cuantificación de esta actividad.

CARACTERÍSTICAS DE LAS UNIDADES DE DOLOR

Debido a los nuevos conocimientos, a las nuevas reestructuraciones hospitalarias y a los avances en el conocimiento del dolor y su tratamiento, se ha hecho necesario separar los dos tipos fun-

damentales de dolor, agudo y crónico, y crear por separado Unidades de Dolor Agudo (UDA) y Unidades de Dolor Crónico (UDC). En algunos centros, como analizaremos más adelante, estos dos tipos de dolor se tratan en Unidades que contemplan los dos tipos de dolor. De hecho, la existencia de dos Unidades es casi siempre patrimonio de los grandes centros hospitalarios donde disponen de más profesionales y son centros de referencia.

Las Unidades de Dolor Agudo dependen exclusivamente de los Servicios de Anestesiología y, por tanto, están integradas dentro de la estructura de éstos, siendo intrahospitalarias. Las Unidades de Dolor Crónico son más complejas en su estructura, tanto en lo que a la patología se refiere, como a su responsable, a los trabajos de investigación que llevan a cabo y a los tratamientos utilizados. También suelen estar ubicadas en un Hospital o Centro Sanitario, pero no es indispensable. Son dos estructuras con características bien diferenciadas y se deben tratar por separado.

a. Tipo de Unidades de Dolor

Lo primero que necesitamos para poner en marcha una Unidad o Centro para el tratamiento del dolor son médicos preparados y un local de trabajo adecuado. No obstante, las posibilidades van desde una Unidad *unidisciplinaria*, llevada por un solo médico que en nuestra zona son frecuentes (éstas serían las unidades de los centros comarcales o de primer nivel) hasta la *multidisciplinaria* (la de los hospitales de referencia y de tercer nivel), donde conviven múltiples especialidades y se pueden realizar todas las exploraciones y terapias posibles, así como la investigación y ensayos clínicos. Evidentemente, el tipo de Unidad dependerá del área de influencia de cada centro y de las autoridades sanitarias, ya que son éstas las que deben dar facilidades, espacio y personal para su funcionamiento.

El Comité de Terapéutica del Dolor de la Sociedad Americana de Anestesiólogos clasificó las Unidades de Tratamiento del Dolor, después de realizar una encuesta, en tres tipos fundamentales:

Multidisciplinarias. Son Unidades que disponen de espacio propio, de camas de hospitalización con dedicación exclusiva de diferentes especialidades, valoración psicológica rutinaria, todas las modalidades terapéuticas, docencia e investigación. En Europa, estos planteamientos tan complejos son poco frecuentes.

Sindrómicas. Pueden ser unidisciplinarias o multidisciplinarias y se dedican al estudio y tratamiento de un síndrome doloroso, en concreto: lumbalgias, cefaleas, dolor orofacial y otros.

Modalidad terapéutica. Son Unidades dedicadas a un tipo de tratamiento concreto: bloqueo nervioso, tratamientos neuroquirúrgicos, de psicoterapia y otros.

En nuestro país hemos adoptado en general el modelo británico, clasificando las Unidades de Dolor en:

Unidisciplinarias o de primer nivel. Son las ubicadas en pequeños Hospitales locales o Comarcales. Deben tener una fácil comunicación con otros Centros que dispongan de Unidades mayores, que se encuentran en su Hospital de referencia. Aquí se pueden mandar aquellos casos de más difícil diagnóstico y/o tratamiento, y después se puede hacer volver al paciente a su hospital de origen para el seguimiento.

Estas Unidades suelen tener como responsable a un anestesiólogo, que debe estar en contacto con profesionales de otras especialidades, con la intención de solicitar colaboración ante problemas diagnósticos o terapéuticos. También pueden enfocarse como Unidades Síndromicas o dedicadas a una única modalidad terapéutica.

Unidades de segundo nivel. En nuestro ámbito, son las que tienen los hospitales de Lleida, Girona y Tarragona, entre otros. Situadas en Hospitales de los que depende un área importante (Hospitales de referencia de unos 500.000 habitantes - Tarragona, Girona y Lleida). Disponen de facilidades de ingreso y camas. Su personal debe estar formado mínimamente por dos o tres médicos, una enfermera, un psicólogo o psiquiatra, un fisioterapeuta y una secretaria .

- Debido a que en los hospitales de nuestra área las Unidades de Dolor dependen del Servicio de Anestesiología, el coordinador o responsable de la Unidad será anestesiólogo. El otro especialista puede ser geriatra, médico de familia, rehabilitador, especialista de medicina paliativa o de otra especialidad según las disponibilidades de centro donde esté ubicada la Unidad. El tercer médico, a tiempo parcial, debe ser rotatorio dentro del staff de anestesiología y debe constituir un apoyo y sustitución del responsable cuando sea necesario.
- En estas Unidades se pueden realizar la mayor parte de terapias, excepto las que requieran la colaboración del Servicio de Neurocirugía, si en el centro hospitalario no existe esta especialidad. Por otra parte, existe la facilidad de interconsultas con los diferentes especialistas del hospital, especialmente con: COT, Reumatología RHB, Neurología, Oncología y Curas Paliativas. Un elemento indispensable con el que hay que contar es el apoyo del asistente social, ya que muchos

problemas se transforman en una dependencia del sistema, por lo cual necesitamos la ayuda de otras entidades totalmente ajenas a nuestro trabajo como especialistas.

Unidades de tercer nivel (Centros regionales).

Son las Unidades Multidisciplinarias. Ubicadas en los grandes Centros Hospitalarios Universitarios de alto nivel, tratan a pacientes ambulatorios e ingresados. Disponen de material y equipos que permiten cualquier tipo de diagnóstico y tratamiento, así como trabajos de investigación junto con docencia. Las instalaciones, equipamiento, personal y dedicación en tiempo serán muy variables y estarán en relación con la cantidad y dificultad del trabajo a realizar.

En nuestro ámbito, son los Hospitales de la Vall d'Hebron, Santa Creu i Sant Pau, Trias i Pujol (Badalona), Prínceps d'Espanya (Bellvitge - Oncológico), Hospital Clínic y Hospital del Mar.

Respecto al **tipo de dolor** que tratan, las Unidades de Tratamiento de Dolor (UTD) se pueden clasificar como:

- a)- Unidades de dolor agudo (UDA). Se trata de Unidades formadas fundamentalmente por anesestesiólogos con especial interés en el control de todas las formas de dolor agudo: postoperatorio, postraumático y de causa médica. Las UDA surgen como respuesta a una necesidad concreta y manifiesta: **el alivio del dolor postoperatorio**. El ámbito de acción de estas unidades se extiende también al tratamiento del dolor agudo de origen:
- Médico: angor inestable, pancreatitis, herpes zóster, arteriopatía ocliterante.
 - Servicios de quemados.
 - Traumatismos: torácicos, con o sin ventilación asistida, esplénicos, hepáticos y en fracturas de extremidades.

Las UDA surgen como un intento de controlar estas distintas formas de presentación del fenómeno "dolor agudo", impulsadas especialmente por el problema que plantea el primer grupo mencionado, el dolor postoperatorio.

- b)- Unidades de tratamiento de dolor crónico (UTDC). Se trata de unidades orientadas fundamentalmente al control de los dolores de larga evolución o del dolor de enfermedades de curso evolutivo prolongado, como por ejemplo el dolor del cáncer, dolor neuropático y el dolor mecánico y estructural resistente a los tratamientos etiológicos. Suelen ser multidisciplinarias.

- c)- Unidades de tratamiento de dolor mixtas (Mixtas). Se trata de UTD en las que se combinan los dos tipos de tratamientos del dolor, agudo y crónico. Por una parte, se establecen los protocolos terapéuticos de dolor postoperatorio y postraumático en el ámbito de servicios fundamentalmente quirúrgicos a la vez que se protocolizan y evalúan los tratamientos analgésicos de los procesos clínicos que se asocian a dolor de media y larga evolución, sobretudo en aquellas patologías de difícil o imposible control etiológico.

Con respecto al tipo **de profesionales** que trabajan en estas Unidades de Tratamiento del Dolor (UTD) se distinguen:

- a) UTD unidisciplinarias, habitualmente Anestesiólogos, aunque con consultores más o menos activos de otras especialidades (las más frecuentes en nuestro entorno)
- b) UTD multidisciplinarias, en las que trabajan habitualmente miembros de especialidades médicas distintas, como Anestesiólogos, Neurocirujanos, Neurólogos, Ortopedas, Psicólogos, Rehabilitadores, Reumatólogos y otros.

b. Espacio físico y equipamiento de las Unidades de Dolor.

Evidentemente dependerá del tipo de Unidad.

1. Unidades de primer y de segundo nivel:

- Espacio físico propio.
- Consultorios para consultas externas (pacientes ambulatorios). Esto conlleva la necesidad de recepcionista, archivo de historias (documentación propia de la Unidad -codificación de las patologías- apoyo informático) y teléfono. Consideramos imprescindible la cuestión del teléfono porque muchos pacientes necesitan el contacto frecuente con el médico y muchas dudas y consultas pueden resolverse por este medio.
- Área de administración (secretaría)
- Sala de espera.
- Sala de sesiones con biblioteca para sesiones clínicas y estudio.
- Quirófano diario, tres días/semana (según el Centro). El hecho de que el quirófano esté situado en la propia Unidad o en el área quirúrgica general dependerá de la distribución de cada Hospital y de la posibilidad de la utilización de quirófanos.

El quirófano sirve básicamente para realizar bloqueos, curas y otras técnicas que ya se comentarán más adelante. Debe disponer de una mesa quirúrgica adecuada para distintas posiciones y el equipo necesario para tratar cualquier complicación que pueda presentarse: monitor con registro de ECG, TA y pulsioximetría, equipo completo de reanimación cardiopulmonar (aparato ventilación), oxígeno y vacío, aspirador, fármacos y otros.

Debemos tener la posibilidad de utilizar intensificador de imágenes, cuando sea necesario para realizar los tratamientos más agresivos: colocación de neuroestimuladores de cordones posteriores (SCS), termocoagulación por radiofrecuencia y bombas implantables.

- Área de hospitalización de día, propia de la Unidad y para estancias de pocas horas, después de la realización de bloqueos, infusión de anestésicos locales endovenosos y otros. También puede utilizarse para tratamientos no invasivos como por ejemplo TENS y iontoforesis.
- Camas de hospitalización en el mismo Hospital, con posibilidad de disponer de su uso en cualquier momento. Son para aquellos pacientes que requieren procedimientos invasivos o destructivos o aquellos en los que se presenten dificultades diagnósticas o complicaciones.

2. Unidades de tercer nivel.

Tienen disponibilidad de aplicar todas las técnicas incluidas las neuroquirúrgicas, ya que en estos centros la presencia de un equipo completo de Neurocirugía es una constante.

ORGANIZACIÓN DE LAS UNIDADES DE DOLOR

1. Personal:

- a. Médicos:** el tratamiento del dolor exige una dedicación plena y continuada. Sin embargo, el número de especialistas y su dedicación dependerá en cada caso del tipo de Unidad, del número de pacientes que deba atender y de los recursos económicos del Hospital.

Los requisitos mínimos necesarios para los médicos encargados de estas Unidades y para los que trabajan en ellas son:

- Interés por el problema del dolor.
- Conocimiento profundo de los síndromes dolorosos. No se puede imaginar una aproximación al tratamiento del dolor sin una excelente preparación teórica del tema.

- Preparación técnica y dominio de las técnicas que puedan contribuir al diagnóstico y tratamiento del dolor.

Los especialistas en Anestesiología y Reanimación tienen un gran papel en este campo debido a:

- Conocimiento del dolor a nivel teórico y práctico.
- Conocimiento y experiencia en el uso de fármacos analgésicos.
- Conocimiento de técnicas de anestesia regional, aplicables en el diagnóstico y tratamiento del dolor y en sus complicaciones.
- Existencia de un servicio de Anestesiología y Reanimación en todos los hospitales.

La mayoría de las Unidades de Tratamiento del Dolor (UTD) existentes en el mundo, dependen de los Servicios de Anestesiología y en nuestro ámbito también, pero pueden ser responsables de ellas otros especialistas interesados y preparados en el tema del dolor.

En cuanto a los días que es necesario dedicarle, dependerá de cada Centro, del tipo de Unidad y del número de pacientes que se deriven.

Hasta hoy, la presencia de médicos a tiempo parcial, ha sido y es uno de los problemas más graves ligados a la mala gestión de las UTD. La actividad en las UTD, como cualquier actividad médica, requiere de un interés y de motivación tanto desde el punto de vista asistencial como de docencia e investigación. El principal objetivo en este aspecto sería incorporar a las UTD médicos con interés especial en el tema del dolor y a tiempo total, no compartido con otras actividades. De esta forma, se resolvería la sobrecarga asistencial que provoca, las esperas inadecuadas en las visitas y tratamiento de los pacientes

Se deberán establecer circuitos consensuados con otros niveles asistenciales, como los ABS, los Servicios Hospitalarios y los Sociosanitarios para ajustar el "case mix" propio de las Unidades de Tratamiento del Dolor.

En el caso del dolor agudo postoperatorio, estos circuitos se establecerán en base a los protocolos previamente pactados con cada uno de los Servicios Quirúrgicos.

b. Enfermeras: una o más dependiendo de las características y de la actividad de la Unidad. Es imprescindible que sean fijas, ya que es conveniente que estén familiarizadas con los métodos utilizados en la Unidad, con los pacientes y con su problemática. Su participación en las tareas de la Unidad debe estar perfectamen-

te establecida en el organigrama de actividades, permitiendo su participación en tareas de asistencia, docencia e investigación.

c. Secretarías: para poder realizar un buen trabajo en una Unidad de estas características, es fundamental disponer rápidamente de las historias clínicas, radiología, datos de laboratorio y otros, lo cual implica la necesidad de disponer de un archivo eficiente. Sin embargo, es necesaria una comunicación frecuente con pacientes externos, médicos de familia, programas visitas, hacer informes, solicitar consultas a otros Centros. Todo ello hace que una secretaria sea indispensable.

d. Auxiliares: una o más dependiendo de la actividad de la Unidad y de su funcionamiento. También es imprescindible que sean fijas, para conocer las diferentes actividades de la Unidad y poder así colaborar de manera activa.

e. Celadores: imprescindibles en las Unidades de tercer nivel, y en el resto de Unidades dependerá de su capacidad y funcionamiento.

f. Farmacéuticos: depende de la Unidad, pero su asesoramiento y colaboración son indispensables en una Unidad de Dolor, tanto si su colaboración es esporádica como regular. Pueden colaborar con la Unidad en el establecimiento de protocolos, preparación de medicación para técnicas específicas, dispensación de opioides y colaborar en trabajos de investigación.

2. Funcionamiento.

Uno de los retos más urgentes del actual Sistema Sanitario de nuestro ámbito, del cual no escapan las Unidades de Tratamiento del Dolor (UTD), consiste en reducir los actuales déficits en infraestructura informática adecuando los programas existentes en los hospitales a las necesidades de una Unidad especial, con casi absoluta atención en régimen de Consultas Externas y Hospital de Día. Por otra parte, una importante actividad de las UTD se desarrolla en los pacientes ingresados en otros Servicios e incluso en los Sociosanitarios que de ellos dependen. Sería muy importante establecer circuitos informáticos entre las diferentes Unidades de Dolor y entre los Centros de Asistencia Primaria de referencia con el fin de tener una permanente información sobre los pacientes que se tratan en estas Unidades. La aún insuficiente aplicación para la tabulación del ICD-9 en la gestión de las consultas externas, entre ellas las Unidades de Dolor de nuestros hospitales, supone una gran dificultad para la gestión asistencial y de investigación de las UTD, al hacerse muy compleja la revisión del case mix. Asimismo, se haría hoy imposible la gestión

económica de las Unidades de Dolor por falta de codificación de los diagnósticos y de los tratamientos por el sistema DRG, al impedir conocer el pago por procesos, instaurado ya por algunos Servicios Autonómicos de Salud.

La solución a este problema pasa por la confección y codificación de todas las altas del Hospital de Día, incluyendo sobre todo la codificación de los tratamientos.

La mejora de la protocolización de diagnósticos y tratamientos de las UTD es, sin lugar a dudas, uno de los objetivos que con mayor rapidez debe abordarse.

Estos protocolos y guías clínicas de seguimiento de los pacientes con dolor agudo y crónico son imprescindibles para establecer correctas líneas de actuación entre los diversos Servicios de los Hospitales generadores de clientes de las Unidades de Tratamiento del Dolor.

Es imprescindible, por fin, establecer sistemas de Consultores Médicos de otras especialidades para completar el análisis de los diagnósticos de nuestros pacientes.

a. Procedencia de los pacientes: De los CAP (Centros de Asistencia Primaria), especialistas del área de referencia, del mismo Hospital -tanto de consultas externas como de pacientes ingresados- o de las Unidades de Dolor de los hospitales comarcales.

Se deben establecer sistemas de interrelación entre las UTD y los Servicios generadores de pacientes, tanto de dolor agudo como crónico. Entre ellos, destacamos:

- Medicina familiar y comunitaria
- Neurología: polineuropatías, herpes zóster, cefaleas, espasticidad, síndrome de Guillain-Barré...
- Cardiología: dolor de origen isquémico...
- Endocrinología: polineuropatía diabética, dolor oncológico...
- Cirugía vascular: isquemias vasculares periféricas, dolor de miembro fantasma doloroso, neuropatías isquémicas, muñón doloroso, cicatrices dolorosas, causalgias...
- Urología: cistitis rádicas, dolor oncológico...
- Gastroenterología: pancreatitis aguda y crónica, enteritis rádica, dolor abdominal, dolor oncológico, cicatrices dolorosas...
- Cirugía digestiva: dolor abdominal, dolor oncológico, cicatrices dolorosas...
- Dermatología: herpes zóster, neuralgias postherpéticas, dolor oncológico...

- Ginecología: herpes zóster, dolor oncológico, neuralgias, abdominalgias...
- Otorrinolaringología: dolor oncológico, neuralgias, cicatrices dolorosas, estomatitis...
- C. Ortopédica y Traumatología: SDRC (Síndrome de dolor regional complejo) tipo I y II, cervicalgias, dorsalgias, lumbalgias y lumbociatalgias, dolor oncológico, dolor de miembro fantasma, neuralgias, hombro doloroso, sacroileítis, epicondilitis...
- Neurocirugía: dolor mieloradicular, dolor oncológico, FBSS (failed back surgery syndrome).
- Reumatología: aplastamientos vertebrales, SDRC tipo I y II, fibromialgias, artrosis y artritis.
- Rehabilitación: SDRC tipo I y II, movilizaciones bajo analgesia...
- Oncología: dolor oncológico, polineuropatías post-quimioterapia, enteritis y cistitis rádicas, abdominalgias...
- Cuidados Intensivos: dolor del politraumático, dolor postoperatorio, volet costal...
- Cirugía Maxilofacial: dolor oncológico, cicatrices dolorosas, dolor articular...
- Hematología: aplastamientos vertebrales, dolor oncológico, abdominalgias, neuralgias.
- Anestesiología: dolor postoperatorio,
- Cirugía Torácica: fracturas costales, volet costal, cicatrices dolorosas, dolor oncológico, dolor residual postoperatorio...

Con todas estas especialidades se deberán establecer protocolos consensuados de tratamiento del dolor agudo y crónico. Estos protocolos servirán no sólo para mejorar la calidad asistencial en lo que se refiere al control del dolor en todos los ámbitos de la sanidad sino también para dar a conocer las actividades de las Unidades de Tratamiento del Dolor.

b. Admisión de pacientes: Los criterios de admisión de un paciente para diagnóstico y tratamiento, estarán en función de los medios o de las posibilidades de la Unidad. Por lo tanto, se deberá tener en cuenta la patología, la posibilidad o no de ser tratados por sistemas convencionales y el interés que puede presentar desde el punto de vista profesional y/o docente. Una vez admitido, el paciente quedará bajo el control del médico responsable.

Los pacientes tributarios de ser admitidos son:

- **Dolor agudo.**

El origen del grupo de pacientes con dolor agudo es múltiple. La mayoría de ellos se generan en los Servicios médicos y quirúrgicos de los hospitales.

Un grupo significativo muy representativo es el constituido por la actividad quirúrgica de los hospitales, tanto en cuanto a la cirugía programada como a la cirugía de urgencias, incluyendo en ambos grupos todas las especialidades quirúrgicas, desde la Obstetricia y Ginecología, hasta la Traumatología, pasando por la Cirugía Pediátrica entre otras.

Otro grupo importante lo forma el dolor agudo relacionado con los politraumatismos: viscerales, neurológicos, óseos y vasculares. En general, estos pacientes proceden de los Servicios de Urgencias quirúrgicos.

Un grupo menos numeroso, pero no por ello menos importante, lo constituyen los pacientes con dolor agudo de causa médica, como la isquemia miocárdica o las neuritis víricas. El origen de estos pacientes se encuentra en los Servicios de Medicina y especialidades médicas intra o extrahospitalarias.

- **Dolor crónico:**

- oncológico y SIDA

- no oncológico: neuralgias-post-herpética, trigémino, obturador-, cervicalgias, dorsalgias, lumbalgias, cefaleas, SDRC-I y II, miembro fantasma doloroso, dolor vascular (arteriopatía obliterante, patología venosa), polineuropatías, pancreatitis, fibromialgia, patología osteoarticular neurológica, FBSS (failed back surgery syndrome).

c. Historia clínica: Incluida o no en el dossier único del paciente, debe ser una historia propia de la Unidad que refleje una valoración exhaustiva del síndrome doloroso y de los síntomas y signos que lo acompañan. Las características del paciente pueden aconsejar enviarle a un médico determinado de la Unidad, o a otra Unidad en otro Centro, en función de sus conocimientos y experiencia.

d. Tratamientos: La mayoría de los pacientes pueden ser tratados con métodos no invasivos, lo cual permite el régimen ambulatorio reduciendo al máximo los ingresos y haciendo que, gracias a un control efectivo del dolor, con técnicas eficientes, también disminuya la estancia media de los pacientes hospitali-

zados en los diferentes Servicios del Hospital. En todos los casos hay que valorar la expectativa de vida, la calidad de vida y los efectos secundarios de la terapia, el tiempo que ésta se requiere y el tratamiento global del paciente.

Los tratamientos más utilizados en las Unidades de Dolor están reflejados más adelante y las técnicas más utilizadas en las Unidades de Dolor quedan recogidas y explicadas en capítulos posteriores.

e. Seguimiento de los pacientes: Importantísimo con el fin de valorar los resultados del tratamiento utilizado, su eficacia y los cambios que hemos tenido que realizar para conseguir los mejores resultados posibles.

f. Valoración de resultados: La eficacia del tratamiento depende en gran medida de la preparación y experiencia del terapeuta. Aproximadamente a un 65% de los pacientes tratados en centros multidisciplinarios se les alivia con buenos resultados a largo plazo.

Deben valorarse según unos parámetros como:

- la disminución del dolor
- mejora en la actividad diaria
- reducción del consumo de fármacos
- vuelta al lugar de trabajo

En resumen, los diez objetivos que perseguimos en las Unidades de Dolor son:

1. Disminuir la intensidad del dolor que el paciente experimenta o, idealmente, eliminarlo. Se deben marcar objetivos razonables y posibles, empezando por *aumentar* las horas de descanso nocturno, ya que la mayoría de pacientes presentan problemas de insomnio, continuar con la disminución, alivio o abolición del dolor en reposo y, finalmente, intentar controlar el dolor en movimiento.
2. Mejorar el control del dolor a través de combinaciones innovadoras de métodos médicos, quirúrgicos, psicológicos y de conducta y/o fisioterapia conservadora.
3. Intentar disminuir la dependencia farmacológica y limitar la utilización de los morfínicos y otras sustancias adictivas, siempre que ello sea posible.
4. Tratar las alteraciones psicológicas presentes, incluyendo la depresión, la ansiedad y los problemas yatrogénicos.
5. Tratar los síntomas y los problemas asociados al dolor crónico, como el insomnio, el estreñimiento, la inactividad, el estrés y otras patologías asociadas como la obesidad, la diabetes y otras.

6. Mejorar los sistemas de apoyo familiar y comunitario (necesidad de voluntarios y de su coordinación), asistencia domiciliaria, relaciones con otras entidades gubernamentales.
7. Consejos a los pacientes para conseguir los objetivos marcados.
8. Ayudar a mejorar la percepción en el paciente, ya que mejoras financieras, situacionales e interpersonales modifican los comportamientos de dolor crónico.
9. Ayudar al paciente a conseguir el máximo de actividades a pesar de su dolor crónico.
10. Disminuir la dependencia de la asistencia sanitaria de los médicos, la frecuentación en las instalaciones médicas y, finalmente, reducir los gastos sanitarios generados.

Conclusiones

El dolor crónico, el cual implica asistencia sanitaria, cobertura salarial por baja laboral, incapacidades, jubilaciones anticipadas y pérdida de productividad, así como unos gastos enormes, constituye un inmenso problema en nuestro país. Por lo tanto, su tratamiento debe contemplarse como una de las prioridades a nivel sanitario.

Las Unidades de Tratamiento del Dolor ofrecen una alternativa muy útil al tratamiento adicional del dolor. El método multidisciplinario se basa en la certeza y en la evidencia de que el dolor representa una interrelación de componentes fisiológicos "patológicos", psicológicos y sociales. Necesitamos más apoyo institucional para estas Unidades, ya que su eficacia está bien demostrada y, según nuestra experiencia de más de 25 años, sabemos que estamos en la dirección correcta.

Los programas de tratamiento del dolor bien organizados y que responden a las necesidades de los pacientes tienen una excelente aceptación, no solamente por parte de los afectados, sino también por parte de la comunidad médica.

El alivio del sufrimiento humano y los beneficios económicos que de ello se derivan son, para la comunidad que atendemos, el resultado de programas adecuados en este campo y que tenemos que actualizar y revisar continuamente mediante programas de formación continuada.

El extraordinario desarrollo adquirido por las Unidades de Tratamiento del Dolor en todo el mundo occidental se ha traducido en la creación de Asociaciones para el estudio del Dolor, tanto nacionales (Foro del Dolor, Sociedad Española del Dolor y Sociedad Catalana de Dolor), como internacionales (IASP), la Asociación Internacional de Cínicas del Dolor y otras. Todas estas asociaciones se reúnen periódicamente en congresos y simposios interdisciplinarios, nacionales e internacionales, en los que se definen, evalúan y critican los resultados de los programas de tratamiento del dolor, agudo y crónico, de las diferentes UTD de todo el mundo.

El hecho de que el síntoma “Dolor” preocupe en el ámbito de todas las patologías hace que las actividades de una Unidad de Tratamiento de Dolor incida directa o indirectamente en algunos de los programas y protocolos de las Asociaciones de Especialistas vinculadas al Dolor (Anestesiología, Neurología, Endocrinología, Farmacología Clínica, Psicología, Cirugía general, Oncología, Rehabilitación, Reumatología, Cirugía Ortopédica y Traumatología, Cirugía Plástica y otras). Por otro lado, cada vez es más frecuente la participación activa de diferentes especialistas médicos en las actividades de las Unidades de Tratamiento de Dolor, muchas de las cuales se definen y comportan como unidades funcionales o como unidades con gestión propia.

BIBLIOGRAFÍA

- Application of severity measurement systems for hospital quality management. Hospital & Health Services Administration. 1990; Vol 35; 2:221-43.
- Bentley J D, Butler P.W. Case mix measures and their reimbursement applications: A preliminary staff report. Department of Teaching Hospital. Association of American Colleges, Washington.D.C. 1979.20036.
- Deathe A.B., Helmes E. Evaluation of a chronic pain programme by referring physicians. Pain 1993; 52: 113-121.
- Federico J. The cost of pain centers: where is the return. In: Cohen M., Campbell J., eds. Pain treatment centers at a crossroads: a practical and conceptual reappraisal. Progress in pain research. Seattle: IASP Press, 1996; 7: 249-256.
- Fishbain D.A., Rosomoff H.L., Goldberg M., et al. The prediction of return to the workplace after multidisciplinary pain center treatment. Clin J Pain 1993; 9: 3-15.
- Flor H., Fydrich T; Turk D.C. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers; a meta-analytic review. Pain 1992; 24: 221-230.
- Loeser J. ed. Bonica's Management of Pain. Third Edition. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia USA 2001.

- Loeser J.D., Egan K.J. Managing the chronic pain patient. New York: Raven Press, 1989.
- Loeser J.D., Sears J.L., Newman R.L. Interdisciplinary, multimodal management of chronic pain. In: Bonica II, ed. The management of pain. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990: 2107-2120.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1: 277-99.
- Ribera M.V. Proyecto de Gestión Sanitaria. EADA. Unidad de Tratamiento del Dolor del Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. 1998.
- Raj P. Practical Management of Pain. Mosby-Year Book 1994.
- Task Force on Guidelines for Desirable Characteristics for Pain Treatment Facilities IASP. Cousins M J, Loeser J D, and members of the Task Force. 1999
- Swerdlow M. Tratamiento del Dolor. Ed. Doyma 1981.
- Turk D.C. Efficacy of multidisciplinary pain centers in the treatment of chronic pain. In: Cohen M.J.M., Campbell J.N., eds. Pain treatment centers at a crossroads: a practical and conceptual reappraisal. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press, 1996; 7: 257-273.
- Turk D.C., Okifiji A. Treatment of chronic pain patients: clinical outcomes, cost-effectiveness and cost-benefits of multidisciplinary pain centers. Crit Rev Phys Med Rehabil 1998; 10: 181-208.
- Vidal López F, Montero Matamala A. Unidades de tratamiento del dolor. Rev. Española Anest. Rean. Vol. 32 (supl. 1), 1985.
- Wall P., Melzack R. Textbook of Pain. Churchill Livingstone, Edinburgh 1994.

Material necesario para las Unidades de Dolor

Dra. M. Rull Bartomeu
Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitari "Joan XXIII". Tarragona.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Española del Dolor (SED) siguiendo las directrices de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), ha clasificado las Unidades de Tratamiento del Dolor Crónico en cuatro categorías, según el número y especialidades de los profesionales que las integran. Consideración aparte merece la Unidad de Dolor Agudo que puede estar integrada o no en la del Dolor Crónico, dependiendo del organigrama de cada Servicio.

La Unidad del Dolor debe tener un espacio físico propio definido y adecuado para realizar sus actividades.

CONSULTAS EXTERNAS

Cada DESPACHO:

- Mesa
- 1 sillón
- 2 sillas con reposabrazos
- 1 camilla
- Esfingomanómetro / fonendoscopio
- Martillo reflejos
- Negatoscopio
- PC conectado a la red del Hospital (Historia clínica informatizada)
- Teléfono con número directo para atención domiciliaria. El teléfono de la Unidad tendrá contestador automático y líneas supletorias para los distintos despachos, a controlar desde el puesto de secretaría.

SALA POLIVALENTE

Para sesiones del Servicio con otras especialidades, terapia psicológica, docencia, enseñanza de ejercicios, etc. Mesa, sillas, pizarra, cañón de proyección y pantalla

- Vestuario y aseo para el personal. Taquillas para los vestuarios del personal fijo de la Unidad

SALA DE TRATAMIENTOS

Con posibilidad de individualizar un número de boxes según la dimensión de la Unidad del Dolor: (mamparas / cortinas para individualizar la zona de tratamiento)

- Camillas
- Sillones para tratamientos de electroterapia (TENS, iontoforesis)
- En la cabecera de la zona dedicada a las camillas: conexión de O₂ y vacío
- Monitor de ECG, tensión arterial no invasiva y pulsioxímetro para el control del pacientes tributarios de infiltraciones o de terapéutica endovesona con a. locales
- Esfingomanómetro / fonendoscopio
- Palos de gotero
- 1 estimulador de nervios periféricos
- Bombas de infusión volumétricas
- Bombas de infusión portátiles con mecanismo de PCA
- TNS de dos canales
- Dosificador para iontoforesis
- Sensor de puntos “trigger y puntos de acupuntura”
- Láser terapéutico
- Bio- feed- back
- CONTROL DE ENFERMERIA adecuado para preparación del material y medicación para los bloqueos y tratamientos
- Carro de curas
- Armario especial para tóxicos y drogas
- 1 nevera para la medicación

ALMACEN DE MATERIAL FUNGIBLE:

Estanterías / armarios. Cestos para guardar material estéril

SECRETARIA Y SALA DE ESPERA

Según el tipo de Unidad de Dolor, puede ser compartida por otras especialidades.

- Documentación propia de la Unidad que se archivará en la historia clínica del enfermo. Buena conexión con el archivo central de historias
- Programa de codificación de patologías (Código ICD – 9-CM y Código IASP)
- Archivo específico para las historias y test de psicología. Este archivo debe poder cerrarse. Será controlado por el psicólogo de la Unidad
- Número de teléfono específico para la Unidad y fax

QUIRÓFANO

- Mesa articulable y radiotransparente
- Dos taburetes
- Lámpara móvil
- Carro de anestesia con sistema de ventilación asistida
- Equipo de reanimación: monitor desfibrilador, material para intubación, medicación
- Aparato de radioscopia con amplificadores de imágenes
- Doble manguito de isquemia con manómetro
- Generador de radiofrecuencia (estándar y a pulsos)

MATERIAL FUNGIBLE

- Agujas: 25 x 1,5 cm (subcutáneo), 22 x 4 cm (infiltración piel), 18 x 2, 5
- Branulas
- Jeringuillas de 1, 2, 5, 10 y 20 ml
- Agujas peridurales nº 18 y 16. Agujas peridurales largas para pacientes obesos.
- Agujas peridurales nº 16 y 18
- Agujas para bloqueos de bisel corto y romo de distintos calibres (nº 18-20-22-25) y longitudes (3,5 cm - 5 cm - 10 cm). Agujas punta lápiz
- Catéteres
- Filtros para catéteres
- Jeringuillas de baja resistencia para localizar el espacio epidural
- Tunelizador de catéteres
- Regla y marcas para fijar la profundidad de la aguja

- Aguja para bloqueos con neuroestimulación
- Equipos de aguja y catéteres con neuroestimulación
- Infusores desechables y casetes adaptados a los distintos tipos de bombas
- Apósitos estériles para sujeción de catéteres.
- Llaves de tres pasos
- Mariposas de 23 G y 25 G para infusiones subcutáneas en enfermos terminales
- Equipos de infusión de sueros y alargos
- Electrodo para TNS
- Electrodo para iontoforesis
- Aguja de acupuntura
- Material estéril para curas: pinzas, tijeras, bisturí, portagu-
jas
- Cubiletes estériles para soluciones

MEDICACIÓN

- Solución antiséptica
- Atropina
- Efedrina
- Adrenalina, noradrenalina, Dopamina
- Broncodilatadores (salbutamol aerosol o por vía I.V.)
- Antihistamínicos
- Metilprednisolona, Hidrocortisona
- Antiarrítmicos
- Propofol
- Midazolam
- Diazepam
- Relajantes musculares (succinil- colina)
- Sueros: fisiológico (de 100 y 500 ml, ampollas de 10 ml), glu-
cosado, Ringer. Equipos de infusión
- Contrastes no iónicos, hidrosolubles
- Ácido hialurónico
- Corticoides depot
- Antibióticos (según protocolos del Hospital)
- Anestésicos locales: lidocaína al 2%, 5%. Bupivacaína
0,25%, 0,5% con y sin adrenalina. Ropivacaína 0,2%, 0,75%,
1%.
- Analgésicos y antiinflamatorios inyectables: propacetamol,
metamizol, ketorolaco, diclofenaco
- Analgésicos opioides: tramadol, morfina, metadona, fenta-
nilo

- Fentanilo transdérmico y fentanilo transmucoso
- Buprenorfina subcutánea y transdérmica
- Clonidina, Ketamina
- Naloxona
- Alcohol absoluto
- Guanetidina. Reserpina (fórmula magistral)
- Antieméticos: haloperidol, metoclopramida, ondansetrón.
- Pomada EMLA
- Lidocaína viscosa
- Pasta para electrodos
- Betadine (pomada)

IMPRESOS DE LA UNIDAD

- Impresos de Historias Clínicas de la Unidad de Tratamiento del Dolor
- Impresos de test para la evaluación psicológica
- Impresos consultas con otras especialidades
- Impresos petición de analítica
- Impresos petición pruebas de diagnóstico por la imagen
- Impresos petición EMG
- Impresos consentimiento informado de los diferentes tratamientos
- Recetarios. Recetarios estupefacientes

Técnicas utilizadas en las Unidades de Dolor. Tiempo empleado

Dra. C. Busquets Julià

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta"*

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

Hemos identificado las técnicas más frecuentes utilizadas en las Unidades de Dolor y hemos calculado tanto el tiempo necesario para su realización como el intervalo de tiempo que creemos conveniente de vigilancia, después de practicar la técnica escogida.

IDENTIFICACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EN LAS UNIDADES DEL DOLOR

1.- Visitas	Tiempo
1 ^a visita	45-60 minutos
2 ^a visita	30-45 minutos
2.- Tratamientos	Tiempo
- TENS(Estimulación transcutánea)	60 minutos
- Iontoforesis	45-60 minutos
- Bloqueos nerviosos periféricos	20-30 minutos
- Programación SCS (neuroestimulador)	45-60 minutos
- Reprogramaciones SCS	30-45 minutos
- Psicoterapia	45-60 minutos

- Infiltración puntos trigger	30-60 minutos
- Bloqueos articulares	30-45 minutos
- Acupuntura	45-60 minutos
- Preparación infusores y bombas PCA	45-60 minutos
- Reprogramación bombas implantadas	45-60 minutos
- Curas	30-45 minutos

DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS QUE REQUIEREN QUIRÓFANO

<u>Técnica.</u>	<u>Tiempo Quirófano/Unidad</u>
- Bloqueo epidural dosis única	30/150 minutos
- Bloqueo epidural continuo (catéter)	45/150 minutos
- Bloqueo caudal	30/150 minutos
- Bloqueo de ganglio estrellado	30/180 minutos
- Bloqueo axilar dosis única	30/180 minutos
- Bloqueo axilar continuo	45/180 minutos
- Perfusión subcutánea	30/120 minutos
- Bloqueo subaracnoideo (test morfina)	30/180 minutos
- Perfusión endovenosa de anestésicos locales	180/220 minutos
- Bloqueo regional endovenoso (Guanetidina)	60/180 minutos
- Bloqueo del plexo sacro	60/150 minutos
- Bloqueo simpático lumbar	120/180 minutos
- Bloqueo neurolítico del plexo celíaco	120/180 minutos
- Catéter epidural larga duración (Du Pen)	60/180 minutos
- Reservorios espinales	120/240 minutos
- Colocación bombas internas	150/260 minutos
- Estimuladores medulares percutáneos	180/260 minutos
- Termocoagulación por radiofrecuencia	60/120 minutos
- Bloqueo pares craneales	30/60 minutos
- Rellenar bombas implantables	60-120 minutos

En el apartado de duración de los tratamientos, constan dos datos. El primero corresponde al tiempo necesario aproximado para practicar la técnica y el segundo al tiempo estimado que hay que vigilar al paciente después de la técnica.

CAPÍTULO VIII

La medición del dolor

Dr. P. Martínez Ripol

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Por la propia naturaleza subjetiva y compleja del síntoma la medición del dolor resulta dificultosa. Se requiere evaluar aspectos sensoriales, afectivos y evolutivos del paciente, necesitando métodos subjetivos que posean buenas características psicométricas. Debemos obtener información subjetiva del paciente, observar su conducta y utilizar instrumentos que permitan registrar la respuesta autónoma.

Dos son las premisas que deberán cumplir cualquier método cuyo objetivo sea medir el dolor: **fiabilidad** (error de medida que puede cometerse al utilizar un instrumento determinado) y de **validez** (capacidad de un instrumento de evaluación para conseguir el objetivo que pretende).

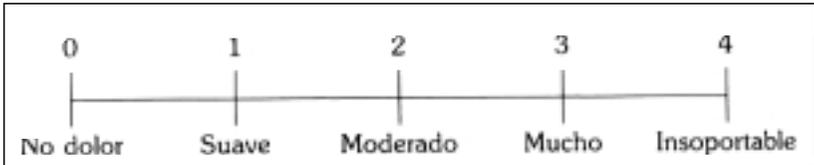
MÉTODOS VERBALES DE EVALUACIÓN DEL DOLOR

Entre los métodos verbales la entrevista clínica que incluya una **Historia clínica** dirigida tanto a su enfermedad dolorosa como a otros antecedentes patológicos sigue siendo el parámetro básico de evaluación y fundamento del resto de exploraciones.

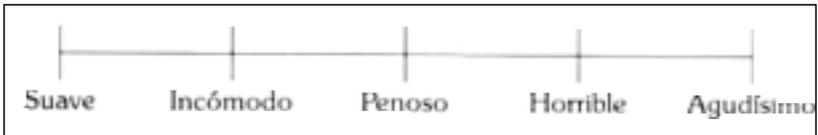
Los **autoinformes** nos permiten evaluar las impresiones subjetivas de los individuos y tienen como denominador común una elevada objetividad en la cuantificación basándose en una gran estructuración. Entre ellos destacan:

- a) Las escalas cuantitativas o de intensidad : proporcionan una valoración global del dolor, son fáciles de aplicar y su fiabilidad es aceptable pero no contemplan la naturaleza multidisciplinaria del dolor. Disponemos de **verbales, numéricas y analógico- visuales**.

1. Verbales: El sujeto selecciona el adjetivo o adverbio que más se ajusta a las características de su dolor. Su desventaja radica en las diferencias de interpretación que pudieran existir entre grupos de población. Destacan las realizadas por Keele, Morrison y Dundee, Anderson y Melzack.

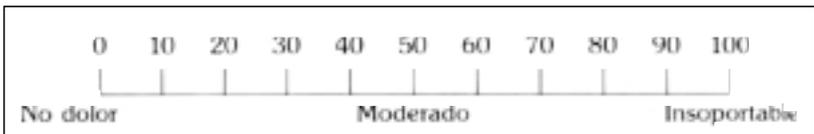


Keele

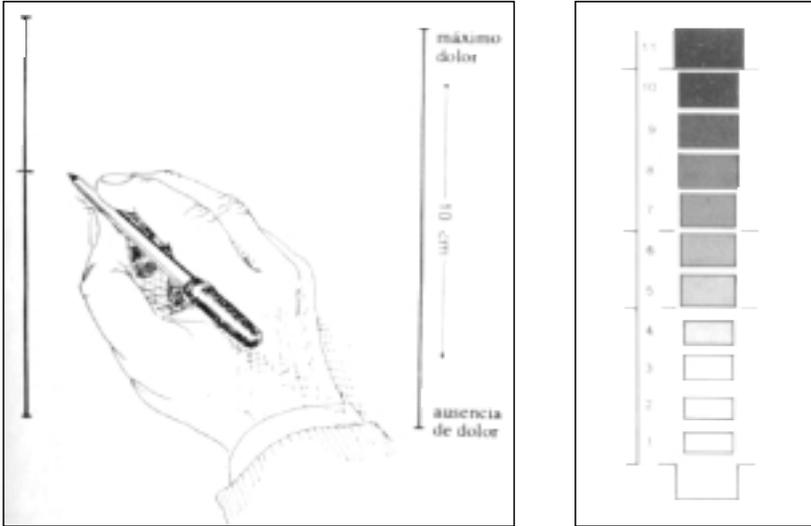


Melzack

2. Escalas numéricas: El sujeto escoge un número que corresponde a su estimación del dolor (rangos habituales entre 0 - 10 y 0 - 100). Destaca la escala de Downie



3. Escalas analógico- visuales: El sujeto debe marcar un punto que corresponde a la intensidad de su dolor en un segmento de 10 cm cuyos extremos están calificados con la mínima y máxima intensidad del dolor. Destacan las de Scott Huskinson y la escala de grises de Luesher.



Las puntuaciones de estas escalas pueden utilizarse directamente para las comparaciones estadísticas; así mismo, los resultados pueden referirse a cambios absolutos o relativos respecto al valor del dolor inicial

- b) Test estandarizados de la medición del dolor: escalas desarrolladas específicamente para la evaluación de los distintos elementos relacionados con el dolor. Evalúan tres componentes: sensorial , afectivo y evaluativo proporcionando un índice para cada una de las dimensiones. Nos proporcionan una puntuación global así como un índice de intensidad.

Entre estos test destacan el Mc Gill Pain Questionary, el de Lattinen y el de Nottingham

Categoría sensitiva		Categoría emocional	Categoría evaluativa
Temporal I 1. A golpes 2. Continuo	Térmicos I 1. Calor 2. Como si quemara 3. Abrasador 4. Como hierro candente	Tensión emocional 1. Fastidioso 2. Preocupante 3. Angustiante 4. Exasperante 5. Que amarga la vida	1. Débil 2. Soportable 3. Intenso 4. Terriblemente molesto
Temporal II 1. Periódico 2. Repetitivo 3. Insistente 4. Interminable	Térmicos II 1. Frialdad 2. Helado	Signos vegetativos 1. Nauseante	
Localización I 1. Impreciso 2. Bien delimitado 3. Extenso	Sensibilidad táctil 1. Como si rozara 2. Como un hormigueo 3. Como si arañara 4. Como si raspara 5. Como un escozor 6. Como un picor	Miedo 1. Que asusta 2. Temible 3. Aterrorador	
Localización II 1. Repartido (en una zona) 2. Propagado (a otras partes)	Consistencia/Matidez 1. Pesadez		
Punción 1. Como un pinchazo 2. Como agujas 3. Como un clavo 4. Punzante 5. Perforante	Miscelánea sensorial I 1. Como hinchado 2. Como un peso 3. Como un flato 4. Como espasmos		
Incisión 1. Como si cortara 2. Como una cuchillada	Miscelánea sensorial II 1. Como latidos 2. Concentrado 3. Como si pasara la corriente 4. Calambrazos		
Constricción 1. Como un pellizco 2. Como si apretara 3. Como agarrotado 4. Opresivo 5. Como si exprimiera	Miscelánea sensorial III 1. Seco 2. Martillazos 3. Agudo 4. Como si fuera a explotar		
Tracción 1. Tirantez 2. Como un tirón 3. Como si estirara 4. Como si arrancara 5. Como si desgarrara			

Mc Gill

Fecha	Día, mes, año	
Intensidad del dolor	Ligero	1
	Molesto	2
	Intenso	3
	Insoportable	4
Frecuencia del dolor	Raramente	1
	Frecuente	2
	Muy frecuente	3
	Continuo	4
Consumo de analgésicos	Ocasionalmente	1
	Regular y pocos	2
	Regular y muchos	3
	Muchísimos	4
Incapacidad	Ligera	1
	Moderada	2
	Ayuda necesaria	3
	Total	4
Horas de sueño	Normal	0
	Despierta alguna vez	1
	Despierta varias veces	2
	Insomnio	3
	Sedantes	+1
TOTAL	VALOR INDICATIVO	

Lattinen

38 PREGUNTAS

- Dolor (8)
- Energía (3)
- Movilidad física (8)
- Sueño (5)
- Reacción emocional (9)
- Aislamiento social (5)

Nottingham

En los **autorregistros** se solicita al paciente que registre la aparición de ciertas conductas que son definidas previamente. Constan de auto-observación y registro. Se obtiene así información precisa sobre cuando y en que circunstancias se producen ciertas conductas. El diario del dolor y el patrón de actividad funcional están basados en el autorregistro. Presentan un grado elevado de objetividad en la cuantificación.

Existen otros métodos de evaluación del dolor que nos permiten completar la información obtenida con los métodos previamente citados tales como la evaluación conductual a través de métodos de observación así como la evaluación fisiológica del mismo: potenciales evocados, electromiografía, determinación de péptidos endógenos, etc.

En la población infantil los métodos utilizados para la valoración del dolor en los adultos resultan difíciles de aplicar. En la fase preverbal los métodos conductuales son los más apropiados. A partir de los 3 – 7 años pueden utilizarse ciertas escalas coloreadas. Destaca la escala de dolor del Hospital infantil de Notario (CHEPOS) que valora el dolor postoperatorio mediante el registro de parámetros como gritos, expresión facial, expresión verbal, posición de las piernas, posición de las piernas y de la posición de la zona intervenida.

Índice de Karnoksky:

Se utiliza en los pacientes que padecen una enfermedad incurable para la medición de la calidad de vida. Se valoran los síntomas físicos, capacidad física, estado psicológico y la interacción social.

A pesar de los problemas en su valoración, el poder establecer un tiempo de supervivencia nos será muy útil para el correcto tratamiento.

- A) Capaz de llevar una actividad normal: no precisa cuidados especiales
- B) Incapaz de trabajar, capaz de vivir en el hogar y de cuidar su aseo personal; precisa una cantidad limitada de asistencia.
- C) Incapaz de cuidar de él mismo: necesita cuidados hospitalarios o de instituciones equivalentes; la enfermedad puede progresar rápidamente.

TEST DE KARNOFSKY

A. Capaz de llevar una actividad normal: no precisa cuidados especiales	100	Normal sin enfermedad.
	90	Capaz de continuar sus actividades habituales, signos o síntomas leves de enfermedad.
	80	Actividad normal con esfuerzo
B. Incapaz de trabajar; capaz de vivir en el hogar y de cuidar su aseo personal; precisa una cantidad limitada de asistencia	70	Se vale por sí mismo. Incapaz de actividades normales o para trabajos activos.
	60	Requiere ayuda ocasional, pero es capaz de atender casi todas sus necesidades.
	50	Requiere ayuda considerable y cuidados médicos frecuentes.
C. Incapaz de cuidar de él mismo: necesita cuidados hospitalarios o de instituciones equivalentes; la enfermedad puede progresar rápidamente	40	Incapacitado. Requiere cuidado y ayuda especiales.
	30	Gravemente incapacitado. Hospitalización necesaria aunque sin muerte inminente.
	20	Muy enfermo. Hospitalización necesaria. Tratamiento activo de asistencia necesario.
	10	Moribundo.

BIBLIOGRAFÍA

- Calman K.C. Definitions and dimensions of quality life. En Aaronson N.D., Beekman J., eds. *The quality of life of cancer patients*. New York: Raven Press, 1987: 1-9.
- Comité de Expertos de la OMS. Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer. Ginebra: Serie de Informes Técnicos 1990; 804: 82.
- Hathaway S., McKinley J. The Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Pain* 1985; 23: 345-56.
- Lázaro C., Bosch F., Torrubia R. Et al. The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: Preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assess* 1994; 10: 145-51.
- Masedo A.I., Esteve R. Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain* 2000; 85: 451-6.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire : Major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 177-99.
- Naughton M., Wiklund I. A critical review of dimension-specific measures of health-related quality of life in cross-cultural research. *Quality Life Res* 1993; 2: 397-432.
- Sanz J. Valor y cuantificación de la calidad de vida en Medicina. *Med Clin* 1991; 96: 66-69.
- Torrubia R., Baños J.E. Evaluación clínica del dolor. *Tratamiento del Dolor. Teoría y Práctica* 2002. 2ª Ed. Editorial Permanyer. Pag 57-62.

Case-mix de las Unidades de Dolor y tratamientos por patologías

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Dra. C. Busquets Julià

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta"*

Dra. A. Puente Navazo

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lérida*

INTRODUCCIÓN

Actualmente las Unidades de Tratamiento del Dolor acogen un voluminoso grupo de pacientes que presentan patología muy diversa relacionada con el dolor. Nuestro conocimiento sobre los síndromes descritos nos ayudará a prestar la adecuada atención al enfermo, atendiendo a sus necesidades terapéuticas con rigor científico.

En 1979 Bonica afirmó que "... el desarrollo y la extensión de las definiciones de términos y la clasificación de síndromes del dolor, universalmente aceptados, son casi el objetivo y la responsabilidad más importantes de la IASP (International Association for the Study of Pain). Es posible definir términos y desarrollar una clasificación de síndromes que sea aceptada por muchos aunque no por todos, pero aun no siendo perfecta es mejor que la Torre de Babel que existe hoy en día. La adopción de esa clasificación no significa que sea para siempre ni que no pueda variar-

se a medida que adquirimos nuevos conocimientos. (...) Aceptar la taxonomía con la condición de que puede ser modificada extiende su uso incluso a quienes difieren de ella. (...) Debería ser incorporada a la transmisión de la información oral y escrita y con ella se podrá contribuir a desarrollar protocolos de tratamiento, ensayos clínicos y bases de datos...”

Deberíamos ser capaces de identificar todos los síndromes de dolor agudo y crónico y tener una buena descripción de cada uno de ellos para lograr la estandarización de las opiniones de diferentes profesionales. Si éstas surgen como puntos de referencia han de estar sujetas a revisión y crítica y estimular su renovación y mejora. En un sistema de clasificación ideal las categorías deben ser mutuamente excluyentes y se debe ser riguroso en la incorporación de novedades.

El dolor crónico se reconoce por aquél que persiste tras el tiempo normal de curación. Asimismo el término de dolor agudo contemplaría el concepto de brevedad y rapidez de aparición. Sin embargo la definición relacionada con el tiempo no es suficientemente consistente puesto que el periodo se determina por la experiencia médica común. Por tanto se ha de completar con la especificación de la localización física y hacer referencia a la etiología.

El beneficio de la clasificación de los síndromes de dolor también suple la necesidad de los especialistas de otras disciplinas que comparten observaciones y experiencias en el diagnóstico diferencial de múltiples enfermedades. Los estudios de epidemiología, etiología, pronóstico y tratamiento dependen de la habilidad de diferenciar los eventos clínicos y llegar a un consenso en cuanto a su importancia y manejo.

En este capítulo se presenta una clasificación adaptada de la propuesta por la IASP en sus revisiones más recientes.

CASE-MIX DE LAS UNIDADES DE DOLOR

1.-DOLOR CRÓNICO GENERALIZADO

2.- DOLOR CRÓNICO LOCALIZADO

3.- DOLOR AGUDO

1.-DOLOR CRÓNICO GENERALIZADO

1.1.- NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

1.2.- DOLOR MUÑÓN AMPUTACIÓN

1.3.- MIEMBRO FANTASMA

- 1.4.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEJO TIPO I (DSR)**
- 1.5.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEJO TIPO II (CAUSALGIA)**
- 1.6.- DOLOR CENTRAL**
 - 1.6.1.- LESIONES CEREBROVASCULARES
 - 1.6.2.- ESCLEROSIS MÚLTIPLE
 - 1.6.3.- LESIONES MÉDULA ESPINAL
- 1.7.- FIBROMIALGIA Y DOLOR MIOFASCIAL. PUNTOS TRIGGER**
- 1.8.- OSTEOARTRITIS (ARTROSIS)**
- 1.9.- OTRAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS**
 - 1.9.1.- ARTRITIS REUMATOIDEA
 - 1.9.2.- GOTA
 - 1.9.3.- ARTROPATÍA HEMOFÍLICA
 - 1.9.4.- ARTROPATÍA PSORIÁSICA
- 1.10.- DOLOR DE ORIGEN PSICOLÓGICO**
 - 1.10.1.- DOLOR POR TENSIÓN MUSCULAR
 - 1.10.2.- DOLOR ILUSORIO O ALUCINATORIO
 - 1.10.3.- DOLOR HISTÉRICO, HIPOCONDRIACO, CONVERSIÓN
 - 1.10.4.- DOLOR ASOCIADO CON DEPRESIÓN

2.- DOLOR CRÓNICO LOCALIZADO

- 2.1.- NEOPLASIAS Y METÁSTASIS**
 - 2.1.1.- POR EFECTO DIRECTO DEL TUMOR
 - 2.1.2.- SECUNDARIO AL TRATAMIENTO DEL TUMOR
 - 2.1.3.- SECUNDARIO A ENFERMEDADES CONCOMITANTES
- 2.2.- DOLOR ESPINAL Y RADICULAR CERVICAL Y TORÁCICO**
 - 2.2.1.- FRACTURAS
 - 2.2.2.- INFECCIONES
 - 2.2.3.- ENFERMEDADES ÓSEAS METABÓLICAS
 - 2.2.3.1.- OSTEOPOROSIS
 - 2.2.3.2.- HIPERPARATIROIDISMO
 - 2.2.3.3.- E. DE PAGET
 - 2.2.4.- ANOMALÍAS VERTEBRALES
 - 2.2.5.- SÍNDROME LATIGAZO CERVICAL
 - 2.2.6.- TORTÍCOLIS

- 2.2.7.- DOLOR DISCOGÉNICO
- 2.2.8.- DOLOR MIOFASCIAL CON PUNTOS TRIGGER
- 2.2.9.- AVULSIÓN RAÍCES NERVIOSAS
- 2.2.10.- DOLOR ARTICULACIÓN COSTOTRANSVERSA
- 2.3.- DOLOR ESPINAL Y RADICULAR LUMBAR-SACROCOCCÍGEO**
 - 2.3.1.- FRACTURAS
 - 2.3.2.- INFECCIONES
 - 2.3.3.- ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA
 - 2.3.4.- ARTRITIS Y ARTROSIS
 - 2.3.5.- DOLOR DISCOGÉNICO
 - 2.3.6.- DOLOR MIOFASCIAL CON PUNTOS TRIGGER
 - 2.3.7.- SÍNDROME POSTLAMINECTOMÍA
 - 2.3.8.- ESTENOSIS CANAL
 - 2.3.9.- COCCIGODINIA
- 2.4.- DOLOR CABEZA Y CUELLO**
 - 2.4.1.- NEURALGIAS
 - 2.4.1.1.- TRIGÉMINO
 - 2.4.1.2.- GLOsofaríngeo
 - 2.4.1.3.- OCCIPITAL
 - 2.4.1.4.- ATÍPICA
 - 2.4.2.- CEFALÉAS
 - 2.4.2.1.- MIGRAÑAS
 - 2.4.2.2.- CEFALÉAS TENSIONALES
 - 2.4.2.3.- CLUSTER HEADACHE (CEFALÉA EN RACIMOS)
 - 2.4.2.4.- NO ASOC. CON LESIONES ESTRUCTURALES
 - 2.4.2.5.- ASOCIADAS A TRAUMA CRANEAL
 - 2.4.2.6.- ASOCIADAS A TRASTORNOS VASCULARES
 - 2.4.2.7.- ASOCIADAS A FARMACOS Y DEPRIVACIÓN
 - 2.4.2.8.- ASOCIADAS A TRASTORNOS METABÓLICOS
 - 2.4.3.- DOLOR OÍDO, NARIZ Y CAVIDAD BUCAL
 - 2.4.4.- DOLOR DISFUNCIONES ART. TEMPOROMANDIBULAR
 - 2.4.5.- DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO
 - 2.4.6.- DOLOR VISCERAL

- 2.4.6.1.- TIROIDES
- 2.4.6.2.- LARINGE
- 2.4.6.3.- FARINGE
- 2.4.7.- DOLOR PSICOLÓGICO
- 2.5.- DOLOR MIEMBROS SUPERIORES**
 - 2.5.1.- HOMBRO, BRAZO Y MANO
 - 2.5.1.1.- AVULSIÓN PLEXO BRAQUIAL
 - 2.5.1.2.- IRRITACIÓN QUÍMICA PLEXO BRAQUIAL
 - 2.5.1.3.- CAPSULITIS, TENDINITIS, BURSI-TIS
 - 2.5.1.4.- EPICONDILITIS, EPITROCLEITIS
 - 2.5.1.5.- DE QUERVAIN, CANALES CARPIANO Y GUYON
 - 2.5.2.- ENFERMEDAD VASCULAR
 - 2.5.2.1.- RAYNAUD
 - 2.5.2.2.- ACROCIANOSIS
 - 2.5.2.3.- ERITEMA PERNIO
 - 2.5.3.- ENFERMEDADES DEL COLÁGENO
 - 2.5.3.1.- ERGOTISMO
 - 2.5.3.2.- ESCLERODERMIA
 - 2.5.4.- INSUFICIENCIA ARTERIAL
- 2.6.- DOLOR MIEMBROS INFERIORES**
 - 2.6.1.- NERVIOSOS
 - 2.6.1.1.- MERALGIA PARESTÉSICA
 - 2.6.1.2.- NEURALGIA OBTURADOR
 - 2.6.1.3.- CRURALGIA
 - 2.6.1.4.- CIATALGIA
 - 2.6.1.5.- NEUROMA DE MORTON
 - 2.6.1.6.- SÍNDROME CANAL TARSIANO
 - 2.6.2.- VASCULARES
 - 2.6.2.1.- CLAUDICACIÓN INTERMITENTE
 - 2.6.2.2.- GANGRENA POR INSUFICIENCIA ARTERIAL
 - 2.6.3.- MUSCULARES
 - 2.6.3.1.- SÍNDROME PIRIFORME (SEUDO-CIÁTICA)
 - 2.6.3.2.- SÍNDROME ACORTAMIENTO ISQUIOTIBIALES
 - 2.6.3.3.- FIBROSIS GLÚTEA

2.7.- DOLOR VISCERAL TORÁCICO Y OTROS SÍNDROMES

- 2.7.1.- NEURALGIA INTERCOSTAL
- 2.7.2.- NEURALGIA POSTHERPÉTICA
- 2.7.3.- ANGINA DE PECHO
- 2.7.4.- INFARTO DE MIOCARDIO
- 2.7.5.- PERICARDITIS
- 2.7.6.- ANEURISMA AÓRTICO
- 2.7.7.- ENFERMEDADES DIAFRAGMÁTICAS
- 2.7.8.- DOLOR POSTMASTECTOMÍA
- 2.7.9.- DOLOR POSTORACOTOMÍA
- 2.7.10.- DOLOR TORÁCICO REFERIDO REG. ABDOMINAL
 - 2.7.10.1.- ABCESO SUBFRÉNICO
 - 2.7.10.2.- HERNIA ÓRGANOS ABDOMINALES
 - 2.7.10.3.- ALTERACIONES MOTILIDAD ESOFÁGICA
 - 2.7.10.4.- ESOFAGITIS
 - 2.7.10.5.- ESOFAGITIS CON ÚLCERA PÉPTICA

2.8.- DOLOR ABDOMINAL

- 2.8.1.- NEUROLÓGICO
 - 2.8.1.1.- SÍNDROME DE LA DOCEAVA COSTILLA
 - 2.8.1.2.- NEURALGIA POSTHERPÉTICA
 - 2.8.1.3.- ATRAPAMIENTO NERVIOS ABDOMINAL
- 2.8.2.- VISCERAL
 - 2.8.2.1.- FALLO CARDIACO
 - 2.8.2.2.- ENFERMEDAD VESÍCULA BILIAR
 - 2.8.2.3.- SÍNDROME POSTCOLECISTECTOMÍA
 - 2.8.2.4.- ÚLCERA GÁSTRICA
 - 2.8.2.5.- ÚLCERA DUODENAL
 - 2.8.2.6.- ISQUEMIA MESENTÉRICA CRÓNICA
 - 2.8.2.7.- ENFERMEDAD DE CROHN
 - 2.8.2.8.- CONSTIPACIÓN CRÓNICA
 - 2.8.2.9.- SÍNDROME COLON IRRITABLE
 - 2.8.2.10.- DIVERTÍCULOS COLON
 - 2.8.2.11.- PANCREATITIS

- 2.8.3.- ENFERMEDADES GENERALIZADAS
 - 2.8.3.1.- PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE
 - 2.8.3.2.- FIEBRE FAMILIAR
MEDITERRÁNEA
 - 2.8.3.3.- COPROPORFIRIA HEREDITARIA

2.9.- DOLOR VESICAL, ÚTERO, OVARIO, ANEXOS

- 2.9.1.- DISMENORREA
- 2.9.2.- ENDOMETRIOSIS
- 2.9.3.- SALPINGITIS
- 2.9.4.- RETROVERSIÓN UTERINA
- 2.9.5.- DOLOR OVÁRICO
- 2.9.6.- DOLOR PÉLVICO CRÓNICO SIN PATOLOGÍA OBVIA
- 2.9.7.- DOLOR TRACTO URINARIO
- 2.9.8.- VAGINISMO

2.10.- DOLOR RECTO, PERINÉ Y GENITALES EXTERNOS

- 2.10.1.- NEURALGIA ILIOHIPOGÁSTRICA
- 2.10.2.- NEURALGIA ILIOINGUINAL
 - 2.10.3.- NEURALGIA GENITOFEMORAL
 - 2.10.4.- DOLOR TESTICULAR
 - 2.10.5.- DOLOR HEMORROIDAL
 - 2.10.6.- PROCTALGIA FUGAZ
 - 2.10.7.- DOLOR DE ORIGEN PSICOLÓGICO
 - 2.10.8.- FISURA ANAL
 - 2.10.9.- LESIÓN GENITALES EXTERNOS
 - 2.10.10.- ENFERMEDADES DE LA PRÓSTATA

3.- DOLOR AGUDO

3.1.- DOLOR POSTOPERATORIO

- 3.1.1.- OBSTÉTRICO
- 3.1.2.- GINECOLÓGICO
- 3.1.3.- ABDOMINAL
 - 3.1.3.1.- ALTA
 - 3.1.3.2.- MEDIA Y BAJA
 - 3.1.3.3.- DE LOS TRANSPLANTES
- 3.1.4.- TORÁCICO
 - 3.1.4.1.- GENERAL
 - 3.1.4.2.- DE LOS TRANSPLANTES
- 3.1.5.- UROLÓGICO
 - 3.1.5.1.- GENERAL
 - 3.1.5.2.- DE LOS TRANSPLANTES

- 3.1.6.- VASCULAR
 - 3.1.6.1.- GRANDES VASOS
 - 3.1.6.2.- PERIFÉRICA
- 3.1.7.- ORTOPÉDICO
 - 3.1.7.1.- COLUMNA
 - 3.1.7.2.- TUMORAL
 - 3.1.7.3.- PROTÉSICA CADERA Y RODILLA
- 3.1.8.- NEUROQUIRÚRGICO
- 3.1.9.- MAXILOFACIAL
- 3.1.10.- OTORRINOLARINGOLÓGICO
- 3.2.- DOLOR DEL POLITRAUMATIZADO**
 - 3.2.1.- FCTS COSTALES
 - 3.2.2.- FCTS INESTABLES
 - 3.2.3.- FCTS COLUMNA Y PELVIS
- 3.3.- DOLOR CARDIOVASCULAR**
 - 3.3.1.- VASCULOPATÍA ARTERIAL PERIFÉRICA
 - 3.3.2.- TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA
 - 3.3.3.- CARDIOPATÍA ISQUÉMICA
- 3.4.- DOLOR ABDOMINAL**
 - 3.4.1.- PANCREATITIS AGUDA
- 3.5.- DOLOR DEL HERPES ZÓSTER**
 - 3.5.1.- CRANEOFACIAL
 - 3.5.2.- BRAQUIAL
 - 3.5.3.- TORÁCICO INTERCOSTAL
 - 3.5.4.- LUMBAR Y LUMBOSACRO
- 3.6.- DOLOR RADICULAR**
 - 3.6.1.- CERVICAL
 - 3.6.2.- TORÁCICO
 - 3.6.3.- LUMBOSACRO
- 3.7.- DOLOR SIMPÁTICO**
 - 3.7.1.- CAUSALGIAS
- 3.8.- GRANDES QUEMADOS**

BIBLIOGRAFÍA

Classification of Chronic Pain. Task Force on Taxonomy of the International Association for the Study of Pain. Editors: Merskey H, Bogdug N. Seattle, W.A. U.S.A. 1994.

IDENTIFICACIÓN DE TRATAMIENTOS DE LAS UNIDADES DE TRATAMIENTO DEL DOLOR SEGÚN PATOLOGÍAS

1.- DOLOR CRÓNICO GENERALIZADO

1.1.- NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS

- Farmacoterapia
- TNS
- Iontoforesis
- Bloqueos nerviosos:
 - Plexulares
 - Tronculares
- Bloqueos Simpáticos:
 - Ganglio estrellado
 - Perivascular Axilar
 - Epidural
 - Simpático Lumbar
 - Bloqueo Regional Endovenoso
- Bloqueos endovenosos con Anestésicos Locales
- Psicoterapia de apoyo

1.2.- DOLOR MUÑÓN AMPUTACION y

1.3.- MIEMBRO FANTASMA

- Farmacoterapia
- TNS
- Bloqueos Simpáticos
 - Perivascular Axilar
 - Supraclavicular
 - Epidural
- Bloqueos E.V. Anestésicos Locales
- Bloqueos Ketamina
- Psicoterapia de apoyo

1.4.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEJO TIPO I (DSR) Y

1.5.- SÍNDROME DOLOR REGIONAL COMPLEJO TIPO II (CAUSALGIA)

- Farmacoterapia
- Fisioterapia
- TNS
- Iontoforesis
- Bloqueos nerviosos:
 - Plexulares
 - Tronculares
- Bloqueos Simpáticos
 - Ganglio estrellado
 - Perivascular Axilar
 - Epidural
 - Simpático Lumbar
 - Bloqueo Regional Endovenoso

- Bloqueos endovenosos con Anestésicos Locales
- Técnicas de Radiofrecuencia
- Estimulador medular
- Psicoterapia de apoyo

1.6.- **DOLOR CENTRAL**

- Farmacoterapia
- TNS
- Bloqueos endovenosos con Anestésicos Locales
- Bloqueos con Ketamina
- Bombas Internas
- Psicoterapia de apoyo

1.7.- **FIBROMIALGIA Y DOLOR MIOFASCIAL. PUNTOS TRIGGER**

- Farmacoterapia
- Fisioterapia
- TNS
- Iontoforesis
- Bloqueos Puntos Trigger
- Bloqueos con Toxina Botulínica
- Psicoterapia de apoyo

1.8.- **OSTEOARTRITIS (ARTROSIS)**

- Farmacoterapia
- Fisioterapia
- TNS
- Iontoforesis
- Infiltraciones articulares con Ácido Hialurónico
- Bloqueos epidurales

2.- DOLOR CRÓNICO LOCALIZADO

2.1.- NEOPLASIAS Y METÁSTASIS

- Farmacoterapia
- Bloqueos
 - Axilar
 - Supraclavicular
 - Epidural
 - Cervical
 - Torácico
 - Lumbar
 - Caudal
 - Intradural
 - Plexo Celíaco
- Perfusiones subcutáneas de morfina
- Sistemas Implantables
 - Axilar continuo
 - Supraclavicular continuo

- Epidural continuo
 - Epidural larga duración
 - Reservorios - Epidural
 - Intradural
 - Bombas internas
 - Psicoterapia de apoyo
- 2.2.- DOLOR ESPINAL Y RADICULAR CERVICAL Y TORÁCICO y**
- 2.3.- DOLOR ESPINAL Y RADICULAR LUMBAR-SACRO-COCCÍGEO**
- Farmacoterapia
 - Fisioterapia
 - TNS
 - Iontoforesis
 - Bloqueos puntos trigger
 - Infiltración carillas articulares
 - Bloqueos intercostales
 - Bloqueos Epidurales y Caudales
 - Rizolisis Lumbar
 - Estimulador medular
 - Ortesis
 - Psicoterapia de apoyo
- 2.4.- DOLOR CABEZA Y CUELLO**
- 2.4.1.- NEURALGIAS
- Farmacológico
 - Bloqueos pares craneales
 - Psicoterapia
- 2.4.2.- CEFALEAS
- Farmacoterapia
 - Oxigenoterapia
 - Acupuntura
 - Psicoterapia
- 2.4.4.- DOLOR DISFUNCIONES ART. TEMPORO-MANDIBULAR
- Farmacoterapia
 - Ortesis de descarga
 - Psicoterapia
- 2.4.5.- DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO
- Farmacoterapia
 - Fisioterapia
 - TNS
 - Iontoforesis

- Bloqueos puntos trigger
- Bloqueos con Toxina Botulínica
- 2.4.6.- DOLOR VISCERAL
 - Farmacoterapia
 - Bloqueo de esplácnicos
- 2.4.7.- DOLOR PSICOLÓGICO
 - Farmacoterapia
 - Psicoterapia
- 2.5.- DOLOR MIEMBROS SUPERIORES**
 - 2.5.1.- HOMBRO, BRAZO Y MANO
 - 2.5.1.1.- AVULSIÓN PLEXO BRAQUIAL
 - Farmacoterapia
 - TNS
 - Iontoforesis
 - Estimulador medular
 - 2.5.1.3.- CAPSULITIS, TENDINITIS, BURSI-
TIS
 - 2.5.1.4.- EPICONDILITIS, EPITROCLEITIS
 - 2.5.1.5.- DE QUERVAIN, CANALES CARPIA-
NO Y GUYON
 - Farmacoterapia
 - TNS
 - Bloqueos nerviosos y plexulares
 - 2.5.2.- ENFERMEDAD VASCULAR
 - Farmacoterapia
 - Bloqueos simpáticos
 - Axilar
 - Ganglio Estrellado
- 2.6.- DOLOR MIEMBROS INFERIORES**
 - 2.6.1.- NERVIOSOS
 - 2.6.1.1.- MERALGIA PARESTÉSICA
 - 2.6.1.2.- NEURALGIA OBTURADOR
 - 2.6.1.3.- CRURALGIA
 - 2.6.1.4.- CIATALGIA
 - 2.6.1.5.- NEUROMA DE MORTON
 - 2.6.1.6.- SÍNDROME CANAL TARSIANO
 - Farmacológico
 - TNS
 - Iontoforesis
 - Bloqueos nerviosos y plexulares
 - Bloqueo epidural
 - Psicoterapia
 - 2.6.2.- VASCULARES

2.6.2.1.- CLAUDICACIÓN INTERMITENTE

- Farmacoterapia
- Bloqueo Epidural
- Bloqueo simpático lumbar
- Estimulador medular

2.7.- DOLOR VISCERAL TORÁCICO Y OTROS SÍNDROMES

2.7.1.- NEURALGIA INTERCOSTAL

- Farmacoterapia
- TNS
- Bloqueos epidurales
- Bloqueos intercostales

2.7.2.- NEURALGIA POSTHERPÉTICA

- Farmacoterapia
- TNS
- Bloqueos intercostales
- Bloqueos epidurales

2.7.3.- ANGINA DE PECHO

- Bloqueo Ganglio Estrellado
- Estimulador medular (en el angor inestable)

2.7.8.- DOLOR POSTMASTECTOMÍA y

2.7.9.- DOLOR POSTORACOTOMÍA

- Farmacoterapia
- Fisioterapia
- Bloqueos paravertebrales
- Bloqueos interpleurales
- Psicoterapia

2.8.- DOLOR ABDOMINAL

2.8.1.- NEUROLÓGICO

2.8.1.2.- NEURALGIA POSTHERPÉTICA

- Farmacoterapia
- TNS
- Bloqueos epidurales

2.8.2.- VISCERAL

2.8.2.11.- PANCREATITIS

- Farmacoterapia
- Bloqueo plexo celíaco

3.- DOLOR AGUDO

3.1.- DOLOR POSTOPERATORIO

3.1.7.- ORTOPÉDICO

3.1.7.1.- COLUMNA

- 3.1.7.2.- TUMORAL
- 3.1.7.3.- PRÓTESIS CADERA Y RODILLA
 - Farmacoterapia
 - Bloqueos epi/intradurales continuos
 - Bloqueos femoral (3 en 1)
 - Analgesia Controlada por el Paciente (PCA)
- 3.1.8.- NEUROQUIRÚRGICO
 - Farmacoterapia
 - PCA
- 3.2.- DOLOR DEL POLITRAUMATIZADO**
 - 3.2.1.- FCTS COSTALES
 - 3.2.2.- FCTS INESTABLES
 - 3.2.3.- FCTS COLUMNA Y PELVIS
 - Farmacoterapia
 - PCA
 - Bloqueos intercostales
 - Bloqueos paravertebrales
 - Bloqueos interpleurales
 - Bloqueos epidurales
- 3.3.- DOLOR CARDIOVASCULAR**
 - 3.3.1.- VASCULOPATÍA ARTERIAL PERIFÉRICA
 - Farmacoterapia
 - Bloqueos simpáticos
- 3.4.- DOLOR ABDOMINAL**
 - 3.4.1.- PANCREATITIS AGUDA
 - Farmacoterapia
 - Bloqueo plexo celíaco
- 3.5.- DOLOR DEL HERPES ZÓSTER**
 - 3.5.1.- CRANEOFACIAL
 - Farmacoterapia
 - Bloqueos Ganglio Estrellado
 - 3.5.2.- BRAQUIAL
 - Farmacoterapia
 - Bloqueo Axilar continuo
 - Bloqueo Supraclavicular continuo
 - 3.5.3.- TORÁCICO INTERCOSTAL
 - Farmacoterapia
 - Bloqueos intercostales
 - Bloqueo Epidural
 - 3.5.4.- LUMBAR Y LUMBOSACRO
 - Farmacoterapia
 - Bloqueo Epidural

3.6.- DOLOR RADICULAR

3.6.1.- CERVICAL

3.6.2.- TORÁCICO

3.6.3.- LUMBOSACRO

– Farmacoterapia

– Fisioterapia

– TNS

– Bloqueos Epidurales

3.7.- DOLOR SIMPÁTICO

3.7.1.- CAUSALGIAS

– Farmacoterapia

– TNS

– Bloqueos Simpáticos

3.8.- GRANDES QUEMADOS

– Farmacoterapia

– Bloqueos nerviosos regionales

– PCA

Ensayos clínicos en el alivio del dolor: 10 retos

Dr. A. R. Jadad

(Canadá)

Dra. E. Català Puigbó

Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Dra. M. Ferrádiz Mach

Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Durante los 25 años transcurridos desde la fundación de la IASP, la importancia del control del dolor ha crecido enormemente. Sin embargo, en todas partes del mundo las presiones económicas dictan que todo tratamiento potencialmente beneficioso debe ser cuidadosamente evaluado en términos de efectividad y seguridad antes de que pueda ser considerado como un elemento que valga la pena para la sanidad. Esta insistencia basada en la práctica de obtener la mejor información posible es una de las manifestaciones de la tendencia global hacia la “Medicina Basada en la Evidencia”.

De los muchos métodos existentes para evaluar los tratamientos analgésicos, los Estudios Aleatorios Controlados (EAC) son una herramienta muy poderosa y simple. La especial validez de los EAC en el control del dolor es su habilidad para minimizar los efectos confusos o los factores desconocidos que pueden influir en las respuestas de los pacientes. Además, los ensayos analgésicos nos ayudan a responder de asuntos como las esperanzas del médico y del paciente, la fuente de los fondos y la respuesta al placebo. Los EAC incluyen pacientes o voluntarios sanos que reciben un tratamiento u otro (el “control”) por asignación aleatoria. Prospectivamente, los EAC a doble ciego son técnicas con mucho poder para reducir los prejuicios en los ensayos clínicos,

especialmente en los estudios de control del dolor en los cuales la subjetividad y los efectos del placebo pueden distorsionar los hallazgos.

Durante la segunda mitad del siglo XX, el número de EAC que han evaluado las técnicas analgésicas se ha doblado cada 10 años (1). En agosto de 1999, una búsqueda del Registro de Estudios Controlados Cochrane, el mayor grupo de ensayos clínicos del mundo, reveló que los términos dolor o analgesia eran mencionados en más de 20.000 citas de EAC, lo que supone más del 9% del total (2).

Concomitantemente con la abundancia de EAC en alivio del dolor y su rápido crecimiento, se han creado numerosas cuestiones para investigadores, clínicos, tesoreros, comités éticos, editores de revistas, y también para el público en general. Este número de Dolor, Actualizaciones Clínicas, describe alguna de esas cuestiones y estrategias para llegar a todos ellos. Alguna de estas estrategias incitan a una discusión general sobre el futuro de los EAC publicados en todo el mundo (3).

RETO 1: EVITAR LA DUPLICACIÓN INNECESARIA DE LOS ESFUERZOS.

Antes de emprender un nuevo estudio, los investigadores, pacientes y las agencias de subvencionadoras, deberían estar seguros de que la hipótesis planteada por el estudio aún no ha sido respondida. Dado el gran número de estudios existentes, dos estrategias deberían ser llevadas a cabo con eficiencia: revisiones sistemáticas de la literatura y un registro internacional de los estudios continuados.

Revisiones sistemáticas: La primera estrategia para evitar duplicar innecesariamente el esfuerzo es una revisión sistemática y rigurosa de los temas dirigidos a un EAC propuesto (3). En el alivio del dolor tenemos dos importantes recursos que nos facilitan este esfuerzo: la *Biblioteca Cochrane* (2) y el Oxford Pain Internet Site (4). La *Biblioteca Cochrane* es el mayor producto de la Colaboración Cochrane, una organización internacional de rápido crecimiento que facilita decisiones bien argumentadas acerca de la sanidad, preparando, manteniendo y mejorando los tratamientos sanitarios (5). La Colaboración Cochrane ha sido descrita como “una empresa que compite con el Proyecto del Genoma Humano en sus potenciales implicaciones para la medicina moderna “ (6). Acoge la participación de cualquier persona interesada en colaborar con otros. Recientemente, la

Colaboración Cochrane reconoce la importancia del alivio del dolor, registrando un grupo de revistas para el dolor, cuidados paliativos y de soporte "PaPaS" (7). Actualmente publicada cada trimestre en formato CD-ROM, la *Biblioteca Cochrane* está orientándose hacia una continua actualización y accesibilidad a Internet que transcurre paralela a MEDLINE.

- La *Biblioteca Cochrane* contiene tres bases de datos que proporcionan información sobre los tratamientos analgésicos. El Registro de Ensayos Controlados Cochrane es quizás la más avanzada y comprensiva fuente de EAC en la sanidad. En agosto de 1999 contenía citas de más de 220.000 EAC identificados a lo largo de búsquedas muy rentables de bases de datos bibliográficas, y a través de extensas búsquedas manuales de revistas que identifican estudios que no pueden ser identificados eficientemente por búsquedas electrónicas, o que no están catalogados en las bases de datos bibliográficas. La Base de Datos Cochrane de Revistas Sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews: CDSR*) es una colección de revisiones sistemáticas actualizadas regularmente sobre los efectos de la sanidad que está creciendo con rapidez. La base de datos, preparada por miembros de la Colaboración Cochrane, incluye protocolos de revisiones en desarrollo. En agosto de 1999 contenía 192 revisiones completas y 150 protocolos que incluían *dolor, analgesia, analgésicos* y otros términos relacionados con los mismos. La Base de Datos de los Resúmenes de las Revisiones de Eficacia (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness: DARE*) contiene resúmenes estructurados de miles de revisiones sistemáticas de todo el mundo, recogidos y valorados en el Centro del Servicio de Salud Nacional para Revisiones y Divulgación de la Universidad de York, Inglaterra. DARE también incluye breves archivos de revisiones útiles para conseguir información de antecedentes, resúmenes de informes de agencias tecnológicas universales sanitarias y resúmenes de revisiones del ACP Journal Club y Medicina Basada en la Evidencia. En agosto de 1999, esta base de datos incluía 172 revisiones muy relevantes en potencia.
- Oxford Pain Internet Site. La segunda fuente para identificar EAC existentes o revisiones sistemáticas en el alivio del dolor es el Oxford Pain Internet Site (4), el cual proporciona un fácil acceso a las revisiones sistemáticas de EAC en el alivio del dolor publicadas en revistas fiables o en libros de texto, como por ejemplo *Un Recurso para el Alivio del Dolor Basado en la Evidencia* (8).

- Registro Internacional de EAC en el alivio del dolor. Si los ensayos fueran registrados tras una aprobación por los comités éticos, sería más fácil crear bases de datos o registros con información de ensayos de este tipo y hacerlos así accesibles a cualquier persona en cualquier sitio del mundo a través de Internet. De esta manera, las bases de datos disminuirían la duplicación de esfuerzos de investigadores y se disminuirían las publicaciones con predisposición a mostrar siempre resultados positivos. Numerosos esfuerzos para crear bases de datos y registros de este tipo han fracasado, a pesar de la gran cantidad de beneficios potenciales para los usuarios (9,10). Debemos promover debates públicos sobre la necesidad de estas bases de datos en el alivio del dolor, con revelaciones plenas de partes opuestas a los registros obligatorios de los ensayos. A estos debates deberían ser invitados representantes de la media de la masa social y del grupo de consumidores (3).

RETO 2: EL USO DE TODOS LOS ENSAYOS EXISTENTES PARA GUIAR NUESTRAS DECISIONES CLÍNICAS.

Frecuentemente, hacia la misma cuestión clínica se dirige más de un ensayo. Debido a que estos ensayos abarcan diferentes grupos de gente, en diferentes emplazamientos y usando diferentes terapéuticas, es muy improbable que todos estén de acuerdo. En ocasiones, ensayos con el mismo tema conducen a resultados opuestos. De este modo, puede ser arriesgado para los médicos y para los pacientes tomar decisiones basadas en un único ensayo. Para aprovechar el mejor conocimiento disponible, los que toman decisiones deben considerar los ensayos relevantes, así como otros tipos de información.

Una revisión sistemática y rigurosa es el camino más eficiente para acceder a la información de todos los ensayos existentes sobre un tema en concreto. Los médicos y los pacientes deberían beneficiarse de fuentes consultadas, como la *Biblioteca Cochrane* o el Oxford Pain Internet Site, cuando toman decisiones terapéuticas.

RETO 3: MEJORAR LA CALIDAD DE LOS EAC EN EL ALIVIO DEL DOLOR.

Durante los últimos 10 años, importantes esfuerzos de investigación han hecho de los EAC un proyecto por sí mismos, más que una herramienta investigadora (3,10). Muchos esfuerzos han sido ampliamente ignorados por investigadores, revisores impor-

tantes y editores de revistas (10). Los apartados siguientes son ejemplos de los esfuerzos que se necesitan para mejorar la utilidad de los EAC.

- *Debemos reducir la probabilidad de la predisposición en los EAC.* Los seres humanos son propensos a la predisposición. Las investigaciones empíricas muestran consistentemente que muchos de los EAC exageran los beneficios del tratamiento estudiado (3,10). Muchos EAC se diseñan, se dirigen y son informados por investigadores cuyas carreras profesionales están íntimamente relacionadas con las terapéuticas que ellos mismos evalúan; muchos pacientes quieren tratamientos que son efectivos; y los fondos son generalmente proporcionados por organizaciones que prosperan a través de resultados positivos (3). Este último aspecto es particularmente cierto para estudios subvencionados por compañías farmacéuticas (11). Se requerirán esfuerzos mayores para minimizar una potencial ganancia secundaria sobre los ensayos encontrados. Muchos esfuerzos deberían ir dirigidos a intentar evitar las subvenciones directas a los EAC realizados por los mismos que practican los tratamientos, minimizando la participación de los individuos con claros conflictos de interés en el diseño, desarrollo e información de los diferentes ensayos (3).
- *Deben existir más ensayos que nos conduzcan a cuestiones clínicamente relevantes.* Muchos ensayos fracasan a la hora de satisfacer las necesidades de los médicos, de un mercado político y de los pacientes, debido a que están diseñados para satisfacer las necesidades de los académicos y de las organizaciones subvencionadoras. Por ejemplo, relativamente pocos EAC incluyen comparaciones cara a cara de tratamientos analgésicos corrientes, valorando el impacto de los analgésicos en la calidad de vida o en el sistema de su utilización, o expresando sus resultados de modo que los médicos y los pacientes pueden fácilmente aplicarlos a sus decisiones. No tenemos dinero suficiente para perpetuar esta situación. La relevancia clínica de los EAC podría ser fácilmente aumentada si se incluyeran consumidores y personal sanitario como miembros activos de los equipos investigadores. Esta proposición tiene el éxito asegurado en el desarrollo de herramientas para promover la toma de una decisión compartida en el diseño y propagación de revisiones sistemáticas (2-14). También necesitamos estrategias efectivas para aumentar el papel de los organizadores sanitarios, directores y realizadores del diseño, ejecución y propagación de los EAC.

- *Necesitamos más esfuerzos de colaboración.* A menudo el tamaño de la muestra de los EAC que evalúan los tratamientos analgésicos es tan pequeño que acaba proporcionando respuestas incompletas a preguntas muy complicadas (15). Para aumentar el tamaño de las muestras de los EAC del alivio del dolor se requerirá una colaboración eficiente entre los diferentes grupos de investigadores, que a menudo trabajan en diferentes países. Una colaboración exitosa no será fácil, y menos todavía si implica una salida importante de mecanismos actuales para subvencionar investigaciones y premiar a los investigadores. Deberían aprenderse importantes lecciones de los “mega-ensayos” realizados en la investigación cardiovascular y oncológica.

RETO 4: MEJORAR LA CALIDAD DE LOS INFORMES DE LOS EAC.

Los EAC de todas las áreas sanitarias son informados incompletamente, no siendo una excepción los ensayos del dolor (16). La mayor parte de los problemas con los informes podrían ser eliminados si todas las revistas del dolor, fondos e investigadores aprobaran y se adhirieran a la declaración del CONSORT (17). Esta declaración, que es el resultado de un extenso proceso de colaboración internacional, fue desarrollada para ayudar a los autores, revisores jefes y editores a mejorar los EAC corrientes publicados. La declaración incluye una lista de 21 asuntos sobre diferentes aspectos de un EAC y nos proporciona un diagrama de flujo que puede ser usado para seguir el progreso de los participantes ante un ensayo. Además, la declaración puede ser utilizada por los lectores para juzgar la exhaustividad de los artículos que se describen en los EAC. Editores de revistas de dolor pueden reunir más de 70 revistas, unir los resúmenes e incluir la declaración de CONSORT como parte de guía de los autores (10). Hasta diciembre de 1998, ninguna revista de dolor había incluido la declaración de CONSORT (David Moher, Universidad de Ottawa, comunicación personal).

El éxito de cualquier esfuerzo destinado a mejorar el informe de los EAC en alivio del dolor depende de la capacidad del conjunto de investigadores de producir buenos informes a partir de buenos EAC. Los investigadores poco serios pueden infravalorar los defectos de sus estudios, produciendo buenos informes a partir de malos EAC para complacer las demandas de los editores y poder publicar sus trabajos (3).

RETO 5: ENCONTRAR MEJORES MANERAS PARA PRESENTAR LOS RESULTADOS DE LOS ENSAYOS A LOS USUARIOS OPUESTOS.

Si los EAC están para influir sobre las decisiones en el tratamiento del dolor, sus hallazgos deberían estar mejor divulgados. Muchos informes de EAC, escritos por investigadores para otros investigadores, son inaceptables para médicos, pacientes, periodistas, para el mercado político y otros públicos. A pesar de que las metas poco ambiciosas pueden ser apropiadas para los resultados preliminares, deberían evitarse cuando un ensayo responde a una pregunta clínicamente importante. Reducir la separación entre las revistas orientadas a la clínica sería un buen punto de partida (18). Quizás también necesitamos revistas orientadas al consumidor y revistas orientadas al mercado político (3). A pesar de toda estrategia, si los ensayos tienen por objeto conseguir un mayor impacto, necesitamos salir del tradicional artículo basado en una jerga recargada y del artículo largo que es ininteligible para la mayoría de los lectores, y que propone una dedicación más intelectual a los atractivos modos de presentar la información a los usuarios (19). El fabricante de la moderna decisión prefiere mensajes claros, cortos, inequívocos, personales, gráficos, prometedores, llenos de sentido y relevantes (20). Para conseguirlo, necesitamos una inversión en individuos con pericia en ámbitos comerciales, educacionales, de diseño gráfico y publicidad (3). Los nuevos métodos de publicaciones electrónicas, en especial las basadas en Internet, están probablemente ofreciendo vías más atractivas para presentar la información científica.

RETO 6: ASEGURAR QUE LOS EAC, UNA VEZ COMPLETADOS, SEAN RÁPIDAMENTE DISPONIBLES PARA LOS USUARIOS.

Los ensayos tienen poco valor, incluso cuando están perfectamente diseñados, dirigidos e informados, si no pueden estar disponibles para los usuarios. Los retrasos en la publicación de los hallazgos de investigación pueden tener muchos efectos perjudiciales, especialmente si ensayos con resultados positivos se publican años después de aquellos con resultados negativos (21). Asegurar que todos los ensayos, ya sean positivos o negativos, sean publicados pronto tras su conclusión, reducirá los prejuicios de las publicaciones y los prejuicios de los retrasos temporales (10).

Deberíamos educar a los pacientes para pedir publicaciones de resultados de estudios como un prerrequisito para su participación en estudios de investigación. Los individuos que consienten en participar en agencias con fondos de investigación lo hacen por entender que su trabajo supondrá una contribución al saber (22). Los comités éticos pueden animar a los investigadores y subvencionadores a hacer disponibles los resultados de sus estudios, bien a través de revistas biomédicas, bien a través de otros medios, como Internet. Debido a su gran impacto potencial en las decisiones sanitarias, se podría argumentar que los ensayos que tengan diseños defectuosos o que proporcionen informes incompletos o defectuosos no son éticos (10).

Lo ideal sería que quienes deben tomar las decisiones puedan acceder a los EAC tanto como les sea necesario. Para conseguirlo se requerirá la mejor información y tecnología, y personas que decidan quién puede y debe usarlo. Nunca antes había habido herramientas tan poderosas que permitan a los proveedores y consumidores acceder a la información. Tal y como se ha descrito anteriormente (reto 1), hoy en día muchos recursos proporcionan un rápido y fácil acceso a los EAC y a otros tipos de evidencias (23). El rápido desarrollo de Internet incluso promete mejores oportunidades. Mantenerse al corriente del desarrollo tecnológico no será una tarea fácil para quienes toman decisiones. Además, carecemos de conocimientos acerca del uso de diferentes informaciones tecnológicas hechas por diferentes usuarios. Si la habilidad de los usuarios es jugar con diferentes posibilidades tecnológicas, necesitaremos investigar cómo dirigirnos hacia las lagunas existentes de conocimiento y hacia otras estrategias para apresurarnos en la adopción de nuevas tecnologías por gente con diferentes expectativas, motivaciones y habilidades.

RETO 7: ASEGURAR QUE LOS QUE TOMAN LAS DECISIONES ENTIENDEN LOS EAC.

Incluso aunque los EAC estuvieran perfectamente diseñados y sus resultados fueran rápidamente disponibles, no podrían influir en las decisiones sanitarias y en sus resultados si los usuarios no las pudieran entender. Mucha gente aún no comprende el concepto de randomización y sus influencias, las fuentes de prejuicios en los EAC y el papel de los EAC en las decisiones sanitarias que se toman. La ignorancia generalizada refleja, al menos en parte, que muchos esfuerzos para promover la comprensión de

los EAC (y la investigación en general) se centran en los investigadores, en particular en los monitores. Se ha hecho poco para promover una comprensión de la investigación para muchos de los usuarios finales. A pesar de que muchos profesionales de la sanidad, políticos, planificadores sanitarios y directores puedan tener acceso a cursos de investigación metodológica, estos cursos pueden no tener contenidos específicos y estructurados acerca de los EAC. La situación para los pacientes, los miembros de su familia y otras personas relacionadas con ellos es aún peor (24). Estos últimos grupos, en los cuales los EAC existen para ser cumplidos, no están equipados para manejar la información sobre investigaciones, permitiendo los EAC solos. Los periodistas, que tienen una profunda influencia en la divulgación y el impacto de la información sobre la investigación, están probablemente llegando a una situación similar.

En contra de estos antecedentes, el desarrollo y la puesta en marcha de estrategias efectivas para aumentar la comprensión de la investigación de los usuarios, y de los EAC en particular, son prioridades máximas. El éxito de estas estrategias dependerá no sólo de cómo se han presentado los resultados de las investigaciones a los usuarios, sino también de nuestra habilidad para reconocer, comprender y superar barreras específicas para adecuar el uso de los EAC por aquellos que toman decisiones. El éxito también dependerá de cómo estas estrategias incidan en todos los grupos de potenciales y actuales usuarios de investigación, no sólo investigadores, sino también médicos académicos.

RETO 8: INTEGRAR LOS HALLAZGOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON LA INFORMACIÓN DE OTROS TIPOS DE INVESTIGACIONES.

Los investigadores, médicos, subvencionadores y los que toman decisiones tienden a colocar los EAC en la cumbre de la jerarquía de la evidencia, asumiendo que estos ensayos siempre son mejores que otros diseños de estudios. A pesar de que esta jerarquía puede ser válida en teoría, en la práctica puede ser inapropiada, ya que es incorrecto dar más peso a un EAC defectuoso que a un riguroso estudio observacional (p. ej. un estudio de cohortes).

Es importante recordar que los EAC son básicamente un tipo de diseño de investigación. Las decisiones clínicas deberían tener también presentes otros tipos de estudios cuantitativos (p. ej.

estudios de cohortes y de casos-control) y esfuerzos cualitativos de investigación. Sin embargo, aún nos falta una clara comprensión de cómo pesan otros diseños de estudios con diferentes graduaciones de rigor metodológico y con las relaciones de sus resultados con la información proporcionada por los EAC.

RETO 9: BALANCE DE LOS HALLAZGOS DE LAS INVESTIGACIONES CLÍNICAS CON OTRAS MANERAS DE CONOCIMIENTO.

Desde hace miles de años, los seres humanos han desarrollado poderosas, pero no científicas, formas de conocimiento. Estas herramientas de conocimiento primario de “alto voltaje” aún tienen un profundo efecto en todas las decisiones que tomamos cada día de nuestra vida, así como en la sanidad de la que somos defensores, que practicamos o recibimos. Ello incluye anécdotas, decisiones a dedo y conocimientos tácitos (25,26). Los esfuerzos para aumentar la comprensión de los EAC y de otros tipos de investigación en el alivio del dolor deberían ser acoplados a esfuerzos para comprender aquellos otros caminos de conocimiento.

RETO 10: BALANCE DE LOS HALLAZGOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CON OTROS VALORES, PREFERENCIAS Y CIRCUNSTANCIAS.

La información de la investigación es modulada no sólo por otros tipos de información, sino también por valores en las preferencias de todo lo implicado y de las circunstancias específicas en las cuales se toman muchas decisiones (19). Nuestros esfuerzos para comprender el papel de los valores, preferencias y circunstancias deberían ser extendidos más allá del nivel individual. También necesitamos una mejor comprensión de las dinámicas de colaboración en tomar decisiones (p. ej. entre enfermeras y médicos, farmacéuticos y hospitales, enfermeras y pacientes...). Para conseguir esta comprensión se requerirán diferentes técnicas de investigación y potenciar las formas interdisciplinarias.

Conclusiones

Los EAC, una de las más simples y aún poderosas herramientas de investigación, han sido usados ampliamente para evaluar los tratamientos analgésicos. Nosotros ahora mostramos unos retos para asegurar al máximo el beneficio práctico de los EAC. Estos retos son tan diversos como los diseños de nuevos estudios (27) y la integración de los hallazgos de los EAC en las decisiones clínicas (28). Si unimos estos retos, se requerirán niveles sin precedentes de compromiso, comunicación y colaboración entre los médicos de primera línea, investigadores, subvencionadores de la investigación, editores de revistas, tomadores de decisiones, periodistas y el público en general.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jadad AR, et al. *Pain* 1996; 66:239-246
2. The Cochrane Library. Oxford, UK: Update Software, Issue 2, 1999.
3. Jadad AR, *Randomised Controlled Trials: a User's Guide*. London: BMJ Books. 1998.
4. Oxford Pain Internet site. <http://www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier/painres/painpag/index.html>
5. Jadad AR, Haynes RB. *Med Decis Making* 1998;18:2-9.
6. Naylor CD. *Lancet* 1995; 345:840-842.
7. Pain, Palliative and Supportive Care Cochrane Collaborative Review Group. <http://www.cochrane.org> (accessed on August 10, 1999).
8. McQuay HJ, Moore RA. *An Evidence-Based Resource for Pain Relief*. Oxford: Oxford University Press, 1998.
9. Dickersin K. *AIDS Educ Prev* 1997; 9(Suppl A): 15-21.
10. Jadad AR, Rennie D. *JAMA* 1998; 279:319-320.
11. Bero LA, Rennie D. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12:209-237.
12. Vanchieri C. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:184-186.
13. Jadad AR, et al. *Support Care Cancer* 1996; 3:245.
14. Bero L, Jadad AR. *Ann. Intern Med* 1997; 127:37-42.
15. Moore RA, et al. *Pain* 1998; 78:209-216.
16. Jadad AR, et al. *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
17. Begg C, et al. *JAMA* 1996; 276:37-39.
18. Haynes RB. *Ann. Intern Med* 1990; 113:724-728.
19. Locke D. *Am Scholar* 1998; 67:103-114.
20. Enkin MW, Jadad AR. *Ann Oncol* 1998; 9:963-966.
21. Ioannidis JPA. *JAMA* 1998; 279:281-286.
22. Chalmers I. *JAMA* 1990; 263:1405-1408.
23. Haynes RB, et al. *MAJ* 1997; 157 (12):1718-1719.
24. Anonymous. Health literacy: report of the Council of Scientific Affairs. Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council of Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 1999; 28:552-557.
25. Jadad AR, Enkin M. *CMAJ* 1999, in press.
26. Polanyi M. *The Tacit Dimension*, Garden City, New York: Doubleday, 1996.
27. Max MB, Portenoy RK, Laska EM. *The Design of Analgesic Clinical Trials*. New York: Raven, 1991.
28. Haynes RB, et al. *ACP J Club* 1996; 125:A-14; *Evidence-based Medicine* 1996; 1:196-198.

CAPÍTULO XI

Consentimiento informado en las Unidades de Dolor

Colegio Oficial de Médicos de Barcelona (COMB)

MODELO DE DCI PARA PROCEDIMIENTOS ANESTÉSICOS

El/La Dr./Drainforma al paciente Sr./Sra que para la intervención quirúrgica programada de una vez valorada su Historia Clínica y el resultado de las pruebas complementarias efectuadas (analítica, electrocardiograma, etc.) procede aplicar anestesia (general, troncular, local, etc.).

RIESGOS GENERALES:

Como en todo procedimiento quirúrgico bajo anestesia, existen riesgos y complicaciones que pueden producirse tanto durante la inducción anestésica como durante la intervención quirúrgica o en el proceso de reanimación postoperatoria.

Estos riesgos y complicaciones podrían producir alteraciones cardíacas, respiratorias, metabólicas y neurológicas, que pueden llegar incluso a provocar un estado de coma o a la muerte, aunque hay que añadir que la incidencia de estas últimas posibilidades es muy baja (alrededor del 0,7/10.000).

Existen otras complicaciones banales como: dolor de garganta, tos, ronquera, náuseas o vómitos después de una anestesia general; dolor de cabeza o de espalda después de una anestesia espinal; o hematomas después de la aplicación de cualquier anestesia local.

RIESGOS PERSONALIZADOS:

Las circunstancias personales (edad, enfermedades, alergias, anestésicos anteriores o tratamientos

previos, drogadicción o hábitos adquiridos) pueden incrementar, o no, la incidencia de aparición de los riesgos indicados, como también se me ha informado de la posibilidad de que surja alguna situación inesperada durante la intervención que requeriría algún procedimiento diferente o adicional del previsto inicialmente, en cuyo caso autorizo igualmente al equipo médico a realizar lo que crea conveniente o necesario.

Se me ha informado de la necesidad de adoptar como medidas preoperatorias, las siguientes: ayuno de horas, tomar la medicación habitual (a menos que se indique lo contrario), no llevar maquillaje-pintura de labios-laca de uñas, advertir de cualquier tipo de prótesis móvil (lentillas o dentadura no fija), advertir en el momento del ingreso de cualquier anomalía o problema que haya podido presentar desde la visita preanestésica

Puesto que la información me ha sido dada de forma comprensible, que he podido formular preguntas y que me han sido aclaradas las dudas presentadas al leer o escuchar la información sobre el procedimiento anestésico específico, AUTORIZO al Dr./Dra. (o al equipo de anestesia de) a realizar el procedimiento anestésico de continua referencia.

Sé que la firma y el otorgamiento de este consentimiento informado no supone ninguna clase de renuncia a posibles reclamaciones futuras, tanto de orden médico como legal. Sé también que puedo arrepentirme de la firma de este consentimiento en cualquier momento previo a la intervención.

Fecha:

Firmas

Paciente

o Representante legal

Médico informante

Protocolo medicolegal de consentimiento informado para opioides

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

Prof. Dr. M. Rodríguez Pazos

*Catedrático de Medicina Legal. U.A.B.
Jefe de Servicio de Medicina Legal.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Dr. C. de Barutell Farinós

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.*

INTRODUCCION

La utilidad de los opioides mayores, tanto en el tratamiento del dolor crónico de los pacientes oncológicos como del dolor agudo postoperatorio, tiene una eficacia demostrada y una gran aceptación por parte de todos los especialistas en el tratamiento del dolor.

Sin embargo, el empleo de estos fármacos en el tratamiento del dolor crónico no maligno (DCNM) presenta todavía controversias, aunque la evidencia clínica sugiere que son beneficiosos en algunos pacientes muy seleccionados que presentan dolor de gran intensidad y que son refractarios a múltiples tratamientos.

Pero no debemos olvidar que los opioides producen efectos indeseables que pueden llegar a limitar su uso en el tratamiento del DCNM. En este tipo de pacientes, la posibilidad de aparición de farmacodependencia continúa siendo la principal preocupación para médicos, pacientes y familiares, así como para las auto-

ridades sanitarias, si bien no constituyen impedimento para el inicio de la terapia en enfermos seleccionados, guardando estrictamente las recomendaciones que se exponen en diferentes trabajos.

USO DE LOS OPIOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL DCNM

Portenoy publicó en 1994 unas directrices de amplia difusión para el manejo del tratamiento y mantenimiento con opioides en el dolor crónico no maligno. Estas directrices propuestas por Portenoy han sido de gran utilidad según nuestra experiencia, siendo aplicadas como normas en muchas Clínicas del Dolor.

Durante los últimos años se ha producido un cambio gradual en la actitud de los especialistas con respecto a los opioides en el tratamiento del Dolor Crónico No Maligno. Este cambio ha culminado en las declaraciones del consejo de la American Pain Society (APS) y la American Academy of Pain Medicine (AAPM) en 1997, en las que destacan cinco puntos principales ya recogidos previamente por Portenoy:

- Realizar una evaluación completa del paciente
- Individualizar el plan terapéutico
- Derivar a especialistas en caso de necesidad
- Revisar periódicamente la eficacia del tratamiento
- Registrar documentalmente todo lo anterior

Actualmente, muchos especialistas del tratamiento del dolor respaldan el concepto de que algunos pacientes con DCNM que no respondan a otros tratamientos, pueden beneficiarse del tratamiento con opioides, sin motivos de preocupación en lo que respecta a la dependencia física y sin el desarrollo de comportamientos anormales significativos con el fármaco, compatibles con adicción, insistiéndose en todos los casos en que debe seleccionarse de forma cuidadosa a los pacientes con DCNM a los que se les proponga un tratamiento con opioides. Igualmente, es preciso informar a estos pacientes en materia de los aspectos legales del uso de opioides. Los médicos deberán informar a sus pacientes de sus propias normas en lo que respecta a las prescripciones de estos fármacos.

También deben eliminarse los temores populares en torno a la adicción y debe comentarse a los pacientes los posibles efectos adversos del tratamiento con opioides.

PROTOCOLO MEDICOLEGAL DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO DE OPIOIDES EN DCNM

En base a toda esta controversia y ante la necesidad de disponer de una documentación que fuese clara, los autores han elaborado un protocolo, que a la vez que fuese informativo para los pacientes en relación a los efectos beneficiosos y los posibles efectos secundarios del tratamiento con opioides, tuviese al mismo tiempo una validez medicolegal tanto en la instauración de dichos tratamientos como en la revocación de los mismos, tanto por parte del médico como del paciente.

Los autores consideramos dicho documento imprescindible para el uso de estos fármacos en DCNM, ya que debido a la corta experiencia que existe hasta la actualidad, no sabemos los problemas que pueden surgir a largo plazo, y de esta forma disponemos de un protocolo medicolegal de consentimiento informado específico para este tipo de terapéutica.

Este Consentimiento Informado ya está aprobado y en uso en nuestra Unidad del Dolor del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona desde mediados del año 2000 para todos los pacientes a los que se prescribe tratamiento con opioides en DCNM. Una copia de dicho protocolo se incluye en la historia clínica y otra se entrega al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Pain Medicine and American Pain Society Consensus Statement. The use of opioids for the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 1997; 13:6-8.

Barutell C. Empleo de opioides en dolor crónico no maligno. Publicaciones Permanyer. Barcelona 1999; 77-87.

Burchman SL, Pagel PS. Implementation of a formal treatment agreement for outpatients management of chronic non-malignant pain with opioid analgesics. *J. Pain Symptom Manage*. 1995; 10: 556-63.

Flórez J, Reig E. Terapéutica farmacológica del dolor. Eunsa. Pamplona . 1993; 81-102.

Jacox A, Cazz DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 615-5.

Lawlor PG, Bruera E. Side-effects of opioids in chronic pain treatment. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1998;11: 539-45.

Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain* 1986; 25: 171-86.

Portenoy RK. Opioid Therapy for Chronic Non-malignant Pain: Current Status. En: Fields H, Liebeskind J (eds) *Progress in Pain Research and Management* (1). Seattle: IASP Press: 247-87.

Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Eng J Med* 1980; 302: 123.

Ribera M .V., Barutell C., Martinez P. Opioides en el tratamiento del dolor crónico. *Dolor* 2000; 15: 186-92.

Ribera M.V., Barutell C, Rodriguez Pazos M. Uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no maligno. Protocolo médico legal de consentimiento informado. *Dolor* 2001; 16 :33-41.

Schug SA, Merry AF, Acland RH. Treatment principles for the use of opioids in pain of non-malignant origin. *Drugs* 1991; 42: 228-39.

World Health Organization. Expert committee on drug dependence, 16 th. Report. Technical report series 407. World Health Organization. Geneva. 1969.

PROTOCOLO MEDICOLEGAL DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO PARA PROCEDIMIENTO DE
TRATAMIENTO DEL DOLOR CON
FÁRMACOS OPIOIDES

DATOS DEL PACIENTE

APELLIDOS:

NOMBRE:

EDAD:

**DATOS DEL FACULTATIVO QUE FACILITA LA
INFORMACIÓN:**

DOCTOR:

Nº COLEGIADO:

FECHA DE LA INFORMACIÓN:

A.- FORMULARIO DE INFORMACIÓN

Conforme a las normativas legales establecidas (Ley General de Sanidad 14/1986 de 25 de Abril; Orden 10/07/91 del Departament de Sanitat de Acreditación de Centros Hospitalarios), con fines de obtener su autorización voluntaria para someterse a tratamiento del dolor, para su conocimiento y toma de su libre decisión, se le informa de los siguientes datos sobre el procedimiento terapéutico que se le propone efectuar en la Unidad de Dolor del Hospital Vall d'Hebron:

1.- INFORMACIÓN FACILITADA AL:

Paciente

Representante Legal:

D/Da

DNI:

1.1.- Por la naturaleza de su enfermedad de
..... la práctica del tratamiento del dolor para
posibilitar la mejoría de su salud se considera clínicamente:

imprescindible

necesaria

conveniente

1.2.- En circunstancias de no aceptar la práctica del procedimiento propuesto la evolución natural de su síntoma de dolor previsiblemente condicionará:

- Menor calidad de vida.
- Agravación del proceso.
- Ninguna repercusión.

1.3.- Características y efectos clínicos del tratamiento con opioides:

Los opioides son los medicamentos más potentes para el alivio del dolor crónico. La mayoría de los pacientes que siguen este tratamiento obtiene un alivio considerable de su dolor, aunque no siempre completo. El objetivo de este tratamiento no sólo consiste en eliminar el dolor crónico e intenso que padece, sino que pretende aumentar su capacidad personal y autonomía para las actividades de la vida diaria.

1.4.- La técnica del procedimiento y pauta de tratamiento con opioides consistirá en:

- a) Administración periódica de medicamentos opioides, según evolución y controles clínicos mensuales.
- b) Dosis del medicamento individualizada y variable según evolución del proceso clínico.
- c) La administración de medicamentos opioides será por vía:

<input type="checkbox"/> Oral.	<input type="checkbox"/> Transdérmica.	<input type="checkbox"/> Transmucosa.
<input type="checkbox"/> Epidural.	<input type="checkbox"/> Intradural.	<input type="checkbox"/> Subcutánea.

1.5.- Riesgos de efectos secundarios y/o complicaciones del tratamiento con opioides:

- Genéricos: Frecuentemente pueden producir efectos secundarios transitorios del tipo estreñimiento, náuseas y vómitos, mareos, vértigo, picores, somnolencia, y disminución de la capacidad de concentración, que suelen desaparecer o disminuir a lo largo del tratamiento. Ocasionalmente pueden provocar tolerancia clínica y dependencia física a la medicación.
- Riesgos específicos en su caso: por la vía de administración:
 - dificultad para orinar (relativamente frecuente),
 - depresión respiratoria (infrecuente),
 - infecciones locales o generales a partir del lugar de aplicación del procedimiento (muy infrecuente).

B.- REQUISITOS CLÍNICOS ADVERTIDOS Y ACEPTADOS POR EL PACIENTE PARA EFECTUAR EL TRATAMIENTO

Manifiesta que conoce y se compromete a seguir la pauta de cuidados, régimen de vida y controles clínicos, recomendados por los médicos de la Unidad de Dolor:

- No consumir drogas ilegales, ni alcohol. Mientras siga el tratamiento con opioides no tomar otra medicación similar; ni fármacos que produzcan adicción (somniaferos, sedantes, estimulantes) aunque hayan sido prescritos por otro médico.
- Consumir exactamente la medicación prescrita sin variar las dosis a su criterio.
- Acudir siempre a su médico de la Unidad de Dolor en las citas establecidas para el control de los síntomas y tratamiento.
- No solicitar medicación opioide a otros médicos ni acudir para conseguirla a los servicios de urgencia.
- Si está siendo tratado por otro especialista médico o acude al servicio de Urgencias, debe entregar al médico que le atienda una nota o informe que detalle el tratamiento con opioides que esté consumiendo.

Manifiesta conocer que debido al carácter oficial de las recetas de tales medicamentos, así como el uso de los mismos, deberá evitar pérdidas y extravíos de los fármacos y de las recetas para la obtención de los mismos.

Manifiesta que conoce el riesgo de conducir vehículos, manejar maquinarias o realizar actividades de precisión que puedan producir accidentes, mientras dure el tratamiento.

Manifiesta conocer que no debe interrumpir bruscamente el tratamiento, pues puede experimentar un síndrome de abstinencia el cual se manifiesta por aumento de dolor, insomnio, nerviosismo, lagrimeo y malestar. La interrupción debe realizarse de forma gradual y siempre bajo vigilancia médica, quien disminuirá poco a poco la dosis diaria para evitar la aparición de molestias.

Manifiesta conocer que el tratamiento del dolor con opioides no tiene efectos curativos sobre su enfermedad de base y únicamente puede reportarle mejoría en su calidad de vida, por disminución del dolor.

Manifiesta conocer , en su condición de mujer en edad fértil, que la administración de fármacos opioides conlleva el riesgo de alteraciones fetales, por lo que se compromete a utilizar las medidas contraceptivas oportunas para evitar el riesgo de embarazo durante el tratamiento, así como no tener sospecha de estar actualmente embarazada, siendo la fecha de su última regla (menstruación) el

C.- DILIGENCIA DE AUTORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Estando suficientemente informado/a de los datos que constan en este protocolo de consentimiento, habiendo entendido perfectamente su significado y aclaradas las dudas por las explicaciones que me han dado sobre todo lo que se detalla en el apartado “FORMULARIO DE INFORMACIÓN”, así como ratificando la veracidad de mis afirmaciones al respecto de los requisitos advertidos y compromisos adquiridos como paciente, especificados en el segundo apartado “REQUISITOS CLÍNICOS ADVERTIDOS Y ACEPTADOS POR EL PACIENTE PARA EFECTUAR EL TRATAMIENTO”, **AUTORIZO Y CONSIENTO** libremente a que se me administre por la Unidad de Dolor del Hospital Vall d’Hebron, el procedimiento propuesto de tratamiento con opioides para mejoría del dolor secundario a la enfermedad que padezco, conociendo y asumiendo el potencial riesgo de complicaciones o efectos secundarios que pueden derivarse, como específicamente me han sido referidos.

De conformidad con ello, firmo libremente el presente documento de consentimiento informado después de ser leído y verificado que están rellenos todos los espacios en blanco del impreso del protocolo, en Barcelona a las horas del día de del año

Firma del paciente o
de su representante legal
Filiación
DNI

Firma del testigo (opcional)
Filiación
DNI

Firma del médico
Filiación
Nº de colegiado

Firma del intérprete
Filiación
DNI
(opcionalmente, según
circunstancias de necesidad)

D.-DILIGENCIA DE REVOCACIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

D/Dña.:

(Nombre y dos apellidos del paciente o representante legal)

con domicilio en

y DNI nº

REVOCO el consentimiento prestado en fecha,
y no deseo proseguir el tratamiento, dándole en esta fecha por
finalizado.

En Barcelona a las horas del día de
..... del año

Firma del paciente o
de su representante legal
Filiación
DNI

Firma del testigo (opcional)

Filiación
DNI

Firma del médico
Filiación
Nº de colegiado

Firma del intérprete
Filiación
DNI
(opcionalmente, según
circunstancias de necesidad)

Tratamiento farmacológico del dolor

Dra. C. Busquets Julià

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario de Girona “Dr. Josep Trueta”*

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d’Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este capítulo es repasar uno de los tratamientos más utilizados y generalizados en el tratamiento del dolor: el farmacológico. Éste es ampliamente utilizado tanto en las Unidades de Dolor como por cualquier médico, independientemente de la especialidad.

No se trata de exponer un listado de fármacos ni de explicar cómo se trata cada una de las patologías dolorosas que vemos en las Unidades de Dolor, ya que para eso ya existen otros libros. Solamente queremos reflejar un grupo de fármacos que utilizamos solos o en diferentes asociaciones, y destacar el papel tan importante que han tenido en los últimos tiempos una serie de fármacos que han entrado a formar parte del arsenal terapéutico del que disponemos. Un repaso también a las nuevas tendencias y una actualización de los fármacos disponibles para tratar el dolor.

La valoración y el tratamiento multidisciplinario es la clave para tener éxito en el tratamiento del dolor. Por lo tanto, antes de iniciar un tratamiento analgésico, es necesario valorar con mucho cuidado todos estos factores que pueden alterar su percepción y por lo tanto el tratamiento y los resultados.

En cuanto al objetivo de conseguir un buen alivio del dolor, los analgésicos se deben prescribir en dosis regulares y pautadas. Es muy importante familiarizarse con unos pocos fármacos y utilizarlos según el patrón de la escala de la OMS, que nos sirve tanto para el dolor oncológico como en el no oncológico con pequeñas variaciones que comentaremos más adelante. Los dolores graves los tratamos con paracetamol y/o antiinflamatorios no esteroideos, asociados o no a coadyuvantes. Si el dolor persiste o aumenta, es necesario asociar opioides, más o menos potentes, ajustando progresivamente las dosis hasta su control.

Es conveniente iniciar el tratamiento con un analgésico no opioide y siempre agotando la vía oral, que es la de elección, antes de plantearse el uso de otra vía alternativa. En este primer peldaño de la escala de la OMS se pueden añadir otros fármacos coadyuvantes que dependerán de las características del dolor y de la patología asociada que presente el paciente. Esta medicación coadyuvante puede agrupar diferentes fármacos: **antidepresivos, neurolépticos, anticonvulsivantes, ansiolíticos, corticoesteroides** y otros que variarán en función de la patología.

En el momento en que con los AINE no conseguimos una buena analgesia se pasa al siguiente peldaño y, en este caso, asociamos un derivado opioide como: **tramadol, codeína, dextropropoxifeno, dehidrocodeína** sin olvidar los fármacos coadyuvantes.

Si no conseguimos una analgesia satisfactoria con estas asociaciones, es necesario replantearse el tratamiento y pasar al tercer peldaño de la OMS, que consiste en añadir los opioides potentes, asociados también con los fármacos coadyuvantes y AINE. Los opioides potentes de que disponemos en este momento son: **morfina, metadona, buprenorfina, fentanilo y meperidina.**

1. Analgésicos no opioides.

Los dolores leves responden muy bien a analgésicos como la aspirina (600 mg./4 h.), paracetamol (500-1000 mg./4h.), metamizol (500-575-1000-2000 mg./6-8h.) y otros AINE (oxicam, ibuprofeno, diclofenaco). Los AINE, que se administran en los dolores leves o moderados, son muy útiles en aquellos dolores con un componente inflamatorio como la artritis y también en las metástasis óseas. Tienen una relación dosis - efecto, pero tienen techo, es decir, a partir de una determinada dosis, que suele oscilar entre 3 y 4 veces su dosis eficaz, la analgesia ya no aumenta y en cambio sí que aumentan los efectos secundarios de los fármacos utilizados.

El **ácido acetilsalicílico** (AAS) es peor tolerado por las personas mayores y en tratamientos de larga duración. Tiene la particularidad de que su efecto antiagregante plaquetario se alarga hasta 10 días después de suspender el tratamiento y, por tanto, aumenta la incidencia de una posible hemorragia. Cabe recordar que es uno de los fármacos con mayor incidencia de reacciones alérgicas y epigastralgias.

En cuanto al resto de fármacos AINE, el **metamizol** es uno de los más eficaces, tanto por su tolerabilidad como por su poder analgésico. A todo esto se añade su versatilidad en la vía de administración (oral, rectal, intramuscular e intravenosa), en la posología (500 mg., 575 mg., 1 g. y 2 g.) y en la presentación (cápsulas, supositorios y solución - vía oral y parenteral-). También el **ibuprofeno** y el **naproxeno** tienen una buena tolerancia, un buen poder analgésico y duración razonable. En cuanto al **diclofenaco** y al **piroxicam** y derivados, son unos excelentes antiinflamatorios con diversas presentaciones muy interesantes y que tienen su máxima indicación en los procesos dolorosos en los que predomina la inflamación. Por sus efectos secundarios sólo están indicados en tratamientos de corta duración.

El **ketorolaco** es un fármaco analgésico, antiinflamatorio con unas indicaciones muy concretas, sobretodo en los tratamientos de corta duración y en dolor postoperatorio.

Queremos destacar aquí los nuevos fármacos antiinflamatorios que acaban de salir al mercado y que son los **inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)**. Existen al menos dos isoformas diferentes de la ciclooxigenasa: COX-1 y COX-2. La COX-1 la encontramos en muchos tejidos y regula funciones fisiológicas como catalizar la producción de prostaglandinas por el endotelio y la mucosa gástrica, que tiene como consecuencia efectos antitrombogénicos y citoprotectores. La COX-2, que es la forma inducida, suele ser indetectable en la mayoría de los tejidos, pero se encuentra globalmente en los lugares donde se produce una lesión tisular por estímulos inflamatorios y citocinas. Las prostaglandinas producidas por la COX-2 se asocian a signos de inflamación como eritema, edema, dolor y destrucción de cartílago. Por lo tanto, estos fármacos, según las informaciones de las que disponemos, serían agentes antiinflamatorios que inhiben el dolor y la inflamación sin inhibir las funciones homeostáticas propias de la COX-1 (citoprotección, agregación plaquetaria y la función renal).

La mayoría de AINES poseen acciones sobre la COx-1 y 2. Parece que la inhibición de la COX-1 sería la responsable de los efectos indeseables característicos de estos fármacos, mientras que la acción sobre la COX-2 sería la responsable de la acción terapéutica: analgésica, antiinflamatoria y antitérmica.

Esto nos acercaría más al fármaco AINE ideal. Pensamos que puede ser una alternativa muy interesante, pero deberemos valorarlo en un futuro. Los que disponemos actualmente tienen una duración de 24 horas, un hecho a valorar, especialmente teniendo en cuenta que se trata de un colectivo muy polimedcado y que la disminución del número de fármacos siempre es muy bien valorado por los pacientes. Parece que estos fármacos no presentan los efectos secundarios comunes a la mayoría de los AINE, o bien no se han detectado en la misma incidencia, cuestión a valorar especialmente en los pacientes de alto riesgo.

a) Efectos indeseables de los AINE

Gastrointestinales

Son frecuentes los efectos menores: *pirosis, dispepsias, gastritis, gastralgias, diarrea, estreñimiento*. Pero lo más preocupante es su capacidad para lesionar la mucosa gastrointestinal (preferentemente la gástrica y la duodenal), provocando **erosiones y úlceras** que pueden ocasionar complicaciones como **hemorragias y perforaciones**. También pueden aparecer, aunque con menos frecuencia, alteraciones en la mucosa del intestino delgado y grueso. Estos riesgos aumentan cuando la edad supera los 60 años, cuando existen antecedentes de problemas gastrointestinales o cuando se están utilizando simultáneamente corticoides. El grupo de farmacovigilancia de Cataluña analizó la incidencia de hemorragia gastrointestinal en relación con los AINE, y obtuvo los siguientes resultados: la máxima incidencia es para el **piroxicam**, seguido por el **diclofenaco, AAS, naproxeno e indometacina**. Es muy baja para el **paracetamol, metamizol y propifenazona**.

• Renales

- a) Toxicidad aguda: En situaciones patológicas en las que está comprometida la perfusión renal, el riñón aumenta la producción de prostaglandinas, por ej. *hipotensión, insuficiencia cardiaca congestiva, ascitis, cirrosis*. Estas prostaglandinas influyen sobre la capacidad que tiene el riñón de regular el balance de agua mediante diferentes mecanismos. La alteración de estos procesos debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINE

puede tener como consecuencia la aparición de **edemas, insuficiencia cardiaca e hipertensión** al mismo tiempo que disminuyen la actividad diurética de la furosemida y la eficacia clínica de algunos hipertensivos.

- b) **Toxicidad crónica:** El consumo prolongado y constante de AINE puede llegar a producir una **nefropatía intersticial crónica** que acaba con una **necrosis papilar e insuficiencia renal crónica**.

Este cuadro puede ser provocado por varios AINE siempre que exista un consumo crónico y abusivo. La asociación de dos o más AINE puede potenciar la formación de la lesión.

Parece claro que:

- El riesgo aumenta con la duración e intensidad del uso de AINE (por ej. ingestión diaria durante un año o más).
- No está limitada a los AINE. También afecta a los para-amino-fenoles (fenacetina, paracetamol).
- El riesgo puede ser mayor si existe previamente un compromiso de la función renal, y la gente mayor puede sufrir con cierta frecuencia deshidratación, insuficiencia cardiaca o está tomando diuréticos, hechos que empeoran la función renal.

Esta complicación es reversible si se dejan de consumir AINE.

• Hipersensibilidad

Los AINE tienen una tendencia a provocar reacciones de carácter **alérgico y pseudoalérgico**. En el primer caso, se trata de reacciones en que existe un mecanismo inmunológico, pero son mucho más frecuentes las reacciones pseudoalérgicas. Su manifestación clínica es idéntica a las alérgicas pero no intervienen mecanismos inmunológicos.

Síntomas: **erupciones cutáneas, urticaria, eritema multiforme, fotodermatitis, necrolisis epidérmica tóxica** (síndrome de Lyell), entre las reacciones de localización dérmica, y también puede cursar con **angioedema, rinitis, asma bronquial, diarrea y shock anafiláctico**.

• Reacciones hematológicas

Son menos frecuentes que las anteriores y la mayoría de las reacciones hematológicas se deben a fenómenos en los que intervienen mecanismos inmunitarios. Destacamos:

- **agranulocitosis (aminopirina, pirazolidinas, metamizol)**
- **anemia aplásica (pirazolidinas, indometacina, diclofenaco)**

b). Características diferenciales de los AINE.

A. SALICILATOS. Todos ellos tienen las siguientes acciones: **analgésica, antitérmica y antiinflamatoria.**

En cuanto a la farmacocinética, a dosis pequeñas son **analgésicos** y a dosis elevadas también son **antiinflamatorios.**

El AAS tiene una muy buena absorción gástrica y duodenal.

La semivida de eliminación del salicilato es de 2-3 h. y el ritmo de administración debe ser, por tanto, cada 4-6 horas.

Reacciones adversas: **gastrointestinales e hipersensibilidad.**

– **Diflunisal:** tiene muy buena actividad analgésica pero escasa actividad antiinflamatoria y poca o nula actividad antitérmica. Se absorbe muy bien por vía oral y su acción se alarga durante 8-12 h.

Provoca reacciones adversas gastrointestinales.

Existe sensibilidad cruzada entre el Diflunisal y el AAS

B. PARAAMINOFENOLES:

– **Paracetamol:** actividad analgésica suficiente para dolores moderados y antipirética de similar eficacia al AAS. Muy poca actividad antiinflamatoria.

Se absorbe muy bien en el intestino delgado.

Discreta afectación hepática reversible con dosis terapéuticas.

Dosis 500-600 mg./4h.

Ventajas del **paracetamol** sobre el **AAS:**

1. Menos alergizante y puede usarse en los pacientes alérgicos a la aspirina.
2. No produce intolerancia gástrica.
3. No tiene ningún efecto sobre la agregación plaquetaria.
4. No produce el síndrome de Reye.

C. DERIVADOS PIRAZÓLICOS:

– **Metamizol.** Es un fármaco básicamente **analgésico y antitérmico.**

La acción analgésica es dosis dependiente, llegando al máximo con dosis de 2 g. Esta dosis consigue efectos antiálgicos comparables a dosis bajas de opioides (50-75 mg. de Meperidina, 6-8 mg. de Morfina). En su acción analgésica parece que existe un componente sobre el SNC.

Puede provocar **agranulocitosis y anemia aplásica** (incidencia de agranulocitosis: 5-8 casos por millón de habitantes. Este riesgo es mayor en las mujeres y aumenta con la edad). La acción sobre la mucosa gástrica es escasa si se compara con la de los otros AINE.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES TÓPICOS:

Después de una revisión exhaustiva de toda la información disponible sobre antiinflamatorios tópicos, en relación con la absorción percutánea, eficacia clínica, perfil de seguridad y relación gasto/eficacia en los últimos 5 años (trabajo del Sistema Nacional de Salud del año 97), se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- El efecto terapéutico de estos fármacos no es muy evidente y, en caso de existir, posiblemente dependa de una pequeña absorción sistémica. Por tanto, su uso simultáneo junto con antiinflamatorios no esteroideos orales es claramente incorrecto. En aquellos pacientes que presentan dolor e inflamación clínicamente evidentes y que precisen tratamiento farmacológico se deberán utilizar productos antiinflamatorios en la forma en la que resulten claramente eficaces (vía oral). Como consecuencia, la utilidad real de estos fármacos se debe considerar escasa.

2. Analgésicos opioides.

Si el dolor aumenta y no podemos controlarlo con los AINE, se debe pasar al siguiente peldaño de la OMS e iniciar combinaciones entre los AINE y los diferentes opioides. Refiriéndonos a éstos, el aumento progresivo de las dosis deberá continuar hasta conseguir que la analgesia sea la adecuada o bien, si aparecen efectos secundarios intolerables para el paciente sin conseguir la analgesia buscada, deberemos cambiar la vía de administración, el morfíaco o añadir otros fármacos coadyuvantes que nos permitan reducir la dosis del morfíaco responsable de los efectos secundarios.

En aquellos pacientes que se angustian mucho pensando que no será posible calmar o aliviar su dolor, puede ser conveniente iniciar el tratamiento con opioides para conseguir una rápida mejora del dolor y posteriormente reducir las dosis del fármaco o sustituirlo por un analgésico menos potente. Es importante recordar que la combinación de los AINE o paracetamol con opioides tiene un efecto sinérgico, por lo cual es posible reducir dosis y, a la vez, disminuir la incidencia de efectos adversos. No consideramos ético retirar fármacos opioides si éstos mejoran la calidad de vida, la autonomía, no provocan efectos secundarios y nosotros podemos seguir y controlar al paciente.

a) Morfina.

Se trata del mórfico más utilizado, el más conocido y el que mejor manejamos. Lo utilizamos tanto para tratar el dolor agudo como crónico, y si bien en el dolor agudo la vía más usada es la parenteral, en el dolor crónico, sin ninguna duda, la vía oral es la de elección.

En los pacientes con dolor crónico, es necesario ajustar siempre las dosis teniendo en cuenta la intensidad del dolor. En aquellos casos que presentan insuficiencia renal, por ejemplo, puede aumentar la sedación por la acumulación de los metabolitos activos como la morfina-6-glucurónido (M6G) y la normorfina. Este hecho nos obliga a tener más cuidado con la dosis administrada y nos recuerda la obligatoriedad de individualizar las dosis.

Entre los efectos adversos que podemos observar, destacamos:

- *Somnolencia*. Especialmente los primeros días. Después, y de una manera paulatina, va disminuyendo. Una sedación excesiva nos debe alertar de una posible depresión respiratoria.
- *Depresión respiratoria*. En principio, las dosis equianalgésicas de opioides producen el mismo grado de depresión respiratoria, pero este grave efecto secundario no debe ser ningún impedimento a la hora de prescribir los opioides, ya que el dolor constituye el mejor antídoto, y si el fármaco se pauta a las dosis adecuadas y se ajusta a las características del paciente, siguiendo los controles establecidos, esta complicación no tiene porqué aparecer. Si se detecta, se debe disminuir la dosis o revertir el efecto con la naloxona, que es el antídoto farmacológico y específico de la morfina.
- *Náuseas y vómitos*. Son más frecuentes durante el inicio del tratamiento y suelen desaparecer en unos días. Como tratamiento para prevenirlos se puede administrar metoclopramida, clorpromazina o haloperidol. Estos fármacos con acciones antieméticas y tranquilizantes potencian el efecto analgésico de la morfina y, si no se dan en dosis excesivas, no producen efectos depresores.
- *Retención urinaria*. Efecto indeseable bastante frecuente en el anciano pudiendo obligar, en algunas ocasiones, a un sondaje vesical que puede ser permanente.
- *Estreñimiento*. Éste sí es un efecto secundario prácticamente generalizado en todos los casos y bastante difícil de tratar. Se tiene que empezar insistiendo en el tema dietético, ingesta abundante de agua, alimentos con fibra si lo toleran, y añadir un laxante desde el inicio del tratamiento de una manera profiláctica.

b) Metadona

Fármaco muy interesante y que en estudios recientes se ha comprobado que es también un antagonista no competitivo de los receptores NMDA (Ebert et al. 1995) Este hecho, probablemente, nos hará replantear su uso.

Cabe destacar que una de sus características es su vida media larga, que puede oscilar entre 15 y 30 horas, lo cual hace que debido a la tendencia a la acumulación y aumento de los efectos secundarios no sea un fármaco recomendable en enfermos mayores, crónicos y ambulatorios.

c) Codeína

Opioide débil que se suele asociar al paracetamol y también a otros AINE en el tratamiento del dolor moderado. Es eficaz por vía oral y sus dosis habituales oscilan entre los 30-60 mg. cada 4-6-8 horas. Los últimos trabajos sobre este fármaco nos sugieren que se podría tratar de un profármaco (Mikus et al., 1997) que genera componentes farmacológicamente activos y muestra una relativa eficacia para el receptor μ -agonista.

No creemos muy indicado, excepto en casos muy concretos, la administración de la **dihidrocodeína**, ya que a pesar de ser un excelente analgésico y tener una vida media de 12 horas, lo cual es muy interesante en este tipo de enfermos, el estreñimiento observado limita sus indicaciones.

d) Dextropropoxifeno

Puede presentar efectos secundarios centrales como excitación y alucinaciones, pero los hemos observado en muy pocas ocasiones si se ajustan las dosis. En cuanto a los últimos trabajos publicados sobre este fármaco, éstos han demostrado que se trata de un antagonista del receptor NMDA no competitivo (Ebert et al, 1998). No presenta ventajas superiores a la codeína.

e) Tramadol

Uno de los derivados opioides más usados y quizás uno de los mejores para utilizarlo en el inicio de la escala analgésica de la OMS, bien asociado a los AINE o al paracetamol. Hemos observado que a dosis equianalgésicas parece provocar menos estreñimiento que los otros mórnicos, menor sedación y menor riesgo de depresión respiratoria. Existen gran diversidad de preparaciones: solución, comprimidos de 50 mg. de 6 horas de eficacia y últimamente la formulación de liberación controlada de 50, 75,

10, 150 y 200 mg. / 12 horas, y de 150, 200, 300 y 400 mg. /24 horas. Esto nos da una gran variedad de pautas y posibilidad de ajustar el tratamiento en todos los casos.

f) Buprenorfina.

Se trata de un agonista parcial y no se debe asociar a ningún otro opioide. Su vida media está entre 6-8 horas y tiene una buena potencia analgésica. Últimamente ha quedado relegado a un segundo puesto y se utiliza menos. Tiene una presentación sublingual que es muy interesante y su acción analgésica en casos como el dolor isquémico por arteriopatía ocliterante es muy buena. No hay que olvidar que la naloxona, si existe algún problema de sobredosis, solamente la revierte parcialmente, lo cual constituye una limitación de su uso. Ya disponemos de una nueva presentación en forma de parches para utilizar por vía transdérmica en preparaciones de 0,8, 1,2 y 1,6 mg / 24 h. y una duración de tres días.

g) Fentanilo transdérmico.

Introducido recientemente en el arsenal terapéutico de los mórficos, tiene como características destacables su presentación transdérmica, su potencia analgésica y la gran afinidad demostrada por los receptores μ . La vía de administración transdérmica presenta ventajas tanto sobre la vía oral como la parenteral. A destacar la ventaja que supone para el paciente y el cuidador, aumentando la aceptación y el cumplimiento del tratamiento y mejorando el resultado analgésico. No hace falta estar pendiente del reloj, ya que la duración de 72 horas, facilita el tratamiento. La liberación continuada la hace similar a una perfusión endovenosa y los niveles plasmáticos se mantienen constantes sin la aparición de picos. También se han observado menores efectos secundarios comparativamente con los otros mórficos y mejor calidad analgésica.

Disponemos de tres preparaciones: 25, 50 y 100 mg./h. Si es necesario, se pueden aplicar diferentes combinaciones de estos parches hasta encontrar la dosis óptima. Quizás en los ancianos, en algunos casos, sería conveniente disponer de un parche de 12,5 mg./h, pero se puede solucionar aplicando la mitad del de 25. Una vez colocado el parche, el sistema libera el fármaco de forma continuada durante tres días. Las concentraciones sanguíneas de fentanilo se pueden ya observar a las pocas horas de la aplicación del sistema, aunque es muy variable en cada paciente, y aumentan gradualmente, observando que la media para conseguir la

dosis plasmática eficaz es de una 12 horas y se mantienen relativamente constantes durante el resto del periodo de tres días. Las concentraciones séricas estabilizadas se consiguen en la segunda aplicación. Los ensayos clínicos han establecido la eficacia y la seguridad de este fármaco para el dolor oncológico y actualmente también para el dolor de origen no oncológico. A pesar de ello, todavía estamos trabajando en este campo en un estudio multicéntrico en nuestra región que nos dará mucha información y seguridad en la utilización del fentanilo por esta vía y en las diferentes patologías.

Se están realizando estudios de su uso en el tratamiento del dolor postoperatorio.

h) Citrato de fentanilo transmucosa oral (OTFC).

El Citrato de fentanilo vía oral transmucosa (OTFC) es una nueva formulación opioide en la que el fentanilo está incluido en una matriz edulcorada que se disuelve en la boca. Su indicación es para el dolor irruptivo, es decir, un aumento intenso y limitado del dolor en aquellos pacientes que reciben opioides de forma crónica. En los pacientes afectados de dolor oncológico, las crisis de dolor irruptivo representan un problema que requiere una solución rápida y que hemos tratado con dosis extras de morfina de acción rápida. Ahora se nos presenta la oportunidad de tratarlo de una forma mucho más rápida (debido a sus características y a la nueva formulación farmacéutica), acortando el periodo de sufrimiento. Tiene un inicio de acción muy rápido, gran potencia analgésica, una duración de acción dosis dependiente, los metabolitos son inactivos, una buena absorción en la mucosa oral y muy fácil de usar por el paciente, siendo un sistema no invasivo (vía oral).

La presentación farmacéutica es de comprimidos para aplicar por la mucosa con aplicador bucofaríngeo integrado. Se presenta en 6 dosificaciones diferentes: 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos. Cada dosificación se diferencia con un color diferente para evitar confusiones. Durante la absorción, el 25% se absorbe directamente a través de la mucosa oral y queda disponible sistémicamente siendo la responsable fundamental de la acción inmediata. El 75% restante se ingiere con la saliva y se absorbe lentamente a través del tracto gastrointestinal. El 25% de ésta queda disponible sistémicamente por lo cual queda una biodisponibilidad total del 50%.

Queda por estudiar su posibilidad de administración en dolor agudo, efectividad, dosificación.

3. Fármacos coadyuvantes

Los que utilizamos son: **antidepresivos tricíclicos** y los nuevos **inhibidores de la serotonina**, los **anticonvulsivantes**, los **neurolépticos**, los **ansiolíticos** y los **corticoesteroides**.

a. Psicofármacos

Los psicofármacos se encuentran ampliamente incorporados en la terapia del dolor, ya sean solos o administrados conjuntamente con los analgésicos clásicos, tanto los antiinflamatorios como los opioides. Actualmente podemos precisar las formas de dolor en la que parece que son más útiles cada uno de ellos.

Al margen de su eficacia antiálgica intrínseca, claramente definida en el caso de algunos antidepresivos, también hay que pensar que algunas de sus acciones sobre determinados componentes psicológicos que acompañan a la experiencia dolorosa, como la depresión o la angustia, pueden contribuir a explicar su efecto beneficioso.

Podemos afirmar que, en mayor o menor grado, pueden presentar algunas de las siguientes ventajas:

- a) Ser eficaces en pacientes en los que el dolor no responde a los analgésicos clásicos o que se han hecho resistentes a los mismos.
- b) En las dosis recomendadas no suelen provocar reacciones adversas peligrosas.
- c) No producen dependencia.
- d) Pueden reducir las dosis de otros analgésicos.

a-1. Antidepresivos.

- **antidepresivos tricíclicos**
- **inhibidores de la MAO**
- **sales de litio**

Antidepresivos tricíclicos: Tienen esta denominación porque los compuestos iniciales están formados por tres anillos. A este primer grupo, llamado también antidepresivos tricíclicos de *primera generación*, pertenecen: **imipramina**, **desipramina**, **clorimipramina**, **nortriptilina**, **doxepina**, ...El grupo de *segunda generación* está constituido por derivados de la primera u otros de estructura muy diferente (ej. **iprindol**) con acciones farmacológicas también diferentes.

El grupo de *tercera generación* está formado por productos de estructura muy heterogénea (**fluoxetina**, **paroxetina**, **zimetidina**) pero con propiedades farmacológicas parecidas.

La **venlafaxina** es un antidepresivo de tercera generación, inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina.

MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN:

Inhibición de la recaudación de monoaminas, principalmente nor-adrenalina y 5-hidroxitriptamina (5-HT) a nivel de la membrana de las terminaciones nerviosas o de células que tienen y liberan estos neurotransmisores.

ACCIÓN ANALGÉSICA DE LOS TRICÍCLICOS:

- Eliminan algunos tipos de dolor en los que no hay componente depresivo.
- Suprimen el dolor a dosis que no afectan al cuadro depresivo.
- Alivian el dolor con mayor rapidez que la depresión.
- Controlan la depresión sin eliminar ciertos tipos de dolor.

Por lo tanto, hay que aceptar que la acción analgésica es propia y específica de los antidepresivos.

También hay que resaltar que responden mejor a los dolores crónicos que a los agudos. De aquí también se deduce que el anti-depresivo parece que actúa mejor allí donde se ha generado una desorganización funcional entre los sistemas que vehiculan la información dolorosa y aquellos que la controlan.

OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Los antidepresivos de primera y segunda generación muestran una capacidad variable para bloquear receptores **colinérgicos muscarínicos**, de ello derivan síntomas de bloqueo parasimpático y receptores nor-adrenérgicos. De aquí la tendencia a la **hipotensión ortostática y sedación central**. Los de tercera generación no bloquean ni los unos ni los otros, pero su eficacia analgésica está todavía por demostrar.

REACCIONES ADVERSAS:

- **Boca seca.**
- **Estreñimiento.**
- **Somnolencia.**
- Retención urinaria. (Atención con los pacientes con problemas prostáticos)
- Congestión nasal.
- Visión borrosa.
- Glaucoma.
- Íleo paralítico.
- Síndrome anticolinérgico central (desorientación, delirios, alucinaciones) especialmente en personas mayores o en aquellas que están tomando otros fármacos también con acciones antimuscarínicas (ex. neurolépticos).
- Hipotensión postural (bloqueo receptores).

- Palpitaciones y taquicardia (bloqueo de la recaptación de nor-adrenalina y bloqueo de receptores muscarínicos).
- Arritmias. En pacientes con trastornos cardíacos son preferibles los antidepresivos que bloquean preferentemente la recaptación de 5-HT.
- Sedación.
- Temblor fino.
- Crisis convulsivas.
- Aumento de peso.
- Sudoración.
- Hepatitis alérgicas.
- Erupciones dérmicas.
- Fotosensibilidad.

SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE LOS NUEVOS ANTIDEPRESIVOS.

Cuando se suspende la administración de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede aparecer un síndrome de abstinencia que se puede manifestar con: *vértigo, parestesias, temblor, náuseas, ansiedad, palpitaciones, trastornos del sueño, irritabilidad, agitación y cefalea*. Los estudios realizados hasta la actualidad sugieren que la incidencia de estas manifestaciones sería más alta con la **paroxetina**.

Inhibidores de la MAO.

Consiguen en pocos días el efecto clínico. Suspendida la administración, la enzima tarda en resintetizarse y actuar de forma completa unas dos semanas. Inicialmente producen un fuerte aumento de los niveles de aminas biógenas NA y 5-HT.

Son poco utilizados.

ELECCIÓN DEL ANTIDEPRESIVO:

El fármaco de primera elección es la **amitriptilina**. Deben pasar al menos tres semanas para valorar el tratamiento. Si es efectivo, se debe mantener al menos durante 3 meses, no siendo aconsejable su administración durante más de 12 meses. La retirada debe ser gradual y se debe alertar al paciente sobre la posibilidad de reaparición del dolor si se suspende el medicamento espontánea y bruscamente. Unas recientes aportaciones sobre las acciones de estos fármacos nos revela un nuevo e interesante aspecto en el tratamiento del dolor, y es el aparente potencial de reducir el riesgo de desarrollar una neuralgia postherpética con la administración de dosis bajas de amitriptilina durante la fase aguda del herpes zoster (Bowsher, 1997).

- La **clorimipramina** es el fármaco de segunda elección y se utiliza a dosis similares. Este fármaco es menos sedante y más euforizante que la amitriptilina.
- La **imipramina** es similar a la clorimipramina. Las dosis son las mismas y tiene mayor acción estimulante que antidepressiva, lo cual hace que pueda causar excitación e insomnio en pacientes con cierta predisposición.
- La **doxepina** tiene una acción parecida a la amitriptilina, aunque con menor potencia para bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos, histaminérgicos H1 y adrenérgicos. Por este motivo produce menor sedación, confusión e hipotensión.
- La **trazolona** es un antidepresivo un poco atípico que comparte algunas acciones de los neurolépticos y ansiolíticos. Su capacidad de inhibir la recaptación de aminas es selectiva para la 5-HT, pero de menor intensidad que la de los otros antidepresivos.
- La **Venfalaxina**, antidepresivo inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, en estudios no controlados, ha demostrado cierta actividad como analgésico.

Sales de litio.

Sólo se utilizan en el tratamiento del dolor crónico en *la cefalea en racimos crónica* .

Hierba de San Juan.

Una nota sobre el uso de la **hierba de San Juan**. Como todos vosotros sabéis, hay mucha gente amante de infusiones y preparados con hierbas medicinales. Una de ellas es el *Hypericum perforatum*, una hierba conocida popularmente como hierba de San Juan, flor de San Pedro, hierba de las heridas o pericón, entre otros. El interés que tiene es que se utiliza en estados de decaimiento, astenia, pérdida de interés, cansancio y alteraciones del sueño; también se le han atribuido propiedades antiinflamatorias y sedantes. El extracto de hipérico contiene flavonoides, xantones, bioflavonoides y naftodiantronas. Se considera que la sustancia activa es la hipericina. En España hay diferentes preparados que contienen el extracto de la hierba de San Juan, solo o combinado con otras sustancias. Algunos se pueden encontrar en las farmacias como especialidades farmacéuticas, o bien como productos de parafarmacia, y otros se venden, sin ningún tipo de regulación, en herbolarios y tiendas de dietética.

A pesar de que su mecanismo de acción no se conoce bien, parece que inhibe la recaptación de serotonina, noradrenalina,

dopamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA). Otros principios activos contenidos en la planta inhibirían la monoaminoxidasa (MAO). Esta hierba, pues, puede interferir con varios medicamentos: ciclosporina, contraceptivos orales, digoxina, indinavir, teofilina y warfarina, con disminuciones plasmáticas de estos fármacos. Por lo tanto, la adición de hipérico en el tratamiento con uno de ellos puede reducir su efecto, y la retirada lo puede incrementar. También hay que tener precauciones en caso de tratamiento simultáneo con inhibidores de la recaptación de serotonina, porque la toma conjunta aumenta el riesgo de crisis serotoninérgica.

a-2. Fármacos neurolépticos.

Son fármacos que se utilizan de forma específica en el tratamiento de las psicosis esquizofrénicas. A ellos pertenecen los dos principales grupos:

- **Fenotiazinas:** clorpromazina, promazina, levomepromazina, perfenazina.
- **Butirofenonas:** haloperidol, droperidol.

Actualmente, los neurolépticos son considerados escasamente eficaces para el tratamiento de algún dolor agudo y moderadamente útiles para el tratamiento de algún dolor crónico de carácter neuropático, particularmente dolores postherpéticos.

La **levomepromazina** posee una actividad analgésica propia.

La acción de los neurolépticos consiste en bloquear receptores dopaminérgicos D1 y D2, reduciendo la actividad de los sistemas dopaminérgicos presentes en el SNC.

a-3. Fármacos ansiolíticos.

Estos fármacos también se utilizan en el tratamiento del dolor crónico especialmente las **benzodiazepinas**. Su papel se limita a reducir la *ansiedad y la agitación* y no tienen acción analgésica directa. Favorecen el sueño y disminuyen la tensión muscular. Esto puede contribuir a aliviar los dolores en los que la contracción muscular constituye un factor de mantenimiento del dolor.

Su acción anticonvulsivante puede contribuir a eliminar focos irritativos responsables de ciertos cuadros dolorosos (por ej. neuralgia del trigémino,...)

b. Fármacos anticonvulsivantes

El dolor de características **neuropáticas**, tan frecuentemente rebelde a los analgésicos tipo AINE y opioides, responde positivamente a la administración de ciertos fármacos anticonvulsivantes: **carbamazepina, fenitoina, valproato sódico y clonazepam**.

Estas cuatro moléculas son diferentes pero todas tienen en común la capacidad de mejorar o bloquear las crisis epilépticas. En algunas ocasiones, el fármaco anticonvulsivante tiene una capacidad para controlar el dolor de una manera total, como por ejemplo la carbamazepina en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. En otras ocasiones, la eficacia es sólo parcial, bloqueando las crisis paroxísticas de dolor lancinante pero sin controlar el dolor sordo y mantenido de fondo. En algunos casos, la eficacia es nula.

MECANISMO DE ACCIÓN: Los cuatro fármacos citados actúan sobre los sistemas de transmisión nerviosa de una manera diferente. La carbamazepina, la fenitoina y el valproato sódico tienen una actividad peculiar: *la capacidad de deprimir y bloquear, a concentraciones terapéuticas, las descargas repetitivas y mantenidas de alta frecuencia inducidas en las neuronas por impulsos de corriente despolarizante*. Este fenómeno se debe a la apertura de los canales de Na^+ . Los fármacos ocupan probablemente determinados lugares del canal y bloquean el flujo iónico.

Cuando un nervio es estimulado, el Na^+ entra en la célula y sólo entonces los fármacos son capaces de insertarse en el canal y bloquear o inhibir la entrada de más sodio. No bloquean la actividad normal o fisiológica del canal, sino aquella que se caracteriza por el uso repetitivo y mantenido del canal.

El **clonazepam**, como benzodiazepina que es, se fija en el receptor benzodiazepínico que forma parte de una macromolécula: la del receptor GABAa. Produce: *sedación, somnolencia, letargia, cansancio, hipotonía, disartria* pero en algunas ocasiones puede producir efectos contrarios.

Ahora bien, el hecho de encontrarnos ante la presencia de fármacos con efectos indeseables que no son fácilmente controlados y de interacciones farmacológicas con otros fármacos también utilizados en el tratamiento del dolor, ha constituido un estímulo para la búsqueda de nuevos anticonvulsivantes. En los últimos años han aparecido cinco nuevos fármacos de este grupo llamados de nueva generación y son: **gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, tiagabina y topiramato**.

Estos fármacos tienen diferentes mecanismos de acción y de esta manera aumentan el arsenal terapéutico en el manejo del dolor, concretamente el neuropático.

La **gabapentina**, aprobada como antiepiléptico por la FDA en 1993, parece actuar a través de un novedoso mecanismo de modulación de neurotransmisores, aumentando los niveles de ácido gamma-amino butírico (GABA) en el Sistema Nervioso

Central y disminuyendo los de glutamato. A pesar de ser su análogo, no presenta interacciones con el receptor GABA ni se transforma en GABA, eliminándose sin cambios por la orina. Se han realizado varios ensayos clínicos con este fármaco: tratamiento de la neuropatía diabética, de la neuralgia postherpética (Rice 2001), entre otros. En todos ellos, la gabapentina ha demostrado una analgesia superior a placebo, con una buena tolerabilidad y una mejoría tanto de las horas de sueño, como en los parámetros de calidad de vida. Todos estos factores han sido decisivos para su aprobación para el tratamiento del dolor neuropático en diferentes países. En España se aprobó esta indicación en 2001. Es el primer antiepiléptico que ha obtenido la indicación en el tratamiento del dolor neuropático. Actualmente es el fármaco antiepiléptico de primera elección en gran número de patologías que cursan con este tipo de dolor.

El mecanismo de acción de la **tiagabina** (el anticonvulsivante más recientemente incorporado en el tratamiento del dolor), es mediante la inhibición de los sistemas de captación de GABA de alta afinidad en las neuronas presinápticas y en la glía. El resultado, por tanto, es un aumento de los niveles sinápticos de GABA alargando su acción. No existen hasta ahora estudios relacionados con este fármaco en el tratamiento del dolor.

La **lamotrigina**, actúa inhibiendo la descarga repetitiva sostenida mediante el bloqueo de los canales de sodio regulados por voltaje y también inhibe la liberación de neurotransmisores excitadores glutamato y aspartato.

La **vigabatrina** actúa aumentando el tono gabaérgico mediante la inhibición de la GABA-transaminasa, enzima que cataboliza la GABA. Tampoco se ha utilizado hasta ahora como fármaco analgésico en el tratamiento del dolor.

Finalmente, el **topiramato**, parece tener múltiples mecanismos de acción. Tal como ocurre con la carbamazepina y la fenitoina, disminuye la alta frecuencia de la descarga neuronal bloqueando los canales de sodio dependientes del voltaje. Algunos estudios han demostrado también una acción moduladora positiva sobre los subtipos de receptores GABAa.

UTILIZACIÓN CLÍNICA

Dolor neuropático: neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, lumbociatalgia postquirúrgica, polineuropatías diabéticas, miembro fantasma, síndrome de dolor regional complejo y todos aquellos cuadros que cursan con dolor de características neuropáticas.

c. Corticoesteroides.

Los corticoesteroides sintéticos son agentes terapéuticos muy eficaces en el tratamiento de algunos síndromes dolorosos y buenos coadyuvantes de los analgésicos en el control del dolor asociado al cáncer, principalmente en la compresión nerviosa o de la médula espinal o la cefalea por aumento de la presión intracraneal debida a edemas peritumorales. Muchos estudios describen que los esteroides alivian el dolor de estas características y disminuyen la cantidad de opioides a administrar. De todas formas, son necesarios más estudios para evaluar la dosis efectiva, las consecuencias de su uso durante largos periodos de tiempo y las diferencias entre los diferentes esteroides.

Su capacidad para disminuir o suprimir la inflamación y su sintomatología los convierte en los fármacos antiinflamatorios más potentes.

UTILIZACIÓN CLÍNICA.

Dolor no oncológico:

- *Patología articular*
- *Reumatismo de partes blandas (infiltraciones)*
- *Lumbociatalgias (canal estrecho, fibrosis, FBSS)*
- *Neuralgias*

Dolor oncológico.

Efectos secundarios:

- *Gastropatías (ulcus, hemorragia gastrointestinal,..)*
- *Edema sistémico*
- *Aumento de peso.*

Como contrapartida, en el paciente oncológico aumenta el hambre y da sensación de bienestar. A valorar y también a tener en cuenta en estos grupos de pacientes.

4. Otros fármacos en el tratamiento del dolor

a. **Baclofeno.** Este fármaco es un relajante muscular y un agente antiespasmódico. Se utiliza habitualmente por vía oral en aquellos pacientes que presentan espasticidad de origen espinal (asociada con lesión, esclerosis múltiple o enfermedades de la médula espinal) o de origen cerebral. Actúa a nivel medular deprimiendo la transmisión de los reflejos monosinápticos y polisinápticos en la médula espinal mediante la estimulación de los receptores GABA_B. El baclofeno es un análogo químico del ácido neurotransmisor inhibitorio gamma-aminobutírico (GABA). Ahora bien, en algunos pacientes con espasticidad crónica de ori-

gen espinal o cerebral que no responden a los antiespasmódicos por vía oral (incluido el baclofeno) y/o aquellos que experimentan un exceso de efectos secundarios con dosis orales eficaces, este fármaco se debe administrar por vía intratecal con perfusión continua. Este tratamiento con bombas implantables se explica en otro capítulo de esta monografía.

Ésta es una de las terapias utilizadas en la Unidades de Dolor y un fármaco más del amplio arsenal terapéutico de que disponemos.

b. Calcitonina

La calcitonina es una hormona producida y segregada por células " C parafoliculares del tiroides. Actúa inhibiendo la actividad osteoclástica con lo que se enlentece el remodelado óseo. A nivel vascular reduce la permeabilidad capilar, comportándose como un vasodilatador periférico aumentando la vascularización ósea.

En cuanto a su efecto analgésico, el mecanismo de acción es discutido. Parece que tiene cierta acción analgésica central por bloqueo de receptores específicos, ya que se han localizado receptores para la calcitonina a nivel del SNC. Esta acción analgésica también podría ser debida a su acción antiinflamatoria por actuar sobre el sistema de las prostaglandinas.

La calcitonina más activa es la de salmón. Se puede utilizar a dosis de 100-200 U /día, por vía subcutánea o intranasal, dependiendo de la patología para la que se prescriba. Deben asociarse suplementos de calcio.

Los efectos secundarios que pueden aparecer son náuseas, rubefacción facial y reacciones alérgicas, por lo que es recomendable administrar primero una pequeña dosis test.

Este fármaco está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, hipercalcemia, metástasis óseas y osteoporosis.

c. Bifosfonatos

Los bifosfonatos actúan uniéndose a la hidroxapatita ósea impidiendo la resorción ósea por inhibición de la actividad osteoclástica. Estos fármacos están indicados en el tratamiento de hipercalcemias por tumores, enfermedad de Paget refractaria a otros tratamientos y en metástasis óseas. De entre ellos, el Pamidronato y el Clodronato presentan acción analgésica en pacientes con metástasis osteolíticas como las del cáncer de mama o en el mieloma múltiple. Se administran por vía endovenosa y las dosis varían dependiendo del tipo de fármaco que se

utilice. Las reacciones más frecuentes descritas son la aparición de síndrome pseudogripal (fiebre, mialgias), uveítis, escleritis e hipocalcemia. De reciente aparición el ácido zoledrónico tiene indicación para el tratamiento de las metástasis de cáncer de pulmón, próstata, mama, enfermedad de Paget e hipercalcemias entre otras.

d. Toxina botulínica

La toxina botulínica tipo A (BTX-A) es una neurotoxina derivada de la producida por el *Clostridium botulinum*, que se une a la membrana presináptica de la placa terminal motora y después a un receptor con proteínas en un proceso irreversible pero sin toxicidad. La inyección intramuscular de BTX-A produce un bloqueo neuromuscular colinérgico muy específico. Este fármaco se utiliza desde hace más de 15 años para el tratamiento de diversas enfermedades neuromusculares. La primera indicación fue en oftalmología para el tratamiento del blefarospasmo.

Posteriormente, este fármaco se ha utilizado con eficacia en el tratamiento de la espasticidad secundaria de la neurona motora superior tanto en adultos como en niños.

El hecho de la observación de una clara mejoría del dolor en el tratamiento de estas patologías ha provocado que se haya extendido su utilización para el tratamiento de otras, de origen musculoesquelético, como el síndrome miofascial crónico, que cursa con dolor sin causa aparente y muy refractario a tratamientos farmacológicos, fisioterápicos e incluso infiltraciones con anestésicos locales.

Las indicaciones terapéuticas aprobadas en la actualidad son: el tratamiento del espasmo hemifacial y distonías focales asociadas, en la distonía cervical rotacional idiopática (tortícolis espasmódica), en la deformidad dinámica del pie equino y en la espasticidad focal de la muñeca y de la mano secundaria a un ictus en el adulto.

La Toxina Botulínica puede constituir un método terapéutico muy útil y potente para aliviar la contracción muscular no intencionada y consecuentemente el dolor, por lo que puede ejercer efectos terapéuticos beneficiosos en pacientes bien seleccionados. Los riesgos que pueden aparecer son claros y evitables casi totalmente. El principal riesgo es el empleo de demasiada cantidad en un solo músculo, por lo que éste puede debilitarse, o también utilizar demasiada dosis de BTX-A en una sola sesión, lo que puede provocar debilidad en músculos próximos o también efectos sistémicos, como adinamia o inmunización del paciente. Como única contraindicación del empleo de este fármaco desta-

ca la hipersensibilidad a algún componente de la BTX-A. Después de la inyección, el bloqueo empieza entre 2-5 días, alcanzando un máximo a las dos o tres semanas y desaparece aproximadamente entre los tres a seis meses.

La aplicación de BTX-A en situaciones clínicas en que el dolor se asocia con contracción muscular importante, constituye una nueva modalidad terapéutica, que puede ser de gran ayuda como tratamiento coadyuvante global en la fisioterapia en este tipo de pacientes.

e. Clonidina

La clonidina es un agonista alfa-2- adrenérgico que actúa por diversos mecanismos, tanto a nivel periférico como a nivel central. Suprime la liberación de neurotransmisores simpáticos, inhibe a nivel presináptico las aferencias nociceptivas y también provoca una inhibición postsináptica de las neuronas de la médula espinal.

Este fármaco se utiliza tanto en el tratamiento del dolor agudo como del dolor crónico y se puede administrar por diferentes vías (sistémica y central) en forma de bolus, en perfusión continua o mediante técnicas de PCA. Se puede utilizar como fármaco único o asociado a otros analgésicos. En el dolor agudo postoperatorio se ha demostrado el efecto analgésico de la clonidina mediante administración por vía sistémica o espinal.

En el tratamiento del dolor crónico, una de las ventajas de este fármaco es que induce analgesia por un mecanismo que es independiente del opioide, por lo que no presenta tolerancia cruzada con éstos. Así pues, se puede utilizar en diversas situaciones clínicas como el tratamiento del dolor neuropático de gran complejidad, como analgésico en pacientes que presentan tolerancia a los opioides, en la prevención y tratamiento del síndrome de abstinencia y también asociada a opioides para retrasar la aparición de tolerancia.

El principal efecto secundario de este fármaco es la aparición de hipotensión ortostática y está contraindicada en pacientes con enfermedad del nodo sinusal.

f. Ketamina

La Ketamina es un agente anestésico intravenoso, antagonista de los receptores del N- Metil- D- Aspartato (NMDA) . Se utiliza desde hace más de 30 años en la práctica clínica, ya que produce relativamente poca depresión respiratoria y cardiovascular, logrando un estado anestésico característico que se ha descrito como " anestesia disociativa". Este estado disociativo que produce este fármaco se describió al principio como una disociación

funcional y electrofisiológica entre el sistema límbico y el tálamo- neocórtex. Estimula parte del sistema límbico y del hipocampo.

A dosis subanestésicas posee una gran potencia analgésica. Se utiliza en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio y en el dolor crónico de características neuropáticas. Puede utilizarse por vía subcutánea, endovenosa, intradural, epidural o por vía oral. Este fármaco está contraindicado en pacientes hipertensos mal controlados, insuficiencia cardiaca, angor, infarto de miocardio o en pacientes con aneurisma. La Ketamina puede elevar la presión intraocular, por lo que no deberá administrarse en pacientes que presenten este cuadro. Asimismo deberá utilizarse con precaución en pacientes que presenten antecedentes de drogas, alcohol o en psicóticos

g. Capsaicina

La capsaicina es un alcaloide natural derivado de la guindilla, que cuando se aplica de forma tópica actúa deplecionando el contenido de sustancia P en las terminaciones nerviosas periféricas responsables de la transmisión del impulso nervioso. La sensación álgica se transmite a través de impulsos dolorosos donde la sustancia P y otros neurotransmisores tienen un papel determinante. La interrupción en la transmisión del impulso doloroso se conseguiría con una disminución en el contenido de estos neurotransmisores. En esta acción actúan diversos mecanismos: bloqueo de los canales del calcio, inhibición del receptor específico de membrana, acumulación intracelular de iones que producen cambios osmóticos y activación de procesos enzimáticos proteolíticos.

El dolor crónico tiene como base una hiperexcitabilidad de impulsos sobre las fibras C. La capsaicina reduce esta actividad por lo que actuaría impidiendo la perpetuación del estado doloroso.

La capsaicina se ha aplicado con resultados irregulares en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, en la neuralgia post-herpética, en la neuropatía diabética, en dolor postmastectomía, en S.D.R.C. tipo I y en artritis, sin apreciarse efectos secundarios significativos.

La aplicación tópica de capsaicina a concentración de 0,025% provoca una vasodilatación cutánea en el lugar de la aplicación que se traduce en dolor ardiente, sensación que disminuye después de la aplicación repetida. No debe utilizarse sobre la piel lesionada, ni sobre áreas inflamadas (herpes zóster en fase aguda) ni en conjuntivas ni mucosas. Debe observarse una lim-

pieza cuidadosa de las manos después de cada aplicación. Debe aplicarse tres o cuatro veces al día ya que su efecto es de corta duración, obteniéndose un alivio del dolor entre las dos y cuatro semanas, con una respuesta máxima entre las cuatro y seis semanas.

Se ha comprobado que cuando cesa la aplicación de capsaicina los niveles de sustancia P se normalizan, lo que justifica que su efecto analgésico sea reversible.

h. EMLA

La pomada EMLA se obtiene con la mezcla de dos anestésicos locales, lidocaína y prilocaína, ambos con un elevado margen de seguridad. Su acción se produce a nivel de los receptores de las terminaciones nerviosas A mielínicas y C amielínicas, penetrando en todas las capas de la piel. Producen anestesia cutánea efectiva tanto en piel intacta como en piel lesionada.

Esta pomada se aplica sobre la superficie cutánea lesionada y se cubre con un apósito oclusivo, que se retira cuando ha transcurrido el tiempo de oclusión. Las dosis que se recomiendan son 2,5 g por 10 cm² de superficie cutánea.

Está indicada en el tratamiento de la neuralgia postherpética y otros cuadros de dolor neuropático, en cicatrices dolorosas y también aplicadas de forma previa a la realización de bloqueos o canalización de vías venosas o arteriales.

Debe utilizarse con precaución o disminuir las dosis cuando se administra en heridas, mucosas, en pacientes con dermatitis atópica, en niños menores de 3 meses y durante el embarazo y lactancia.

i. Anestésicos locales por vía endovenosa.

En algunas situaciones determinadas, los anestésicos locales por vía endovenosa pueden producir analgesia. Se utilizan desde mediados del siglo XX en diferentes patologías y con diferentes pautas. Leriche en el año 1938 fue uno de los primeros en describir la técnica con procaína y explicaba la acción analgésica del anestésico por la vasodilatación arteriolar, la anestesia de las terminaciones nerviosas del endotelio y la supresión del arco reflejo.

Actualmente, todavía se utiliza esta técnica pero sólo en situaciones en que el dolor rebelde se resiste a cualquier otro tratamiento y pensamos que éste le puede beneficiar. El fármaco que se utiliza habitualmente es lidocaína a dosis de 2 mg/kg en algunos casos de dolor neuropático.

Cuando se decide utilizar esta terapia, hay que tener al paciente bajo estrecha vigilancia de nivel de conciencia y de

constantes vitales. Se tiene que controlar: TA, ECG, pulsioximetría, disponer de equipo de reanimación, por si aparecen complicaciones y la perfusión del anestésico local debe ser lenta.

Conclusiones

El paciente con dolor crónico, por las características de éste y las repercusiones que suele presentar, reacciona de una manera concreta en cada caso, lo cual hace que los tratamientos se hayan de individualizar, ajustando las dosis lenta y progresivamente y revisando frecuentemente si el control del dolor es el adecuado y buscando la aparición de efectos secundarios. Debemos utilizar el mínimo de medicación posible y, por tanto, lo ideal sería utilizar fármacos eficaces, de fácil control y preferentemente los menos posibles, por lo cual los de larga duración tienen una indicación especial.

Otro punto a destacar, y en el que están de acuerdo todos los profesionales que trabajamos en este campo, es la conveniencia de hacer en estos pacientes una valoración, un tratamiento y un seguimiento multidisciplinario.

En resumen:

1. *Tratamiento individualizado*
2. *Abordaje multidisciplinario*

BIBLIOGRAFÍA

Antiinflamatorios no esteroideos tópicos. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 21-Nº6-1997: 145-152.

Backonja M, Beydoun A, Edward K.R et als. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J. Am. Assoc* 1998; 280:1831-36.

Bartrés-Faz D, Sánchez-Aldeguer J. Aspectos básicos de la fisiología y la psicobiología del envejecimiento. *Dolor* 1999; 14: 163-171.

Beltrutti D., Coletta P., Di Santo S. et als. The Spinal Administration of Ketamine: Lights and Shadows. *Pain Digest* 1997; 7: 127-135.

Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Pain Symptom Manage* 1997; 13:327-331.

Cheshire WP, Synder CR. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with topical capsaicin. Case report. *Pain* 1990; 42:307-11

De Barutell C, Asensio I. Valoración del Dolor en ancianos. *Dolor* 1999; 14: 188-192.

De Barutell C, Ribera M.V. Medicación coadyuvante. *Dolor* 2000; 15: 199-206

Dertwinkel R, Zenz M, Strumpf M, Donner B. Clinical Status of Opioid Tolerance in Long-Term Therapy of Chronic Non Cancer Pain. In *Progress in Pain Research and Management*, IASP Press, Seattle, 1999; Vol.14, 129-141

Study of topical capsaicin for treatment of postherpetic neuralgia. *Pain* 1990; (suppl 5): S58.

Esteban S. El dolor y su abordaje interdisciplinar desde una residencia asistida. *Dolor* 1999; 14: 193-210.

Farrell MJ, Gibson SJ, Helme RD. Chronic Nonmalignant Pain in Older People. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996: 81-89

Ferrel BC. Overview of Aging and Pain. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996: 1-10

Florez J, Reig E, Utilización clínica de los anestésicos locales en una unidad para tratamiento del dolor. En *Terapéutica farmacológica del dolor*. Ediciones Universidad de Navarra S.A., 1999: 295-297

Fulfaro F, Casuccio A., Ticozzi C., Ripamonti C. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998; 78: 157-169.

Galvez R., Rodriguez Lopez M.J., Garcia Escobar M. et als. Topiramate: a novel approach to neuropathic pain syndromes. *Proceedings of Worldwide Pain Conference, San Francisco 2000*; 397-401.

Gibson SJ, Farrell MJ, Katz B, Helme RD. Multidisciplinary Management of Chronic Nonmalignant Pain in Older Adults. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996: 91-99

Glynn C., O'Sullivan K. A double-blind randomised comparison of the effects of epidural clonidine, lignocaine and the combination of clonidine and lignocaine in patients with chronic pain. *Pain* 1995; 64: 337-343.

González Durán R. Tratamiento farmacológico del dolor en el anciano. *Dolor* 1999; 14: 211-220

Gourlay G.K. Different opioids-Same actions?. In Kalso E,McQuay HJ, Wiesenfeld- Hallin Z. (Eds). *Opioid Sensitivity of Noncancer Pain*. In: *Progress in Pain Research and Management*, IASP Press, Seattle, 1999; Vol.14, 97-115

Gracia A. Aportaciones del Fentanilo Oral Transmucosa en el Tratamiento del Dolor Irruptivo. *Rev.Esp. del Dolor* ISSN: 1134-8046-Vol.8, supl. I, pp.38-41,2001.

Guyer B. Mechanism of Botulinum Toxin in the Relief of Chronic Pain. *Current Review of Pain*.1999: 427-31.

Helme RD,Gibson SJ. Pain in the Elderly. In:Jenssen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z (Eds). *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*, Vol.8, IASP Press, Seattle,1997: 919-944

Kalso E. Route of Opioid Administration: Does It Make a Difference?. In *Progress in Pain Research and Management*, IASP Press, Seattle, 1999; Vol.14, 117-128.

Keefe FJ, Beaupré PM, Weiner DK, Siegler IC. Pain in Older Adults: A Cognitive-Behavioral Perspective. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996: 11-19

Lang,A.M Preliminary Findings.A pilot Study of Botulinum toxin type A, administered using a novel injection technique, for the treatment of myofascial pain. *Am.J.Pain,Manage*.2000;10 (3) :108-112.

- Moreno Brea MR, Micó Segura JA. Farmacocinética de los analgésicos en el anciano. *Dolor* 1999; 14: 172-178.
- Muriel C, García-Castaño M, Yusta G, Sánchez Montero F. Citrato de fentanilo transmucosa oral (OTFC): revisión. *Rev. Soc. Esp. del Dolor* 2000; 1134-8046- Vol. 7. nº5, pp. 319-326.
- Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Dolor* 1999; 14: 243-250
- Penn RD, Savoy SM, Corcos D, et al. Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. *N Engl J Med.* 1989; 320:1517-1521
- Popp B, Portenoy RK. Management of Chronic Pain in the Elderly: Pharmacology of Opioids and Other Analgesic Drugs. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996: 21-34
- Raj P. Toxina Botulinica en el tratamiento del dolor asociado con hiperactividad musculoesquelética. *Current Review of Pain.* 1997;1:403-16.
- Ribera Canudas MV, Barutell C, Martinez P. Utilización de gabapentina en el dolor neuropático. *Dolor* 1999; 14: 251-258
- Ribera M.V., Barutell C, Martinez P. Abordaje del dolor neuropático. *Jano Extra* noviembre 2000, Vol LIX Nº 1367.
- Ribera M.V., Moñino P., Barutell C. Dolor neuropático; resultados del tratamiento continuado con crema de capsaicina. *Dolor* .1997; 12 : 240-43.
- Rice A.S.C., Maton.S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain.* 2001;94:215-224.
- Risc d'interaccions amb l'herba de Sant Joan (hipèric). *Fundació Institut Català de Farmacologia. Butlletí Groc. Universitat Autònoma de Barcelona.* Vol.13, nº 3. maig-juny 2000:9-110.
- Rowbotham M.C., Harden N., Stacey B et als. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *J. Am. Assoc.* 1998;280:1837-42.
- Roy R, Thomas M, Cook A. Social Context of Elderly Chronic pain Patients. In: Ferrell BR, Ferrell BA (Eds). *Pain in the Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996: 111-117
- Síndrome d'abstinència de nous antidepressius. *Institut Català de Farmacologia. Butlletí Groc. Universitat Autònoma de Barcelona.* Vol.11, nº. 2. Març-abril 1998:5-6
- Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
- Takahashi H., Miyazaki M., Nanbu T. et als. The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain* 1998; 75: 391-394.
- Taylor CP. An update on the possible mechanisms of action of gabapentin. *Dolor* 1999; 14: 237-242
- Vestergaard K., Andersen G., Gottrup H. et als. Lamotrigine for central poststroke pain. A randomised controlled trial. *Neurology* 2001; 56: 184-190.
- Vicente Fatela L.: Dolor crónico i pacientes geriátricos. En: Muriel Villoria C, Madrid Arias JL, (Eds). *Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico*. Madrid: Grupo Arán, 1995; 32: 623-632.

Watson CPN, Evans RJ, WattVR. Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33:333-40.

Wheeler S.D, Carrazana E.J. Topiramate treated cluster headache. *Neurology*. 1999; 53:234-6.

Zakrzewska J.M., Chaudhry Z, Nurmikko T.J et als. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997; 1997;223-30.

Técnicas mínimamente invasivas en el tratamiento del dolor

Dra. M.^a V. Ribera Canudas
Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Dr. P. Martínez Ripol
Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Dra. A. Mesas Idáñez
Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El desarrollo experimentado por las técnicas de anestesia locoregional, ha permitido mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de muchos cuadros dolorosos rebeldes a otras terapéuticas. Actualmente estas técnicas forman parte del arsenal de posibilidades terapéuticas utilizadas en las Unidades del Dolor.

Estas técnicas consideradas mínimamente invasivas, se pueden utilizar tanto para el tratamiento del dolor agudo como del crónico (oncológico o no oncológico). Algunas de ellas, permiten la colocación de sistemas implantables con la finalidad de poder alargar el tiempo analgésico y administrar diversos fármacos (anestésicos locales, opioides, corticoesteroides, clonidina, baclofeno), dependiendo de la patología y la localización para la que se indiquen.

Podemos utilizar estas técnicas, en el tratamiento del dolor agudo, postoperatorio, obstétrico, postraumático, pacientes quemados y el tratamiento del dolor agudo de causa médica como en pancreatitis o angor pectoris.

En el dolor crónico de origen no oncológico, se han mostrado muy útiles en el tratamiento de diversos síndromes dolorosos como lumbociatalgias, síndrome de canal estrecho, SDRC tipo I y II, dolor isquémico y neuralgia postherpética entre otras. En dolor de origen oncológico, a través de la vía epidural o subaracnoidea, se pueden colocar sistemas implantables y administrar fármacos tipo anestésicos locales, opioides, clonidina.

CLASIFICACION DE LAS TÉCNICAS MINIMAMENTE INVASIVAS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR.

Podemos clasificarlas en:

- 1) Bloqueos del ganglio estrellado
- 2) Bloqueos axilares únicos ó con catéter tunelizado
- 3) Bloqueo intercostal, interpleural y paravertebral
- 4) Bloqueos epidurales únicos, con catéter simple ó de larga duración.
- 5) Bloqueos espinales (epidural ó subaracnoideo) con colocación de reservorios
- 6) Bloqueo simpático lumbar
- 7) Bloqueo de esplácnicos
- 8) Bloqueos con fentolamina
- 9) Bloqueos regionales endovenosos
- 10) Otros bloqueos

1) Bloqueo del ganglio estrellado

El bloqueo del ganglio estrellado estaría indicado en el tratamiento del herpes zóster facial o cervical, del SDRC tipo I de extremidad superior, Síndrome de Raynaud, síndrome de dolor de miembro fantasma de la extremidad superior, la neuritis postirradiación, la enfermedad de Menière y el dolor secundario a neoplasias

El tronco simpático cervical es la continuación cefálica del tronco simpático torácico. Está formado por tres ganglios cervicales: superior, medio e inferior. La inervación simpática de la cabeza, cuello y extremidad superior depende de la cadena simpática cervical y torácica superior. El bloqueo del simpático cervicobraquial se consigue mediante el bloqueo del ganglio estrellado. Si bien la punción se realiza habitualmente en régimen ambulatorio, la proximidad de múltiples estructuras vasculares y nerviosas hace que se requiera un gran rigor técnico y la monitorización sistemática del paciente. La posible difusión del fármaco hacia la médula cervical contraindica la utilización de fármaco

cos neurolíticos, por lo que el bloqueo se realiza exclusivamente con anestésicos locales. El número habitual de bloqueos es de 5-6, con un intervalo de 6- 8 días entre ellos.

La aparición de un síndrome de Horner (miosis, enoftalmos y ptosis del ojo del lado bloqueado) indica que se ha obtenido un bloqueo simpático de la cara; pero, para confirmar el bloqueo, debe aparecer un aumento térmico, anhidrosis y vasodilatación de la extremidad bloqueada.

El bloqueo del ganglio estrellado puede presentar las siguientes complicaciones: hematoma por punción vascular, parálisis del nervio recurrente laríngeo que puede provocar una ronquera temporal, sensación de nudo en la garganta y alguna vez sensación de dificultad de respiración, bloqueo del nervio frénico, inyección intravascular con anestésico local, anestesia epidural alta, anestesia subaracnoidea alta, perforación del esófago y neumotórax.

2) Bloqueos axilares

Estos bloqueos están indicados para el tratamiento del dolor de patologías que afecten a la extremidad superior, mediante dosis única o en perfusión continua mediante la colocación de un catéter, el cual, dependiendo de los requerimientos de permanencia temporal de la analgesia, se puede tunelizar a nivel subcutáneo, exteriorizándolo a distancia de la cavidad axilar (Fig. 1).

Las indicaciones de este bloqueo las podemos dividir en dos tipos: quirúrgicas y terapéuticas. Dentro de las primeras destaca la posibilidad de prolongar las intervenciones mediante la administración de dosis fraccionadas de anestésico local (A.L.) a través del catéter axilar y también en el tratamiento analgésico postoperatorio mediante bolus o por perfusión continua con A.L.. Esta técnica está especialmente indicada en pacientes con manos catastróficas ya que se consigue además un bloqueo simpático mantenido.

Dentro de las indicaciones terapéuticas, destacamos el tratamiento del Síndrome de Dolor Regional Complejo tipo I (SDRC) (Distrofia Simpático Refleja) ó tipo II (Causalgia), el tratamiento del dolor del herpes zóster de extremidad superior en fases agudas, así como en tratamientos de rehabilitación, preferentemente postartroplastia de codo y sinovectomias de codo y muñeca, en los que la movilización es especialmente dolorosa. (Tabla I). Otra indicación sería en pacientes oncológicos con metástasis óseas a nivel de la extremidad superior.

En todas estas indicaciones el A.L. se puede pautar en forma de bolus o en perfusión continua con bombas programables, con o sin PCA. En pautas de tratamiento de dolor crónico es necesario conseguir un buen nivel de analgesia sin excesivo bloqueo motor para permitir las pautas de fisioterapia activa, lo que obliga a adecuar las dosis de A.L. de forma individual según la respuesta analgésica de cada paciente.

Los cateterismos se pueden mantener durante cuatro o cinco semanas siempre que se lleven a cabo controles continuos en su permanencia. Entre las complicaciones de estos bloqueos podemos considerar las imputables a la técnica de punción y las secundarias al mantenimiento del catéter. Dentro de las primeras destaca la punción accidental arterial o venosa y la posible aparición de un hematoma. La posibilidad de la punción de un tronco nervioso es excepcional si se utilizan agujas de punta roma. Entre las complicaciones imputables al mantenimiento del catéter destaca su movilización y salida accidental, obstrucción y la infección profunda a lo largo de su trayecto fuera y dentro de la vaina axilar, de ahí la importancia de los controles clínicos diarios. Siguiendo estos controles, el tratamiento con esta técnica puede realizarse de forma ambulatoria. La tunelización de los catéteres, además de disminuir el riesgo de infección aumenta su fijación, con lo que se dificulta su salida accidental.

La implantación de reservorios en el tejido celular subcutáneo en la propia extremidad o en la pared anterior del tórax conectados mediante un catéter hasta el espacio perivascular axilar, permite mantener los sistemas durante periodos mucho mas prolongados, minimizando los riesgos inherentes a la cateterización convencional como son la movilización del catéter, su obstrucción y la infección del trayecto del mismo hasta la piel.

3) Bloqueo intercostal, interpleural y paravertebral

El bloqueo intercostal está indicado en el tratamiento de las fracturas costales múltiples o del esternón y también del herpes zóster agudo. Se puede colocar un catéter para la administración continua del anestésico local. Como complicaciones de esta técnica destacamos el neumotorax y la taquifilaxia por inyecciones repetidas de anestésico local.

El bloqueo interpleural estaría indicado en el tratamiento del dolor del herpes zóster, pancreatitis crónica y también en dolor de origen oncológico a nivel torácico. Se puede colocar un catéter en el espacio interpleural, por debajo de la costilla. Como

complicaciones de esta técnica destacamos la posibilidad de provocar un neumotórax y toxicidad por inyecciones repetidas dada la gran absorción de A.L. en esta zona.

El bloqueo paravertebral estaría indicado en el tratamiento de los traumatismos torácicos (fracturas costales), post cirugía (toracotomías), y otras patologías de la región toracoabdominal. Es una técnica con una baja incidencia de complicaciones.

4) Bloqueos espinales (Epidurales)

Indicados en el tratamiento de una gran variedad de síndromes dolorosos pudiendo realizarse un bloqueo único ó colocar un sistema implantable, que dependiendo del tiempo de permanencia se puede tunelizar a nivel subcutáneo a distancia del espacio epidural (Fig. 2).

Podemos considerar dos tipos de indicaciones: quirúrgicas y terapéuticas. Entre las quirúrgicas destacamos la posibilidad de prolongar el acto quirúrgico, administrando A.L. a través del catéter y también la analgesia postoperatoria de larga duración, ya sea administrando A.L. ó opioides a través del catéter. Siempre que se administren opioides a nivel del espacio epidural deben observarse una serie de medidas para controlar sus efectos indeseables como la aparición de prurito, retención urinaria y depresión respiratoria.

Entre las indicaciones terapéuticas destaca el tratamiento analgésico en politraumatizados con fracturas costales múltiples, con o sin volet costal. Otras indicaciones terapéuticas las constituyen el tratamiento de lumbalgias y lumbociatalgias no deficitarias, el tratamiento de los síndromes dolorosos poslaminectomía, del herpes zóster agudo, del SDRC tipo I ó tipo II, de las vasculopatías periféricas, así como en tratamientos de rehabilitación, preferentemente postrigideces articulares y postartroplastia de rodilla, en los cuales, al igual que en la extremidad superior, la movilización es muy dolorosa (Tabla II). A través de estos sistemas implantables se pueden administrar anestésicos locales, corticoesteroides, opioides, clonidina y otros fármacos, dependiendo del cuadro clínico para el que se indiquen.

Existen patologías en las que se realizan bloqueos con dosis única de medicación analgésica, que pueden repetirse de forma semanal, mientras que en otras patologías se indica la técnica de cateterismo epidural. En estos casos se conectan estos catéteres a una bomba de perfusión continua programable, con posibilidad de PCA. Los cateterismos epidurales se pueden mantener entre ocho y quince días, pero deben ser controlados de forma diaria.

Entre las complicaciones de esta técnica se deben distinguir también las imputables a la técnica de punción como la posible neuritis por punción traumática de una raíz nerviosa o bien el hematoma por lesión de los vasos epineurales, y las debidas a la permanencia del catéter en el espacio epidural como la fibrosis alrededor del mismo, la infección superficial en el trayecto del catéter o la infección profunda del espacio epidural. La primera de ellas se manifiesta como un infección superficial en forma de absceso subcutáneo, mientras que la segunda puede dar lugar a un absceso epidural que puede provocar una paraplejia. Por lo tanto, en este tipo de sistema implantable es fundamental el control diario de los pacientes, por lo que los tratamientos se realizan en régimen de ingreso hospitalario.

Otra indicación de los cateterismos epidurales la constituye el tratamiento del dolor oncológico, en pacientes con expectativa de vida de semanas o meses. Para esta indicación se utilizan catéteres de larga duración. Estos catéteres se colocan a nivel epidural y se tunelizan habitualmente hasta la pared abdominal permitiendo su permanencia durante periodos de tiempo prolongados, haciendo posible la administración de fármacos en forma de bolus o en perfusión continua conectada a bomba de perfusión externa. Los fármacos que suelen utilizarse a través de estos sistemas son anestésicos locales, opioides, corticoesteroides ó clonidina.

Los sistemas tunelizados frente a los catéteres percutáneos presentan menor riesgo de infección y pueden mantenerse durante periodos de tiempo prolongados.

Como complicaciones de esta técnica destacamos todas las propias de los cateterismos percutáneos y además la posibilidad de obstrucción, desplazamiento o incluso ruptura del catéter. También existe la posibilidad de aparición de fibrosis alrededor del catéter, responsable del dolor a la inyección que se observa en algunas ocasiones con cateterismos prolongados.

5) Bloqueos espinales (Epidurales y subaracnoideos. Reservorios. Bombas Internas)

En el tratamiento del dolor de origen oncológico se pueden realizar bloqueos a nivel espinal por vía epidural o subaracnoideo y colocar sistemas implantables que se denominan reservorios. Se definen los reservorios como unos sistemas implantables constituidos por:

a.- un portal metálico ó de plástico, con una membrana auto-sellable que debe tolerar múltiples punciones. El fondo del portal debe ser duro y no perforable y su diseño debe ser sin aristas, para que no roce con los movimientos y ser localizable por RX.

b.- un catéter de silicona o poliuretano que debe tener un tamaño suficiente para permitir la infusión de fármacos, sin presión y con mínima agresión a la duramadre. Estos catéteres pueden insertarse a nivel subaracnoideo o epidural y se tunelizan, hasta alcanzar el portal, en el subcutáneo de la pared torácica o abdominal (Fig. 3). Se conectan a una bomba de perfusión externa.

Las indicaciones de estos sistemas serían fundamentalmente el tratamiento analgésico de pacientes oncológicos con expectativas de vida superiores a seis meses, que presenten un dolor muy intenso que no ceda con analgésicos menores, asociaciones analgésicas u opiodes por distintas vías (oral, transdérmica, subcutánea), o bien cuando la administración sistémica de opiodes produce efectos indeseables intolerables (Tabla III).

En estos sistemas implantables los catéteres se pueden colocar a nivel epidural o a nivel subaracnoideo. Las ventajas de los reservorios a nivel epidural sobre los subaracnoideos serían el menor riesgo de infección y la menor incidencia de cefaleas, náuseas, prurito y vómitos. Entre los inconvenientes de los reservorios epidurales destacaríamos el que se necesitan dosis más altas de morfina que por vía subaracnoidea y que esta vía no está indicada en dolor multifocal originado por encima de C-5.

Por estos inconvenientes, la vía epidural se utiliza con menor frecuencia para este tipo de sistemas, utilizándose preferentemente para los cateterismos percutáneos y para los de larga duración.

Las ventajas de los reservorios a nivel subaracnoideo serían el que con dosis más reducidas de morfina se consigue mejor calidad analgésica que por vía epidural y están indicados en algias multifocales que superen el nivel metamérico C-5. Dentro de los inconvenientes de los reservorios subaracnoideos cabe destacar la mayor incidencia de meningitis, cefaleas, náuseas, prurito y vómitos.

Una vez se indica la colocación de un reservorio existen una serie de factores condicionantes entre los que destacamos que exista una aceptación por parte del paciente y de la familia, una buena colaboración familiar, la existencia de una infraestructura sanitaria suficiente para solucionar los problemas que puedan surgir y una cobertura y seguimiento las 24 horas del día.

Para la colocación de estos sistemas implantables es aconsejable el ingreso hospitalario, con la finalidad de detectar la aparición de posibles complicaciones. Antes de la colocación del sistema se solicitará una analítica y una exploración radiológica simple de columna lumbar, a fin de descartar anomalías anatómicas

o incluso metástasis óseas a este nivel que contraindicarían la inserción del sistema. También, la existencia de úlceras de decúbito y la presencia de bolsas de colostomía pueden dificultar también la inserción del reservorio, llegando a poder plantear una contraindicación relativa o incluso absoluta en casos excepcionales.

Las complicaciones más importantes de estos sistemas implantables se pueden agrupar en quirúrgicas, mecánicas y tardías. Entre las quirúrgicas destacamos la posibilidad de aparición de seromas, hematomas, infección, (tanto superficial como profunda meningitis) y dehiscencia de la herida. Entre las mecánicas destacamos problemas de obstrucción, acodaduras o desplazamiento del catéter y fugas del sistema. De las complicaciones tardías destacamos fistulas de líquido cefalorraquídeo, cefaleas y rechazo psicológico del paciente.

Las ventajas de la implantación de los reservorios espinales frente a los cateterismos convencionales las podemos resumir en:

- Están indicados en tratamientos de larga duración
- Permiten reducir las dosis de opioides (vía subaracnoidea)
- Facilitan el tratamiento ambulatorio
- No interfieren con las actividades del paciente
- Representan un riesgo tolerable en este tipo de pacientes

Existe otro sistema para la introducción de fármacos por vía subaracnoidea que sería mediante bombas internas totalmente implantables. Sus indicaciones serían en pacientes oncológicos con expectativa de vida larga y en pacientes con dolor crónico no oncológico de muy difícil control, sobretudo pacientes espásticos en los cuales se administra baclofeno.

6) Bloqueo simpático lumbar

El bloqueo de los ganglios de la cadena lumbar se fundamenta en alcanzar la cadena simpática paravertebral lumbar a partir de referencias externas bajo la guía de un amplificador de imágenes. La cadena simpática lumbar se encuentra en un espacio retroperitoneal virtual que está limitado por detrás y lateralmente por el psoas y medialmente por la columna vertebral. Existen diversas técnicas de abordaje para realizar el bloqueo. Las más utilizadas son el abordaje lateral y el decúbito prono. Esta técnica permite también la colocación de catéteres para alargar el tiempo de analgesia. Habitualmente se utilizan anestésicos locales pero se pueden utilizar también agentes neurolíticos en los casos en los que el bloqueo ha sido efectivo pero de corta duración. La eficacia del bloqueo simpático se determina por la vaso-

dilatación, la anhidrosis y el aumento térmico de la extremidad correspondiente. Este bloqueo se utiliza para el tratamiento del dolor del SDRC tipo I y II y para el control del dolor isquémico de las vasculopatías graves de extremidades inferiores. Como posibles complicaciones del bloqueo podemos destacar la inyección intravascular o subaracnoidea, lumbalgia perforación del disco intervertebral, neuralgias (genitofemoral o raíces somáticas, trauma renal o punción del ureter).

7) Bloqueo del plexo celíaco

El bloqueo neurolítico del plexo celíaco está indicado en el control del dolor crónico secundario a una patología visceral de abdomen superior de diversa etiología como la pancreatitis crónica o procesos tumorales de páncreas, hígado, estómago y colon. Este bloqueo puede realizarse por vía posterior mediante las técnicas retrocrurol, transcrurol o transaórtica, o por vía anterior, mediante laparotomía o con la técnica de abordaje percutáneo guiado con ultrasonidos o con tomografía computadorizada. Se realiza primero un bloqueo diagnóstico con anestésico local y si el resultado es positivo, se realiza el bloqueo neurolítico con alcohol absoluto.

Los efectos secundarios más frecuentes son dolor local a la inyección e hipotensión. Como complicaciones de la técnica pueden aparecer neumotórax, punción visceral, inyección intravascular, subaracnoidea, epidural o en disco intervertebral, pericarditis, quilotórax y derrame pleural.

8) Bloqueos con fentolamina

La fentolamina es un antagonista alfa-adrenérgico competitivo de acción corta y reversible que actuaría preferentemente sobre los receptores periféricos. La administración endovenosa de fentolamina produce un alivio transitorio del dolor en los pacientes con dolor dependiente del sistema nervioso simpático. Este bloqueo se utiliza como prueba diagnóstica en el SDRC tipo I para diferenciar estos síndromes dolorosos de aquellos dolores neuropáticos o centrales que cursan con sintomatología similar y en los que es imposible predecir sólo por la clínica la utilidad de los bloqueos simpáticos.

Arner y Raja describieron por separado en 1991 el test de fentolamina. Consiste en la administración de este fármaco por vía endovenosa a dosis de 1mg/kg en un periodo de 10 minutos según

protocolo. Como efectos secundarios pueden aparecer hipotensión y taquicardia.

9) Bloqueos regionales endovenosos

Hannington Kiff propuso el bloqueo regional endovenoso con guanetidina para el bloqueo adrenérgico periférico en el tratamiento de SDRC tipo I. Se han propuesto otros bloqueantes simpáticos como la reserpina, el bretilio y el blufomedil.

El mecanismo de acción de estas sustancias es bifásico. En un primer lugar se produce una liberación de noradrenalina desde los depósitos postganglionares (causa de la vasoconstricción típica anterior al efecto de bloqueo) y posteriormente evita la recaptación de la noradrenalina a nivel de las membranas sinápticas y vesiculares, produciendo un bloqueo prolongado del tono simpático. La técnica de aplicación de estas sustancias se basa en la metodología de la anestesia locoregional endovenosa. Se puede realizar tanto en la extremidad superior como en la inferior. En el protocolo de administración, para el miembro superior se administran de 10 a 15 mg de guanetidina disuelta en 30 ml de suero fisiológico y 20 mg de lidocaina, para disminuir la sensación de quemazón que se produce en la extremidad al introducir la guanetidina. Para la extremidad inferior se utilizan 20 mg de guanetidina en 30-40 ml de suero. Los bloqueos se efectúan una vez por semana hasta un total de 5 o 6. Se precisa monitorización de la frecuencia cardíaca y tensión arterial, así como el consentimiento informado. Como complicaciones se han descrito reacciones pruriginosas que desaparecen espontáneamente, hipotensión ortostática, astenia y cefaleas. Este tratamiento está contraindicado en pacientes con arteriopatía y flebitis (en relación con el manguito neumático), epilépticos, en pacientes con alergia a los anestésicos locales y en pacientes con alteraciones cardíacas o coronarias severas.

10) Otros bloqueos

Además de todas estas técnicas que se han detallado, existen otra gran variedad de bloqueos que se utilizan en las Unidades del Dolor para el tratamiento de diversas patologías. Solamente vamos a enumerarlos: Bloqueo oftálmico peribulbar, bloqueo supra e infraorbitario, bloqueo de las ramas del trigémino, bloqueo del ganglio de Gasser, de la articulación temporomandibular, del nervio occipital mayor, del nervio supraescapular, de articulares posteriores, del nervio ciático, del femorocutáneolateral, bloqueo "tres en uno" (nervios femoral, obturador y femorocutáneo) y bloqueos del pie.



Fig. 1
Técnica de
colocación de
un catéter
axilar mediante
aguja de
Hustead n.º 18.

Fig. 2
Técnica de
cateterización
del espacio
epidural para
el bloqueo
continuo de
extremidades
inferiores.

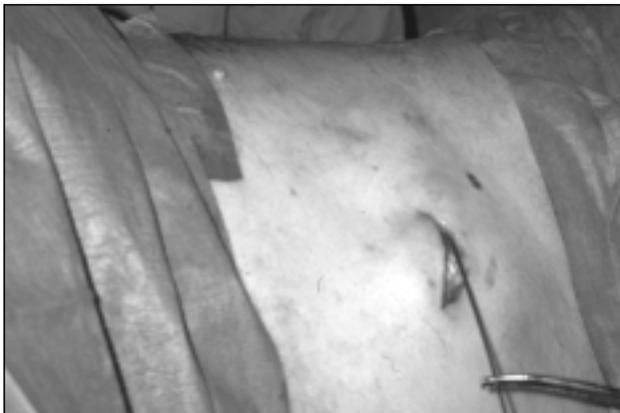


Fig. 3
Bolsa a nivel
abdominal para
la colocación de
un reservorio.

TABLA I**BLOQUEO AXILAR**

INDICACIONES:

- QUIRÚRGICAS - Intervenciones codo-mano
 - Analgesia postoperatoria
- TERAPÉUTICAS - SDRC tipo I (DSR) ó II (Causalgia)
 - Herpes zóster
 - Periartritis rebeldes
 - Rehabilitación

TABLA II**BLOQUEOS ESPINALES (EPIDURALES)**

INDICACIONES:

- QUIRÚRGICAS - Prolongación acto operatorio
 - Analgesia postoperatoria
- TERAPÉUTICAS - Politraumatizados
 - Lumbociatalgias
 - Síndrome Poslaminectomía
 - Vasculopatías periféricas
 - SDRC tipo I (DSR) ó II (Causalgia)
 - Rehabilitación
 - Dolor oncológico

TABLA III**BLOQUEOS ESPINALES. RESERVORIOS.
BOMBAS INTERNAS**

INDICACIONES: RESERVORIOS

- Dolor de origen oncológico
- Expectativa de vida superior a seis meses
- Inefectividad o intolerancia a los opioides orales, transdérmicos y sistémicos
- Dolor cráneo-facial

INDICACIONES: BOMBAS INTERNAS

- Dolor de origen oncológico
- Dolor crónico benigno difícil control

BIBLIOGRAFÍA

- Abram, E. S. Treatment of Lumbosacral Radiculopathy with Epidural Steroids. *Anesthesiology* 1999; 91 (6): 1937-41.
- Abram, S.E.; O'Connor, T.C. Complications associated with epidural steroid injections. *Regional Anesthesia* 1996; 21 (2): 149-162.
- Aguilar JL, Domingo V, Samper D et al. Long-term Brachial Plexus Anesthesia using a Subcutaneous Implantable Injection System. Case report. *Regional Anesthesia* 1995,20 (3):242-245.
- Aguilar J. L,Montero A.,Samper D. Anestesia locoregional y bloqueos neurolíticos en clínica del dolor. *Tratamiento del dolor .Teoria y Practica*. Ed. Permanyer.Barcelona. 2002 ;509-24.
- Aldrete JA. Epidural fibrosis after permanent catheter insertion and infusion. *L. Pain Symptom Manage* 1995;10:624-31.
- Aliaga L, Castro M^a.A, Català E. et als. *Anestesia Regional Hoy*.2001. Public. Permanyer.S.L.
- Arner S. Intravenous Phentolamine test: diagnostic and pronostic use in RSD. *Pain*. 1991; 46:17.
- Bogduk, N. Complex regional pain syndrome. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001; 14: 541-546.
- Bonica's Management of Pain. Third Edition. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia (USA) 2001.
- Boudreault D, Brasseur L, Samii K, et al. Comparison of continuous epidural bupivacaine infusion plus either continuous epidural injection of fentanyl for postoperative analgesia. *Anesth.-Analg*.1991; 73:132-136.
- Brian Ready L. Regional Analgesia with intraspinal Opioids. En: Bonica JJ (ed) *The Management of Pain*. Filadelfia:Lea & Febiger 1991:1967-79.
- Bromage P.R. Epidural anaesthetics and narcotics. *Textbook of Pain*. London:Churchill-Livingstone 1989:744-53.
- Bruehl, S.; Norman H., R.; S. Galer, B.; et als. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *Pain* 1999; 81: 147-54.
- Buchner, M.; Zeifang, F.; R.C. Brocai, D.; et als. Epidural Corticosteroid Injection in the Conservative Management of Sciatica. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2000; 375: 149-56.
- Campbell JN, Raja SN. Reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 1995, 45:1235-6.
- Classification of Chronic pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 2nd ed., H. Merskey, N. Bogduk (Eds.) IASP Press, Seattle, WA 1994.
- Coombs DW, Pageau MG, Saunders RL. Complications of continuous intraspinal narcotic analgesia. *Canad. Anaesth. Soc. J*. 1983; 30:340-43.
- Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opiates. *Anesthesiology* 1984; 61:276-310.
- Dahm P, Nitescu P, Appelgren L et al. Efficacy and Technical Complications of Long-Term Continuous Intraspinal Infusions of Opioid and/or Bupivacaine in Refractory Nonmalignant Pain: A Comparison Between the Epidural and the Intrathecal Approach with Externalized or Implanted Catheters and Infusion Pumps. *Clin J Pain* 1998,14:4-16.

Desbordes, J.; Mille, F.X.; Adnet, P.; et als. Anesthésie du plexus brachial par voie axillaire pour chirurgie urgente: comparaison de trois méthodes d'approche. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 674-80.

Du Pen SL, Peterson DG, Bogosian AC et al. A new permanent exteriorized epidural catheter for narcotic self-administration to control cancer pain. *Cancer* 1987; 59:986-93.

Erdine, S.; Öztakçin, S.; Yücel, A. Intrathecal morphine Delivered by Implanted Manual Pump for Cancer Pain. *Pain Digest* 1996; 6: 161-65.

Gancedo VA, Sobregrau RC, González-Durán R et al. Analgesia epidural continua como tratamiento de cuadros dolorosos de extremidades inferiores. Técnica de tunelización del catéter. *Actas del V Congreso Hispano-Luso de Anestesiología y Reanimación. Rev Esp Anestesiol Reanim* 1975; 22/3:938-40.

Gauman DM, Lennon RL, Wedel DJ. Continuous axillary block for postoperative pain management. *Regional Anesthesia* 1988; 13:77-82.

Hannington Kiff J.G. Regional sympathetic block with Guanethidine. *Lancet* 1974, 1: 109

Harden, N.R.; Bruehl, S.; Galer, B.S.; et als. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain* 1999; 83: 211-19.

Iskandar, H.; Rakotondriamihary, S.; Dixmérias, F.; et als. Analgésie par bloc axillaire continu après chirurgie des traumatismes graves de la main: auto-administration versus injection continue. *Ann Fr Anesth Réanim* 1998; 17: 1099-103.

Koes, B.W.; Scholten, R.J.; Mens, J.M. et als. Efficacy of epidural steroid injections for low-back pain and sciatica: a systematic review of randomised clinical trials. *Pain* 1995; 63 (3): 279-88.

Mangar D, Thomas PS. Epidural steroid injections in the treatment of cervical and lumbar pain syndrome. *Reg. Anesth*, 1991; 16:24-26

Matsuda M, Kato N, Hosoi M. Continuous brachial plexus block for replantation in the upper extremity. *Hand* 1982, 14:129-34.

N. Harden, R. Complex regional pain syndrome. *British Journal of Anaesthesia* 2001; 87 (1): 99-106.

Nitescu, P.; Dahm, P.; Appelgren, L.; et als. Continuous Infusion of Opioid and Bupivacaine by Externalized Intrathecal Catheters in Long-Term Treatment of "Refractory" Nonmalignant Pain. *The Clinical Journal of Pain* 1998; 14: 17-28.

Penn RD. Intrathecal baclofen for spasticity of spinal origin: seven years of experience. *J.Neurosurg* 1992; 77:236-40.

Raj, P. Tutorial 26: Complex Regional Pain Syndromes (Reflex Sympathetic Dystrophy and Causalgia). *Pain Digest* 1996; 6: 298-316.

Raj, P.P. Continuous Regional Analgesia. *Pain Digest* 1997; 7: 51-61.

Raja, S. N.; Treede, R-D.; Davis, D.K. et als. Systemic Alpha-adrenergic Blockade with Phentolamine: A Diagnostic Test for Sympathetically Maintained Pain. *Anesthesiology* 1991; 74: 691-98.

Randalls B. Continuous brachial plexus blockade. A technique that uses an axillary catheter to allow successful skin grafting. *Anaesthesia* 1990; 45:143-44.

- Rawal, N. Spinal Opioids in Pain Management. *Pain Digest* 1994; 4: 115-129.
- Ribera MV, Golanó P, Suso S. et al. Bases anatómicas del bloqueo axilar continuo del plexo braquial. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1998;45:141-47.
- Ribera MV. Bloqueo del plexo braquial por vía axilar en el tratamiento del dolor. *Dolor* 1999; 13:116-22
- Ribera M.V. Sistemas implantables en el tratamiento del dolor. Tratamiento del dolor. Teoría y Práctica. Ed. Permanyer. Barcelona 2001, 551-57
- Riew, D. K.; Yin, Y.; Gilula, L.; et als. The Effect of Nerve-Root Injections on the Need for Operative Treatment of Lumbar Radicular Pain. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 2000; 82-A (11):1589-93.
- Rogers P, Nash T, Schiller D, et al. Epidural steroids for sciatica. *The Pain Clinic*, 1992; 5:67-72.
- Rosenblatt R, Pepitone-Rockwell F, Malcom J. Continuous axillary analgesia for traumatic hand injury. *Anesthesiology* 1979; 51:565-66.
- Selander D. Catheter technique in axillary plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1977; 21:324-29.
- Stanton-Hicks, M.; Ralf, B.; Robert, B; et als. Complex Regional Pain Syndromes: Guidelines for Therapy. *The Clinical Journal of Pain* 1998; 14: 155-66.
- Verdugo R, Ochoa JL. Reflex Sympathetic Distrophy, *Neurology*, 1995, 45:1236-7.
- Vidal, F. Nuestra técnica en el bloqueo del plexo braquial por vía axilar. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1975; 22: 1000-8.
- Wadman SD. Sistemas implantables de liberación de fármacos. En Raj PP. Tratamiento práctico del dolor 2ª ed. Mosby-Year Book, Inc. St Louis 1994.
- Wahren, L. K.; Gordh Jr. T.; Torebjörk E. Effects of regional intravenous guanethidine in patients with neuralgia in the hand; a follow-up study over a decade. *Pain* 1995; 62: 379-85.
- Waldman SD. A simplified approach to the subcutaneous placement of epidural catheters for long-term administration of morphine sulfate. *Journal of Pain and Symptom Management* 1987; 3:163-66.
- Wang JK, Johns KA. Sympathetic block for reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1985; 23:13-17
- Wang JK, Nauss LE, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979; 50:149-151.
- Wang, L-K.; Chen, H-P.; Chang, P-J.; et als. Axillary Brachial Plexus Block With Patient Controlled Analgesia for Complex Regional Pain Syndrome Type I: A Case Report. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2001; 26- 1: 68-71.
- Watts, R.W.; Silagy, C.A. A meta-analysis on the efficacy of epidural corticosteroids in the treatment of sciatica. *Anaesthesia and Intensive Care* 1995; 23 (5): 564-69.
- Yaksh TL. Opiate receptors for behavioral analgesia resemble those related to the depression of spinal nociceptive neurons. *Science* 1978; 199:1231-236.

Electroanalgesia: estimulación eléctrica transcutánea (TENS), iontoforesis de fármacos

Dr. J. Vilaplana Birba, Dra. C. Busquets Julià

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitari de Girona "Dr. Josep Trueta"*

INTRODUCCIÓN

La electricidad como método terapéutico remonta su primera utilización a varios cientos de años atrás. En la actualidad el mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de la transmisión y percepción del dolor, así como los esfuerzos de los investigadores para encontrar alternativas no farmacológicas al tratamiento tradicional, son los factores que han llevado a un renovado interés por las técnicas que utilizan la electricidad. Esta ha sido aplicada a muy diferentes partes del cuerpo, en intensidades, frecuencias y profundidades muy variables. En la medula espinal, en los núcleos de la base del cerebro, en el nervio periférico y también en los puntos de acupuntura tradicional china en un intento de tratar el dolor agudo o crónico¹. Por otro lado, el uso de la vía transdérmica para administrar fármacos, utilizado desde hace miles de años, también ha sido objeto de la aplicación de la electricidad para aumentar su absorción. Sin éxito inicialmente a mediados del siglo XVIII y junto con el uso en diferentes patologías genitourinarias, neurológicas y ginecológicas a finales del siglo XIX. La electrolisis medicamentosa impulsada finalmente por Leduc a comienzos del siglo XX sentó las bases de la iontoforesis actual².

En este artículo nos centraremos en dos técnicas como son la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la iontoforesis que usan aparentemente mecanismos muy distintos de acción y que se utilizan habitualmente en la clínica diaria con resultados moderadamente efectivos.

1- La estimulación eléctrica transcutánea (TENS):

Consiste básicamente en la administración de electricidad a través de unos parches conductivos cutáneos y gelificados. Clásicamente se han clasificado dos subtipos de terapia con TENS (fig. 1). Baja intensidad, alta frecuencia (50-100 Hz) y 2) acupuntura-like o alta intensidad (15-20 mA y baja frecuencia (1-5 Hz). Estarían involucrados en su mecanismo de acción efectos a nivel espinal, como los derivados del control de la puerta de entrada o el bloqueo dependiente de la frecuencia de estímulo y también a nivel supraespinal con la liberación de neuromedidores endógenos. Según parece con la estimulación a altas frecuencias se actuaría a un nivel metamérico y espinal, por el contrario las frecuencias bajas con contracción muscular, producirían un efecto menos inmediato pero a la vez estimulador de las endorfinas endógenas. La metafísica china invoca un “Qi” y unos “meridianos” que han sido reemplazados por la liberación de opioides endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) a través de un sistema de modulación del dolor^{3,4}. Este involucraría a las fibras nerviosas tipo II y III (fibras mielinizadas de pequeño tamaño), que estimuladas en los puntos de acupuntura determinarían la respuesta analgésica⁵. La electroanalgesia en estos acupuntos ha demostrado ser más eficaz que la acupuntura tradicional o que la estimulación directa del nervio periférico para la disminución del dolor^{6,7}. Con estas técnicas se han descrito éxitos a corto plazo, de hasta un 70 % en pacientes con muy diferentes síndromes dolorosos como lumbalgias, osteoartritis y cefaleas migrañosas⁸.



Figura 1: Aparato de estimulación transcutánea y electrodos

Hay que tener en cuenta que un verdadero procedimiento placebo es de vital importancia para valorar un tratamiento físico y el TENS no es una excepción. Los estudios que valoran el efecto analgésico del TENS soportan el handicap de no poseer de un TENS "placebo" verdadero, por lo que algunos autores abogan por no efectuar una distinción tan clara entre las altas y bajas frecuencias⁹. Estos han hallado que la disminución del umbral doloroso se halla mas relacionada con la intensidad de la corriente aplicada (intensidades máximas 15-20 mA, pero no dolorosas-fuerte pero confortable) que con la frecuencia (2-5-80-2000 Hz).

El TENS con los parches colocados en los segmentos metaméricos, cerca de la herida, se ha mostrado efectivo en diferentes tipos de dolor postoperatorio, reduciendo el consumo de opioides¹⁰. En general la proporción de pacientes que obtienen un beneficio a corto y largo plazo con el TENS, para el dolor de tipo crónico, varía entre un 50%-80% y entre un 6% - 44%, respectivamente¹¹. Los resultados de los estudios son controvertidos. Cuando se utilizó este método para tratar patologías musculoesqueléticas, solo un pequeño porcentaje de pacientes obtuvo beneficios duraderos¹². Otros estudios han referido su efecto en el dolor lumbar crónico como debido únicamente al placebo¹³ y otros muestran eficacia superior al placebo en la neuropatía diabética¹⁴. A la luz de los conocimientos y resultados actuales parece adecuado ensayar esta terapia en pacientes con dolor de muy diferentes tipos, aunque preferentemente mixto. Pueden ensayarse las dos diferentes modalidades, pero el aprendizaje del paciente es importante y las intensidades altas también. Idealmente se debería efectuar una estimulación metamérica, cerca del dolor o en la zona dolorosa y otra a distancia (acupunto) con intensidades altas 9-12 mA y frecuencia variable o en barrido para evitar los fenómenos de acomodación. Esta estimulación a distancia y con estas características, se ha demostrado efectiva en el dolor postoperatorio también, con una reducción del 60% de los requerimientos de opioides¹⁵.

Muchos factores pueden influir los resultados, sitios de estimulación, frecuencia, intensidad, duración de la estimulación y hasta el perfil psicológico del paciente. Este es un instrumento al que se atribuye, en el dolor crónico y a largo plazo, una reducción del 55 % de las necesidades de analgésicos y un descenso del 69% en la ocupación de los servicios de fisioterapia¹⁶. Estos mismos autores también le adjudican otros beneficios relacionados con la calidad de vida y la actividad diaria, laboral o social. Es pues un instrumento que puede ser útil en la Unidad del Dolor, ensayando inicialmente su uso y cediéndolo en préstamo temporal a los

pacientes que obtienen una mejora, pueden conseguirse beneficios evidentes en pacientes de riesgo.

2- Iontoforesis de fármacos:

Se define como la utilización de corriente eléctrica para introducir en los tejidos, generalmente a través de la piel, sustancias en forma de iones terapéuticos. Ha recibido diferentes nombres en el transcurso del tiempo, iontoterapia, electrólisis medicamentosa, ionización medica, etc. A pesar de que la piel esta específicamente diseñada para no ser atravesada por ninguna sustancia, esta vía viene cobrando un creciente interés para la administración de fármacos. Las mezclas galénicas para la administración transdérmica de fentanilo, lidocaína, hormonas o nicotina, son utilizadas habitualmente para las moléculas lipofílicas. La mayoría de la farmacopea la forman medicamentos hidrofílicos, sales que deben ser disueltas y sus iones pueden atravesar unos milímetros la piel, con ayuda de la electricidad depositando el fármaco en la dermis con las ventajas farmacocinéticas, y de acción local que esto conlleva. Según la intensidad de la corriente y el tiempo que esta se mantenga en el circuito eléctrico cerrado, se pueden deducir los iones que han emigrado¹⁷. La carga iónica y el peso molecular de la droga permiten calcular la dosis administrada. Esta es siempre proporcional al flujo de corriente empleada^{18,19}.

Los avances técnicos en la electrónica, generación de impulsos, intensidad aplicada y controles de seguridad, junto con los materiales: tipos de electrodos, adherencia de los mismos, conocimiento de los fármacos y transportadores de moléculas la han elevado a una técnica clínica y experimental totalmente validada por su predecibilidad^{20,21}.

En general estos dispositivos de iontoforesis (fig.2) tienen uno o dos canales de tratamiento y controlan automáticamente la dosis o el tiempo de tratamiento. La intensidad también debe regularse, siendo inicialmente de 0,2 mA/cm² para aumentarse paulatinamente si se desea hasta 0,4 mA/cm². Los fenómenos de impedancia aumentada en la piel y las lesiones que ello pueda conllevar se minimizan con menor intensidad de corriente y más tiempo de tratamiento. Los nuevos electrodos han minimizado mucho todos estos fenómenos, al aumentar la adherencia y permitir mayor volumen de fármaco. En general es aconsejable situar los electrodos fuera del tórax en los pacientes portadores de marcapasos, y en los portadores de estimuladores espinales o bombas de infusión pueden desconectarse estos, antes de la técnica, para evitar el riesgo remoto de desprogramación.

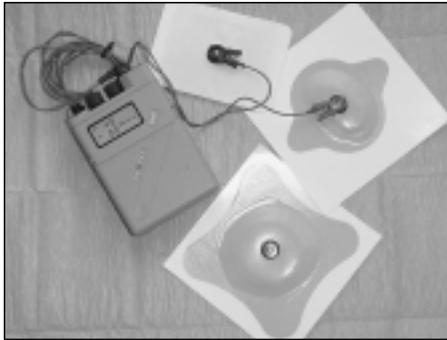


Figura 2: Aparato de iontoforesis y electrodos

La iontoforesis con lidocaína i adrenalina se ha mostrado útil para la excisión de lesiones cutáneas o el drenaje de abscesos en niños²² y reduce el dolor de la canulación endovenosa y la inyección de propofol²³. Sin embargo, la duración de la anestesia es menor cuando se compara con la infiltración²⁴. En las Unidades de Dolor, para el tratamiento de los dolores de tipo crónico, tendría un lugar en todas aquellas patologías que sensibilizan receptores periféricos. Su efecto local supone una ventaja farmacocinética por él deposito del fármaco o fármacos deseados, en la dermis, evitando fenómenos de primer paso, con concentraciones más estables en la zona afectada y durante todo el tratamiento. El dolor debe ser local o superficial y ser tributario de tratamiento con los fármacos que escogeremos. El paciente deberá tener la piel integra en esta zona, ha de poder desplazarse al centro y debe autorizar el tratamiento con el consentimiento informado. Es aconsejable efectuar las sesiones de iontoforesis diariamente o a días alternos como máximo y con periodos de tratamiento que van de dos a tres semanas. Aunque otras pautas no deben desecharse en según que pacientes. En general se han empleado multitud de fármacos a través de la iontoforesis, desde antineoplásicos, antivíricos o antibióticos al litio. En el tratamiento del dolor son muy comunes la lidocaina, corticoides: dexametasona, metilprednisolona, algunos antiinflamatorios no esteroideos, la guanetidina y diferentes opiáceos. Existen guías de tratamiento²⁵ y revisiones recientes dedicadas al tratamiento de diferentes grupos de patologías que ilustran claramente sobre su aceptación en las Unidades de Dolor^{26,27}. Estos autores también

hacen referencias a los déficits, en el diseño de algunos los estudios citados y a la necesidad de nuevos trabajos con grupos placebo, o comparativos de control. En general hay una evidencia limitada de su efectividad en artritis periféricas, tendinitis, dolores neuropáticos localizados, artritis temporomandibular, aunque por ejemplo en el dolor plantar o las talalgias, la administración de corticoesteroides mediante iontoforesis es superior a la infiltración de los mismos²⁸. Los resultados en la neuralgia post-herpética con vincristina no muestran ser superiores al placebo con suero salino²⁹.

En resumen, se aprecian estudios clínicos muy contradictorios, en una técnica de efectividad probada para la administración de fármacos. Cabe determinar que fármaco en que patología, ya que la experiencia en la practica clínica diaria de la unidad del dolor es aun escasa. Esta es una técnica en el que la indicación debe ser cuidadosamente escogida. El material que se utiliza y el personal entrenado y conocedor de los principios, hacen de ella una opción no muy económica. Sin embargo constituye sin duda una herramienta valida que debe figurar en las Unidades de Dolor, ya que muy probablemente, en algunos casos pueda proporcionar periodos largos de remisión del dolor, con las ventajas de todo orden que esto supone.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 White PF, Li S, Chiu JW. Electroanalgesia: Its Role in acute and chronic pain management. *Anesth Analg*. 2001;92:505-513
- 2 Gonzalez -Escalada JR. La iontoforesis como técnica para la administración de fármacos. Historia y consideraciones especiales. Gonzalez escalada JR. *Iontoforesis Técnica de administración de fármacos*. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:13-49
- 3 Chapman CR, Chen AC, Bonica JJ. Effects of intrasegmental allelectrical acupuncture on dental pain: evaluation by threshold estimation and sensory decision theory. *Pain* 1977;3:213-27
- 4 Kishioka S, Miyamoto Y Fukunaga Y et al. Effects of a mixture of peptidase inhibitors (amastatin, captopril and phosphoramidon) on met-enkephalin-, betaendorphin-, dynorphin-(1-13)- and electroacupuncture-induced antinociception in rats. *Jpn J Pharmacol* 1994;66:337-45
- 5 Stux G.Pomeranz B . *Basics of Acupuncture*. Stux-Pommeranz Eds. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1998
- 6 Saletu B, Seletu M, Brown M, et al Hypnosis and acupuncture analgesia: a neurophysiological reality? *Neuropsychobiology* 1975;1:218-42
- 7 Wang J, Mao L, Han JS. Antinociceptive effects induced by electroanalgesia and transcutaneous electrical nerve stimulation in the rat. *Int J Neurosci* 1992; 65:117-29

- 8 Ulett GA, Han SP, Han JS. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biol Psychiatry* 1998;44:129-38
- 9 Chakour MC, Gibson SJ, Neufeld M, Khalil Z, Helme RD. Development of an active placebo for studies of TENS treatment Progress in Pain Research and Management. Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z. Editors. IASP press Seattle 1999:987-992
- 10 Rooney SM, Jain S, Goldiner PL. Effect of transcutaneous nerve stimulation on the postoperative pain after thoracotomy. *Anesth Analg* 1983;62:1010-12
- 11 Lampl C, Kreczi T, Klinger D. Transcutaneous electrical nerve stimulation in the treatment of chronic pain: predictive factors and evaluation of the method. *Clin J Pain* 1998; 14:134-42
- 12 Robinson AJ. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the control of pain in musculoskeletal disorders. *J Orthop Sports Phys Ther* 1996;24:208-26
- 13 Deyo RA, Walsh NE, Martin DC et al. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. *N Engl J Med* 1990;323:1423-5
- 14 Kumar D, Marshall H. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997;20:1702-5
- 15 Effect of the intensity of transcutaneous acupoint electrical stimulation on the postoperative analgesic requirement. *Anesth Analg* 1997;85:406-13
- 16 Chabal C, Fishbain DA, Weaver M, Hine LW. Long term transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) use: impact on medication utilization and physical therapy costs. *Clin J Pain* 1998; 14:66-73
- 17 Tyle P. Iontophoretic devices for drug delivery. *Pharm Res* 1986;3:318-26
- 18 Gupta SK, Bernstein KJ, Noorduin H, Van Peer A, Sathyan G, Haak R. Fentanyl delivery from an electrotransport system: delivery is a function of total current, not duration of current. *J Clin Pharmacol* 1998 ;38:951-8
- 19 Singh J, Roberts MS. Transdermal delivery of drug by iontophoresis: A Review. *Drug Design Deliv* 1989; 4:1-12
- 20 Nair V, Omathanu P, Ramarao P, Panchagnula R. Transdermal iontophoresis Part I: Basic principles and considerations. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1999;21:139-51
- 21 Ward L, Wright E, McMahon SB. A comparison of the effects of noxious and innocuous counterstimuli on experimentally induced itch and pain. *Pain* 1996;64:129-38
- 22 DeCou JM, Abrams RS, Hammond Jh, Lowder LR, Gauderer MW. Iontophoresis : A needle-free, electrical system of local anesthesia delivery for pediatric surgical office procedures. *J Pediatr Surg* 1999;34:946-9
- 23 Sadler PJ, Thompson HM, Maslowski P, Liddle A, Rowbotham DJ. Iontophoretically applied lidocaine reduces pain on propofol injection. *Br J Anesth* 1999;82:432-4
- 24 Zelter L, Regalado M, Nichter LS, Barton D, Jennings S, Pitt L. Iontophoresis versus subcutaneous injection; a comparison of two methods of local anesthesia delivery in children. *Pain* 1991;44:73-78
- 25 Gonzalez -Escalada JR. La iontoforesis en la practica clinica diaria. Protocolos de tratamiento. En: Gonzalez escalada JR. Iontoforesis. Técnica de administración de fármacos. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:222-256

- 26 Carceller JM, Alcibar JL. Indicaciones clinicas de la iontoforesis. En: Gonzalez escalada JR. Iontoforesis. Técnica de administración de fármacos. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:128-157
- 27 De la Calle JL. Iontoforesis en el tratamiento del dolor neuropático. En Gonzalez escalada JR. Iontoforesis. Técnica de administración de fármacos. SED-Cardiva Ed. Madrid 2001:190-202
- 28 Crawford F, Atkins D, Edwards J. Interventions for treating plantar heel pain. Cochrane Database Syst Rev 2000;(3):CD000416
- 29 Dowd NP, Day F, Timon D, Cunningham AJ, Brown L Ionthophoretic vincristine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind , randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manage 1999; 17:175-180

Técnicas intervencionistas en el tratamiento del dolor crónico: estimulación eléctrica medular (SCS), terapia con fármacos por vía intratecal

Dr. J. Vilaplana Birba

*Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor.
Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta"*

Dra. C. Busquets Julià

*Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor.
Hospital Universitario de Girona "Dr. Josep Trueta"*

INTRODUCCIÓN:

Los pacientes con dolor crónico que no responden a las terapias convencionales ni al "continuum" terapéutico comúnmente aceptado y aplicado en las modernas Unidades de Tratamiento del Dolor, son los tributarios de estas técnicas que se han denominado de neuromodulación o cuarto escalón terapéutico de la OMS. Diferentes factores favorecen el uso creciente de estos sistemas cuyas bases fisiológicas y primeros ensayos tiene hoy ya entre 20 y 30 años de antigüedad^{1,2}. La experiencia acumulada y el conocimiento cada día mayor de la fisiopatología de la transmisión y percepción del dolor junto con la mejora de los materiales, equipos y sistemas implantados animan a los profesionales involucrados a su utilización. Estos procedimientos ofrecen algunos beneficios potenciales; reversibilidad, técnica de implantación relativamente sencilla y control de los parámetros (esti-

mulación, ritmos de infusión) según la evolución clínica del paciente. En la práctica clínica se observan a menudo dolores de tipo mixto (neuropático y nociceptivo) muy difíciles de tratar, como son por ejemplo los que afectan a pacientes intervenidos en repetidas ocasiones de la espalda o "*failed back surgery syndrome*" (FBSS) y a los pacientes con dolor de origen vascular. Por otro lado la utilización de opiáceos por vía intraespinal, a través de sistemas de infusión implantados, se ha convertido en un estándar a la hora de tratar el dolor crónico ya sea de origen oncológico o no. Estos sistemas son efectivos aunque no se hallan exentos de complicaciones³. La utilización de otro tipo de fármacos (clonidina, anestésicos locales, baclofen) además de opioides por esta vía, ha posibilitado mejoras en el tratamiento de pacientes que no respondían a estos, o bien en pacientes afectados de fenómenos de espasticidad y distonía severos. Sea cual fuere la técnica que se utilice, la selección del paciente y seguimiento exquisito es clave para los buenos resultados^{4,5}. En este capítulo revisaremos someramente los aspectos más importantes en la utilización de **la estimulación eléctrica espinal o SCS (spinal cord stimulation)** y de la utilización de fármacos, a través de bombas implantables, por vía intratecal.

1.-Estimulación eléctrica medular: (SCS): Aplicada inicialmente por Shealey et al¹ en 1967 como modo de tratar el dolor, su desarrollo ha sido progresivo. La laminectomía inicial para implantarlo, dio paso a las técnicas percutáneas y a la implantación definitiva de los estimuladores en la década de los setenta. Su modo de funcionamiento se basó primariamente en los criterios de Melzack y Wall y su teoría de la puerta de entrada⁶. Posteriormente se ha intentado involucrar a una gran cantidad de neurotransmisores (somatostatina, neurotensina, **CKK**, **VIP**, etc.) sin embargo solo a la sustancia P se la implicó en su mecanismo intimo de acción⁷. Mas recientemente estudios en animales han evidenciado que la afectación de los sistemas GABA-érgicos y más concretamente los receptores GABA-b^{8,9} serían los responsables de la supresión de la alodinia que se produce después de la estimulación medular.

Históricamente la indicación más frecuente de SCS ha sido el **FBSS**. Actualmente en Europa se estima que se aplica a mas de 5000 pacientes, con una demanda de recursos creciente, en muchos casos de por vida.

En nuestro servicio hemos colocado el electrodo epidural de modo percutáneo, bajo anestesia local, control radioscópico y

estrictas medidas de asepsia, y en otras ocasiones hemos usado la hemilaminectomía bajo anestesia general efectuada en colaboración con el Servicio de Neurocirugía. En el primer caso es imprescindible asegurar que las parestesias abarquen toda la zona dolorosa. En el segundo dejamos el electrodo entre D8 y D11. Es imprescindible en ambos casos comprobar la eficacia de la estimulación durante un periodo de prueba que oscila entre 1 y 3 semanas. Durante este tiempo se interroga al paciente sobre las parestesias, el alivio del dolor y sobre la calidad de vida (humor, sueño nocturno, relación social, actividad física, etc.). La mejora substancial de todos estos parámetros hace al paciente candidato al implante definitivo del neuroestimulador. La distribución de C2, el cuello, la zona lumbar y el perineo son áreas de difícil cobertura mediante la neuroestimulación¹⁰. Una vez implantado el sistema debe procurarse la estimulación óptima con el nivel más bajo de voltaje para asegurar una mayor duración del generador.

La mejora del *hardware* consiguió avances muy importantes con el paso de los sistemas unipolares a los multipolares (cuatro polos) (fig. 1), demostrándose una menor tasa de complicaciones y mayor durabilidad del implante¹¹. Nosotros hemos usado ambos y actualmente colocamos el modelo ITREL III® de Medtronic® junto con los que poseen electrodos octopolares o sistemas de estimulación dual (Synergy®) con dos electrodos cuatripolares, que parecen ofrecer mejores posibilidades para un correcta estimulación de la zona lumbar. En la figura 2 se muestra el material completo de programación y el generador.

Tras más de 20 años de experiencia, el alivio del dolor con estos sistemas varia del 40 al 80% según los autores^{11,12,13}, sin embargo generalmente y dependiendo de la selección de los pacientes, su eficacia se estima alrededor de un 60%. Por otro lado, el único estudio prospectivo y randomizado realizado hasta la fecha le otorga una eficacia superior a la reintervención¹⁴. Nuestros resultados son parecidos a los de otros autores, con un porcentaje de buenos resultados del 50%, claramente superior al placebo, a pesar de tratarse de un estudio retrospectivo (estudio clase A) sin grupo control.

Las complicaciones mas frecuentes son, el desplazamiento del electrodo o electromecánicas con pérdida de la eficacia, y la infección y los decúbitos a lo largo del sistema lo que obliga a reintervenciones para profundizarlo o reimplantarlo. Hay pocos estudios que detallen claramente las complicaciones y éstos no hacen ninguna distinción entre los sistemas implantados (anti-

guos/nuevos). Estas complicaciones, a pesar de ser esencialmente menores, se observan en una media del 42% de los pacientes¹²

Existen diferentes estudios sobre la relación coste beneficio de este tratamiento comparado con los más convencionales (reintervención-fijación pedicular o tto. Farmacológico conservador). Si bien la gran mayoría están patrocinados por las casas comerciales involucradas, el más reciente y extenso de ellos¹⁵ determina un tiempo medio global de recuperación del coste de entre 2,1 y 5,5 años en los pacientes en los que la terapia es clínicamente eficaz. La utilización en pacientes con isquemia miocárdica y angina persistente se halla controvertida. Según los resultados de un estudio retrospectivo y multicéntrico, el pronóstico final de estos pacientes no empeora con la utilización de la neuroestimulación y mejora el estado funcional de **3,5 a 2,1** clasificado según la **NYHA**¹⁶. Evidentemente hacen falta más estudios, no solo de coste eficacia si no también de eficacia, que deberían ser randomizados, con un tiempo de seguimiento igual para los pacientes comparados y efectuado por un observador independiente. La descripción cuidadosa de los pacientes y una valoración múltiple de todos los aspectos involucrados (dolor lumbar, de extremidades, actividad física, medicación actual, estado laboral, calidad de vida, etc..) deben ser factores a incluir en el seguimiento.

2.- Terapia con fármacos por vía intratecal: La infusión intratecal crónica de morfina fue introducida inicialmente en 1981¹⁷, poco después de la demostración de la existencia de receptores opioides en la médula espinal. Rápidamente se desarrollaron sistemas implantables para la administración continua durante largos periodos. Inicialmente reservado a los pacientes con dolor de origen oncológico¹⁸, paulatinamente se vio que pacientes con dolor de origen no oncológico podían obtener un gran beneficio con este tipo terapia. La administración de opioides por vía intratecal producen una intensa analgesia sin interferir en las funciones motoras o sensoriales del paciente, lo que la hace indicada para aquellos pacientes en los que la administración oral de opioides no es eficaz o implica graves efectos secundarios así como en aquellos pacientes en que la SCS ha fallado. Los pacientes que mostraron una reducción del 50% de la intensidad del dolor con opioides por vía sistémica serían inicialmente los mejores candidatos³. Por otro lado el dolor de características neuropáticas, muy a menudo con una pobre respuesta al tratamiento farmacológico incluso con opioides por vía oral, presenta una buena respuesta a los opioides por vía intrate-

cal¹⁹. La posibilidad de añadir a la morfina otros fármacos con una probada capacidad terapéutica contra el dolor o la espasticidad como los anestésicos locales, la clonidina o el baclofeno ha abierto durante la última década nuevas perspectivas para el tratamiento del dolor crónico no maligno. El baclofen intratecal se ha mostrado útil para reducir la espasticidad y mejorar la calidad de vida en pacientes con parálisis cerebral, reduciendo también los cuidados necesarios y la carga de trabajo que muchos de estos pacientes precisan²⁰. Aunque se utiliza con buenos resultados, no queda clara su utilidad en pacientes con esclerosis múltiple, lesión medular traumática o lesión cerebral isquémica o traumática.

Actualmente se reconoce que los factores psicológicos juegan un rol muy especial en la patogénesis del dolor lumbar crónico. Así pues, es absolutamente indispensable una cuidadosa evaluación psicológica antes de proceder con este tipo de terapia. Los criterios de selección de estos pacientes son superponibles a los descritos para la SCS. También aquí una cuidadosa selección y evaluación multidisciplinar de los pacientes nos proporcionará mejores resultados. Ya que la eficacia analgésica de los opioides intratecales no puede predecirse es necesario un periodo de prueba previo a la implantación definitiva. Existen en la literatura diferentes formas de efectuar esta prueba terapéutica: por vía epidural, intratecal en bolos o en infusión continua. Nosotros efectuamos la titulación mediante infusión continua e incremento progresivo de las dosis durante un periodo de 1-2 semanas. Otros autores alargan este periodo a 3-4 semanas enviado al paciente al domicilio, todo ello con el fin de evitar al máximo el efecto placebo. Se han descrito objeciones a la prueba por vía epidural debido a los posibles fenómenos de fibrosis o adherencias, aunque por otra parte, hay estudios que confirman la vía epidural como una opción válida y alternativa para el control de estos pacientes²¹. Una vez implantado el sistema, si la analgesia es insuficiente, hay un rápido incremento de la dosis necesaria o los efectos secundarios son muy importantes, puede valorarse la posibilidad de asociar otros fármacos como los anestésicos locales o la clonidina. Sin embargo la seguridad y la eficacia a largo plazo de estas drogas precisa de más estudios²².

La eficacia de estos sistemas puede considerarse muy alta, oscilando según los estudios entre el 70 y el 90% aproximadamente de los pacientes tratados, con resultados buenos o excelentes^{23,24}.

Las complicaciones relacionadas con esta terapia pueden ser debidas a la propia técnica o a las drogas empleadas. Con la téc-

nica se describe el hematoma en la zona del implante así como la infección generalmente superficial o de la herida quirúrgica. Se describe también la necrosis de la grasa subcutánea con inflamación de la zona de la bomba. La fuga de **LCR** ya sea en la zona lumbar o con la aparición de un seroma/higroma en el bolsillo de la bomba son también frecuentes. Una faja postoperatoria y un reposo relativo pueden obviar estos inconvenientes. Las infecciones intratecales son muy raras. Existen también complicaciones relacionadas con el funcionamiento del propio sistema por rotura, acodamiento, desconexión u obstrucción del catéter o malfuncionamiento de la bomba. Se han diseñado muy diferentes tipo de bombas. Nosotros utilizamos indistintamente la Isomed® de flujo fijo (Fig. 3) o el modelo SynchroMed®, controlada por microprocesador mediante telemetría y de flujo regulable.

Las complicaciones relacionadas con las drogas administradas, generalmente morfina, incluyen en orden de frecuencia la constipación, las alteraciones de la micción, náuseas, mareos o sensación de inestabilidad y los vómitos. Todas estas desaparecen progresivamente con medicación apropiada y después de un periodo de 6-12 meses. El descenso de la potencia sexual, de la libido así como la amenorrea afecta a un 2-8% de los pacientes²³. El edema y la sudación excesiva también se encuentran entre los posibles efectos secundarios de la morfina intratecal. Por otra parte no debe despreciarse el efecto que a largo plazo produce esta terapia en el balance hormonal de los pacientes. Debe valorarse muy cuidadosamente el riesgo de un hipogonadismo hipogonadotrópico, déficit de la hormona del crecimiento, hipocortisolismo de origen central y hipoaldosteronismo hiporrenínico, aunque es probable que estas anomalías desaparezcan tras finalizar el tratamiento. El incremento de las dosis de opiodes intratecales indica el desarrollo de tolerancia, pero esto no limita la capacidad del paciente para obtener una adecuada analgesia²⁵. Otros estudios indican que los aumentos se producen generalmente durante el primer año estabilizándose posteriormente.²³ Se han descrito granulomas intratecales en la punta del catéter, con un cuadro de compresión medular, en pacientes tratados con altas dosis de morfina (>25 mg/d) y portadores de catéteres subaracnoideos torácicos²⁶

Los escasos análisis de coste-beneficio efectuados^{27,28} si bien han sido mayoritariamente patrocinados por la casa comercial correspondiente, coinciden en señalar un periodo de 22 meses aproximadamente como plazo para recuperar el coste económico.

Estos mismos autores coinciden en señalar la necesidad de efectuar nuevos estudios.

En la actualidad, hay un acuerdo generalizado en la capacidad que los opioides por vía intraespinal poseen, para tratar aquellos pacientes afectados de dolor crónico de alta intensidad que no han respondido a las terapias más conservadoras. Una mayor experiencia clínica clarificará los riesgos que a corto y a largo plazo encontramos en estos pacientes.

Conclusión

La utilización de estas técnicas mínimamente invasivas en estos pacientes con dolores sumamente complejos y de larga evolución, puede suponer mejoras evidentes en la calidad de vida global de los mismos. Los pacientes con cirugía fallida de espalda (FBSS) son el grupo en el que más ampliamente se han utilizado estos sistemas, por las características del dolor que sufren y la tipología del paciente afectado por este síndrome, considerado en algunos medios como una verdadera epidemia²⁹. El elevado coste inicial es compensado a largo plazo si la selección de los pacientes ha sido la adecuada, y si el seguimiento de las complicaciones se efectúa a través de equipos entrenados y con la adecuada experiencia. El uso de estos sistemas no puede por otro lado demorarse excesivamente si queremos obtener todas las potencialidades y beneficios que de ellos se derivan. Los avances constantes que en la investigación sobre el dolor se producen, nos alertan de las alteraciones de toda índole que acontecen con la cronificación de los síndromes dolorosos, por ello el uso juicioso de estas técnicas debe ir acompañado de más estudios que demuestren claramente en que grupo o grupos de pacientes pueden ser más útiles.



Figura 1: Detalle terminación Electrodo cuatripolar para SCS



Figura 2: Componentes del sistema de SCS, Consola de programación por telemetría, Mando del paciente y generador



Figura 3: Bomba de flujo continuo, *Isomed*

BIBLIOGRAFÍA

1. Shealey CN, Mortimer JT, Reswick JB, Electrical inhibition of pain by stimulation of dorsal column: premiminary clinical report. *Anesth Analg* 1967;46:489-491
2. Yaksh TL, Rudy TA. Studies on direct spinal action of narcotics in the production of analgesia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1977;202:411-428
3. Paice JA, Penn RD, Shott S. Intraspinal morphine for chronic pain: A retrospective, Multicenter Study. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:71-80
4. De la Porte C, Van de Kelft E. Spinal cord stimulation in failed back surgery syndorme. *Pain* 1993;52:55-61
5. Krames ES. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: Patient management guidelines. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:36-46
6. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A new Theory. *Science* 1965;150:971-979
7. Stanton Hicks M, Salamon J. Stimulation of the central and peripheral nervous system for the control of pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:46-62
8. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderoth B. Release of GABA in the dorsl horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 1996;39:367-375
9. Cui JG, Linderoth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch-evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in the mononeuropathic rat. *Pain* 1996;66:287-295
10. Barolat G, Massaro F, Jiping HE, Zeme S, Ketcik B. Mapping of sensory responses to epidural stimulation of de intrspinal structures in man. *J Neurosurg* 1993;78:233-239
11. Kumar K, Toth C, Nath RK, Laing P. Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain-Some predictors of success. A 15 year experience. *Surg Neurol* 1998;50:110-121
12. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: A systematic literature synthesis. *Neurosurgery* 1995;37:1088-1096
13. North RB, Ewend MG, Lawton MT, Kidd DH, Piantadosi S. Failed Back Surgery Syndrome: 5 year follow-up after spinal cord stimulator implantation. *Neurosurgery* 1991;28:692-699
14. North RB, Kidd DH, Lee MS, Piantadosi S. A prospective, Randomized study of spinal cord stimulation versus reoperation for failed back surgery syndrome: Initial results. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994;62:267-272
15. Bell GK, Kidd DH, North RB. Cost-effectiveness Analysis of spinal cord stimulation in treatment of failed back surgery syndrome . *Journal of Pain and Symptom Management* 1997;13:286-295
- 16.- Ten vaarwerk IA, Jessurun GA Dejongste MJ, et al. Clinical Outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The working Group on Neurocardiology. *Heart* 1999;82:82-88
- 17.-Yaksh TL. Spinal opiate anesthesia: Characteristics and principles of action. *Pain* 1981;11:293-346

- 18.- Coombs DW, Saunders RL, Gaylor M et Al. Relief of continuous chronic pain by intraspinal narcotics infusion via an implanted reservoir. *JAMA* 1983;250:2336-2339
- 19.- Reig E. Sistemas de infusión continua intratecal en el tratamiento del dolor crónico y rebelde. *Rev Soc Esp Dolor* 1994;2:87-88
- 20.- Stempien L, Tsai T. Intrathecal baclofen pump use for spasticity: a clinical survey. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:536-541
- 21.- Aldrete JA. Extended epidural catheter infusions with analgesics for patients with noncancer pain at their homes. *Reg Anesth* 1997;22:35-42
- 22.- Gybels J, Erdine S, Maeyaert J et Al. Neuromodulation of Pain. A consensus statement prepared in Brussels 16-18 January 1998 by the following Task Force of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). *European Journal of Pain* 1998;2:203-209
- 23.- Winkelmüller M, Winkelmüller W. Long term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg* 1996 ;85:458-467
- 24.- Paice JA, Winkelmüller W, Burchiel K, Racz GB, Prager JP. Clinical Realities and economic considerations: Efficacy of intrathecal pain therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14S:14-26
- 25.- Sallerin Cauter B, Lazorthes Y, Deguine O et Al. Does Intrathecal morphine in the treatment of cancer pain induce the development of tolerance?. *Neurosurgery* 1998;42:44-50
- 26.- Cabbell KL, Taren JA, Sagher O. Spinal Cord compression by catheter granulomas in high-dose intrathecal morphine therapy: case report. *Neurosurgery* 1998;42:1176-1180
- 27.- Lissovoy G, Brown RE, Halpern M, Hassenbusch SJ, Ross E. Cost-Effectiveness of long-term intrathecal morphine therapy for pain associated with failed back surgery syndrome. *Clin Therap* 1997;19:96-112
- 28.- Hassenbusch SJ, Paice JA, Patt RB, Bedder MD, Bell GK. Clinical realities and economic considerations: Economics of intrathecal therapy. *J Pain Symptom Manage* 1997;14S:36-48
- 29.- Busquets C, Vilaplana J. Tratamiento del dolor de espalda por cirugía fallida. Neuromodulación. *Rev Soc Esp Dol* 2001;8:107-113

Lesiones por radiofrecuencia en el tratamiento del dolor crónico.

Dolor raquídeo

Dr. R. Ruiz López
Clínica del Dolor de Barcelona

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico es un problema relevante en la práctica médica habitual originando un impacto socioeconómico enorme, además del sufrimiento individual y sus consecuencias psicosociales. La mayoría de los pacientes con dolor crónico padecen dolor originado en la columna vertebral y estructuras adyacentes, siendo este tipo de dolor una de las causas más frecuentes de discapacidad^(1, 2, 3).

Alrededor del 70-80% de la población adulta experimenta dolor agudo lumbar o cervical en algún momento de su vida y aunque se resuelve espontáneamente en la mayoría de los casos, existe un porcentaje entre el 8 y el 12% de pacientes en que el dolor se cronifica, donde los factores sociales y psicológicos juegan un papel destacado en la complejidad del síndrome doloroso^(2, 4).

El tratamiento del dolor espinal debe dirigirse a la causa del dolor cuando existe correlación clara entre una lesión específica y los síntomas del paciente. En aquellos en los que no se puede establecer esta relación, la terapia ha de ser sintomática y mediante procedimientos conservadores no invasivos como medicación, terapia física y manual y estimulación eléctrica transcutánea. Ante el fracaso de estos procedimientos deben valorarse las técnicas intervencionistas de alivio del dolor, entre las que la lesión por radiofrecuencia (RF) ocupa una posición destacada en el algoritmo terapéutico del dolor crónico de origen espinal.

MECANISMOS DEL DOLOR DE ORIGEN ESPINAL

La complejidad del dolor espinal, su origen diverso en las diferentes estructuras que conforman el eje raquídeo y las características anatómicas propias de cada nivel, hacen que su estudio y tratamiento requieran un abordaje integral de cada condición patológica teniendo en cuenta los factores asociados que pueden cronificar el dolor.

Las clasificaciones del dolor de origen espinal asumen pues, tanto la estructura implicada como las características del dolor en relación a su patofisiología.

A- Clasificación en relación al origen del dolor.

- 1- Dolor espinal mecánico
 - zigoapofisarias.
 - Dolor discogénico.
- 2- Dolor radicular.
 - Prolapso discal.
 - Estenosis raquídea.
 - Fibrosis post-quirúrgica.
- 3- Dolor secundario.
 - Dolor muscular.
 - Dolor simpático.
- 4- Implicación de factores psicosociales*

B- Clasificación en relación al tipo de dolor.

- Dolor por exceso de nocicepción.
- Dolor neuropático.
- Dolor mantenido por el simpático.
- Dolor Central.

DOLOR CRÓNICO DE ORIGEN DISCAL, ZIGOAPOFI-SARIO Y SACROILÍACO.

La dificultad terapéutica del dolor crónico raquídeo obliga al estudio de la anatomía y la patoanatomía de los componentes de la columna vertebral que están comúnmente involucrados en la génesis y perpetuación del dolor crónico espinal.

* Actualmente no se acepta el término “dolor psicógeno”. Esta terminología sugiere una diferenciación estricta entre los términos “somático” y “psicógeno”. En términos generales se asume que el dolor crónico debe ser descrito como un fenómeno multidimensional (5).

La columna vertebral tiene numerosos generadores potenciales de dolor. Algunas áreas que se han identificado por disección neuroanatómica son el anulus fibrosus del disco, el ligamento longitudinal posterior, algunas porciones del envoltorio dural, las articulaciones zigoapofisarias y sus cápsulas, las raíces nerviosas espinales y los ganglios de la raíz dorsal, la articulación sacroilíaca y su cápsula y la musculatura asociada. Se han desarrollado algunas técnicas RF específicas para el tratamiento del dolor que tiene origen en el anulus fibrosus, articulaciones zigoapofisarias, raíces nerviosas y articulación sacroilíaca. Hasta ahora no se han descrito técnicas de RF específicas para el tratamiento del dolor de origen dural, ligamentoso o en puntos trigger ó gatillo.

ESTRUCTURA DEL DISCO INTERVERTEBRAL

El disco intervertebral (DI) consta de dos componentes básicos: un núcleo pulposo central y un anillo – anulus fibrosus –que lo rodea. No hay un límite claro entre el núcleo y el anulus en el disco.

Un tercer componente del DI son los platillos de cartílago que cubren las superficies superior e inferior de cada disco llamados platillos vertebrales, y se consideran un componente del disco intervertebral.

1. EL NUCLEO PULPOSO (NP)

En el adulto sano el NP es una masa semilíquida de material mucoide. Embriológicamente el NP es un remanente de la notocorda. Biomecánicamente, la naturaleza fluida del NP le permite deformarse ante la presión, aunque como fluido, su volumen no puede reducirse. Si es sometido a presión desde cualquier dirección, el NP intentará deformarse y transmitirá la presión aplicada en todas las direcciones.

2. ANULUS FIBROSUS (AF)

El AF consiste en fibras de colágeno dispuestas en un patrón altamente ordenado. Las fibras de colágeno están dispuestas en capas de entre 10 y 20 hojas, llamadas “lamellae” dispuestas en anillos concéntricos que rodean el NP, siendo más gruesas hacia el centro del disco y en las porciones anterior y lateral del anulus.

3. PLATILLOS VERTEBRALES (PV)

Cada platillo vertebral es una capa de cartílago de entre 0,6 – 1 mm de grosor que cubre el área del cuerpo vertebral circunscrita por la apófisis anular. Los dos PV de cada disco cubren el

NP por completo aunque periféricamente no suelen cubrir por completo el AF. Histológicamente, el PV consiste de cartílago hialino y fibrocartílago. El cartílago hialino está en contacto con el cuerpo vertebral y es más evidente en el disco del neonato. El fibrocartílago está en contacto con el NP y predomina en el disco adulto, siendo el PV adulto virtualmente fibrocartílago. El fibrocartílago está formado por la inserción de fibras de colágeno del AF en el cuerpo vertebral⁽⁶⁾.

En la apófisis anular del cuerpo vertebral, donde el PV es deficiente, las fibras de colágeno de las lamellae más superficiales del anulus se insertan directamente en el hueso del cuerpo vertebral⁽⁷⁾.

DOLOR DISCOGÉNICO

El disco intervertebral puede ser una fuente de dolor. Inman y Saunders⁽⁸⁾ en 1947 mostraron como los discos reciben inervación, siendo por lo tanto potencialmente dolorosos. Sin embargo, hasta la última década⁽⁹⁾ este concepto se soslayó, conduciendo a confusión y errores diagnósticos sobre el dolor discogénico. Actualmente no es objetable sobre la base anatómica, que el disco pueda ser una fuente de dolor^(9, 10, 11, 12, 13, 14).

Los datos sobre la patología del disco son incompletos y circunstanciales aunque la reproducción experimental de dolor no se correlaciona con la degeneración del disco sino con el grado de fisuras del mismo^(15, 16).

De acuerdo a la intensidad en que las fisuras penetran en el anulus se han definido tres grados⁽¹⁷⁾. El término “disrupción discal interna” significa que la arquitectura interna del disco está rota mientras que la superficie externa permanece normal, sin protusión o herniación. Patológicamente se caracteriza por degradación de la matriz del NP y la presencia de fisuras radiales que alcanzan el tercio externo del AF^(9, 18).

Esta condición no puede diagnosticarse clínicamente aunque es demostrable por estimulación discal y TAC post-discografía.

Existe fuerte correlación entre reproducción del dolor y la presencia de fisuras de grado 3⁽¹⁵⁾, pudiendo definirse como paradigmática en el campo del dolor lumbar.

La disrupción discal interna puede ser dolorosa por la nocicepción enzimática y los productos metabólicos implicados en el proceso degenerativo del disco así como por la activación mecánica de los nociceptores del AF.

Algunos estudios clínicos han demostrado que entre los pacientes con dolor lumbar crónico, la prevalencia de disrupción discal interna es como mínimo del 39%. Ello indica que la dis-

rupción discal interna es la causa más frecuente de dolor lumbar crónico objetivamente demostrable⁽¹⁹⁾.

Por último, debe mencionarse que las condiciones dolorosas que han concitado mayor dedicación clínica en el dolor espinal, como el dolor muscular y los puntos gatillo, se asocian con la menor evidencia científica ya que existe un gran vacío de datos científicos sobre los mecanismos del dolor en dichas condiciones y no se han establecido medios reproducibles de diagnóstico. Por el contrario, los diagnósticos menos frecuentes – dolor de articulación sacroilíaca, dolor de articulaciones zigoapofisarias y disrupción discal interna – son las que reúnen mayor cantidad de información científica⁽²⁰⁾. Los datos de prevalencia indican que estas condiciones son muy comunes sumando colectivamente más del 60% de los pacientes con dolor crónico lumbar.

ARTICULACIONES ZIGOAPOFISARIAS

Las articulaciones zigoapofisarias (AZ) están inervadas por la rama medial del ramo dorsal^(12, 21). En 1933 Ghormley acuñó el término “síndrome facetario” y durante las últimas dos décadas la entidad ha adquirido mucha importancia clínica. Los criterios estándar para realizar el diagnóstico de síndrome de la faceta incluyen la anestesia de una o más AZ, aunque la elevada tasa de resultados falso positivos ha invalidado el test.

En dos estudios^(22, 23), la prevalencia del dolor de AZ alcanzó entre el 15% en una muestra de trabajadores lesionados en EEUU y el 40% en una población de pacientes ancianos de Australia reclutados en una consulta de reumatología, con unos límites de confianza del 10-20 % y 27-53 % respectivamente.

Así pues, el dolor de AZ ocurre entre pacientes con dolor lumbar crónico y es muy común, constituyendo un trastorno independiente ya que se da raramente en asociación con el dolor disrogénico o el dolor de articulación sacroilíaca⁽²⁴⁾.

Estudios postmortem⁽²⁵⁾ y encuestas radiológicas⁽²⁶⁾ han demostrado que las AZ lumbares están afectadas muy frecuentemente de osteoartritis. A pesar de que se ha afirmado que la artritis zigoapofisaria es generalmente secundaria a degeneración discal o espondilosis, puede ser una entidad totalmente independiente en cerca del 20% de los casos⁽²⁵⁾. Se han referido datos controvertidos sobre el valor del TAC con fines diagnósticos de la enfermedad, sugiriendo que para establecer el diagnóstico de artropatía zigoapofisaria dolorosa debe hacerse sobre la base de la radiología simple.

ARTICULACIÓN SACROILIACA

La articulación sacroilíaca (AS) está inervada por ramas de los ramos dorsales L4 – L5, S1 y S2 que se dirigen a los ligamentos sacroilíaco posterior y sacroilíaco interoseo⁽²⁷⁾. Actualmente, la articulación sacroilíaca recibe ramas del nervio obturador, tronco lumbosacro y nervio glúteo superior⁽²⁸⁾ aunque existe controversia sobre si la inervación procede de las zonas dorsal y ventral o es exclusivamente posterior.

La articulación puede ser una fuente de dolor lumbar con patrón de referencia variable hacia el miembro inferior⁽²⁹⁾. Estudios rigurosos han demostrado que el dolor de AS puede diagnosticarse empleando inyecciones intraarticulares de anestésico local. En pacientes con dolor lumbar crónico, la prevalencia de dolor de AS es alrededor del 15%^(24, 30). Se desconoce la patología del dolor aunque en algunas ocasiones puede apreciarse patología de la cápsula ventral⁽²⁴⁾. Aunque el dolor de AS es común en pacientes con dolor lumbar crónico, solo puede diagnosticarse mediante el empleo del bloqueo de la articulación con anestésicos locales⁽²⁰⁾.

LESIONES POR RADIOFRECUENCIA (RF) EN TERAPIA DEL DOLOR CRÓNICO DE ORIGEN ESPINAL

Tras los intentos iniciales de Harvey Cushing alrededor de 1920 en los que empleó la radiofrecuencia en electrocirugía, la investigación conoció un impulso hacia 1950 y en las tres décadas siguientes se perfeccionó la técnica con objeto de mejorar el control de la zona lesionada. Asimismo el desarrollo de electrodos con múltiples funciones ha sido determinante para poder monitorizar el procedimiento y mejorar la seguridad.

Aunque durante las pasadas décadas se han empleado numerosas técnicas neurodestructivas con aplicaciones selectivas en el sistema nervioso central o periférico, las técnicas de radiofrecuencia son las más eficaces y de uso más extendido. Sus ventajas sobre otras técnicas neurodestructivas pueden enumerarse como sigue:

- La lesión puede controlarse.
- La temperatura del electrodo puede controlarse.
- La situación del electrodo se verifica mediante test de estimulación y registro de la impedancia.
- La mayoría de las técnicas solamente requieren sedación o anestesia local.
- Corto periodo de reanimación tras el procedimiento.
- Baja incidencia de morbilidad y mortalidad.
- Puede repetirse la lesión en caso de regeneración neural.

APLICACIONES CLINICAS DE LA RF

Las técnicas de lesión percutánea mediante una corriente para el tratamiento del dolor crónico se emplean en clínica desde que por primera vez en 1931 Kirschner introdujo la coagulación del ganglio de Gasser en pacientes con neuralgia del trigémino. Mundinguer y cols en 1960 anticiparon que el empleo del control térmico del electrodo era de importancia capital y Sweet y Wepsic en 1974 describieron una técnica más avanzada para la electrotermocoagulación del g. de Gasser mediante la que, preservando la propiocepción y la función motora era posible aliviar el dolor del nervio trigémino.

Shealey en 1975 introdujo la primera aplicación clínica de la lesión por RF en el tratamiento del dolor espinal⁽³¹⁾.

Este autor junto a Uematsu⁽³²⁾ establecieron la técnica como una alternativa a la rizotomía abierta y postularon su empleo selectivo en la lesión de las fibras conductoras de la sensación dolorosa preservando la función de las fibras gruesas sensoriales y motoras. Posteriormente, Sluijter y Metha⁽³³⁾ mejoraron la técnica original al diseñar un electrodo de pequeño diámetro para monitorizar la temperatura, que junto al perfeccionamiento de los intensificadores de imagen y el diseño de diferentes tipos de electrodos han ampliado sus aplicaciones en el tratamiento del dolor crónico así como ha dado lugar al desarrollo de procedimientos sofisticados.

CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO DE RF

Los equipos modernos han de reunir las siguientes funciones⁽⁵⁾:

- 1) Monitorización continua de la impedancia.
- 2) Estimulador neural.
- 3) Monitorización de la corriente, voltaje y wataje durante el procedimiento RF.
- 4) Monitorización de la temperatura.

PRINCIPIOS DE LA ELECTROCOAGULACIÓN POR RF

El principio básico consiste en que si se aplica una fuente generadora de electricidad a un electrodo aislado cuyo extremo distal no está aislado y se sitúa en tejido nervioso, la impedancia eléctrica del tejido circundante permite un flujo desde la fuente generadora hasta el mismo tejido⁽⁴⁾. El voltaje del generador se establece entre el electrodo (activo) y la placa-tierra (dispersivo) colocada en el brazo o pierna del paciente. Los tejidos corporales

completan el circuito y la corriente RF fluye a través del tejido originando un campo eléctrico. Este campo eléctrico crea una fuerza eléctrica en los iones de los electrolitos tisulares que entran en rápido movimiento. La dispersión friccional de la corriente iónica entre el fluido origina calentamiento tisular. El calor por RF se genera en el tejido por lo que éste calienta la punta del electrodo y no al contrario⁽⁵⁾. En este momento, la temperatura de la punta del electrodo es igual a la zona más hiper-térmica del tejido. Como la corriente fluye desde la punta del electrodo al tejido, la zona más caliente de la lesión se encuentra allí donde se da mayor densidad de corriente, es decir en el tejido más adyacente a la punta del electrodo⁽⁴⁾.

De esta manera podemos controlar el tamaño de la lesión por coagulación térmica ya que el tamaño de la lesión depende de la temperatura de la zona lesionada y la punta de las cánulas modernas están equipadas con electrodos que miden la temperatura con precisión.

Alberts y Cols en 1972⁽³⁴⁾, hallaron que para evitar respuestas indeseables, deben emplearse frecuencias superiores a 250 kilociclos y en torno a 500 kilociclos por segundo, ya que se obtienen lesiones más uniformes y mejor circunscritas. Aunque la corriente directa o la corriente alterna de baja frecuencia son fáciles de generar, no facilitan un buen control del tamaño de la lesión y los efectos de la estimulación son dolorosos en el lugar de la lesión, por lo que éstas no se emplean. Dado que las altas frecuencias entre 300 y 500 khz se empleaban también en los radiotransmisores, la corriente se denominó radiofrecuencia (RF). El primer generador por RF comercializado salió al mercado a finales de los años 50 por S. Aranow y B.J. Cosman.

El equilibrio térmico se consigue aproximadamente a los 60 seg., variando en zonas tisulares ricamente vascularizadas.

En este caso se necesita más tiempo para obtener equilibrio térmico ya que los vasos sanguíneos tienden a desestabilizar dicho equilibrio. El método más adecuado para controlar el tamaño de la lesión es mantener una temperatura constante de la punta del electrodo durante un periodo de 1 a 2 minutos. En ocasiones se emplean lesiones menos duraderas con temperaturas mayores, como ocurre en el caso de la cordotomía percutánea por RF.

El tamaño de la lesión también depende del diámetro del electrodo y de la longitud de la punta del electrodo no aislada (punta activa). Cosman y cols en 1984⁽⁴⁾, determinaron por primera vez que con la punta activa a 75° C el tamaño de la lesión se incre-

menta solamente en torno al 20% después de un tiempo de lesión de 30 segs. A partir de los 60 seg. el tamaño de la lesión no se incrementa.

Según los trabajos experimentales de Bogduk y cols⁽³⁵⁾, las lesiones RF no se extienden distalmente del electrodo, extendiéndose radialmente en torno a la punta activa en forma de un esferoide oblongo con un radio máximo efectivo de 2mm empleando un electrodo de 21 G con punta activa de 3mm (Tabla 1). Otros autores^(36, 37) concluyen que empleando diferentes tiempos de lesión con idéntica temperatura no hay incremento significativo de la lesión después de 20 seg.

Aún existe controversia sobre los efectos de la corriente-RF sobre las fibras nerviosas. Algunos estudios sugirieren la posibilidad de que el calor puede modificar la función del nervio de modo que las fibras no funcionales ven interrumpida la transmisión nociceptiva mientras que otras funciones neurales permanecerán intactas⁽³⁸⁾.

Otros estudios^(39,40,41,42) indican, sin embargo, que la corriente RF aplicada a un nervio periférico interrumpe las fibras nerviosas pequeñas así como las de mayor tamaño.

Aún se necesitan estudios experimentales que reproduzcan las condiciones en las que las lesiones por RF se aplican en la práctica clínica en la actualidad.

CAMPOS ELECTROMAGNÉTICOS

Recientemente viene expresándose alguna duda sobre si únicamente el calor es el factor decisivo que origina la lesión RF ya que no solamente es el calor el único evento durante la lesión. El tejido circundante se expone también a un campo electromagnético (CEM). Estos campos poseen efectos fisiológicos notables, particularmente sobre la membrana celular. Ello ha conducido a la investigación de los llamados “procedimientos RF isotérmicos”^(41, 42). Teóricamente puede aplicarse un CEM de tres maneras sin generar calor:

- El circuito se rompe por desconexión de la placa-tierra. Ello crea un CEM sin producirse calor ya que no hay flujo de corriente.
- Realizando una lesión RF con temperatura de 42 °C.
- Aplicando RF pulsátil con un ciclo activo durante el que se aplica un CEM con generación de calor y con una fase silente para permitir que el calor se elimine. Los estudios sobre modelos informatizados indican que el ciclo activo no debe-

ría exceder 20msec/sec para mantener la punta activa a una temperatura de 42 °C. La comparación de los resultados muestra que la RF pulsátil es el método más efectivo, debiendo disponerse de un generador de lesión especial (Radionics 3C plus). El procedimiento presenta las siguientes características:

- A diferencia de la lesión por calor que aumenta con el tiempo de aplicación, la extensión del CEM es constante.
- La lesión por calor es neurodestruktiva, la lesión CEM no lo es, incluso no se ha observado déficit sensorial transitorio.
- La vascularización en torno al electrodo disminuye la extensión del efecto por calor. En el procedimiento con CEM la vascularización incrementa la eficacia ya que puede emplearse una salida mayor del generador sin incrementarse la temperatura por encima de 42 °C.

Este método ofrece algunas ventajas:

- No es destructivo por lo que puede emplearse en condiciones de dolor neuropático o en estructuras diana donde no puede emplearse la RF convencional, como en el ganglio de la raíz dorsal C8.
- El discomfort post-lesión es menor que con la RF convencional.
- CEM RF no presenta como complicación déficit sensorial permanente, aunque sea infrecuente con la RF convencional.

La ECM RF ofrece también algunas desventajas:

- ECM-RF no es útil como técnica para producir déficit sensorial, como es el caso de la neuralgia del trigémino.
- ECM-RF no es útil como técnica que busque efectos a distancia del electrodo, ya que el calor difunde mientras que el ECM-RF no lo hace, p. ej: el disco intervertebral.
- El método aún necesita validación a través de estudios con doble- ciego.

ALGORITMO TERAPEUTICO DEL DOLOR CRÓNICO ESPINAL.

El tratamiento del dolor crónico de origen espinal desde antiguo ha estado basado en la especulación y la falta de información científica, generalmente sobre bases teóricas y exentas de conocimiento derivado de la experimentación.

Estudios recientes han mejorado el conocimiento anatómico dando lugar al avance en la comprensión de las condiciones pato-

lógicas y su tratamiento integral. Estos estudios, realizados en doble-ciego controlados muestran que las tres fuentes más importantes de dolor lumbar crónico son el disco (40%) las facetas (15%) y las articulaciones sacroilíacas (15%)^(14, 16, 19, 22, 23, 30).

Actualmente puede establecerse el siguiente algoritmo terapéutico para el tratamiento del dolor crónico de origen espinal:

- Procedimientos conservadores.
- Procedimientos causales.
- Lesión por corriente – RF.
- Estimulación eléctrica epidural.
- Sistemas de infusión espinal.

Cuando se ha decidido aplicar la lesión por RF debe informarse al paciente de que el dolor espinal es complejo y que en ocasiones se necesitarán varios procedimientos para obtener un buen resultado. Deberán pues ser considerados diferentes procedimientos en determinado orden, comenzando por el más simple, generalmente la denervación facetaria, y finalizando con el que potencialmente es más complicado, como la lesión del disco.

En último termino, debe individualizarse cada condición dolorosa crónica estableciendo un protocolo que responda a los hallazgos clínicos de cada paciente.

CARACTERÍSTICAS DE DIVERSOS TIPOS DE LESIÓN-RF

1. DENERVACIÓN FACETARIA

La denervación facetaria consiste en una lesión por RF de la rama medial del ramo primario posterior que inerva la articulación zigoapofisaria. Mal llamada “rizolisis”, pues no se lesiona la raíz, sin embargo el término sobrevive.

El objetivo del procedimiento es la interrupción de la rama medial por completo ya que al inervar un área muy pequeña no existe peligro de originar secuelas por deferenciación.

Se produce la lesión a 80 °C. durante 60 seg. cuando se emplea un sistema de monitorización de temperatura o bien con un voltaje de 20V durante 60seg cuando no se emplea, alcanzándose en este último caso temperaturas superiores a 75 °C.

El procedimiento debe realizarse en varios niveles ya que existe cruce intersegmentario en la inervación, siendo un procedimiento por lo general muy seguro y exento de complicaciones en manos expertas.

2. SIMPATOLISIS

La simpatolisis por RF pueden emplearse en dos circunstancias patológicas: en el tratamiento del dolor mantenido por el sistema simpático y en el dolor por desaferenciación de la zona anterior del anillo fibroso discal interrumpiendo las fibras que caminan con el sistema simpático hacia el cuerpo neuronal en el ganglio de la raíz dorsal (GRD).

Las complicaciones suelen referirse a la propia simpatolisis en forma de sobreacción con el miembro inferior edematoso e hipertérmico, aunque suele remitir espontáneamente.

En la simpatolisis del ganglio cervical superior se produce un Síndrome de Horner en aproximadamente el 2% de los casos que remite espontáneamente aunque puede prolongarse durante varios meses.

En la simpatolisis por RF del ganglio estrellado no suelen producirse complicaciones cuando es realizada con experiencia.

3. LESIÓN RF ADYACENTE AL GANGLIO DE LA RAIZ DORSAL (GRD)

Este tipo de lesión se suele realizar en casos refractarios de dolor monosegmentario. La lesión no debe realizarse en el interior del ganglio ya que origina destrucción total de las fibras y por lo tanto secuelas de desaferenciación.

Si el umbral de estimulación sensorial es demasiado bajo (inferior a 0.4 V.) el electrodo debe reposicionarse en una distancia más segura. La lesión, aunque no origina cambios microscópicos en el ganglio induce cambios regenerativos en el mismo, demostrables por técnicas histoquímicas⁽⁶⁾.

4. LESIÓN – RF DEL DISCO INTERVERTEBRAL

Este procedimiento se emplea en el dolor discogénico. Han de tenerse en cuenta las propiedades particulares del disco intervertebral:

- El disco es avascular.
- El centro del disco tiene una impedancia eléctrica muy baja, indicando una conductividad muy elevada al calor.
- Los platillos vertebrales de las vértebras adyacentes actúan como aislantes.

Todo ello contribuye a establecer una lesión amplia, expandiéndose el calor hasta el anulus fibrosus, calentando esta estructura lo suficiente como para reducir la actividad de las fibras finas y terminaciones nerviosas. El efecto se aumenta probablemente por la generación de calor dentro del mismo anulus origi-

nado por la elevada corriente necesaria para calentar la punta activa del electrodo debido a su baja impedancia y elevada conductividad.

No se ha podido reproducir experimentalmente daño discal por este procedimiento. Los estudios RMN del disco no muestran variación alguna así como tampoco se modifica la altura del disco después de varios años del procedimiento. Asimismo no es asumible lesión en las estructuras extradiscuales ya que el anulus fibrosus está rodeado de tejido vascular que eliminaría el calor que emitiese el anulus.

COMPLICACIONES DE LAS LESIONES RF

1. POR INSERCIÓN DEL ELECTRODO.

Cualquier punción corporal puede causar complicaciones. En el caso de la inserción del electrodo RF estas son mayores por dos razones: la aguja puede situarse en la proximidad de una estructura neural mayor produciendo secuelas permanentes de dolor neuropático y la aguja puede insertarse en un espacio tisular comprometido, como en una zona de fibrosis o en un foramen intervertebral estenosado por enfermedad degenerativa, pudiéndose formar hematoma que sin embargo en condiciones normales no implicaría consecuencias.

2. POR PRODUCCIÓN INTENCIONAL DE CALOR.

La complicación más frecuente no es de tipo motora sino de déficit sensorial, que aunque es más frecuente en los procedimientos sobre el Ganglio de Gasser, puede producirse a cualquier nivel.

No se dispone de datos publicados al respecto, aunque se estima que esta complicación alcanza a 1 de cada 5.000 procedimientos⁽³³⁾.

3. POR FALLO INSTRUMENTAL.

A pesar del control cuidadoso de la calidad de los instrumentos pueden producirse fallos que normalmente se originan en :

- el generador de lesión RF
- por conexión defectuosa en el test RF.
- por deficiente ajuste del electrodo, pudiendo originar sobrecalentamiento.
- por rotura o deficiencia del aislamiento de la cánula de inserción.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Al establecer la indicación de lesión RF debe tenerse en cuenta algunos conceptos:

1. Dolor no equivale a nocicepción. La lesión RF solo estaría indicada en el caso de existir evidencia o fuerte sospecha de que la nocicepción aún juega un papel importante en el mecanismo del síndrome doloroso⁽³⁾.

2. Dolor no equivale a discapacidad. La lesión RF puede ser eficaz en el tratamiento del dolor nociceptivo pero nunca revirtiendo la incapacidad que originó inicialmente el dolor. No es infrecuente observar pacientes en los que se obtiene alivio del dolor sin ningún efecto en cambio sobre la discapacidad⁽²⁾.

Así, deben formularse algunas interrogantes de forma individual antes de proceder a una lesión – RF.

¿Se ha empleado adecuadamente el tratamiento conservador?

¿Debe aplicarse como opción el tratamiento causal?

¿Hay indicación por: duración, intensidad y tipo de dolor – nociceptivo / neuropático vs central?

¿Cuál es el pronóstico en casos similares?

¿Existe contraindicación psicosocial?

¿La extensión del dolor es de límites razonables?

¿Es el paciente colaborador y está motivado?

Solamente tras el estudio de las respuestas podremos establecer la indicación dentro de un margen razonable de seguridad, teniendo en cuenta que cuantas más opciones terapéuticas posea el clínico en su armamentario, mayores posibilidades se tendrán en el alivio del dolor crónico de difícil resolución como es el caso de las condiciones dolorosas de origen espinal.

TABLA 1

	Electrodo	Punta Activa	Tª punta	Tamaño transversal de la lesión
Bosman (1984)	21 G	3 mm	65º	2-4 mm clara huevo
Bogduk (1987)	18 G	5 mm	80º	2.2+-0.4 mm clara huevo
	22 G	4 mm	80º	1.1+-0.2 mm clara huevo
	22 G	4 mm	90º	1.6+-0.2 mm clara huevo
Moringlane (1989)	21 G	2 mm	60º	3.7 mm cortex conejo
		2 mm	70º	5.5 mm cortex conejo
		2 mm	80º	7.2 mm cortex conejo
Viñas (1992)	20 G	4 mm	80º	4.9 mm cortex conejo

Tamaño de la lesión experimental empleando diversos diámetros del electrodo, temperatura de la punta activa y medios tisulares. Tomando de Van Kleef, M⁽⁹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Ruiz-López R. The epidemiology of chronic pain. *Pain Digest*. 5: 67 – 68 (1995).
- (2) Ruiz-López R. Dolor crónico, discapacidad e invalidez. *Dolor*. 7: 108 – 109 (1992).
- (3) Ruiz-López R. Dolor crónico de origen no oncológico. *Rev. Clin. Esp*. 195: 214 – 222 (1995).
- (4) Cosman ER, Nashold BS, Bedenbaugh P. Stereotactic radiofrequency lesion making. En: *Proceedings of the American Society of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Druham, NC. *Applied Neurophysiology*. 46: 160 – 166 (1983).
- (5) Van Kleef M. Radio-frequency lesions of the dorsal root ganglion in the treatment of spinal pain. *Universitaire Pers Maastrich* (1996).
- (6) Peacock H. Observations on the pre-natal development of the intervertebral disc in man. *J Anat* 85: 260 – 274 (1951).
- (7) Inove h, Takeda T. Three dimensional observation of collagen framework of lumbar intervertebral discs. *Acta Orthop Scandinav* 46: 949 – 956 (1975).
- (8) Inman VT, Saunders JBC. Anatomicophysiological aspects of injuries to the intervertebral disc. *J Bone Joint Surg* 29: 461- 475, 534 (1947).
- (9) Bogduk N. The lumbar disc and low back pain. *Neurosurg Clin North Am* 2: 791 – 806 (1991).
- (10) Bogduk N, Tynan W, Wilson AS. The nerve supply to the human lumbar intervertebral discs. *J Anat* 132: 39 – 56 (1981).
- (11) Groen G, Baljet B, Drukker J. The nerves and nerve plexuses of the human vertebral column. *An J Anat* 188: 282 – 296 (1990).

- (12) Jackson HC, Winkelman RK, Bickel WH. Nerve endings in the human lumbar spinal column and related structures. *J Bone Joint Surg* 48 A: 1272 – 1281 (1966).
- (13) Rabischong P, Louis R, Vignaud J, Massare C. The intervertebral disc. *Anat Clin* 1: 55 – 64 (1978).
- (14) Yoshizawa H, O'Brien JP, Thomas – Smith W, Trumper M. The neuropathology of intervertebral discs removed for low-back pain. *J Path* 132: 95 – 104 (1980).
- (15) Moneta GB, Videman T, Kaivanto K, Aprill C, Spivey M, Vanharanta H, Sanchs BL, Guyer RD, Hochschuler SH, Raschbawm RF, Mooney V. Reported pain during lumbar discography as a function of annular ruptures and disc degeneration. A re-analysis of 833 discograms. *Spine* 17: 1968 – 1974 (1994).
- (16) Vanharanta H, Sachs BL, Spivey MA, Guyer RD, Hochschuler SH, Rashbowm RF, Johnson RG, Ohmeiss D, Mooney V. The relationship of pain provocation to lumbar disc deterioration as seen by CT/ discography. *Spine* 12: 295 – 298 (1987).
- (17) Sachs BL, Vanharanta H, Spivey MA, Guyer RD, Videman T, Rashbowm RF, Johnson RG, Hochschuler SH, Mooney V. Dallas discogram description: a new classification of CT/ discography in low-back disorders. *Spine* 12: 287 – 294 (1987).
- (18) Bogduk N, Aprill C, Derby R. Discography. In: White AH (ed) *Spine care*, vol 1: diagnosis and conservative treatment. Mosby, St Louis, p 219 – 238 (1995).
- (19) Schwarzer AC, Derby R, Aprill CN, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. *Spine* 20: 1878 – 1883 (1995).
- (20) Bogduk N. In: *Clinical Anatomy of the lumbar Spine and Sacrum*. 187 – 213. Churchill Livingstone. New York. Third edition (1997).
- (21) Bogduk N. The innervation of the lumbar spine. *Spine* 8: 286 – 293 (1983).
- (22) Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kie G, Bogduk N. Clinical features of patients with pain stemming from the lumbar Zygapophysial joints. Is the lumbar facet syndrome a clinical entity? *Spine* 19: 1132 – 1137 (1994).
- (23) Schwarzer AC, Wang S, Bogduk N, Mc Naught PJ, Laurent R. Prevalence and clinical features of Zygapophyseal joint pain: a study in an Australian population with chronic low back pain. *Ann Rheum Dis* 54: 100 – 106 (1995).
- (24) Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. *Spine* 20: 31 – 37 (1995).
- (25) Lewin T. Ortoarthritis in lumbar synovial joints. *Acta Orthop Scandinav Supp*. 73: 1 – 112 (1964).
- (26) Magora A, Schwartz A. Relation between the low back pain syndrome and x-ray findings. 1 Degenerative osteoarthritis. *Scandinav J Rehab Med* 8: 115 – 125 (1976).
- (27) Paris SV. Anatomy as related to function and pain *Orthop Clin North Am* 14: 475 – 489 (1983).
- (28) Grob KR, Neuhuber WL, Kissiling RO. Innervation of the human sacroiliac joint. *Z Rheumatol* 54: 117 – 122 (1995).
- (29) Fortin JD, Dwyer AP, West S, Pier J. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection / arthrography technique: part I: asymptomatic volunteers *Spine* 19: 1475 – 1482 (1994).

- (30) Maigne JY, Aivaliklis A, Pfefer F. Results of sacroiliac joint double block and value of sacroiliac pain provocation tests in 54 patients with low back pain. *Spine* 21: 1889 – 1892 (1996).
- (31) Shealey CN. Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. *J. Neurosurg* 43: 448 – 451 (1975).
- (32) Uematsu S, Udvarhelyi GB, Benson DW, Siebens AA. Percutaneous radiofrequency rhizotomy. *Surg Neurol* 2: 319 – 325 (1974).
- (33) Sluijter ME, Mehta M. Treatment of chronic back and neck pain by percutaneous thermal lesions. En: Lipton S (ed): *Persistent pain, modern methods of treatment*. London, Academic Press. vol 3, chap 8. pp 141 – 179 (1981).
- (34) Alberts WW, Wright EW, Feinstein B, Gleason CA. Sensory responses elicited by subcortical high frequency electrical stimulation in man. *J. Neurosurgery*. 36: 80 – 82 (1972).
- (35) Bogduk N, Macintosh J, Marsland A. Technical limitations to the efficacy of radiofrequency neurotomy for spinal pain. *Neurosurgery* 20: 529 – 535 (1987).
- (36) Moringlane JR, Koch R, Schäfer H, Ostertag CHB. Experimental radiofrequency (RF) coagulation with computer-based on line monitoring of temperature and power. *Acta Neurochir* 96: 126 – 131 (1989).
- (37) Viñas FC, Zamorano L, Dujovny M, Zhao JZ, Hodgkinson D, Ho KL, Ausman JI. In vivo and in vitro study of the lesions produced with a computerized radiofrequency system. *Stereotact Funct Neurosurg* 58: 121 – 133 (1992).
- (38) Letcher FS, Goldring S. The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat. *J Neurosurg* 29: 42 – 47 (1968).
- (39) Smith HP, Mc Whorter Jm, Challa VR. Radiofrequency neurolysis in a clinical model. *J. Neurosurg* 55: 246 – 253 (1981).
- (40) Hamann W, Hall S. Acute effect and recovery of primary afferent nerve fibres after graded RF – lesions in anesthetized rats. *Br. J. Anest* 68: 443 (1992).
- (41) Sluijter ME, Cosman ER, Ritman WB, Van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion – a preliminary report. *The Pain Clinic*. 11: 109 – 117 (1998).
- (42) Sluijter ME, Van Kleef M. Characteristics and mode of action of Radiofrequency lesions. *Current Review of Pain*. 2: 143 – 150 (1998).

Unidad de Dolor Agudo

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Dra. A. Mesas Idáñez

*Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

INTRODUCCIÓN

El óptimo tratamiento del paciente quirúrgico incluye el control eficaz del dolor postoperatorio con el fin de evitar sus efectos fisiopatológicos y psicoemocionales adversos, disminuir el sufrimiento innecesario que comporta la agresión quirúrgica, disminuir la morbilidad postoperatoria y el coste socioeconómico que genera.

El dolor postoperatorio se trata todavía de forma insuficiente por varias razones: por una deficiencia en la formación de los profesionales sanitarios en el tema de control del dolor, por una insuficiente sensibilidad de los profesionales implicados en el gesto quirúrgico, por la ausencia habitual de protocolización de los procedimientos de analgesia postoperatoria y postraumática e incluso por la cultura de muchos de los pacientes de nuestro ámbito que asumen que el dolor es un síntoma normal después de una intervención quirúrgica.

Así pues, debido a este insuficiente control del dolor postoperatorio, una de las prioridades sanitarias y sociales de los últimos años ha sido el correcto tratamiento del síntoma dolor y el grado de confort y alivio de este dolor se considera un buen indicador de la eficiencia y calidad intrínseca de la atención sanitaria de un hospital y de un país.

En los últimos años se han creado en los Centros Hospitalarios, las Unidades de Dolor Agudo (UDA), unidades con especial interés en el control del dolor agudo, postoperatorio y postraumático. De hecho, las UDA surgen como respuesta a una necesidad concreta y manifiesta: el alivio del dolor postoperatorio. En casi todas las UDA del mundo, la dirección y gran parte de la carga asistencial está a cargo de anestesiólogos, por la idiosincrasia de su formación y actividad en el ámbito del control del dolor en quirófano. En cada hospital, el funcionamiento de estas Unidades depende de las posibilidades particulares de cada uno de los Servicios implicados.

DESARROLLO DE UNA UNIDAD DE DOLOR AGUDO (UDA)

El desarrollo de una Unidad de Dolor Agudo (UDA) en el ámbito de un Hospital debe seguir una estrategia individualizada, establecida a partir de una reflexión sobre la situación del control del dolor postoperatorio y de las características intrínsecas de gestión, asistencia e investigación de cada Servicio de Anestesiología.

La clave del éxito de una UDA radica en una estricta planificación, en la protocolización de los procedimientos y una cuidadosa preparación del personal médico y de enfermería.

Para poner en funcionamiento una UDA deben observarse los siguientes requisitos:

- La cobertura debe ser de 24 horas/día.
- Hasta que el paciente no sea dado de alta de la Unidad, ésta debe asumir la plena responsabilidad sobre su analgesia.
- Debe organizarse la actividad de forma que en cualquier momento se pueda responder a consultas, visitas de los pacientes y solucionar problemas tanto de medicación como técnicos.
- Deberá iniciarse con el mínimo personal de:
 - Un médico responsable de la Unidad
 - Dos enfermeras
 - Soporte administrativo compartido o propio

Educación y formación del personal.

A) **Anestesiólogos:** Se realizarán reuniones con los miembros del Servicio de Anestesiología con el fin de plantear el funcionamiento de la nueva Unidad e involucrarlos en el funcionamiento de la misma, así como para pactar las guías de tratamiento de la

UDA y estudiar la progresiva implantación de los distintos protocolos de tratamiento y de las técnicas analgésicas.

B) **Cirujanos:** Deberán pactarse con cada Servicio de Cirugía las técnicas de control del dolor agudo y los protocolos de uso de dichas técnicas, los criterios de selección de los pacientes así como la metodología de control y seguimiento y el sistema de evaluación de resultados.

C) **Médicos de las Unidades de Cuidados Especiales e Intensivos:** Para el correcto desarrollo del plan estratégico de la Unidad, debe extenderse la implantación de las guías y protocolos de tratamiento del dolor a las UCIs, ya que en ellas se encuentran ingresados pacientes postquirúrgicos y postraumáticos de alto riesgo.

D) **Enfermería:** Deben establecerse programas de formación para el personal que está en relación con los pacientes tratados por la UDA, esto es:

- Unidades especiales
- Plantas de hospitalización
- Quirófanos

Se realizarán cursos formativos sobre aprendizaje tanto de las técnicas analgésicas como de los distintos fármacos que se utilizan, así como de los posibles efectos secundarios de los mismos.

E) **Farmacia hospitalaria:** La Farmacia del Hospital debe estar familiarizada con los tratamientos empleados en la UDA ya que los farmacéuticos pueden informarnos de la compatibilidad entre los diferentes fármacos cuando realizamos mezclas y avisarnos de la posibilidad de interacciones entre ellas. Es importante que farmacia colabore en las preparaciones de opioides por vía intradural, epidural o endovenosa, así como en el contenido de las cargas de las bombas.

La farmacia hospitalaria juega un papel fundamental en la elaboración de los protocolos de una UDA.

Las terapéuticas utilizadas en las Unidades de Tratamiento del Dolor para el control del DOLOR AGUDO incluyen:

- Analgésicos orales.
- Opiáceos orales, sublinguales, intramusculares y transdérmicos.
- Perfusión endovenosa de opiáceos.
- Opiáceos y/o anestésicos locales epidurales o intradurales, administrados intermitentemente o en perfusión continua.
- Bloqueos nerviosos periféricos con anestésicos locales administrados en bolus o en perfusión continua.

- Analgesia controlada por el paciente (PCA).
- Asociación de algunos de los tratamientos mencionados anteriormente.

Antes de iniciar la actividad de una UDA, se establecerá un programa de formación técnica sobre Analgesia Controlada por el Paciente (PCA), endovenosa (PCA EV), epidural (PCA Ep), analgesia fraccionada con opiáceos y/o Anestésicos Locales, funcionamiento y control de las bombas de PCA (por ejemplo, para la conexión o desconexión de las bombas, conocimiento de las causas de las posibles alarmas).

IMPLANTACIÓN DE UNA UNIDAD DE DOLOR AGUDO PILOTO (UDA)

Después de completar el periodo de formación básica se podrá iniciar la implantación de la UDA en una planta piloto de Cirugía, bien definida y controlada, a ser posible con pacientes de un solo Servicio y con la máxima colaboración de enfermería corresponsabilizándola en la implantación y desarrollo de los protocolos de analgesia.

Un inicio masivo, en varias plantas quirúrgicas, de estas actividades puede dar lugar a un mal seguimiento de los pacientes, con la consiguiente aparición de errores y complicaciones, lo que en esta etapa inicial provocaría un rechazo, por descrédito, de las técnicas utilizadas y por consiguiente de la UDA.

En la implantación de una UDA adquiere un gran peso específico la VALORACION Y ENTREVISTA PREOPERATORIA. Esta se realizará durante la visita preoperatoria convencional y constará de los siguientes apartados:

- Entrevista y exploración.
- Valoración del tipo de analgesia postoperatoria.
- Información al paciente y firma de la hoja de consentimiento informado sobre su inclusión en cualquiera de los protocolos analgésicos establecidos
- Si se considera necesario, debe consultarse con los anestesiólogos y cirujanos responsables de la operación si se prevee que deberá prescribirse una técnica analgésica especial, como por ejemplo la PCA.

El inicio de la actividad PCA con bomba debe realizarse con fármacos tipo morfina, fentanilo y anestésicos locales, en vías de administración epidural o endovenosa, con dosificaciones estándar para conseguir mayor aceptación y evitar confusiones. Una vez consolidada la técnica se puede ampliar la actividad a nue-

vos fármacos, dosis personalizadas y otras vías de administración. Cuando se utilice la PCA con bomba "se debe perder el miedo pero no el respeto a la depresión respiratoria".

En ningún caso las actividades de la UDA deben repercutir en la ubicación del paciente, evitando por todos los medios que el hecho de llevar bomba de PCA implique estar ingresado en la Unidad de Reanimación Postoperatoria. La mayoría de pacientes con PCA deben estar ingresados en una planta convencional.

El éxito de la técnica de PCA depende en gran parte de una correcta explicación durante la visita preoperatoria sobre el funcionamiento de esta técnica analgésica. También esta visita servirá para realizar una cuidadosa selección de los pacientes (excluyendo aquellos que no comprendan la técnica, ancianos con pérdida de memoria, drogadictos, pacientes hipovolémicos y otros).

En el periodo postoperatorio, el personal encargado de la UDA, debe realizar las siguientes funciones:

- Seguir el tratamiento analgésico prescrito.
- Evaluar el éxito o el fracaso de la técnica analgésica escogida.
- Si falla la técnica analgésica prescrita, iniciar otra modalidad terapéutica.
- Realizar un seguimiento diario de los pacientes, haciendo los ajustes necesarios, en caso que la analgesia no fuese suficiente y tratando los efectos secundarios que se presenten.
- Cuando los pacientes toleren la vía oral se darán de alta de la UDA.

Se realizará un seguimiento diario de los pacientes registrando:

- Fármacos, concentración y vía de administración
- Características de programación de la bomba PCA
- Cambios realizados
- Escala Analógica Visual (EVA)
- Grado de sedación
- Analgesia de rescate
- Tratamiento de los efectos indeseables que se hubieran presentado.
- Situaciones concretas en las que la enfermera hubiera solicitado la asistencia del médico de la UDA.

Con la idea de evitar duplicidades peligrosas, es imprescindible detallar **por escrito** en todos los pacientes tratados, que tipo de perfusión se les administra, instrucciones sobre si puede administrárseles fármacos de rescate o otros que pueden ser depresores del SNC. También con la finalidad de minimizar el

riesgo accidental de la administración epidural de fármacos paudados por vía endovenosa, cada catéter epidural debe estar debidamente etiquetado.

Los miembros de la UDA deben realizar al menos una visita diaria a los pacientes controlados por la Unidad, durante el periodo habitual del tratamiento, que oscila de 48 a 72 horas.

Es necesario que exista un buscaperonas de localización intrahospitalaria del personal de la UDA. Durante el horario de tarde y noche y festivos, este busca estará a cargo del equipo de Anestesiología de Guardia del Hospital.

FASES DE IMPLANTACIÓN DE LA UNIDAD DE DOLOR AGUDO (UDA)

Se establecerán varias fases de inicio de implantación de la UDA:

FASE 1

Encuesta sobre las prácticas de analgesia postoperatoria.

Recogida de los documentos disponibles.

Encuesta, sobre los pacientes, de la incidencia de dolor postoperatorio, en un periodo de un mes de actividad normal.

FASE 2

Creación de un equipo multidisciplinario que, bajo la supervisión del Médico responsable de la UDA, redacte los protocolos específicos para la Unidad tanto sobre el modo de administración de los analgésicos como sobre la prevención y tratamiento de los efectos secundarios.

FASE 3

Puesta en marcha de un plan de formación, elaborado en el seno del Servicio en el que se implanta la Unidad piloto. Este plan de formación irá dirigido al conjunto del personal médico y de enfermería y debe abordar :

- Los métodos de evaluación del dolor postoperatorio.
- La farmacología de los analgésicos.
- Las técnicas más empleadas.
- Las indicaciones más habituales.
- Los efectos secundarios de los tratamientos más habituales y su control.

En este plan de formación debe implicarse de una forma activa a todos los Anestesiólogos, Cirujanos y Enfermeras de la Unidad piloto.

FASE 4

Puesta en marcha de los métodos de evaluación del dolor postoperatorio:

Métodos de autoevaluación

Unidimensionales

Escalas Visuales Analógicas (EVA) (Adultos y niños)

Escalas Verbales Simples (EVS)

Escalas numéricas (E N) (Ancianos)

Multidimensionales

Cuestionario de Mc Gill

b. Métodos de heteroevaluación

Evaluación fisiológica

Evaluación comportamiento

Consumo de analgésicos

En esta actividad es fundamental la participación de enfermería de la Unidad Piloto bajo la supervisión de la enfermera de la UDA.

FASE 5

Redacción del protocolo de información preoperatoria sobre dolor postoperatorio, medidas de control, ventajas, inconvenientes y efectos indeseables de los mismos, métodos de evaluación y hoja de consentimiento. Este protocolo, desarrollado por los miembros de la UDA y el Servicio de Anestesiología, deberá ser consensuado por el resto de los Servicios de la Unidad piloto.

FASE 6

Puesta en marcha de los sistemas de evaluación para el control de la eficacia y calidad de las terapéuticas aplicadas.

En esta fase participan fundamentalmente los miembros de la UDA, tanto médicos, como enfermería y personal administrativo, recogiendo y analizando los resultados de los cuestionarios aplicados. La información generada a partir de los mismos deberá transmitirse a todo el personal de la Unidad piloto. Dicha información debe permitir poner en marcha las medidas correctoras necesarias.

Una vez terminadas estas fases, en el periodo postoperatorio, el Médico de la UDA, debe realizar las siguientes funciones:

- Evaluar los resultados del tratamiento analgésico prescrito.

- Valorar el éxito o el fracaso de la técnica analgésica escogida.
- Si falla la técnica analgésica prescrita, iniciar otra modalidad terapéutica.
- Realizar un seguimiento de los protocolos , haciendo los ajustes necesarios, en caso que la analgesia no fuese suficiente y los efectos secundarios no se controlasen adecuadamente.

Una vez completada la implantación de este proyecto en la planta piloto, se irán ampliando las actividades de la Unidad a sucesivas plantas quirúrgicas, siguiendo una metodología similar a la empleada en la implantación en la planta piloto y al mismo tiempo se irán incorporando personal médico, de enfermería y administrativo,

En conclusión pues, mediante la implantación de una UDA se puede conseguir tanto una mejoría significativa en el control del dolor agudo postoperatorio evitando un sufrimiento innecesario al paciente, con lo cual mejora su calidad asistencial, como también una disminución del tiempo de recuperación , de la estancia hospitalaria y en definitiva del coste económico y social.

BIBLIOGRAFÍA

- Baños J.E., Bosch F. Problemas específicos de la terapia antiálgica en el medio hospitalario. *Med. Clin. (Barc)* 1996; 106: 222-6.
- Blanco J., Blanco E., Rodríguez G. Et als. One year's experience with acute pain service in a Spanish University Clinic hospital. *Eur. J. Anaesthesiol* 1994; 11: 417-21.
- Cañellas M, Bosch F, Bassols A et als. Prevalencia del dolor en pacientes hospitalizados. *Med Cli (Bar)* 1993; 102 :51-4.
- Chabás E., Angladà M.T, Bogdanovich A. et als. Puesta en marcha de una unidad de dolor agudo postoperatorio de bajo coste. *Rev. Esp. Anest. Reanim.* 1998; 45: 401-2.
- Chauvin M. Création d'un comité d'évaluation et de traitement de la douleur. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* Editorial 1996; 15: 257-258.
- Conférence de Consensus. Société Française d'Anesthésie et Réanimation, Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Prise en charge de la douleur postopératoire chez l'adulte et l'enfant. *Cah Anesthesiol* 1998; 46 (4): 281-287.
- Cousins M.J. Pain: The Past, Present, and Future of Anesthesiology? *Anesthesiology* 1999; 91: 538-51.
- Dahl V., Reder J.C. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1191-1203.
- Fletcher D., Nègre I., Barbin C. et als. Organisation de l'analgésie postopératoire: visite infirmière et suivi informatisé. *Cah Anesthesiol* 1998; 46 (3): 161-170.
- Fugère G.F., Drolet P., Veillette Y. Bilan d'activité d'un service d'analgésie postopératoire dans un hôpital canadien. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1996; 15: 313-9.
- Gomar C., Chabás E., Pérez J. Dolor agudo Postoperatorio. *Dolor* 2000; 15: 280-288.

- Guignard B., Bossard A.E., Coste C. et als. Intraoperative Remifentanyl Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409-17.
- International Association for the Study of pain. Management of acute pain: A practical guide. Seattle: IASP Publications, 1992.
- Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Complying with the new pain management standards. Illinois: JCAHO, 2000.
- Kehlet H., Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth* 2001; 87: 62-72.
- Lehman K.A. Patient-Controlled analgesia with opioids. En: Stein C. (ed.). *Opioids in pain control: Basic and Clinical Aspects*. Cambridge: Cambridge University Press 1999; 270-99.
- Lindahl S.G.E. Future anesthesiologists will be as much outside as inside operating theaters. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 906-909.
- Miaskowski C., Crews J., Ready L.B. et als. Anesthesia-based pain services improve the quality of postoperative pain management. *Pain* 1999; 80: 23-29.
- Muñoz-Ramón J.M., Memran N. Tratamiento del dolor en el contexto de la sanidad francesa. La experiencia del Centre Hospitalier Universitaire de Niza. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2001; 8: 51-62.
- Normas de la Sociedad Española del Dolor para el tratamiento del dolor agudo. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 1998; 5: 379-86.
- Owen H., McMillan V., Rogowski D. Postoperative pain therapy: a survey of patients' expectations and their experiences. *Pain* 1990; 41: 303-307.
- Rawal N. 10 Years of Acute pain services – achievements and challenges. *Regional Anesth. Pain. Med.* 1999; 24: 68-73.
- Rawal N. Analgesia technique and postoperative morbidity. *Eur. J. Anaesthesiol* 1995; 20: S85.
- Rawal N., Berggren L. Organization of acute pain services: a low-cost model. *Pain* 1994; 57: 117-123.
- Ready L.B., Oden R., Chadswick H.S. et als. Development of an Anesthesiology-based Postoperative Pain Management Service. *Anesthesiology* 1988; 68: 100-106.
- Ready L.B. Acute Pain: Lessons Learned from 25.000 Patients. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 1999; 24 (6): 499-505.
- Rodgers A., Walker N., Schug S. et als. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ* 2000; 321: 1-12.
- Scherspereel P. Faut-il developper en France des unités de traitement de la douleur postopératoire? *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* 1996; 15: 255-256.
- Schug S.A., Torrie J.J. Safety assessment of postoperative pain management by an acute pain service. *Pain* 1993; 5: 387-91.
- Soler Company E., Faus Soler M.T., Montaner Abasolo M.C. et als. Identificación de los factores que influyen en el dolor postoperatorio. *Re. Esp. Anesthesiol. Reanim.* 2001; 48: 163-170.
- The American Society of Anesthesiologists, INC. The Anesthesiologists Outside the Operating Room: A New and Exciting Opportunity. *Anesthesiology* 1998; 68: 1-2.
- Vallano A., Aguilera C., Arnau J.M. et als. Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 47: 667-673.
- Warfield C.A., Kahn C.H. Acute pain managements. *Anesthesiology* 1995; 83: 1090-4.
- Wheatley R.G., Schug S.A., Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 47-61.

El futuro de la farmacología analgésica: más allá de los opioides y de los AINE

Dr. J.-E. Baños Díez

Dr. F. Bosch Llonch

*Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud
Universitat Pompeu Fabra*

LA TERAPÉUTICA CON ANALGÉSICOS EN EL SIGLO XX

No es arriesgado afirmar que la farmacología analgésica del siglo pasado ha sido en su mayoría de inspiración decimonónica. La mayoría del tratamiento del dolor realizado con medicamentos ha utilizado dos grandes grupos: los opioides y los AINE. El desarrollo de unos y otros se realizó en el siglo XIX, cuando Sertürner aisla la morfina en 1807 y Bayer comercializa la Aspirina en 1899 después del redescubrimiento de la misma por Félix Hoffman. Debemos recordar que el ácido acetilsalicílico (AAS) ya fue sintetizado por primera vez en 1853 por el francés Charles Frederick Gerhardt en Estrasburgo (Chast, 1995). Recordemos, sin embargo, que unos y otros provenían de remedios utilizados desde hacía mucho tiempo, como el opio o los extractos de sauce. Así pues, conceptualmente nada nuevo, sino más bien modificaciones sofisticadas obtenidas gracias a los avances de la química farmacéutica desarrollada en el siglo XIX. De hecho, el analgésico de moda en nuestro medio, el paracetamol, ya se sintetizó en 1878, pero una apreciación incorrecta sobre su toxicidad por Joseph von Mering lo dejó en el olvido hasta que finalmente se comercializó en 1950 con el conocido gran éxito (Mann y Plummer, 1991; Weatherall, 1990).

El siglo anterior vio un significativo esfuerzo para mejorar las características farmacológicas de la morfina y del ácido acetilsalicílico (AAS), aunque el éxito de estas iniciativas fue limitado. En el caso del primero, se intentó mejorar su notable límite analgésico y reducir los efectos indeseables graves asociados a su uso, como la depresión respiratoria y la capacidad para inducir farmacodependencia. La verdad es que la morfina sigue siendo el analgésico de elección cuando hay que tratar un dolor de intensidad elevada y cien años de investigación sólo han permitido mejoras farmacéuticas tanto en los preparados galénicos como en la forma de administración. En el caso del AAS, el éxito ha sido un poco mejor, ya que en la actualidad ha sido sustituido de forma progresiva en la mayoría de sus indicaciones tradicionales por el paracetamol y el ibuprofeno. La escasa actividad antiinflamatoria del primero y los efectos gastrointestinales del segundo a dosis altas hacen, sin embargo, que no haya todavía un analgésico menor perfecto. Las grandes esperanzas puestas en los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) han sido atemperadas por el descubrimiento de que mantienen la previsible toxicidad renal y podrían causar algunas reacciones adversas cardiovasculares graves todavía por confirmar de forma definitiva. La buena noticia es la notable reducción de la gastroenterotoxicidad de estos nuevos fármacos, como el celecoxib y el rofecoxib.

Al lado de los opioides y de los AINE, fármacos que podríamos llamar analgésicos primarios, se encuentra toda una retahíla de otros medicamentos conocidos con el nombre de coadyuvantes o auxiliares, pero que sería mejor llamar analgésicos secundarios. Se caracterizan por tener eficacia analgésica en dolores específicos y, contrariamente a lo que sucede con los primarios, no son eficaces en la mayoría de situaciones clínicas que cursan con dolor. En otras palabras, no son analgésicos *de amplio espectro* como los opioides y los AINE. En las situaciones en las que son útiles, sin embargo, son los únicos eficaces, y por eso no es demasiado acertado llamarles simplemente coadyuvantes. La Tabla 1 recoge algunos de estos analgésicos secundarios utilizados más frecuentemente con indicación de algunas situaciones en que constituyen el tratamiento de primera elección.

Los fármacos disponibles han permitido que el dolor agudo pueda ser tratado en la inmensa mayoría de los pacientes de forma adecuada, aunque a menudo no lo es por una utilización incorrecta de los mismos por parte de los profesionales sanitarios

y, a veces, de los propios pacientes. En cualquier caso, analgésicos primarios y secundarios no han podido evitar que un buen grupo de cuadros dolorosos sigan constituyendo un problema terapéutico por la incapacidad de aliviarlos debidamente, como por ejemplo la mayoría de los dolores neuropáticos. Muchos de ellos están esperando avances farmacológicos que permitan disminuir el intolerable dolor que sufren algunos pacientes. Pero también es verdad que los nuevos tiempos piden que el descubrimiento se realice siguiendo las posibilidades que ofrezca el conocimiento de la fisiopatología del dolor y es menos probable que volvamos a encontrar nuevos y potentes analgésicos siguiendo el método empírico de prueba - error (como probablemente se descubrieron los efectos analgésicos del opio) o por teorías peregrinas sobre las enfermedades (caso de la utilidad terapéutica del sauce).

FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR: LO QUE HEMOS APRENDIDO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS.

La epistemología del dolor es un hecho relativamente reciente y nace esencialmente con la publicación de la teoría de la puerta de entrada (Melzack y Wall, 1965). El concepto del sistema nervioso central como un elemento de control plástico de la sensación dolorosa supone el derrumbamiento total de la teoría que afirmaba desde el siglo XVIII que la transmisión del dolor por las vías aferentes primarias se realizaba casi automáticamente hasta la llegada a los centros supraespinales. El reconocimiento primero y la demostración después de la modulación del dolor supuso el primer gran avance en el conocimiento de cómo el dolor es *vivido* internamente por nuestro organismo. El segundo gran avance fue el descubrimiento de que el sistema nervioso se adaptaba a las situaciones dolorosas con cambios fisiológicos y anatómicos, al igual que hace en otros estímulos sensoriales mantenidos, es decir, que el dolor causaba también modificaciones plásticas. El tercer gran descubrimiento es el reconocimiento de que el dolor no es una mera translación de un estímulo sensorial, sino la modulación de éste por un conjunto de factores emocionales y situacionales que conducen finalmente a la percepción subjetiva de lo que el paciente describe como *dolor*. En este sentido, un estudio reciente ha demostrado que incluso los componentes sensoriales y emocionales pueden localizarse en áreas específicas de nuestro cerebro (Zubieta et al, 2001). En resumen, la concepción actual del dolor es muy diferente de la que tenía-

mos hace sólo diez años. Dada la limitación para entrar a considerar detalladamente estos cambios, los autores recomiendan la lectura de las revisiones de Zimmermann (2001), Julius y Basbaum (2001) y Costigan y Woolf (2000) a los interesados en conocer los aspectos más notables de esta revolución del conocimiento.

La consecuencia de todo este conocimiento no se ha convertido en terapéutica eficaz hasta ahora. Los avances en la fisiología y la neurofarmacología de la transmisión nociceptiva no se han traducido aún con el desarrollo de nuevas familias de medicamentos que hayan sustituido a las anteriores, ni en la aplicación de métodos no farmacológicos de radical eficacia. Pero no hay que ser pesimista, pues nunca como ahora las posibilidades de avanzar han sido tan importantes. Si durante la época de los ochenta la industria farmacéutica sólo prestaba atención a nuevos AINE que pudieran sustituir a los ya utilizados, en la actualidad la situación es notablemente diferente e incluso se habla de analgésicos no convencionales para referirse a los nuevos grupos de medicamentos que interfieren la transmisión nociceptiva por mecanismos ignorados hasta hace muy poco.

LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DE LA NUEVA FARMACOLOGÍA DEL DOLOR.

Fruto del conocimiento citado en la sección anterior, en la actualidad numerosos investigadores se esfuerzan en analizar las posibilidades terapéuticas que ofrecen algunos de los nuevos mecanismos descubiertos en los últimos años (Tabla 2). En las siguientes líneas intentaremos explicar brevemente cuáles son los fundamentos teóricos de sus líneas de investigación y mostrar la situación actual del desarrollo de nuevos fármacos analgésicos.

Receptores de las neurotrofinas (*trkA*)

En los últimos años se ha reconocido la participación de una de las neurotrofinas, el factor de crecimiento nervioso (NGF, *nerve growth factor*), en la regulación de las propiedades de las neuronas sensoriales, así como de su implicación en los fenómenos de dolor inflamatorio (Woolf et al, 1996). El NGF se sintetiza y se libera en el lugar de la lesión por los queratinocitos y los fibroblastos y ejerce la mayoría de sus acciones sobre el llamado receptor tirosina quinasa (*tyrosine kinase receptor*, *trkA*), presente en las neuronas sensoriales. En la fase inicial del desarrollo, el NGF ayuda a la supervivencia y diferenciación de estas

neuronas. Más adelante, participa de forma importante en la expresión de numerosas proteínas que participan en las respuestas nociceptivas como sustancia P (SP), canales activados por capsaicina y por protones. Además, la inyección de NGF en los órganos diana incrementa los niveles de SP y CGRP en el nervio ciático y también el número de neuronas del ganglio de la raíz dorsal (*dorsal root ganglion*, DRG) que expresan el ARNm de la pre-protaquinina y CGRP (Leslie et al, 1995). La producción de NGF aumenta en la inflamación experimental y en enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide, lo cual establece una relación entre la producción de NGF y la hiperalgesia inflamatoria (Rang et al, 1999). Además, el NGF también se ha implicado en las respuestas de conectividad neuronal en la médula espinal. El NGF también es un factor importante en la hiperalgesia inducida por citocinas, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina 1.β.

Las evidencias citadas en el párrafo anterior señalan que la modificación farmacológica de las acciones del NGF puede ser útil para el tratamiento del dolor inflamatorio crónico. Sin embargo, es poco probable que los anticuerpos o las proteínas de fusión se puedan utilizar rutinariamente como analgésicos. Los fármacos que puedan actuar sobre los receptores trkA deberían ser incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, para evitar que se pudieran inhibir las acciones centrales beneficiosas del NGF sobre neuronas del sistema nervioso central (SNC). Adicionalmente, los efectos periféricos de la inhibición de los receptores del NGF pueden ser causa de problemas, ya que las neuronas posganglionares simpáticas dependen del NGF para su supervivencia en la edad adulta. Este hecho puede limitar el uso de los antagonistas del receptor trkA como fármaco analgésico, pero la complejidad de las vías de transcripción del NGF puede hacer posible encontrar en el futuro fármacos que inhiban de forma selectiva las vías intracelulares implicadas en las respuestas hiperalgésicas mediadas por NGF (Rang et al., 1999).

Receptores purinérgicos

Las primeras evidencias que vinculan el adenosín 5'-trifosfato (ATP) con el dolor vienen de la demostración de su capacidad algogénica en la *blister* humana (Keele y Armstrong, 1964). Esta evidencia tuvo nueva atención cuando se observó que los eritrocitos podían activar las aferencias sensoriales (Bleehen et al, 1976). Finalmente, su papel en la nocicepción fue confirmado cuando se descubrió que la administración intravenosa de ade-

nosina podía causar dolor similar al anginoso (Sylvén et al, 1986). Varios análogos de la adenosina causan efectos analgésicos que ya se observaron a principios de los años setenta (Vapaatalo et al, 1975) y unos años después se demostró que la administración intraespinal de análogos de la adenosina tenía un efecto analgésico intrínseco (Sawynok et al, 1986) y que, además, podía modular parcialmente la analgesia por morfina (Sweeney et al, 1987).

Tanto la adenosina como el ATP se liberan localmente como una respuesta protectora ante situaciones de hipoxia, isquemia o inflamación (Sawynok y Poon, 1999). Ambos pueden actuar sobre sus propios receptores de las terminaciones nerviosas sensoriales o indirectamente sobre otras células vecinas que a su vez liberan neuromediadores que actúan sobre la terminación nerviosa para modular la señal nociceptiva generada en situaciones isquémicas o inflamatorias. La Tabla 3 describe la participación de los receptores adenosínicos periféricos en las respuestas nociceptivas. En las neuronas espinales, parece que los receptores implicados serían los A_1 que, al ser activados por la administración intraespinal de análogos de adenosina, darían lugar a efectos analgésicos en varios modelos experimentales (Sawynok y Poon, 1999).

En el caso del ATP, los receptores principalmente implicados son los P_{2X} . Algunos autores han destacado la importancia de la coliberación del ATP con noradrenalina en terminaciones nerviosas simpáticas, las cuales aumentan en densidad después de la lesión nerviosa, como sucede en el dolor neuropático, y que, por tanto, puede participar en la iniciación del dolor en estas situaciones (Burnstock y Wood, 1996). La administración intraespinal de ATP o de sus análogos puede producir efectos algésicos por la activación de los receptores P_2 y analgésicos por activación de los A_1 , una vez que se convierte en adenosina (Sawynok y Poon, 1999). De hecho, la administración de suramina, un antagonista de varios subtipos de receptores P_2 , se comporta como analgésico en varios modelos experimentales (Ho et al, 1992; Sawynok y Reid, 1997). Burnstock (2001) ha sugerido que los antagonistas de los receptores P_{2X} pueden ser útiles en el dolor visceral, dada la participación del sistema purinérgico en su fisiopatología, especialmente en el caso de uréter, vejiga e intestino.

En humanos se cree que la adenosina tiene un papel importante en las respuestas isquémicas, tal como muestra la capacidad para causar dolor cardiaco isquémico después de la adminis-

tración endovenosa, y dolor isquémico periférico después de la inyección de adenosina en la arteria braquial (Sylvén et al, 1988). Parece que los receptores implicados en la respuesta algésica en humanos serían los de tipo A_1 , lo cual contradice los datos observados en animales, donde sería el A_{2A} el principalmente implicado (Sawynok y Poon, 1999). Los efectos centrales de los derivados adenosínicos muestran que las infusiones de adenosina en pacientes con dolor neuropático tienen efectos analgésicos con frecuencia (Sollevi et al, 1995; Belfrage et al, 1995), así como la R-fenilisopropiladenosina, un análogo de la adenosina (Karlsten y Gordh, 1995), que produce un alivio de hasta seis meses después de su administración intratecal. Estos datos sugieren que podrían interrumpir la sensibilización que acompaña al dolor neuropático y muestran el interés de estos derivados (Sawynok y Poon, 1999).

En resumen, la adenosina y el ATP ejercen efectos complejos en la transmisión nociceptiva que dependen en parte del lugar de acción periférico o central y del subtipo de receptor activado. La utilización de agonistas de los receptores adenosínicos A_1 parece difícil por los efectos sedantes y cardiovasculares que aparecen después de su administración. Sin embargo, los efectos positivos de las infusiones a dosis bajas de la adenosina en el dolor neuropático son prometedores. Las posibilidades de utilizar inhibidores de la adenosín cinasa (que inhibiría la formación de adenosina) es una posibilidad terapéutica en las situaciones en que hay un aumento de su producción, como en el dolor inflamatorio. Finalmente, la utilización de antagonistas P_{2X} puede ser útil tanto por sus efectos periféricos como centrales.

Receptores de vaniloides

El interés por los vaniloides proviene de la observación de que la capsaicina, una sustancia natural obtenida a partir de la guindilla, tenía la capacidad de activar y, a altas dosis, bloquear y finalmente lesionar varios tipos de fibras aferentes primarias C y A δ . La aplicación de capsaicina sobre piel o mucosas produce un dolor de ardor e hiperalgesia, pero la aplicación repetida da lugar a pérdida de sensibilidad a la capsaicina, y dosis más elevadas causan un bloqueo de las fibras C que conduce a un déficit sensorial de larga duración (Dray, 1999). Esta propiedad ha sido utilizada terapéuticamente en el dolor neuropático como una opción cuando los otros fármacos son ineficaces. Así, la capsaicina ha mostrado su eficacia después de la administración repetida en el dolor postmastectomía, el dolor del muñón, la distrofia simpáti-

ca refleja, el dolor neuropático oral, la fibromialgia y, sobre todo, en la neuropatía diabética y la neuralgia postherpética (Dray, 1999). En consecuencia, existe un elevado interés en encontrar nuevos medicamentos análogos a la capsaicina.

La relación estructura-actividad de varios análogos de los vaniloides sugiere que existen receptores específicos para estos compuestos. Además, la utilización de un antagonista, la capsazepina, sugiere que existen diferencias entre los receptores de vaniloides y probablemente una cierta heterogeneidad en su distribución histológica (Wardle et al, 1997). Hace pocos años se encontró además un gen que codifica un receptor vaniloide en células sensoriales pequeñas (Caterina et al, 1997). Este receptor, sin embargo, no se determinó en todas las áreas del SNC que se activan por la capsaicina, lo cual reforzaba la posible existencia de otros subtipos de receptores para vaniloides. Por esta razón, el receptor clonado se ha llamado VR-1 (*vanilloid receptor 1*), sugiriendo que es un miembro de una familia más amplia. Además, el receptor vaniloide es probablemente un transductor de calor (Caterina et al, 1997), lo cual explicaría la calidad ardiente del dolor inducido por capsaicina. Por analogía con otros sistemas, debería existir un neurotransmisor endógeno que activara los receptores VR-1 y se cree que podrían ser los protones, aunque no se descarta que éstos pudieran a su vez estimular la liberación del vaniloide endógeno (Franco-Cereceda et al, 1994). Se cree que el VR-1 sería activado a la vez por capsaicina, protones y estímulos térmicos (Kress y Zeilhofer, 1999) y que es especialmente importante para la hiperalgesia térmica inflamatoria (Davis et al, 2000). Los estudios realizados con ratones sin el receptor VR-1 muestran respuestas muy disminuidas a estímulos térmicos o químicos (Caterina et al, 2000). Además, se ha observado que el bloqueo de estos receptores alivia la hiperalgesia y la alodinia térmica en la neuropatía diabética experimental (Kamei et al, 2001).

El desarrollo de fármacos que actúen sobre el VR-1 y que puedan ser utilizados en terapéutica ha de superar varios problemas como, por ejemplo, los efectos iniciales de ardor intenso que se observan al principio de la administración de capsaicina. Algunos vaniloides, como el olvanil (NE-19550) y el nuvanil (NC-21610), tienen efectos analgésicos y antiinflamatorios, se pueden administrar por vía oral, pero pueden causar hipotermia intensa (Dray, 1999). El nuvanil es menos excitador que la capsaicina e inhibe la hiperalgesia y la alodinia por calor lesivo (Davis et al, 1995). La iodo-resiniferatoxina, un antagonista mucho más

potente que la capsazepina, ha mostrado recientemente ser un analgésico eficaz en modelos experimentales (Wahl et al, 2001). Sin embargo, los péptidos ricos en arginina también han mostrado su capacidad para bloquear los receptores VR-1 y comportarse como analgésicos en el dolor experimental inducido por la aplicación ocular de capsaicina (Planells-Cases et al, 2000).

Recientemente, se ha descubierto un posible segundo receptor vaniloide, llamado VRL-1 (*Vanilloid-like receptor*) con estructura similar al VR-1, sensible a los estímulos térmicos elevados, pero que no se activa por la capsaicina o por protones (Caterina et al, 1999). Este receptor podría ser también una nueva diana farmacológica para modular algunos dolores que cursan con manifestaciones de hiperalgesia térmica.

Receptores de bradicinina

Una de las dianas terapéuticas periféricas más atractivas es la bradicina (BK), un pequeño péptido que tiene unos potentes efectos alérgicos sobre las terminaciones nerviosas periféricas. La BK se produce a partir del cininógeno y de la calidina en presencia de lesión tisular, inflamación o traumatismo, y por acción de la caliceína. Hay dos receptores de cininas llamados B_1 y B_2 (Hall, 1992) y es sobre el segundo de ellos donde actúa la BK y la calidina, y se cree responsable de la mayoría de los efectos farmacológicos agudos de estas cininas (Rang et al, 1999). Los receptores B_2 se encuentran en las neuronas nociceptivas y su activación causa excitación y sensibilización, pero los B_1 también parecen participar en las respuestas de hiperalgesia inflamatoria.

Por las razones citadas, desde hace tiempo se buscan antagonistas de cininas que puedan utilizarse como analgésicos y antiinflamatorios. Históricamente, el primero de ellos fue el HOE 140 que mostró unos notables efectos analgésicos en modelos experimentales (Perkins et al, 1993), pero la necesidad de administración parenteral impidió su desarrollo farmacéutico posterior. Más recientemente, se han desarrollado antagonistas B_2 de estructura no peptídica y, por tanto, administrables por vía oral. El más potente y selectivo de ellos es el FR173657 (Asano et al, 1997) que está a la espera de ser empleado clínicamente.

Canales iónicos

La activación de los nociceptores por estímulos lesivos comporta la aparición de potenciales eléctricos nerviosos que la transmiten hacia el SNC. Así, en la detección de los estímulos térmicos participa el receptor vaniloide VR-1 ya descrito, que es

modulado por protones y puede ser activado por capsaicina. Los fenómenos de transducción mecánica están vinculados, al menos en parte, a un grupo de canales relacionados estructuralmente con canales de sodio detectores de ácido (ASICs, *acid-sensing sodium ion channels*) y que probablemente participan en la detección de la acidificación del medio, que constituye una parte importante de la respuesta inflamatoria (Waldmann y Lazdunski, 1998). El papel de esta nueva familia en determinadas situaciones fisiopatológicas aún está por ver, pero uno de ellos, el ASIC-4 (DRASIC) se encuentra preferentemente en el ganglio de la raíz dorsal (Waldmann et al, 1997), lo cual hace sospechar su papel en el control de los estímulos nociceptivos.

Desde hace años, la utilización de bloqueadores de los canales de sodio (por ejemplo, anestésicos locales, antiarrítmicos o antiepilépticos) se ha utilizado repetidamente para el tratamiento del dolor neuropático, aunque no ha podido ser aprovechada al máximo por la aparición de problemas cardiacos, neurológicos y digestivos (Eglen y cols, 1999). Recientemente, se ha descubierto la presencia de canales de sodio con característica biofísicas diferentes a las de los habituales en todos los nervios, entre las que destacaba la resistencia al bloqueo por tetrodotoxina (TTX), los llamados canales de sodio TTX-R (Waxman et al, 1999). Entre éstos, los más importantes por su posible participación en la fisiopatología de los nervios lesionados son los PN3/SNS y el NaN/SNS2, los cuales pueden contribuir a su descarga repetida, una de las manifestaciones más importantes de la hiperexcitabilidad que sigue a las citadas lesiones. Varios estudios han mostrado que canales de este tipo aparecen en presencia de lesión nerviosa y también en modelos de dolor inflamatorio (Waxman, 1999).

La posibilidad de modular farmacológicamente esta actividad anómala se ha planteado recientemente (Waxman et al, 1999). En la actualidad no existe una respuesta completamente clara pero no hay duda de que el bloqueo selectivo de los canales de sodio que participan en la respuesta anómala de las vías nociceptivas es una posibilidad que merece ser explorada con detalle.

Receptores opioides periféricos.

Desde hace algunos años se sabe que los efectos analgésicos de los opioides no son debidos exclusivamente a acciones sobre el SNC, sino también a las interacciones sobre receptores opioides en la periferia que son especialmente importantes en presencia de inflamación (Stein y Yassouridis, 1997). Los receptores implicados son los tres ya conocidos, es decir, μ , δ y κ , y se han encon-

trado también varios péptidos opioides endógenos a las células inmunitarias presentes en el tejido inflamado periférico (Stein, 1995). Existen varias pruebas que confirman el rol fisiopatológico de unos y otros en el dolor clínico. Así, la aplicación local de morfina, por ejemplo en articulaciones como la rodilla, puede ser analgésica a dosis muy inferiores a las sistémicas necesarias para serlo. Los agonistas opioides de estructura cuaternaria, que pasan con mucha dificultad la barrera hematoencefálica, son también analgésicos. Finalmente, los efectos analgésicos por aplicación periférica también son bloqueados por la naltrexona aplicada localmente (Ossipov et al, 1999).

La evidencia clínica de la participación de los receptores opioides periféricos ha sido motivo de polémica después de la publicación de un metaanálisis que sugería que existía una evidencia insuficiente para concluir sobre la participación periférica en el efecto final de los analgésicos opioides (Picard et al, 1997). Un estudio más extenso concluyó en el sentido inverso destacando el beneficio derivado de los efectos periféricos (Stein y Yassouridis, 1997). Además, un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego ha mostrado que la inyección intrarticular de morfina aliviaba el dolor artrósico de la rodilla durante un tiempo prolongado (Likar et al, 1997). Estos datos sugieren que el desarrollo de opioides con acciones exclusivamente periféricas puede ser una importante estrategia terapéutica, ya que permitiría mantener gran parte de sus efectos analgésicos sobre el componente sensorial del dolor en ausencia de los temidos efectos centrales.

Receptores de las neurocininas.

Existen desde hace tiempo numerosas evidencias que vinculan las neurocininas (o taquicininas) con la transmisión nociceptiva por su liberación por las aferentes primarias nociceptivas en la primera sinapsis de la médula espinal. La más conocida es la sustancia P (SP), pero también se encuentran dentro de este grupo las neurocinina A y B. La SP y la neurocinina A son las que se encuentran en terminaciones sensoriales; las neurocininas pueden actuar en tres subtipos de receptores, llamados NK_1 , NK_2 y NK_3 . Unas fibras contienen sólo SP, mientras que otras contienen también la neurocinina B y es relativamente frecuente que coexistan con otros péptidos como el CGRP y con los aminoácidos excitadores (Rupniak y Hill, 1999). Los estímulos dolorosos, la mayoría de las veces, liberan neurocinina A, mientras que la SP requiere una estimulación prolongada y de elevada frecuencia (Duggan y Weihe, 1991). Los estudios realizados hasta ahora

muestran que la mayoría de los receptores espinales son de tipo NK_1 , mientras que la evidencia de los NK_2 y de los NK_3 es mucho menor (Rupniak y Hill, 1999). Por esta razón, la mayoría de los estudios han elegido los NK_1 como diana terapéutica para la búsqueda de nuevos analgésicos.

Una de las primeras dificultades para encontrar fármacos dirigidos a los receptores citados fue la obtención de derivados sin características peptídicas, debido a las dificultades implicadas con la administración de éstos. El primero, llamado CP-96,345, fue descubierto por Pfizer en 1991 (Snider et al, 1991) y, desde entonces, se dispone de un número sustancial de antagonistas NK_1 (Swain y Hargreaves, 1996). En cualquier caso, los problemas no han desaparecido a consecuencia de varios obstáculos. El primero es la diferente afinidad de los fármacos por los receptores NK_1 humanos y de roedores, lo cual dificulta los estudios de cribaje. El segundo, el pobre perfil farmacocinético de muchos de los compuestos que les impide un buen acceso al SNC. El tercero, los efectos inespecíficos sobre canales de sodio y calcio, que los hacían analgésicos sin que estos efectos dependieran del bloqueo de los citados receptores. En conclusión, la posibilidad de utilizar antagonistas de los receptores NK_1 en el tratamiento clínico del dolor ha sido, por estas razones, un hecho relativamente reciente.

En los años noventa se realizaron varios estudios evaluando la eficacia clínica de los antagonistas NK_1 . Siguiendo el modelo de Cerveró y Laird (1991), estos fármacos deberían ser útiles en las situaciones clínicas donde hay dolor secundario a lesión tisular y, en consecuencia, con una elevada actividad de las vías aferentes primarias que liberan neurocininas. Los estudios realizados en el modelo de dolor por extracción del tercer molar no han sido unánimes, y algunos han mostrado una eficacia similar a la del ibuprofeno, mientras que otros no han podido probar su eficacia (Tabla 4). Ninguno de los otros estudios preliminares realizados hasta ahora en varios tipos de dolor ha mostrado efectos terapéuticos. Cabe decir, sin embargo, que algunos de los compuestos empleados tenían una limitada capacidad para acceder al SNC y además fueron utilizados a dosis única, razón por la que no puede descartarse que la administración repetida pueda mostrar efectos terapéuticos más evidentes.

Receptores de glutamato.

Desde la primera sugerencia de que el glutamato podía participar en la transmisión nociceptiva realizada por Curtis et al

(1959), numerosos estudios han revelado la decisiva participación de los aminoácidos excitadores en la transmisión nociceptiva, tanto experimental como clínicamente (Coderre, 1999). El uso clínico de antagonistas de los receptores del glutamato, tanto los ionotrópicos (iGluR), como NMDA, AMPA y kainato, como los metabotrópicos (mGluR) se ha visto entorpecido por diferentes circunstancias.

Los efectos antinociceptivos de los bloqueadores de los receptores NMDA en humanos son muy conocidos. Los efectos analgésicos de dosis subanestésicas de la ketamina han sido demostrados en numerosos tipos de dolor, como el de espalda, la cefalea, el isquémico, el orofacial, los neuropáticos, el del miembro fantasma, el posoperatorio, el traumático, el neoplástico, la fibromialgia, la neuralgia postherpética y la distrofia simpática refleja (Coderre, 1999). Otros estudios han mostrado, además, los efectos analgésicos del CPP, un antagonista competitivo de los receptores NMDA (Kristensen et al, 1992) y del dextrometorfano (Suzuki et al, 1996). Pero existen graves problemas para utilizarlos clínicamente de forma rutinaria.

En primer lugar, los antagonistas competitivos de los receptores NMDA han mostrado toxicidad motora experimental que puede impedir su uso clínico y, además, muchos de los fármacos de este tipo tienen dificultades importantes para atravesar la barrera hematoencefálica (Meldrum, 1985). Los bloqueadores de canal, como la ketamina, pueden producir efectos psicotomiméticos marcados que dificultan su uso (Oye et al, 1992) y, a dosis altas, pueden causar neurotoxicidad (Olney, 1990). Pero la existencia de efectos analgésicos claros ha llevado a la búsqueda de nuevas estrategias de administración que minimicen su toxicidad y permitan su aplicación clínica. Una posibilidad es actuar en otros lugares del receptor NMDA diferentes del lugar de unión del glutamato y del canal del receptor. Por ejemplo, la modulación del lugar de unión de las poliaminas o de la glicina podría aumentar drásticamente el efecto de dosis bajas de fármacos como la ketamina o los antagonistas competitivos de los receptores NMDA. Esta posibilidad ha sido explorada experimentalmente con éxito (Chapman y Dickenson, 1995; Coderre y Van Empel 1994), pero todavía debe ser demostrada clínicamente.

Una segunda posibilidad implica la modulación de los receptores AMPA y kainato por antagonistas específicos. Experimentalmente se ha observado que los antagonistas de estos receptores son capaces de reducir la respuesta nociceptiva

(Neugebauer et al, 1993). Recientemente, un estudio clínico ha mostrado que un antagonista AMPA/kainato, el LY293558, puede reducir el dolor postoperatorio en humanos (Gilron et al, 2000), lo cual indicaría que esta posibilidad terapéutica sería factible, siempre que se encontraran fármacos idóneos.

Otra posibilidad es la interferencia sobre alguno de los ocho subtipos de mGluR. La activación de estos receptores podría aumentar por un lado la liberación de glutamato y por otro facilitar directamente la transmisión (Coderre, 1999). Estos resultados sugieren que la interacción entre mGluR y iGluR es importante para mantener la transmisión glutamatérgica. Varios estudios experimentales han señalado que al menos el mGluR1 podría participar en la respuesta nociceptiva y, de hecho, la administración de antagonistas o de anticuerpos contra el receptor ha conseguido la reducción de las respuestas dolorosas en modelos experimentales de dolor neuropático (Fisher et al, 1998; Fundytus et al, 1998). Otra estrategia sería, pues, modular a la vez la liberación por una parte y la activación directa de los receptores por otra, de manera que podría limitarse la toxicidad asociada con el uso exclusivo de los antagonistas NMDA. Ésta es una interesante hipótesis de trabajo.

Finalmente, la implicación de receptores NMDA periféricos en la nocicepción visceral e inflamatoria (Carlton y cols, 1995) ha sugerido la posibilidad de utilizarlos como diana terapéutica debido a la supresión de los efectos centrales que limitan su uso. El desarrollo de esta hipótesis se encuentra aún en estudio debido a las evidentes dificultades de llevarlo a la práctica. (Parsons, 2001).

Receptores de serotonina

La serotonina constituye uno de los neurotransmisores conocidos desde hace tiempo por su participación de las respuestas inflamatorias en los tejidos periféricos, pero también participa en la modulación endógena inhibitoria a través de diferentes vías, entre las que destacan las bulboespinales. Estas acciones duales, algélicas en la periferia y analgésicas en el SNC, señalan la complejidad de las acciones de este neurotransmisor (Hamon y Bourgoin, 1999). No hay ninguna duda de que parte de esta complejidad se explica por sus acciones sobre receptores serotoninínicos múltiples. La Tabla 5 recoge los diferentes tipos de receptores serotoninínicos presentes en la médula espinal y ganglios de la raíz dorsal. Una simple revisión permite observar la posible complejidad de las relaciones establecidas en estas estructuras, aunque no consideran las localizaciones supraespinales.

En los últimos años, un gran número de estudios han querido aclarar el rol de los receptores de serotonina en la nocicepción. Parece claro que los 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A/2C} y 5-HT₃ participan en los efectos moduladores de la serotonina tanto en el SNC como en las estructuras periféricas. Sin embargo, sólo los agonistas 5-HT_{1B/1D}, como el sumatriptán se emplean en cuadros clínicos dolorosos como la migraña, aunque hay datos que indican que los antagonistas de los receptores periféricos 5-HT_{2A} y 5-HT₃ pueden reducir el dolor asociado a inflamación (Langlois et al, 1996). Además, estudios recientes sobre el mecanismo de acción del sumatriptán sugieren que agonistas selectivos de los 5-HT_{1F} pueden ser útiles como antimigrañosos (Johnson et al, 1997). Finalmente, la participación de la serotonina en el dolor neuropático experimental demostrada por los estudios de Feria (Sánchez et al, 1995) sugiere que su modulación podría constituir una nueva diana terapéutica. La última aportación podría ser la modulación de diferentes subtipo de receptores, como los 5-HT_{2B}, 5-HT₄, 5-HT_{5A}, 5-HT_{5B}, 5-HT₆ y 5-HT₇ para los que no se han obtenido todavía agonistas y antagonistas específicos clínicamente relevantes pero que se localizan en áreas críticas para la modulación del dolor (Hamon y Bourgoin, 1999).

Adrenoceptores α_2

Los efectos analgésicos de los agonistas de los adrenoceptores son conocidos desde hace tiempo, pero no fue hasta hace pocos años que empezaron a ser utilizados en terapéutica. Los múltiples lugares de acción de estos fármacos dificultaba la obtención de efectos analgésicos sin afectación de otras funciones fisiológicas. Estudios realizados, entre otros, por Yaksh (1979) y Hammond et al (1985) demostraron la importancia de la liberación de noradrenalina en la médula espinal para explicar sus efectos analgésicos, así como del hecho que los adrenoceptores α_2 participaban de forma importante en esta respuesta. Clínicamente, la clonidina, un agonista clásico de estos receptores, se comporta claramente como analgésico (véase más adelante). El descubrimiento de que estos receptores tenían a la vez varios subtipos como los α_{2A} , los α_{2B} y los α_{2C} estimuló la investigación para establecer cuál de ellos podía estar implicado en esta respuesta. La evidencia experimental, revisada recientemente por Yaksh (1999), apunta a creer que son los α_{2A} los más importantes para explicar el efecto analgésico de la clonidina. Adicionalmente, hay datos experimentales que indican que, además de los efectos espinales ya descritos, los agonistas α_2 podrían

ejercer otras acciones sobre estructuras responsables de la respuesta nociceptiva, como las terminaciones nerviosas periféricas (Dray, 1997) o las estructuras espinales (Guo et al, 1996).

La utilización clínica de los agonistas α_2 ha sido relativamente amplia en el dolor posoperatorio y neuropático (Eisenach et al, 1996). La mayoría de los estudios han utilizado clonidina y mucho menos dexmedetomidina, ambos fármacos de perfil farmacológico similar con afinidad elevada por adrenoceptores α_{2A} y menos por α_{2B} y α_{2C} . La mayoría de los estudios la han empleado por vía epidural, debido a su efecto sedante y depresor cardiovascular cuando se administra por vía sistémica. Globalmente, los resultados obtenidos muestran una eficacia clara, de menor duración que la morfina y que obliga a la administración continua en el dolor posoperatorio. En el dolor neuropático han sido menos estudiados y los resultados han sido modestos, aunque hay eficacia en algunas situaciones clínicas.

En la búsqueda de nuevos analgésicos, los agonistas α_2 tienen varias propiedades que los hacen merecer nuestra atención (Yaksh, 1999). En primer lugar, pueden ser útiles en situaciones clínicas donde los opioides presentan eficacia limitada, además de poder utilizarse para potenciar sus efectos en algunos tipos de dolor. En segundo lugar, no tienen perfiles de efectos indeseables comunes, lo cual evita una toxicidad aditiva de ser empleados de forma conjunta. En resumen, el descubrimiento de nuevos agentes más potentes y selectivos puede ayudar a controlar situaciones álgicas donde existe un limitado éxito terapéutico en la actualidad.

Agonistas colinérgicos

Al contrario de lo que ha sucedido tradicionalmente con los sistemas opioide y adrenérgico, el estudio de las propiedades analgésicas de la interferencia del sistema colinérgico es mucho menos frecuente. Existen, sin embargo, evidencias anecdóticas de los efectos analgésicos de la nicotina y de los anticolinesterásicos, pero curiosamente también de los antagonistas muscarínicos. En cualquier caso, no hubo ninguna novedad de interés con el descubrimiento de la epibatidina en la década de los noventa.

La epibatidina es un alcaloide presente en extractos cutáneos de la piel de una rana, *Epipedobates tricolor*, que ha mostrado tener un intenso efecto analgésico por unión a receptores nicotínicos (Badio y Daly, 1994). Sus efectos indeseables secundarios a la activación del SNC pueden limitar, sin embargo, su utilización clínica. Recientemente, un nuevo agonista colinérgico llamado

ABT-594 ha mostrado tener efectos analgésicos potentes por un mecanismo similar al de la epibatidina, incluso en modelos experimentales de dolor neuropático. Al contrario de la epibatidina, el ABT-594 tiene una afinidad mucho menor por los receptores nicotínicos de la placa motora (Iwamoto, 1999).

En el dolor clínico, son conocidas las propiedades analgésicas de los anticolinesterásicos como la fisostigmina (Petersson et al, 1986) o la neostigmina (Lauretti et al, 1996). Más recientemente, un ensayo clínico ha mostrado cómo la neostigmina intratecal puede ser analgésica en la intervención cesárea (Krukowski et al, 1997) y se ha descrito que también puede ser eficaz en el cáncer (Klamt et al, 1996). Todos estos datos abren la posibilidad de analizar con mayor atención si la modulación colinérgica puede suponer una posibilidad analgésica firme en el futuro.

Receptores de cannabinoides

Junto a la morfina, los cannabinoides son probablemente uno de los remedios más empleados en medicina desde épocas inmemoriales. En tiempos recientes su capacidad para aliviar diversas situaciones clínicas ha sido reevaluada, a pesar de las dificultades intrínsecas para estudiar moléculas de abuso y que, por tanto, se encuentran sometidas a estricto control legislativo.

El descubrimiento por Matsuda et al (1990) de la existencia de un receptor para cannabinoides y de Devane et al (1992) de sustancias endógenas, como la anandamida, que activaban este receptor, estimuló la caracterización de los efectos fisiológicos de este grupo farmacológico. Actualmente se conoce que existen dos receptores, llamados CB1 y CB2, y los numerosos estudios farmacológicos realizados hasta ahora han mostrado que los cannabinoides presentan efectos analgésicos indiscutibles en modelos experimentales (Richardson, 2000), consecuencia de la activación periférica y central (espinal y supraespinal) vinculada mayoritariamente a la activación de receptores CB1. Centralmente, los cannabinoides actuarían modulando los umbrales nociceptivos, como parte de su capacidad para regular negativamente la actividad neuronal (Barinaga, 2001). Periféricamente, actuarían inhibiendo la activación de las vías aferentes primarias (CB1) o la degranulación mastocitaria (CB2). Todos estos efectos indicarían que los cannabinoides podrían modular la hiperalgesia de diferentes causas, incluso la inflamación y el dolor neuropático, donde han demostrado tener eficacia experimental (Bridges et al, 2001).

Clínicamente hay menos datos. Además, existen varios problemas para evaluar correctamente la posible eficacia analgésica de estos compuestos. En primer lugar, la calidad de los estudios clínicos es baja por razones obvias. En segundo lugar, la absorción oral del delta-9-tetrahidrocannabinol es lenta y errática y los efectos finales son probablemente diferentes de los propios de los derivados del *cannabis* fumado. La variabilidad puede ser muy elevada según el tipo de dolor considerado y los efectos indeseables pueden limitar su uso en personas no habituadas a consumir derivados de este tipo (Richardson, 2000).

Uno de los primeros estudios que evaluó los efectos analgésicos de los cannabinoides fue publicado por Noyes et al (1975) y reveló que la administración de 20 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol por vía oral era similar a la de 120 mg. de codeína en pacientes con cáncer avanzado. Recientemente, se ha descrito la eficacia de la marihuana fumada para aliviar el dolor muscular crónico y la neuralgia del trigémino de pacientes con esclerosis múltiple (Consroe et al, 1997). A pesar de ello, una revisión sistemática de 9 ensayos clínicos aleatorizados utilizando cannabinoides (no *cannabis*) ha confirmado su eficacia analgésica similar a la codeína. Sin embargo, los efectos sobre el SNC pueden limitar su uso clínico (Campbell et al, 2001).

¿NUEVOS CONCEPTOS PARA NUEVOS MEDICAMENTOS?

EL TRATAMIENTO DIRIGIDO A LOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

No se puede acabar este capítulo sin referirnos a otro interesante concepto que ha ido tomando cuerpo en los últimos años. Hace cuatro años se publicaban las conclusiones de un grupo de trabajo que señalaba la importancia de clasificar el dolor en base a los mecanismos fisiopatológicos alterados, de forma que los fármacos analgésicos fueran dirigidos a modularlos y no a actuar de forma inespecífica (Woolf y cols, 1998). Este concepto, aunque muy atractivo, tiene varias limitaciones como, por ejemplo, que los métodos diagnósticos no permiten hilar tan fino de forma rutinaria, son de aplicación larga y costosos. Por tanto, es necesario desarrollar métodos de interrogatorio y de exploración más fáciles para favorecer la citada clasificación (Woolf y Decosterd, 1999). En cualquier caso, no hay duda de que el desarrollo de nuevos medicamentos como los citados en las secciones anterior-

res dará lugar a formas más específicas de actuar sobre los mecanismos nociceptivos. Así, los inhibidores de la síntesis de eicosanoides podrán bloquear la sensibilización de los nociceptores, mientras que la sensibilización de las neuronas del asta medular posterior podrá obtenerse por los antagonistas del glutamato (Max, 2000). Además, las descargas nerviosas ectópicas por lesión o inflamación quizás serán eliminadas por los bloqueadores de canales de sodio, y la hiperactividad simpática con la liberación de noradrenalina consecuente podría ser contrarrestada por los fármacos que reduzcan la actividad simpática. La Tabla 6 recoge algunas sugerencias de cómo actuar sobre los síntomas con fármacos más o menos específicos.

Pero la verdad es que pasará tiempo hasta que la posibilidad del tratamiento analgésico se encuentre basado en dianas moleculares específicas. En la Tabla 7 se incluye la fase de desarrollo de algunos fármacos que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas, aunque muchos de estos productos no llegarán a comercializarse. Será necesario un conocimiento más profundo sobre los mecanismos implicados en la lesión hística que genera el dolor y disponer de fármacos que permitan abolir de forma eficaz y segura estos procesos fisiopatológicos. Es muy posible que los opioides y los AINE sigan siendo útiles en muchos pacientes con dolor agudo dada su capacidad para modular diferentes mecanismos al mismo tiempo. Quizás éste es el secreto, actuar en más de un lugar de acción de manera que la transmisión nociceptiva pueda ser modificada en diversas etapas. Sería paradójico que, después de tantos años de luchar contra la polimedicación, la mejor solución de los dolores crónicos comportara la administración de fármacos actuando sobre mecanismos diferentes. En cualquier caso, si ésta es la solución para los pacientes con dolor crónico, vale la pena explorarla con atención.

Tabla 1

Algunos fármacos no considerados como medicamentos analgésicos y utilizados para aliviar el dolor en situaciones específicas (analgésicos secundarios).

Fármaco	Entidades clínicas
Antidepresivos	Neuralgia postherpética, neuropatía diabética
Antiepilépticos	Neuralgia postherpética, neuropatía diabética
Vasodilatadores	Enfermedad de Raynaud
Antagonistas de la serotonina	Migraña
Simpaticolíticos	Distrofia refleja
Benzodiazepinas	Espasticidad
Antiarrítmicos	Dolor neuropático
Corticosteroides	Enfermedad de Horton
Sales de litio	Cefalea histamínica de Horton (<i>cluster headache</i>)

Tabla 2

Principales objetivos terapéuticos de los nuevos fármacos analgésicos

<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de las neurotrofinas • Receptores purinérgicos • Receptores de vanilooides • Receptores de bradicinina • Canales iónicos • Receptores opioides periféricos • Receptores de las neurocininas • Receptores de glutamato • Receptores de serotonina • Adrenoceptores α_2 • Receptores colinérgicos • Receptores de cannabinoides

Tabla 3

Efectos periféricos de las purinas sobre la transmisión nociceptiva

<ul style="list-style-type: none"> • Receptores de la adenosina A_1. Su activación produce efectos analgésicos. Se cree que los receptores A_1 forman parte de un complejo multireceptor donde también hay un receptor opioide μ y un adrenoceptor-α_2 • Receptores de la adenosina A_2. Las acciones algogénicas de la adenosina parecen estar vinculadas a la activación de estos receptores. • Receptores de la adenosina A_3. La activación de estos receptores causa una respuesta nociceptiva y potencia las respuestas inflamatorias.

Tabla 4

Efecto analgésico de diferentes antagonistas de los receptores NK₁ en diferentes situaciones clínicas (modificado de Sawynok y Cowan, 1999).

Compuesto	Situación clínica	Resultado
CP-99.994 (i.v.)	Extracción del tercer molar Dolor neuropático	Analgesia igual al ibuprofeno Sin efecto
CP-122.721 (v.o.)	Extracción del tercer molar	Analgesia débil
Aprepitante (v.o.)	Extracción del tercer molar	Sin efecto
Lanepitante (v.o.)	Osteoartrosis Migraña	Sin efecto Sin efecto
Dapitante (v.o.)	Migraña	Sin efecto

i.v. = vía intravenosa; v.o. = vía oral.

Tabla 5

Subtipos de receptores serotoninicos en médula espinal y ganglio de la raíz dorsal y fármacos utilizados clínicamente.

Tipo	Agonista	Antagonista	Médula espinal (asta posterior)	Ganglio de la raíz dorsal
5-HT _{1A}	Alnespirona	--	+++	--?
5-HT _{1B}	Sumatriptán	--	++	+
5-HT _{1D}	--	--	+	++
5-HT _{1E}	--	--	+	--
5-HT _{1F}	Sumatriptán	--	+	+
5-HT _{2A}	--	Ketanserina	(+)	+
5-HT _{2B}	--	--	(+)	--?
5-HT _{2C}	--	--	(+)	+
5-HT ₄	--	--	+	+
5-HT _{5A}	--	--	+	+
5-HT _{5B}	--	--	+	+
5-HT ₆	--	--	+	--
5-HT ₇	--	--	+	+
5-HT ₃	--	Ondansetrón, granisetron	++	++

+++, ++, +, (+): diferentes grados de expresión de los receptores en médula.

--: ausencia de expresión. ?: desconocido.

Tabla 6
Tratamiento farmacológico basado en dianas moleculares que modulan los mecanismos que producen los síntomas dolorosos (modificado de Costigan y Woolf, 2000).

Mecanismo	Síntoma	Diana	Fármaco
Sensibilización periférica	Hiperalgnesia (estática) mecánica	VR-1	Capsaicina, antagonistas VR-1
	Hiperalgnesia térmica	TTX-R	Bloqueantes TTX-R
	Dolor espontáneo	NGF/trkA Brdicimina Serotonina	Antagonistas NGF Antagonistas bradicimina Antagonistas serotonina
Descargas ectópicas	Dolor espontáneo (quemante, como descargas eléctricas)	TTX-S TTX-R	Bloqueantes de canales de sodio (antiepilépticos, antiarrítmicos, lidocaína)
Dolor mantenido por el simpático	Dolor espontáneo	Adrenoceptor α_1	Fentolamina, guanetidina
Sensibilización central	Hiperalgnesia (dinámica) táctil	NMDA-R	Antagonistas NMDA (ketamina, antagonistas de glicina)
	Hiperalgnesia secundaria	COX-2 NK1	Inhibidores COX-2, Antagonistas de eicosanoides
Reducción de la inhibición	Dolor espontáneo, hiperalgnesia	Receptores opioides adrenoceptores α_2 mGluR, nAChR, CB2	Agonistas de receptores μ , gabapentina, clonidina, agonistas GABA _{A/B} , agonistas CB2

Tabla 7

Principios activos que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas para obtener el efecto analgésico y que se encuentran en fases de desarrollo clínico

	Principios activos		
	Fase I	Fase II	Fase III
Nuevas dianas terapéuticas			
Antagonistas de los receptores de neurocininas	<ul style="list-style-type: none"> • CGP-49823 • CP-99994 • RP-67580 • SDZ-NKT-343 o NKT-343 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapitant • FK-888 • Lanepitant • Sarelitant 	
Análogos de la capsaicina (sobre receptores vanilloides)		<ul style="list-style-type: none"> • Capsavani • Resmiferatoxin 	
Agonista de los cannabinoides		<ul style="list-style-type: none"> • Dronabinol (como antimigrañoso) 	
Agonistas opioides κ periféricos		<ul style="list-style-type: none"> • Asimadolina 	<ul style="list-style-type: none"> • Fedotozine
Receptores de glutamato	<ul style="list-style-type: none"> • Con-G o CGX-1007 o Conantokin G • Neramexane • PD 196860 o CI 1041 • ZD-4379 	<ul style="list-style-type: none"> • CNS-5161 • GY-196771-A • LY-215490 y LY-326325 	
Receptores de serotonina	<ul style="list-style-type: none"> • D-16949 	<ul style="list-style-type: none"> • Ruzadolane o UP 2691 • Sarpogrelate (Amplag[®]) 	
Adrenoreceptores α_2		<ul style="list-style-type: none"> • APT-594 	<ul style="list-style-type: none"> • Dexmedetomidina
Receptores colinérgicos			
Canales iónicos (TTX-R)			<ul style="list-style-type: none"> • Toxina botulínica tipo C y F (como antiespasmódicas) • Toxina botulínica tipo B (comercializada 2001)

Datos obtenidos de las bases de datos: Adis R&D Insight (noviembre 2001), Prous Science Ensemble[®] database (2001) y Prous Science Integrity 2002. No se incluyen los principios activos que no han llegado a fases de desarrollo clínico ni los productos en fases clínicas con mecanismos de acción más conocidos.

BIBLIOGRAFÍA.

Asano M, Inamura N, Hatori C, Sawai H, Fujiwara T, Katayama A, et al. The identification of an orally active, nonpeptide bradykinin B₂ receptor antagonist, FR 173657. *Br J Pharmacol* 1997; 120: 617-624.

Radio B, Daly JW. Epibatidine, a potent analgesic and nicotinic agonist. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 563-569.

Barinaga M. How cannabinoids work in the brain. *Science* 2001; 291:2530-2531.

Belfrage M, Sollevi A, Segerdahl M, Sjölund K-F, Hanson P. Systemic adenosine infusion alleviates spontaneous and stimulus evoked pain in patients with peripheral neuropathic pain. *Anest Analg* 1995; 81: 713-717.

Bleehen T, Hobbiger F, Keele CA. Identification of algogenic substances in human erythrocytes. *J Physiol* 1976; 262: 131-149.

Bridges D, Ahmad K, Rice ASC. The synthetic cannabinoid WIN55,212-2 attenuates hyperalgesia and allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 2001; 33: 586-594.

Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. *TIPS* 2001; 22: 182-188.

Burnstock G, Wood JN. Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6: 526-532.

Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds JM, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323:13-16.

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

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

Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, Martín WJ, Trafton J, Petersen-Zeitze KF, Koltzenburg M, Basbaum AI, Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000; 288:241-242.

Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 1999; 398: 436-441.

Cerveró F, Laird JMA. One pain or many pains?: a new look at pain mechanisms. *NIPS* 1991; 6: 268-273.

Chapman V, Dickenson AH. Time-related roles of excitatory amino acid receptors during persistent noxiously evoked responses of rat dorsal horn neurones. *Brain Res* 1995; 703: 45-40.

Chast F. *Histoire contemporaine des médicaments*. Editions La Découverte: Paris, 1995.

Coderre TJ. Excitatory amino acid antagonists: potential analgesics for persistent pain. En Sawynok J, Cowan A (eds.) *Novel aspects of pain management. Opioids and beyond*. John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; 157-178.

Coderre TJ, Van Empel I. The utility of excitatory amino acid (EAA) antagonists as analgesic agents. II. Assessment of the antinociceptive activity of combinations of competitive and non-competitive NMDA antagonists with agents acting at allosteric-glycine and polyamine receptor sites. *Pain* 1994; 59: 353-359.

- Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 1997; 38:44-48.
- Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *J Pain* 2000; 1(Suppl 1):35-44.
- Curtis DR, Phillips JW, Watkins JC. Chemical excitation of spinal neurons. *Nature* 1959; 183: 611-612.
- Davis KD, Meyer RA, Turnquist JL, Fillon TG, Pappagallo M, Campbell JN. Cutaneous pretreatment with the capsaicin analog NE-21610 prevents the pain to a burn and subsequent hyperalgesia. *Pain* 1995; 62: 373-378.
- Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature* 2000; 405:183-187.
- Devane WA, Dysarz III FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Science* 1992; 258:1946-1949.
- Dray A. Pharmacology of peripheral afferent terminals. En Yaksh TL et al (eds.). *Anesthesia: Biologic Foundations*. Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 543-556.
- Dray A. Vanilloids as analgesics. En Sawynok J, Cowan A (eds.) *Novel aspects of pain management. Opioids and beyond*. John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; 117-134.
- Duggan AW, Weihe E. Central transmission of impulses in nociceptors: events in the superficial dorsal horn. En Basbaum A, Besson JM (eds.). *Towards a new pharmacology of pain*. Chichester: John Wiley & Sons, 1991; 35-67.
- Eglen RM, Hunter JC, Dray A. Ions in the fire: recent ion-channel research and approaches to pain therapy. *TiPS* 1999; 20: 337-342.
- Eisenach JC, De Kock M, Klimscha W. Alpha (2)-adrenergic agonist for regional anesthesia. A clinical review of clonidine (1984-1985). *Anesthesiology* 1996; 85: 655-674.
- Fisher K, Fundytus ME, Cahill CM, Coderre TJ. Intrathecal administration of the mGluR compound, (S)-4CPG, attenuates hyperalgesia and allodynia associated with sciatic nerve constriction injury in rats. *Pain* 1998; 77: 259-266.
- Franco-Cereceda A, Kallner G, Lundberg JM. Cyclo-oxygenase products released by low pH have capsaicin-like actions on sensory nerves in the isolated guinea pig heart. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 365-369.
- Fundytus ME, Fisher K, Dray A, Henry JI, Coderre TJ. *In vivo* antinociceptive activity of anti-rat mGluR1 and mGluR5 antibodies in rats. *Neuroreport* 1998; 9: 731-735.
- Gilron I, Max MB, Lee G, Booher SL, Sang CN, Chappell AS, Dionne RA. Effects of the 2-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid/kainate antagonist LY293558 on spontaneous and evoked postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 320-327.
- Guo TZ, Jiang JY, Butermann AE, Maze M. Dexmedetomidine injection into the locus coeruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 1996; 84: 873-881.
- Hall JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 131-190.
- Hammond DL, Tyce GM, Yaksh TL. Effluents of 5-hydroxytryptamine and norepinephrine into spinal cord superfusates during stimulation of the rat medulla. *J Physiol* 1985; 359: 151-162.

- Hamon M, Bourgoin S. Serotonin and its receptors in pain control. En Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; 203-228.
- Ho BT, Huo YY, Lu JG, Newman RA, Levin VA. Analgesia activity of anticancer agent suramin. *Anti-Cancer Drugs* 1992; 3: 91-94.
- Iwamoto ET. Cholinergic agonists as analgesics. En Sawynok J, Cowan A (eds.) Novel aspects of pain management. Opioids and beyond. John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; 265-286.
- Johnson KW, Schaus JM, Durkin MM, Audia JE, Kaldor SW, Flaugh ME et al. 5-HT_{1F} receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs. *Neuroreport* 1997; 8: 2237-2240.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
- Kamei J, Zushida K, Morita K, Sasaki M, Tanaka S. Role of vanilloid VR1 receptor in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2001; 422:83-86.
- Karlsten R, Gordh T. An A1-selective adenosine agonist abolishes allodynia elicited by vibration and touch after intrathecal injection. *Anesth Analg* 1995; 50: 844-847.
- Keele CA, Armstrong D. Substances producing pain and itch. Baltimore: Williams & Wilkins 1964; 124-151.
- Klamt JG, Reis MPD, Neto JB, Prado WA. Postoperative analgesic effect of subarachnoid neostigmine in two patients with cancer pain. *Pain* 1996; 66: 389-391.
- Kress M, Zeilhofer HU. Capsaicin, protons and heat: new excitement about nociceptors. *TiPS* 1999; 20: 112-118.
- Kristensen JD, Svensson B, Gordh T-Jr. The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes 'wind-up pain' after intrathecal administration in humans. *Pain* 1992; 51: 249-253.
- Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg* 1997; 84: 1269-1275.
- Langlois A, Pascaud X, Junien JL, Dahl SG, Riviere PJM. Response heterogeneity of 5-HT₃ receptor antagonists in a rat visceral hypersensitivity model. *Eur J Pharmacol* 1996; 318:141-144.
- Lauretti GR, Reis MP, Prado WA, Klamt JG. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. *Anesth Analg* 1996; 82: 1182-1187.
- Leslie TA, Emson PC, Dowd PM, Woolf CJ. Nerve growth factor contributes to the up-regulation of growth-associated protein 43 and preprotachykinin A messenger RNAs in primary sensory neurons following peripheral inflammation. *Neuroscience* 1995; 67: 753-761.
- Likar R, Schafer M, Paulak F, Sittl R, Pipam W, Schalk H et al. Intraarticular morphine analgesia in chronic pain patients with osteoarthritis. *Anesth Analg* 1997; 84: 1313-1317.
- Mann CC, Plummer ML. The Aspirin wars. Money, medicine, and 100 years of rampant competition. Alfred A. Knopf: Nueva York, 1991.

- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346:561-564.
- Max MB. Is mechanism-based pain treatment attainable? *Clinical trial issues. J Pain* 2000; 1 (suppl.1): 2-9.
- Meldrum BS. Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. *Clin Sci* 1985; 68: 113-122.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-979.
- Neugebauer V, Kornhuber J, Lucke T, Schaible HG. The clinically available NMDA receptor antagonist memantine is antinociceptive on rat spinal neurones. *Neuroreport* 1993; 4: 1259-1262.
- Noyes R, Brunk, Avery DH, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:84-89.
- Olney JW. Excitotoxic amino-acids and neuropsychiatric disorders. *Ann Rev Pharm Toxicol* 1990; 30: 47-71.
- Oye I, Paulsen O, Maurset A. Effects of ketamine on sensory perception: Evidence for a role of N-methyl-D-aspartate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 1209-1213.
- Ossipov MH, Lai J, Malan TP, Porreca F. Recent advances in the pharmacology of opioids. En Sawynok J, Cowan A (eds.) *Novel aspects of pain management. Opioids and beyond.* John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; 49-72.
- Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 71-78.
- Perkins MN, Campbell E, Dray A. Antinociceptive activity of the bradykinin B₁ and B₂ receptor antagonists, desArg⁹(Leu⁹)-Bk and HOE 140, in tow models of persistent hyperalgesia in the rat. *Pain* 1993; 53: 191-197.
- Petersson J, Gordh TE, Hartvig P, Wiklund L. A double-blind trial of the analgesic properties of physostigmine in postoperative patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 283-288.
- Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain* 1997; 72:309-318.
- Planells-Cases R, Aracil A, Merino JM, Gallar J, Pérez-Payá E, Belmonte C, González JM, Ferrer-Montiel AV. Arginine-rich peptides are blockers of VR-1 channels with analgesic activity. *FEBS Letters* 2000; 481: 131-136.
- Rang HP, Bevan SJ, Perkins MH. Peripherally acting analgesic agents. En Sawynok J, Cowan A (eds.) *Novel aspects of pain management. Opioids and beyond.* John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; 95-115.
- Richardson JD. Cannabinoids modulate pain by multiple mechanisms of action. *J Pain* 2000; 1: 2-14.
- Rupniak NJ, Hill RG. Neurokinin antagonists. En Sawynok J, Cowan A. *Novel aspects of pain management: opioids and beyond.* Wiley-Liss: Nueva York, 1999; 135-155.
- Sánchez A, Niebbala B, Feria M. Modulation of neuropathic pain in rats by intrathecally injected serotonergic agonists. *Neuroreport* 1995; 6:2585-2588.
- Sawynok J, Sweeney MI, White TD. Classification of adenosine receptors mediating antinociception in the rat spinal cord. *Br J Pharmacol* 1986; 88: 923-930.

- Sawynok J, Reid A. Peripheral adenosine 5'-triphosphate enhances nociception in the formalin test via activation of a purinergic P_{2x} receptor. *Eur J Pharmacol* 1997; 330: 115-121.
- Sawynok J, Poon A. Purines: potential for development as analgesic agents. En Sawynok J, Cowan A. Novel aspects of pain management: opioids and beyond. Wiley-Liss: Nueva York, 1999; 229-247.
- Snider RM, Constantine JW, Lowe JA, Longo KP, Lebel WS, Woody HA et al. A potent nonpeptide antagonist of the substance P (NK₁) receptor. *Science* 1991; 251:435-439.
- Sollevi A, Belfrage M, Lundeberg T, Segerdahl M, Hansson P. Systemic adenosine infusion: a new treatment modality to alleviate neuropathic pain. *Pain* 1995; 61: 155-158.
- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *New Eng J Med* 1995; 332:1685-1690.
- Stein C, Yassouridis A. Peripheral morphine analgesia. *Pain* 1997; 71:119-121.
- Suzuki T, Kato J, Saeki S, Ogawa S, Suzuki H. Analgesic effect of dextromethorphan for postherpetic neuralgia. *Masui - Jap J Anesthesiol* 1996; 45: 629-633.
- Swain CJ, Hargreaves RJ. Neurokinin receptor antagonists. *Ann Rep Med Chem* 1996; 31:111-120.
- Sweeney MI, White TD, Sawynok J. Involvement of adenosine in the spinal antinociceptive effects of morphine and noradrenaline. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243: 657-665.
- Sylvén C, Jonzon B, Fredholm BB, Kaijser L. Adenosine injection into the brachial artery produces ischemia like pain of discomfort in the forearm. *Cardiovasc Res* 1988; 22: 674-678.
- Sylvén C, Beermann B, Jonzon B, Brandt R. Angina pectoris-like pain provoked by intravenous adenosine in healthy volunteers. *BMJ* 1986; 293: 227-230.
- Vapaatalo H, Onken D, Neuvonen PJ, Westermann E. Stereospecificity in some central and circulatory effects of phenylisopropyl-adenosine (PIA). *Arzneim-Forsch (Drug Res)* 1975; 25: 407-410.
- Wahl P, Foged C, Tullin S, Thomsen C. Iodo-resiniferatoxin, a new potent vanilloid receptor antagonist. *Mol Pharmacol* 2001; 59:9-15.
- Wardle KA, Ranson J, Sange GJ. Pharmacological characterization of the vanilloid receptor in the rat dorsal spinal cord. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1012-1016.
- Waldmann R, Bassilana F, de Weille J, Champigny G, Heurteaux C, Lazdunski M. Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na⁺ channel specific for sensory neurons. *J Biol Chem* 1997; 272:20975-20978.
- Waldmann R, Lazdunski M. H (+)-gated cation channels: neuronal acid sensors in the NaC/DEG family of ion channels. *Curr Opin Neurobiol* 1998; 8:418-424.
- Waxman SG. The molecular pathophysiology of pain: abnormal expression of sodium channel genes and its contributions to hyperexcitability of primary sensory neurons. *Pain* 1999; Suppl. 6: S133-S140.
- Waxman SG, Dib-Hajj S, Cummins TR, Black JA. Sodium channels and pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7635-7639.
- Weatherall D. In search of a cure. Oxford: Oxford University Press, 1990.
- Woolf CJ, Ma Q-P, Allchorne A, Poole S. Peripheral cell types contributing to the hyperalgesic action of nerve growth factor in inflammation. *J Neurosci* 1996; 16:2716-2723.

Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M et al. Towards a mechanism-based classification of pain? *Pain* 1998; 77:227-229.

Woolf CJ, Decosterd I. Implication of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999; Suppl 6:141-147.

Yaksh TL. Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. *Brain Res* 1979; 160:180-185.

Yaksh TL. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics. En Sawynok J, Cowan A (eds.) *Novel aspects of pain management. Opioids and beyond*. John Wiley & Sons: Nueva York, 1999; 179-202.

Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 23-37.

Zubieta J-K, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM et al. Regional mu opioid receptor regulation of sensory and effective dimensions of pain. *Science* 2001; 293: 311-315.

Efectos antinociceptivos y antiinflamatorios de los opioides

Dra. M. M. Puig, Dr. A. Romero, Dr. O. Pol*

*Dr. S. Sánchez, Dra. M^a E. Planas**

Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario del Mar, UAB y

**Departamento de Farmacología, Facultad de Odontología, UB, Barcelona.*

Los opioides son analgésicos potentes que actúan uniéndose a receptores específicos de membrana denominados receptores opioides (RO) (Barnard, 1993; Brownstein, 1993). Receptores y péptidos opioides endógenos (POE) constituyen un sistema modulador de la nocicepción (Sistema Opiode Endógeno, SOE) cuyas funciones fisiológicas no están completamente establecidas. El SOE se encuentra ampliamente distribuido en el organismo de los mamíferos y, además de participar en la modulación del dolor y la afectividad, participa en otras funciones del sistema nervioso como el aprendizaje y la memoria, la actividad locomotora, la secreción neuroendocrina, funciones vegetativas y respuestas inmunológicas (Herz, 1998; Schultz y Gross, 2001; Cabot, 2001).

En 1973 se identificaron tres tipos de (RO) (μ , δ , κ) y poco después se aislaron y caracterizaron tres familias de ligandos endógenos de naturaleza peptídica (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), codificados en tres genes independientes que originan los precursores proopiomelanocortina, proencefalina y prodinorfina (Day y cols, 1993). Recientemente se ha caracterizado un nuevo grupo de posibles transmisores peptídicos denominados endomorfina (Zadina y cols, 1997), estructuralmente distintos a los POE y que se unen de forma selectiva a los RO- μ . Otros péptidos endógenos que poseen acción opioide m derivan de la leche (β -caseomorfina; (Teschmacher y cols, 1997) y de la cadena β de la hemoglobina (hemomorfina; Zhao y cols, 1997). Por otra parte, se ha

aislado un nuevo RO denominado ORL1 (*Opioid Receptor Like 1 u orphan OR*; Wick y cols, 1994) cuyo ligando endógeno es un péptido de 17 aminoácidos denominado nociceptina (Meunier y cols, 1995) que posee un cierto parecido con la dinorfina. La caracterización molecular de los RO ha permitido explorar los mecanismos que regulan su síntesis, establecer sus características bioquímicas y farmacológicas y determinar su localización anatómica. En el sistema nervioso central existen concentraciones elevadas de RO en las láminas superficiales del asta dorsal de la médula espinal y en el cerebro, especialmente en las estructuras límbicas, núcleos del tálamo y en las áreas de control de las funciones viscerales. Los RO tienen una amplia distribución periférica y entre otros tejidos, se expresan en tejido nervioso (ganglios de las raíces dorsales, terminaciones sensoriales y simpáticas), en células del sistema inmune y en células endocrinas.

Debido a la multiplicidad de RO y a su amplia distribución, la administración de opioides induce un gran número de efectos farmacológicos, todos ellos mediados por la activación de RO. En el hombre, los opioides se utilizan de forma exclusiva debido a su efecto analgésico, siendo eficaces en el tratamiento del dolor agudo y crónico de distinta etiología. La administración sistémica de opioides induce analgesia debido a la activación simultánea de RO situados a nivel periférico, espinal y supraespinal, habiéndose demostrado que existe sinergia entre los lugares de acción espinales y supraespinales. Por otra parte, la administración local de agonistas μ o δ por vía periférica, intratecal o intracerebroventricular también induce antinocicepción, con características bien definidas tanto en modelos animales como en el hombre.

La caracterización del SOE a nivel periférico ha abierto un nuevo campo de investigación relacionado con su posible función moduladora de la reacción inflamatoria local. De esta forma, se ha demostrado que en procesos inflamatorios periféricos: a) los opioides exógenos actúan localmente inhibiendo la transmisión sensorial (nociceptiva, etc.); b) el número o densidad de RO aumenta en tejidos nerviosos periféricos (ganglio de la raíz dorsal, terminaciones sensoriales primarias, plexo mientérico); c) las células inmunes (residentes o no) que participan en la reacción inflamatoria expresan RO y POE. Sin embargo, la función del SOE durante la inflamación periférica, en especial el papel que juega en la interacción existente entre el tejido nervioso, el sistema inmune y la microcirculación periférica, no se conoce con exactitud.

Nuestro grupo de trabajo ha investigado en los últimos años el papel que desempeña el SOE durante la inflamación periférica en dos modelos experimentales: la inflamación inducida por carragenina en la pata de la rata y la inflamación intestinal inducida por aceite de crotón en el ratón. La participación del SOE se evaluó utilizando la administración de antagonistas opioides, partiendo de la hipótesis de que si la inflamación induce la liberación de POE, la administración de antagonistas debería incrementar ciertos aspectos de la respuesta inflamatoria local (edema, motilidad intestinal). De esta forma pudimos demostrar una liberación local de POE que participarían en la modulación inhibitoria de la reacción inflamatoria (Planas y cols, 1995; Pol y cols, 1995).

Por otra parte, en el modelo de inflamación articular la inflamación induce la expresión de RO en terminaciones sensoriales, hecho que explica el efecto antinociceptivo de los opioides inyectados localmente. Estos RO no están presentes (o su densidad es muy baja) en ausencia de inflamación y aparentemente viajan desde los ganglios de las raíces dorsales (GRD) hasta la periferia en respuesta a la lesión inflamatoria. De momento, no ha podido ser demostrado que aumente la síntesis de RO a nivel de los GRD, sino simplemente un aumento del transporte axonal de los mismos (Hassan y cols, 1993; Stein, 1995). El intestino expresa de forma constitutiva una mayor densidad de RO, en especial en el plexo mientérico, donde participan en la modulación inhibitoria de la motilidad intestinal. Durante la inflamación intestinal, el efecto antitránsito de los opioides está aumentado (Puig y Pol, 1998) debido a un incremento en la síntesis de RO a nivel del plexo mientérico (Pol y cols, 2001). De esta forma, durante la inflamación periférica el efecto antinociceptivo de los opioides administrados localmente (inflamación articular) y el efecto inhibidor de la motilidad a nivel periférico (inflamación intestinal) están ambos bien caracterizados.

Durante la inflamación periférica, además de la acción antinociceptiva y antitránsito, los opioides presentan una acción antiinflamatoria que es en la actualidad uno de los objetivos de estudio de nuestro grupo. En el modelo de inflamación intestinal hemos podido demostrar un aumento de los efectos inhibidores de los agonistas δ y μ sobre la permeabilidad intestinal utilizando ^{51}Cr -EDTA, sugiriendo una sensibilización o incremento de los RO (neuronales y/o extraneuronales) que participan en la regulación de la permeabilidad durante la inflamación (Valle y cols,

2001). Estudios en curso que evalúan la extravasación de plasma en el mismo modelo experimental sugieren un papel relevante de los RO en este proceso. Por tanto, durante la inflamación intestinal, el SOE podría tener un papel modulador inhibitor, tanto sobre la secreción como sobre la extravasación de plasma que se producen como consecuencia del estímulo inflamatorio.

En el modelo de inflamación articular, diversos autores han demostrado que los opioides son capaces de disminuir el edema y la extravasación de plasma (Green y Levine, 1992; Gavalos y cols, 1994; Taylor y cols, 2000) sin que se conozcan, de momento, los mecanismos precisos ni la localización (neuronal, extraneuronal) de los RO implicados. De forma esquemática podemos considerar tres componentes que participan en la reacción inflamatoria local: las terminaciones sensoriales y simpáticas (tejido nervioso), los vasos sanguíneos y las células del sistema inmune. La lesión inflamatoria libera múltiples mediadores y moduladores que actúan individual o simultáneamente sobre los tres componentes, y como consecuencia se produce/modula la respuesta inflamatoria local. El SOE (receptores y transmisores peptídicos) participa en la modulación inhibitoria de la respuesta inflamatoria local incidiendo sobre los tres componentes, produciendo antinocicepción y, posiblemente, una disminución de la inflamación. Los mediadores de la inflamación actúan sobre:

- *Terminaciones sensoriales y simpáticas*, induciendo: i) una sensibilización de los nociceptores que facilita la transmisión nociceptiva responsable del dolor e hiperalgesia (sensibilización central/periférica); ii) la excitación de las fibras sensoriales, induciendo a nivel de los cuerpos celulares (GRD) la expresión/inhibición de ciertos genes implicados en la respuesta inflamatoria; iii) la liberación de neuropéptidos como la SP o CGRP entre otros. Estos, a su vez, interaccionan con receptores específicos situados en las células endoteliales de la microcirculación incrementando la extravasación de plasma. Como se ha mencionado anteriormente, la inflamación induce la expresión de RO a nivel de las terminaciones sensoriales primarias y estos receptores podrían participar en la modulación inhibitoria de la respuesta nociceptiva local.
- *Vasos* (células endoteliales de las vénulas postcapilares). Durante la inflamación, la extravasación de plasma está bajo control humoral y nervioso y constituye un aspecto importante de la reacción inflamatoria local. Se ha postula-

do que los estímulos nociceptivos inducen extravasación por la activación de una población de fibras sensoriales de tipo C sensibles a la capsaicina. La estimulación de estas fibras induce la liberación de taquicininas que actúan sobre receptores de la microvasculatura e inducen extravasación. Por otra parte, estudios recientes han demostrado la presencia de RO μ en las células endoteliales vasculares y cardíacas en humanos (Cadet y cols, 2000). En el tejido inflamado, los opioides podrían inhibir la extravasación de plasma mediante la activación de RO situados en las terminaciones sensoriales, a nivel de los mastocitos o en las células del epitelio vascular.

- *Células inmunes.* Las células inmunes liberan múltiples mediadores que participan en la respuesta inflamatoria local. Entre otros, la histamina y la serotonina, que se encuentran en los mastocitos y se liberan de forma simultánea como respuesta al estímulo inflamatorio. Estas células expresan además RO μ y δ (Chuang y cols, 1995; Gavériaux y cols, 1995), cuya función fisiológica se desconoce hasta el momento. Por otra parte, el sistema inmune es capaz de modular la respuesta inflamatoria (dolor y probablemente extravasación) localmente, es decir, a nivel del tejido lesionado, liberando POE a partir de células inmunes (Machelska y Stein, 2000). El POE más abundante liberado por los linfocitos es la β -endorfina, y en menor proporción metionina-encefalina y dinorfina-A. La liberación de estos péptidos a partir de las células inmunes se produce principalmente por la acción del CRF y de la interleukina 1- β . Se ha postulado que los POE liberados localmente se unirían a los RO expresados en las fibras sensoriales primarias, inhibiendo la transmisión nociceptiva, y como consecuencia, la extravasación de plasma.

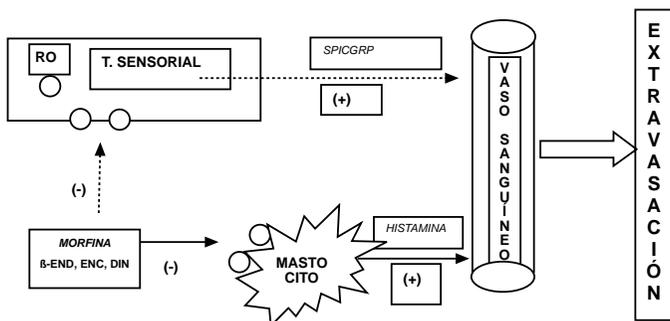
Utilizando el modelo de inflamación aguda inducida por la administración de carragenina en la pata de la rata (Vinegar y cols, 1976), nuestro grupo ha investigado el efecto de los opioides sobre la extravasación de plasma en dos condiciones experimentales: a) el pretratamiento con capsaicina, que elimina o disminuye la población de fibras sensoriales primarias a nivel periférico, y b) en ausencia de histamina, bien vaciando los mastocitos mediante el compuesto 48/80, o bien bloqueando los receptores H_1 y/o H_2 con antagonistas específicos. Nuestro propósito era establecer el lugar predominante de acción de los opioides sobre

la extravasación de plasma (neuronal o extraneuronal) durante la inflamación periférica. En nuestro estudio evaluamos el efecto antiinflamatorio (edema) mediante pletismografía y la extravasación de plasma utilizando azul de Evans. Nuestros resultados muestran que los agonistas μ y δ inducen una inhibición dosis-dependiente de la extravasación de plasma reversible por naloxona y naltrindol respectivamente; sin embargo, no pudimos establecer un efecto similar sobre el edema.

El pretratamiento con capsaicina disminuyó la densidad de terminaciones sensoriales primarias en la pata de la rata, así como la hiperalgesia mecánica; sin embargo, no modificó de forma significativa la extravasación de plasma. En estas condiciones experimentales, el efecto inhibitorio de la morfina (agonista μ/δ) sobre la extravasación se mantuvo inalterado, mientras que el fentanilo (agonistas μ) no tuvo efecto alguno. Estos resultados sugieren que los RO- μ expresados en las terminaciones sensoriales participan en la modulación inhibitoria de la extravasación de plasma durante la inflamación periférica, y que los efectos de la morfina están mediados por RO extraneuronales (probablemente δ). En ausencia de histamina (tratamiento con 48/80), los agonistas opioides μ (morfina, fentanilo) no fueron capaces de inhibir la extravasación de plasma, llegando incluso a incrementarla. De forma similar, la administración conjunta de antagonistas de los receptores H_1 y H_2 impidió el efecto de los opioides sobre la extravasación de plasma, sugiriendo que la presencia de histamina es indispensable para que se produzca el efecto antiinflamatorio de los opioides. El papel que desempeña la histamina neuronal durante la inflamación periférica no ha sido establecido por el momento.

Estos resultados preliminares sugieren que los agonistas opioides inhiben la extravasación de plasma a nivel periférico por una acción doble: a) activando los RO- μ situados a nivel neuronal, y como consecuencia, disminuyendo la liberación de SP y otras neurocininas capaces de inducir extravasación de plasma, y/o b) activando RO- μ y δ situados en los mastocitos u otras células inmunes, e inhibiendo su degranulación, y como consecuencia, la liberación de histamina. Nuestros experimentos indican que los RO extraneuronales podrían tener mayor relevancia para explicar el mecanismo de acción de los opioides sobre la inhibición de la extravasación de plasma durante los procesos inflamatorios.

Inhibición de la extravasación de plasma por los opioides: posibles mecanismos



En resumen, podemos concluir que el papel fisiológico que desempeña el SOE durante los procesos inflamatorios periféricos no está completamente establecido. Conocemos sin embargo que, a nivel del tejido inflamado, los opioides administrados exógenamente inducen antinocicepción e inhibición de la extravasación de plasma, uniéndose a RO periféricos neuronales y extraneuronales. Este efecto estaría mediado o podría explicarse por el aumento de la expresión de RO en las terminaciones sensoriales primarias, que se induce como consecuencia de la inflamación. Pensamos por tanto que, durante la inflamación, el SOE tiene un papel modulador del proceso inflamatorio local. De esta forma, la lesión inflamatoria liberaría POE (β -endorfina, encefalinas, dinorfina-A) que se expresan en los linfocitos y otras células inmunes. Estos péptidos, al unirse a los RO neuronales, disminuirían la excitabilidad de las fibras aferentes sensoriales, inhibiendo a la vez la liberación de neurocininas (SP, CGRP). Como consecuencia se produciría antinocicepción e inhibición de la extravasación de plasma. Los POE liberados de las células inmunes actuarían simultáneamente sobre RO de los mastocitos, impidiendo su degranulación y la consecuente liberación de histamina y serotonina, disminuyendo por tanto la extravasación de plasma y el edema. Estos hechos, si se demuestran ciertos, podrían elucidar el papel fisiológico del SOE durante procesos inflamatorios y explicar el efecto antinociceptivo-antiinflamatorio de los opioides a nivel periférico, abriendo nuevas posibilidades terapéuticas para el tratamiento del dolor inflamatorio en humanos.

El trabajo experimental ha sido realizado con la ayuda de las siguientes becas y ayudas: Generalitat de Catalunya 2001SGR00049 y Fundació La Marató de TV3, 2032/97, Barcelona; CICYT, PM98-0155 y FIS, 00/0658, Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnard E.A. (1993). Pipe dreams realized. *Curr. Biol.* 3: 211-214.
- Browstein M. (1993). A brief history of opiates, opioid peptides and opioid receptors. *Proc.Natl.Acad.Sci. U.S.A.* 90: 5391-5393.
- Cadet P., Bilfinger T.V., Fimiani C., Peter D. y Stefano G.B. (2000). Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts. *Endothelium* 73:185-191.
- Cabot P.J. (2001). Immune-derived opioids and peripheral antinociception. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 28(3):230-232.
- Chuang T.K., Killam K.F., Chuang L.F., Kung H.F., Sheng W.S., Chao C.C., Yu L. y Chuang R.Y. (1995). Mu opioid receptor gene expression in immune cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 16(3): 922-930.
- Day R., Trujillo K.A. y Akil A. (1993). Prodynorphin biosynthesis and posttranslational processing. Herz A. (ed), *Opioids I: Handbook of experimental pharmacology*. Berlin: Springer-Verlag: 449-463.
- Gavalas A., Victoratos P., Yiangou M., Hadjipetrou-Kourounakis L., Rekka E. y Kourounakis P. (1994). The anti-inflammatory effect of opioids. *Intern. J. Neuroscience* 74: 259-264.
- Gaveriaux C., Peluso J., Simonin F., Laforet J. y Kieffer B. (1995). Identification of kappa-and delta-opioid receptor transcripts in immune cells. *FEBS Lett.* 369(2-3): 272-276.
- Green P.G. y Levine J.D. (1992). δ and K-opioid agonists inhibit plasma extravasation induced by bradykinin in the knee joint of the rat. *Neuroscience* 49(1):129-33.
- Hassan A.H.S., Ableitner A., Stein C. y Herz A. (1993). Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience* 55:185-195.
- Herz A. (1998). Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 76 (3): 252-258.
- Machelska H. y Stein C. (2000). Pain control by immune-derived opioids. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 27 (7):533-536.
- Meunier J.C., Mollereau C. y Toll L. (1995). Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL-1. *Nature*, 377: 532-535.
- Planas M.E., Rodríguez L., Sánchez S., Pol O. y Puig M.M. (1995). Pharmacological evidence for the involvement of the endogenous opioid system in the response to local inflammation in the rat paw. *Pain*, 60, 67-71.
- Pol O., Alameda F. y Puig M.M. (2001). Inflammation enhances μ -opioid receptor transcription and expression in mice intestine. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 894-899, 2001.
- Pol O., Planas M.E. y Puig M.M. (1995). Peripheral effects of naloxone in mice with acute diarrhea associated with intestinal inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 272: 1271-1276.

- Puig M.M. y Pol O. (1998). Peripheral effects of opioids in a model of chronic intestinal inflammation in mice. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, 287:1068-1075.
- Schultz J.E. y Gross G.J. (2001). Opioids and cardioprotection. *Pharmacol. Ther.* 89 (2): 123-137.
- Stein C. (1995). The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N. Eng. J. Med.* 332:1685-1690.
- Taylor B.K., Peterson M.A., Roderick R.E., Tate J., Green P.G., Levine J.O. y Basbaum A.I. (2000). Opioid inhibition of formalin-induced changes in plasma extravasation and local blood flow in rats. *Pain* 84: 263-270.
- Teschmacher H., Koch G. y Brantl V. (1997). Milk protein-derived opioid receptor ligands. *Biopolymers* 43(2): 99-117.
- Valle L., Pol O. y Puig M.M. (2001). Intestinal inflammation enhances the inhibitory effects of opioids on intestinal permeability in mice. *J.Pharmacol. Exp.Ther.*, 296, 378-387.
- Vinegar R., Truax J.F. y Selph J.L. (1976). Quantitative studies of the pathway to acute carrageenan inflammation. *Federation Proceedings* 35(13):2447-2454.
- Wick M.J., Minnerath SR. y Lin X. (1994). Isolation of a novel cDNA encoding a putative membrane receptor with high homology to the cloned μ , δ and K opioid receptors. *Mol. Brain Res.* 27: 37-44.
- Zadina J.E., Hackler L., Ge L.J. y Kastin A.J. (1997). A potent and selective endogenous agonist for the μ -opiate receptor. *Nature*, 386: 499-502.
- Zhao Q., Garreau I., Sannier F. y Piot J.M. (1997). Opioid peptides derived from hemoglobin: hemorphins. *Biopolymers* 43 (2): 75-98.

Efectos antinociceptivos de los cannabinoides y desarrollo de fenómenos de tolerancia y dependencia

Dr. R. Maldonado López

Universitat Pompeu Fabra

Societat Catalana del Dolor

Los derivados de *Cannabis sativa*, tales como la marihuana y el hachís, son las drogas ilegales más ampliamente consumidas por los seres humanos. En las preparaciones de *Cannabis sativa* se han identificado una gran cantidad de componentes psicoactivos, el principal de los cuales es el $\Delta 9$ -tetrahidrocanabinol (THC). Los componentes cannabinoides inducen sus efectos farmacológicos activando dos receptores diferentes que han sido identificados y clonados: el receptor cannabinoide CB-1, principalmente localizado en el sistema nervioso central (Devane et al., 1988), y el receptor cannabinoide CB-2, localizado en los tejidos periféricos, principalmente a nivel del sistema inmunitario (Munro et al., 1993). Ambos son receptores de siete dominios transmembrana unidos a G-proteínas, y a través de estas proteínas, la activación del receptor cannabinoide produce una inhibición de la actividad adenilato ciclasa (Howlett and Fleming, 1984). La estimulación de los receptores cannabinoides también modifica la actividad de otros sistemas de mensajeros intracelulares, produciendo la activación de MAP quinasas (Bouaboula et al., 1995) y la inhibición de los canales de calcio (Felder et al., 1992). El desarrollo de agonistas cannabinoides sintéticos potentes y selectivos, así como antagonistas cannabinoides selectivos, ha jugado un importante papel en los recientes progresos obtenidos en la farmacología cannabinoide.

RESPUESTAS ANTINOCICEPTIVAS

Los agonistas cannabinoides CB-1 y CB-2 tienen efectos antinociceptivos en especies animales diferentes (ratón, rata, conejo, gato, perro y mono) (Pertwee, 2001). Estos efectos antinociceptivos de los cannabinoides se han puesto de manifiesto en muchos modelos de comportamiento de nocicepción: los modelos térmicos de la prueba de retirada de la cola (Buxbaum, 1972) y de la placa caliente (Buxbaum, 1972; Martin, 1985, Hutcheson et al., 1998), los modelos mecánicos que miden las respuestas motrices (Smith et al., 1998) o los reflejos (Guilbert, 1981), las pruebas químicas de dolores abdominales inducidos por fenilbenzoquinona (Milne et al., 1979; Welch et al., 1995), ácido acético o ácido fórmico (Bicher y Mechoulam, 1968) y los modelos de estimulación eléctrica de la pata (Weissman et al., 1982), del nervio ciático (Bicher y Mechoulam, 1968) o de la pulpa dental (Kaymakcalan et al., 1974). Estudios electrofisiológicos han confirmado ampliamente estos efectos antinociceptivos (Chapman et al., 1999). La actividad antinociceptiva del THC es particularmente intensa tras la administración intravenosa. Administrado por esta vía, es tres veces más potente que la morfina en la prueba de retirada de la cola (Martin, 1985). Los cannabinoides han sido igualmente efectivos en diferentes modelos de dolores inflamatorios, como la hiperalgia inducida por carragenina (Mazzari et al., 1996), capsaicina (Li et al., 1999), formalina (Moss et Johnson, 1980; Calignano et al., 1998; Jaggar et al., 1998) y adyuvante de Freund (Martin et al., 1999), y la inflamación de la vejiga inducida por turpentina (Jaggar et al., 1998). Las dosis de cannabinoides necesarias para reducir la hiperalgia inducida por un proceso inflamatorio son más bajas que las dosis efectivas en otros modelos de dolor (Li et al., 1999). De acuerdo con este resultado, los cannabinoides tienen propiedades antiinflamatorias en varios modelos experimentales (Pertwee, 2001). Sin embargo, otros estudios han demostrado que la eficacia de los cannabinoides es similar sobre los tejidos inflamados que sobre los no inflamados (Smith et al., 1998), aunque la utilización de una sola dosis de THC limita la interpretación de estos últimos resultados. Los agonistas cannabinoides han demostrado también una gran eficacia en los dolores de origen neuropático, como el dolor inducido por la ligadura unilateral del nervio ciático (Herzberg et al., 1997; Mao et al., 1995; Mao et al., 2000). Así, a diferencia de los opiáceos, la actividad antinociceptiva de los cannabinoides en el dolor neuropático no ha disminuido tras la administración repe-

tida de la droga y parece ser independiente de la actividad de los receptores NMDA, que es importante para el eventual desarrollo de la tolerancia a los efectos antinociceptivos (Mao et al., 2000). La disponibilidad de los nuevos cannabinoides con propiedades hidrosolubles y una potente actividad agonista facilita las perspectivas de utilización de estos compuestos en el tratamiento del dolor (Pertwee, 2000).

Ciertas respuestas farmacológicas como la hipotermia, la hipolocomoción y la catalepsia podrían influir en los efectos antinociceptivos de los agonistas cannabinoides. Sin embargo, varios resultados sugieren que los efectos antinociceptivos son independientes de otras respuestas comportamentales de los cannabinoides. Así, los efectos hipotérmicos aparecen en dosis más elevadas en ratones que los efectos antinociceptivos. Estas dos respuestas aparecen en dosis similares en ratas, pero en esta especie los cannabinoides han demostrado efectos antinociceptivos en varios modelos en los que la temperatura corporal no influye (modelos de dolor mecánico y químico). Los efectos hipolocomotores y sobre todo la respuesta cataléptica se observan con dosis más elevadas en ratas y ratones que los efectos antinociceptivos (Pertwee, 2001). Por otro lado, la administración intratecal de cannabinoides induce efectos antinociceptivos sin producir respuestas motrices (Yaksh, 1981). Además, ciertas sustancias son capaces de bloquear de una forma independiente los efectos antinociceptivos de los cannabinoides sin modificar sus efectos motores o hipotérmicos, o viceversa (Smith et al., 1994; Meng et al., 1998; Thorat y Bhargava, 1984).

La administración intratecal del antagonista CB-1 (SR 141716A) induce efectos hiperálgicos en ratones, lo que sugiere la existencia de un tono cannabinoide endógeno a nivel espinal que tendría efectos analgésicos (Richardson et al., 1998). Los efectos hiperálgicos del SR 141716A se han puesto igualmente de manifiesto en modelos de dolor neuropático (Herzberg et al., 1997) y en estudios electrofisiológicos de respuestas de neuronas nociceptivas dorsales de la médula espinal (Chapman, 1999). No obstante, el SR 141716A no ha modificado la respuesta nociceptiva en otros modelos de dolor (Pertwee, 2001). Por otro lado, los estudios con ratones knock-out deficientes en receptores CB-1 no muestran modificaciones de las respuestas nociceptivas (Ledent et al., 1999) o incluso muestran una hipoalgesia en la prueba de la formalina (Zimmer et al., 1999).

Mecanismos supraespinales, espinales y periféricos parecen participar en los efectos antinociceptivos de los cannabinoides.

Así, la administración intracerebroventricular (Welch et al., 1995; 1998; Raffa et al., 1999), intratecal (Welch et al., 1995; Martin et al., 1999; Richardson et al., 1998) y local a nivel periférico (Richardson et al., 1998; Callignano et al., 1998) es capaz de inducir respuestas antinociceptivas importantes. La administración local de agonistas cannabinoides a nivel de diferentes estructuras cerebrales ha permitido identificar las regiones responsables de estas respuestas. Así, se han observado respuestas antinociceptivas tras la administración de cannabinoides a nivel de la sustancia gris periaqueducal (Lichtman et al., 1996, Martin et al., 1999), en la zona rostro-ventromedial del bulbo raquídeo (Martin et al., 1998), en los núcleos submedio y postero-medial del tálamo (Martin et al., 1996), el colliculus superior, los núcleos central y basolateral de la amígdala y la región noradrenérgica A5 (Martin et al., 1998; 1999). Estudios de autorradiografía (Mailleux y Vanderhaeghen, 1992; Glass et al., 1997) y de inmunocitoquímica (Tsou et al., 1998) han demostrado que estas regiones cerebrales son ricas en receptores CB-1. Una parte de los efectos antinociceptivos centrales de los cannabinoides parece deberse a la modulación de la actividad del sistema inhibitor descendente (Meng et al., 1998; Hohmann et al., 1999). Esta modulación ha sido demostrada en la zona rostro-ventromedial del bulbo raquídeo, que contiene el núcleo del rafe magno, y que actúa por un mecanismo independiente de los mecanismos opioides. Así, una liberación tónica de los cannabinoides endógenos parece participar en la activación del sistema inhibitor descendente a nivel de esta estructura cerebral (Meng et al., 1998). A nivel de la sustancia gris periaqueducal existe igualmente una liberación de anandamida en el momento de la estimulación nociceptiva periférica que parece participar en la inhibición de la entrada de los estímulos nociceptivos (Walker et al., 1999). La porción dorso-lateral de la sustancia gris periaqueducal está implicada en esta acción fisiológica de los cannabinoides endógenos, una región diferente de la implicada en las acciones de los opioides sobre esta estructura cerebral (Lichtman et al., 1996; Walker et al., 1999). Los cannabinoides podrían bloquear las influencias inhibitoras que ejerce el GABA sobre este sistema inhibitor descendente mediante un mecanismo similar al descrito para los opioides (Vaughan et al., 1999; 2000).

La actividad antinociceptiva de los cannabinoides es reducida aunque está preservada en ratas espinalizadas, lo que demuestra la participación de los mecanismos espinales en esta respuesta antinociceptiva (Hohmann et al., 1999). Una actividad antinoci-

ceptiva de los agonistas cannabinoides ha sido igualmente demostrada en conejos espinalizados (Clarke et al., 2001). La administración intratecal de agonistas cannabinoides bloquea la expresión de c-fos inducida a nivel de la médula espinal mediante un estímulo nociceptivo (Hohmann et al., 1999). Los receptores CB-1 se localizan en las regiones del asta dorsal de la médula espinal responsables de la transmisión nociceptiva (Hohmann et al., 1998) así como en las neuronas aferentes primarias (Hohmann y Herkenham, 1999; Ross et al., 1999). Sin embargo, solamente una minoría de los receptores CB-1 está situada en las fibras aferentes de diámetro pequeño responsables de la transmisión del dolor, y una densidad más importante de los receptores se localiza en fibras de gran diámetro responsables de la transmisión no nociceptiva (Hohmann y Herkenham, 1998). De acuerdo con esta hipótesis, los receptores CB-1 en la médula espinal están colocalizados de una forma minoritaria con neuropéptidos implicados en la transmisión del dolor, como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, o la somatostatina (Hohmann y Herkenham, 1999). Esta colocalización es diferente de la de los receptores opioides μ , que están mayoritariamente localizados en las neuronas que alojan también la sustancia P (Minami et al., 1995). A pesar de esta localización de los receptores, los cannabinoides son más eficaces para inhibir la transmisión de las fibras nociceptivas de diámetro pequeño (fibras C) que la de las fibras de mayor calibre (Strangman y Walker, 1999), y podrían disminuir la liberación de los neurotransmisores responsables de la transmisión del dolor, como la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (Pertwee, 2001). Los cannabinoides inhiben de una forma selectiva el fenómeno de "wind-up" a nivel del asta dorsal de la médula espinal, a diferencia de la morfina, que no modifica el "wind-up" si no es después de la administración de dosis que modifican igualmente la transmisión de las fibras nociceptivas C (Strangman y Walker, 1999). El fenómeno de "wind-up" es muy importante para la aparición de la hiperalgesia y la alodinia. Los receptores cannabinoides CB-1 se encuentran igualmente a nivel de las terminaciones periféricas de las neuronas aferentes primarias y se han demostrado mecanismos de transporte anterógrado entre las raíces dorsales y las terminaciones periféricas (Hohmann y Herkenham, 1999).

Los receptores CB-1 están implicados de una forma selectiva en los mecanismos espinales y supraespinales responsables de las respuestas antinociceptivas de los cannabinoides. Así, el antago-

nista cannabinoide CB-1 SR 141716A bloquea los efectos antinociceptivos de los cannabinoides en diferentes modelos de dolor térmico, mecánico o químico (Pertwee, 2001). La administración de oligonucleótidos contra el receptor cannabinoide CB-1 (Edsall et al., 1996) y la administración central de toxina pertussis (Raffa et al., 1999) son igualmente capaces de bloquear las respuestas antinociceptivas de los cannabinoides. Por otro lado, los efectos antinociceptivos de los cannabinoides en los modelos de dolor térmico son suprimidos en ratones knock-out deficientes en receptores CB-1 (Ledent et al., 1999; Zimmer et al., 1999). Sin embargo, el THC fue aún efectivo en el modelo de retirada de la cola en ratones deficientes en receptor CB-1 (Zimmer et al., 1999). El mecanismo de acción antinociceptivo de los cannabinoides implica, al menos en parte, una vía de señalización intracelular independiente del adenilato ciclasa porque los inhibidores o activadores de la proteína quinasa A no han modificado esta respuesta (Cook et al., 1995). Otros sistemas de neurotransmisión, como el sistema dopaminérgico (Carta et al., 1999) o el sistema glutamatérgico (Richardson et al., 1998), podrían igualmente participar en los efectos antinociceptivos centrales de los cannabinoides.

Otros receptores diferentes del receptor CB-1 podrían participar en los efectos antinociceptivos de los cannabinoides a nivel del sistema nervioso central. Así, la eficacia del SR 141716A para bloquear la antinocicepción inducida por la administración intratecal de los cannabinoides es variable en función del agonista utilizado (Welch et al., 1998). Por otro lado, mecanismos diferentes parecen estar implicados en las respuestas antinociceptivas inducidas por la administración supraespinal (Raffa et al., 1999) o intratecal (Smith et al., 1994; Welch, 1993; Welch et al., 1995; Pugh et al., 1997) de THC, anandamida o agonistas cannabinoides sintéticos.

A nivel periférico, los receptores CB-1 y CB-2 parecen jugar un papel fisiológico en el control del dolor. Así, se ha demostrado una liberación de anandamida y palmitoiletanolamina en el caso de dolor de origen inflamatorio inducido por la formalina. Estos cannabinoides endógenos parecen jugar un papel sinérgico de inhibición de los estímulos nociceptivos a este nivel periférico. Además, la administración local en los tejidos inflamados de antagonistas selectivos de los receptores CB-1 (SR 141716A) y CB-2 (SR 144528) inducen efectos hiperalgésicos en este modelo de dolor inflamatorio (Calignano et al., 1998). Otro estudio ha demostrado también efectos hiperalgésicos del SR 141716A en la

prueba de la formalina (Strangman et al., 1998). Por otro lado, la administración local a nivel de los tejidos periféricos de SR 141716A bloquea los efectos antinociceptivos del THC en la inflamación inducida por capsaicina (Ko y Woods, 1999). De acuerdo con estos resultados, un agonista selectivo de receptores CB-2, el HU-308, induce efectos antinociceptivos en la prueba de la formalina que son bloqueados por el antagonista selectivo de receptores CB-2, el SR 144528 (Hanus et al., 1999). Este agonista cannabinoide CB-2 carece de efecto antinociceptivo en modelos de dolor que ponen en juego mecanismos centrales (Hanus et al., 1999). El cannabinoide endógeno palmitoiletanolamina induce igualmente efectos antinociceptivos que parecen ser de naturaleza periférica en modelos de dolor visceral e inflamatorio (Jaggar et al., 1998). Sin embargo, el papel de los receptores cannabinoideos periféricos en el control del dolor ha sido recientemente puesto en duda. Así, Beaulieu et al. (2000) no han observado modificaciones del umbral nociceptivo en la prueba de la formalina tras la administración de antagonistas selectivos de receptores CB-1 o CB-2. Tampoco han observado liberación de anandamida o de palmitoiletanolamina tras la inducción de un dolor inflamatorio por formalina.

El mecanismo implicado en los efectos antinociceptivos de la anandamida parece ser diferente en parte del mecanismo de acción antinociceptivo de agonistas cannabinoideos exógenos. Así, el SR 141716A no bloquea los efectos antinociceptivos de la anandamida en ciertos modelos de dolor térmico (Adams et al., 1998) o mecánico (Smith et al., 1998). La anandamida es incluso capaz de disminuir la potencia antinociceptiva del THC (Welch et al., 1995). Por otro lado, los efectos antinociceptivos de la anandamida no se suprimen en los ratones knock-out deficientes en receptores CB-1: en estos ratones knockout, la anandamida es capaz de estimular el enlace de GTP γ S mediante un mecanismo independiente de receptores CB-1 y CB-2 (Di Marzo et al., 2000). Los receptores vaniloideos han sido recientemente implicados en ciertas respuestas farmacológicas de la anandamida, como los efectos vasodilatadores, y podrían igualmente estar implicados en sus acciones antinociceptivas (Smart et al., 2000).

INTERACCIONES ENTRE LOS CANNABINOIDES Y LOS OPIOIDES A NIVEL DE LA NOCICEPCIÓN

Los cannabinoideos y los opioides inducen ciertas respuestas farmacológicas comunes, como la antinocicepción, la hipotermia,

la disminución de la actividad locomotriz, la hipotensión y la inhibición de la motricidad intestinal (Manzanares et al., 1998). Se han descrito interacciones agudas entre estos dos sistemas sobre todo a nivel de las respuestas antinociceptivas. Los antagonistas opioides son capaces de bloquear las respuestas antinociceptivas inducidas por los cannabinoides en ciertas condiciones experimentales. Diversos estudios han observado que la naloxona, un antagonista no selectivo sino preferencial de los receptores opioides μ , no bloquea los efectos antinociceptivos del THC y de otros agonistas cannabinoides sobre todo en los modelos de dolor térmico (Martin, 1985; Welch, 1993; Vivian et al., 1998; Meng et al., 1998; Calignano et al., 1998). Sin embargo, en otros estudios que han utilizado dosis extremadamente elevadas de naloxona (hasta 10 mg/kg) han sido capaces de bloquear las respuestas antinociceptivas de los cannabinoides en modelos de dolor térmico o mecánico (Welch, 1993; 1994; Reche et al., 1996). La utilización de antagonistas selectivos de receptores opioides μ , δ y κ ha permitido estudiar la participación selectiva de cada tipo de receptor. La administración de antagonistas de receptores opioides κ (Smith et al., 1994b; Reche et al., 1996; Pugh et al., 1996; 1997; Mason et al., 1999), de oligonucleótidos contra estos receptores κ (Pugh et al., 1995; Rowen et al., 1998) o anticuerpos contra las dinorfinas (Pugh et al., 1996; 1997) disminuye las respuestas antinociceptivas de los cannabinoides. Los receptores opioides κ parecen participar en los efectos antinociceptivos de los cannabinoides a nivel espinal pero no están implicados en las respuestas supraespinales (Reche et al., 1996a; 1996b). La administración de antagonistas selectivos de receptores opioides μ sugiere que estos receptores participan en los efectos antinociceptivos de los cannabinoides a nivel supraespinal (Reche et al., 1996a; 1996b). Sin embargo, las respuestas antinociceptivas inducidas por los agonistas cannabinoides y opioides a nivel espinal en conejos parecen ser completamente independientes. Por otro lado, las respuestas antinociceptivas del THC en modelos de dolor térmico no han sido modificadas en ratones knock-out deficientes en receptores opioides μ , δ o κ (Ghozland et al., 2000). A pesar de la ausencia de modificaciones de las respuestas del THC tras la supresión de un solo receptor opioide, se ha observado una ligera disminución de los efectos antinociceptivos del THC en la prueba de retirada de la cola en ratones knock-out deficientes en preproencefalina (Valverde et al., 2000). Las dosis de los antagonistas opioides utilizadas para los estudios farmacológicos son en general bastante elevadas, lo que podría explicar la contradicción aparente entre

los resultados obtenidos utilizando ratones knock-out o antagonistas opioides selectivos.

Se ha descrito igualmente una sinergia entre los efectos antinociceptivos inducidos por diferentes opioides, incluida la morfina, y los cannabinoides (Welsh y Stevens, 1992; Welch et al., 1995; Pugh et al., 1996; 1997; Smith et al., 1998; Welsh y Eads, 1999). Esta sinergia ha sido observada tras la utilización de la vía intratecal (Welsh y Stevens, 1992; Welch et al., 1995; Pugh et al., 1996; 1997), intracerebroventricular (Welch et al., 1995), parenteral (Smith et al., 1998) y oral (Smith et al., 1998). La morfina induce sus efectos antinociceptivos mediante la activación de receptores opioides mu (Matthes et al., 1996). Sin embargo, la facilitación por el THC de efectos antinociceptivos de la morfina pone en juego la participación de otros receptores opioides diferentes, los receptores delta y kappa (Pugh et al., 1996). Esto podría tener un importante interés terapéutico. Un estudio más reciente ha demostrado igualmente que los receptores opioides delta están implicados en la facilitación inducida por el THC sobre las respuestas antinociceptivas de los opioides, pero no han observado una participación de los receptores opioides kappa en esta interacción (Cichewicz et al., 1999).

La administración intratecal aguda de THC y de otros agonistas cannabinoides aumenta la liberación de las dinorfinas *in vivo* a nivel de la médula espinal (Pugh et al., 1996; 1997; Mason et al., 1999a; 1999b; Welsh y Eads, 1999). Estas dinorfinas parecen jugar un papel importante en la iniciación de los efectos antinociceptivos de los cannabinoides a nivel espinal (Pugh et al., 1997; Mason et al., 1999). En el caso del THC, una liberación espinal de dinorfina A participa en sus acciones antinociceptivas (Pugh et al., 1996), mientras que la dinorfina B sería responsable de los efectos del CP55,940, otro agonista cannabinoide (Pugh et al., 1997). Sin embargo, la anandamida no es capaz de inducir una liberación de dinorfinas a nivel del sistema nervioso central (Houser et al., 2000). Se ha observado un aumento de los índices de RNAm responsable de la síntesis de prodinorfina y de proenkefalina a nivel de la médula espinal y de ciertas estructuras cerebrales como el hipotálamo, tras la administración repetida de THC (Corchero et al., 1997). Por otro lado, la administración sistémica aguda de THC es capaz de aumentar la liberación de las encefalinas endógenas *in vivo* a nivel del núcleo accumbens (Valverde et al., 2001).

TOLERANCIA

Durante la administración repetida de diferentes agonistas cannabinoides se ha observado una tolerancia para la mayor parte de sus respuestas farmacológicas en varias especies animales (roedor, paloma, perro y mono). La tolerancia se ha observado para los efectos de cannabinoides sobre la nocicepción (Martin, 1985; Hutcheson et al., 1998), la actividad locomotriz (Magour et al., 1977; Karler et al., 1984; Abood et al., 1993; Hutcheson et al., 1998), la hipotermia (Thompson et al., 1974; Hutcheson et al., 1998), la catalepsia (Pertwee, 1974), la interrupción de una respuesta condicionada (Kosersky et al., 1974; Lamb et al., 2000), la motilidad gastrointestinal (Anderson et al., 1974), el peso corporal (Hutcheson et al., 1998), los efectos cardiovasculares (Birmighan, 1973; Adams et al., 1976), la actividad anticonvulsiva (Colasanti et al., 1982), la ataxia (Martin et al., 1976) y la liberación de corticoides (Miczek y Dihit, 1980). La instauración de la tolerancia es extremadamente rápida para la mayor parte de respuestas, y la segunda administración de un agonista cannabinoide induce ya una respuesta farmacológica muy inferior a la inducida por la primera administración (McMillan et al., 1971; Abood y Martin, 1992). El grado máximo de tolerancia se alcanza bastante rápidamente, y esta tolerancia no aumenta más en caso de tratamiento prolongado. Así, la tolerancia observada tras 7 administraciones de una dosis elevada de THC (10 mg/kg) fue más importante que la observada tras 13 inyecciones de la misma dosis (Bass y Martin, 2000). Hay que señalar que las dosis de agonistas cannabinoides utilizadas para desarrollar una tolerancia en animales de experimentación son habitualmente muy elevadas, y no son en absoluto comparables a las dosis consumidas por el hombre.

La tolerancia a los efectos farmacológicos de los cannabinoides parece ser de origen farmacodinámico. Pueden participar igualmente modificaciones farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción), pero su papel parece ser menor (Dewey et al., 1973; Martin et al., 1976; Magour, 1977). Se ha descrito una disminución de la cantidad de receptores cannabinoides CB-1 (Bmax) en ciertas estructuras cerebrales, como el estriatum y el sistema límbico, tras la administración crónica de cannabinoides (Oviedo et al., 1993; Rodríguez de Fonseca et al., 1994). Sin embargo, otros estudios no han encontrado modificaciones (Abood et al., 1993) y un aumento de la cantidad de receptores CB-1 ha sido igualmente descrita a nivel del hipocampo y del cerebelo tras la administración crónica de cannabinoides (Romero et al., 1995).

DEPENDENCIA

Dependencia física y síndrome de abstinencia

No se han observado signos somáticos de abstinencia espontánea tras la administración crónica de THC, incluso con la utilización de dosis muy elevadas en roedor, paloma, perro o mono (McMillan et al., 1970; 1971; Dewey, 1972; Chesher y Jackson, 1974; Harris et al., 1974; Leite y Carlini, 1974; Diana et al., 1998). Sin embargo, la administración del antagonista de los receptores CB-1, el SR 141716A, puede desencadenar un síndrome de abstinencia físico en animales (ratón, rata y perro) que han recibido un tratamiento crónico con dosis elevadas de THC. Esta abstinencia se caracteriza en roedores por la presencia de varios signos somáticos y la ausencia de signos vegetativos. Los signos característicos de la abstinencia en roedores son movimientos estereotípicos, temblores en patas, ataxia, temblores generales, postura anormal, ptosis, piloerección, masticación, disminución de la actividad locomotriz, arañamiento, frotamiento vigoroso y lameteo (Tsou et al., 1995; Aceto et al., 1996; 2001; Hutcheson et al., 1998; Cook et al., 1998; Ledent et al., 1999; Tzavara et al., 2000). En este síndrome hay que subrayar la incidencia importante de signos asociados a problemas de coordinación motriz (Hutcheson et al., 1998; Tzavara et al., 2000). Se han descrito ciertas manifestaciones vegetativas de abstinencia cannabinoide en perros tras la administración de SR 141716A. Así, en esta especie animal la abstinencia se caracterizó por presencia de diarrea, vómitos, salivación, temblores, inquietud y disminución de la interacción social (Lichtman et al., 1998). La administración de SR 141716A es igualmente capaz de interrumpir un comportamiento operante en ratas dependientes del THC, lo que podría ser una manifestación de un estado de malestar y disforia en caso de abstinencia (Beardsley y Martin, 2000). Es importante resaltar que las dosis de THC necesarias para inducir un estado de dependencia son extremadamente elevadas y en ningún caso comparables a las utilizadas durante el consumo humano. Las dosis utilizadas en la mayor parte de los estudios en roedores oscilan normalmente entre 10 y 100 mg/kg por día para obtener un síndrome de abstinencia severo (Tsou et al., 1995; Aceto et al., 1996; 2001; Hutcheson et al., 1998; Cook et al., 1998; Ledent et al., 1999; Tzavara et al., 2000). Si se considera que el consumo de un cigarrillo de marihuana representa una dosis aproximada de entre 30 y 100 microgr/kg de THC (Tanda et al., 2000), las dosis utilizadas para inducir una dependencia en roedores son equivalentes a un consumo de entre 300 y 1000 porros por día.

El síndrome de abstinencia de los cannabinoides está asociado a modificaciones en los mecanismos de señalización intracelular a nivel del cerebelo (Hutcheson et al., 1998). Así, se ha demostrado una correlación entre la actividad de la vía de señalización del adenilato ciclasa a nivel del cerebelo y la expresión de signos somáticos de abstinencia de los cannabinoides (Tzavara et al., 2000). Por otro lado, se ha observado un aumento de la liberación de CRF acompañada de una activación de fos a nivel del núcleo central de la amígdala durante la abstinencia de los cannabinoides (Rodríguez de Fonseca et al., 1997). Esta modificación endocrina podría estar asociada a un estado de disforia o malestar en la abstinencia de cannabinoide. Según esta hipótesis, se ha descrito una disminución de la actividad dopaminérgica mesolímbica en la abstinencia de cannabinoide (Diana et al., 1998). No obstante, la modificación de la actividad dopaminérgica no parece participar en la expresión de las manifestaciones somáticas del síndrome de abstinencia cannabinoide (Sañudo-Peña et al., 1999). Los receptores CB-1 son responsables de las manifestaciones somáticas de la abstinencia cannabinoide según han demostrado los estudios farmacológicos y la utilización de ratones knock-out deficientes en dichos receptores.

Se han descrito interacciones bidireccionales entre la dependencia de los cannabinoides y de los opioides. Así, la administración del antagonista cannabinoide SR 141716A es capaz de desencadenar ciertas manifestaciones de comportamiento y endocrinas de abstinencia opioide en animales dependientes de la morfina (Navarro et al., 1998). De la misma forma, la naloxona es capaz de precipitar ciertas manifestaciones de comportamiento de abstinencia en animales dependientes de agonistas cannabinoides (Kaymakcalan et al., 1977; Navarro et al., 1998). Sin embargo, la severidad de la abstinencia en estas dos condiciones experimentales ha sido más débil que la abstinencia producida por el antagonista homólogo de cada sistema: administración de SR 141716A en ratas dependientes de los cannabinoides y administración de naloxona en ratas dependientes de la morfina (Navarro et al., 1998). En concordancia con este resultado, se ha observado una disminución importante de la severidad del síndrome de abstinencia de morfina en ratones knock-out deficientes en receptor CB-1 cannabinoide (Ledent et al., 1999). Por otro lado, la administración de THC (Hine et al., 1975a; 1975b) o de anandamida (Vela et al., 1995) disminuye la severidad del síndrome de abstinencia opioide. No obstante, las estructuras cere-

brales implicadas en los fenómenos de abstinencia de cannabinoides y de opioides parecen ser diferentes. El locus coeruleus y otras estructuras como la sustancia gris periaqueducal representan el substrato neurobiológico de la dependencia física de los opioides (Maldonado et al., 1992). El cerebelo parece jugar un papel importante en la expresión de la dependencia de los cannabinoides (Hutcheson et al., 1998 ; Tzavara et al., 2000).

Efectos reforzantes

Un método ampliamente utilizado para medir los efectos reforzantes de una droga es el modelo de condicionamiento espacial. En este modelo, los efectos motivacionales de una molécula son asociados a un compartimento de un laberinto experimental. Los efectos reforzantes de una droga se manifestarán mediante la presencia de una preferencia por el compartimento asociado a esta molécula. En cambio, los efectos de aversión a una droga se manifestarán mediante la evitación del compartimento asociado a la misma. La administración de agonistas cannabinoides induce en general efectos de aversión en esta prueba de condicionamiento espacial (Parker y Gillies, 1995; McGregor et al., 1996; Sañudo-Peña et al., 1997; Chaperon et al., 1998; Hutcheson et al., 1998; Mallet et Beninger, 1998). Los efectos de aversión de los cannabinoides son bloqueados por la administración del antagonista SR 141716A. Este antagonista CB-1 es también capaz de bloquear la adquisición de una preferencia de lugar inducida por otras drogas, como la cocaína o la morfina, o por estímulos naturales como la alimentación (Chaperon et al., 1998). El SR 141716A puede inducir una preferencia de lugar en ciertas condiciones experimentales (Sañudo-Peña et al., 1997), pero otros estudios no han podido encontrar esta respuesta del antagonista CB-1 (Hutcheson et al., 1998). Se han observado igualmente efectos reforzantes de cannabinoides en esta prueba utilizando dosis más bajas que las que inducen efectos disfóricos, y permitiendo a las ratas disponer de un período de 24 h libre de drogas entre cada condicionamiento (Lepore et al., 1995). Otro procedimiento utilizado para revelar los efectos reforzantes de los cannabinoides en este modelo ha consistido en evitar los efectos aversivos de la primera exposición a la droga. Así, solamente los ratones que han recibido una primera administración de THC en la jaula de estabulación presentarán una preferencia de lugar por el compartimento en el que han recibido las administraciones sucesivas de THC (Valjent y Maldonado, 2000). La administración del antagonista SR 141716A tras cada período de condicionamiento al

THC no ha modificado la preferencia de lugar en esta prueba. Esta inyección de SR 141716A limita la duración de los efectos del THC al período de condicionamiento y muestra que la larga semivida del THC no es importante para revelar un condicionamiento de lugar (Valjent y Maldonado, 2000).

Las propiedades reforzantes de los cannabinoides han sido igualmente observadas en la prueba de autoestimulación intracraneal en dosis similares a las utilizadas para inducir una preferencia de lugar condicionada (Gardner et al., 1988).

La capacidad de una sustancia de inducir un comportamiento de autoadministración puede ser igualmente estudiada en animales de experimentación. Estas técnicas de autoadministración son de una gran validez para conocer la capacidad de una sustancia de inducir una conducta adictiva en el hombre. Son las únicas técnicas que permiten evaluar directamente las propiedades reforzantes de una molécula. Varios estudios han demostrado que el THC no induce un comportamiento de autoadministración en ninguna especie animal (Kaymackcalan, 1973; Pickens et al., 1973; Corcoran y Amit, 1974; Harris et al., 1974; Leite y Carlini, 1974; Carney et al., 1977; Van Ree et al., 1978; Gardner y Lowinson, 1991; Mansbach et al., 1994) y no es capaz de restablecer un comportamiento de autoadministración que haya sido aprendido para otras drogas de abuso (Harris et al., 1974; Carney et al., 1977; Mansbach et al., 1994). Se han postulado muchas hipótesis para explicar la ausencia de autoadministración de THC: (1) larga semivida plasmática, (2) la aparición de efectos psicotrópicos no es inmediata, (3) predominancia de efectos de aversión en animales, (4) menor capacidad que otras drogas de abuso de inducir fenómenos de recompensa (Gardner y Lowinson, 1991; Martellotta et al., 1998). Las propiedades farmacocinéticas del THC parecen jugar un papel importante en este modelo experimental. Así, el WIN 55,212-2, un agonista cannabinoide que tiene una semivida más corta que el THC, es autoadministrado en ratones (Martellotta et al., 1998). El CP55,940, otro agonista cannabinoide, es capaz de inducir un comportamiento de autoadministración directamente a nivel del ventrículo lateral en ratas (Braidá et al., 2001). La autoadministración de CP55,940 es bloqueada por el SR 141716A, pero también por el antagonista opioide naloxona (Braidá et al., 2001). Por otro lado, un estudio reciente ha demostrado que monos que han aprendido un comportamiento de autoadministración de cocaína podrán aprender a autoadministrarse una dosis baja de THC, compara-

ble a la utilizada en el hombre (2-4 microg/kg) (Tanda et al., 2000). No obstante, el comportamiento, e incluso el estado funcional de los circuitos de recompensa, es diferente en los animales que se autoadministran previamente cocaína que en los animales no experimentados en la autoadministración. Estos animales no experimentados no son capaces de aprender un comportamiento de autoadministración de THC.

Los efectos reforzantes de las drogas y de otros estímulos han sido asociados a una liberación de dopamina en ciertas estructuras límbicas, particularmente con la liberación de este neurotransmisor en el "shell" del núcleo accumbens. Estudios bioquímicos han demostrado que los cannabinoides son capaces de alterar el metabolismo de la dopamina a nivel del sistema límbico (Navarro et al., 1993). Estudios más recientes han utilizado la técnica de la microdiálisis *in vivo* para demostrar un aumento de la liberación de dopamina a nivel del "shell" del núcleo accumbens tras una administración aguda de THC (Tanda et al., 1997). Los cannabinoides son igualmente capaces de aumentar la actividad de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (Gessa et al., 1998; Gessa y Diana, 2000). Por otro lado, se ha observado una disminución de la actividad de las neuronas mesolímbicas en el síndrome de abstinencia cannabinoide (Diana et al., 1998). Esta disminución de la actividad dopaminérgica mesolímbica se ha observado igualmente en la abstinencia de otras drogas de abuso y se ha asociado a un estado aversivo/disfórico. Los antagonistas opioides bloquean los efectos de los cannabinoides sobre la liberación de dopamina en el "shell" del núcleo accumbens (Tanda et al., 1997) y sobre la activación de circuitos de recompensa de la vía mesolímbica (Gardnet y Lowinson, 1991). Sin embargo, otros autores han demostrado que la naloxona no fue capaz de bloquear el aumento de la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas de la vía mesolímbica (French, 1997; Gessa y Diana, 2000) y de la vía nigroestriada (Gessa y Diana, 2000) inducida por la administración de THC.

BIBLIOGRAFÍA

ABOOD ME, MARTIN BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol. Sci.* 1992, 13: 201-207.

ABOOD ME, SAUSS C, FAN F, TILTON CL, MARTIN BR. Development of behavioral tolerance to delta 9-THC without alteration of cannabinoid receptor binding or mRNA levels in whole brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, 46 : 575-579

ACETO MD, SCATES SM, RAZDAN RK, MARTIN BR. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 287 : 598-605

ACQUAS E, PISANU A, MARROCU P, DI CHIARA G. Cannabinoid CB₁ receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholin release in vivo. *Eur J Pharmacol* 2000, 401:179-185

ADAMS IB, COMPTON DR, MARTIN BR. Assessment of anandamide interaction with the cannabinoid brain receptor: SR 141716A antagonism studies in mice and autoradiographic analysis of receptor binding in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, 284:1209-1217.

ADAMS MD, CHAIT LD, EARNHARDT JT. Tolerance to the cardiovascular effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Br J Pharmacol* 1976, 56: 43-48

AIGNER TG. Delta-9-tetrahydrocannabinol impairs visual recognition memory but not discrimination learning in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (berl)* 1988, 95 : 507-511

ANDERSON PF, JACKSON DM, CHESHER GB. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on intestinal motility in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 1974, 26: 136-137.

BAC P, PAGES N, HERRENKNECHT C, PARIS M. Measurement of the three phases of muricidal behavior induced by delta9-tetrahydrocannabinol in isolated, fasting rats. *Physiol Behav* 1998, 63 : 815-820

BALSTER RL, PRESCOTT WR. Delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev* 1992, 16: 55-62

BARRETT RL, WILEY JL, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1995, 118 : 419-424

BASS CE, MARTIN BR. Time course for the induction and maintenance of tolerance to Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug Alcohol Depend* 2000, 60 : 113-119

BEARDSLEY PM, BALSTER RL, HARRIS LS. Dependence on tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, 239 : 311-319

BEARDSLEY PM, MARTIN BR. Effects of the cannabinoid CB(1) receptor antagonist, SR141716A, after Delta(9)-tetrahydrocannabinol withdrawal. *Eur J Pharmacol* 2000, 387 : 47-53

BEAULIEU1 P, BISOGNO1 T, PUNWAR S, FARQUHAR-SMITH WP, AMBROSINO G, DI MARZO V, RICE AS. Role of the endogenous cannabinoid system in the formalin test of persistent pain in the rat. *Eur J Pharmacol* 2000 May 19, 396: 85-92

Bicher HI, Mechoulam R. Pharmacological effects of two active constituents of marijuan. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 172: 24-31, 1968.

Birmighan MK. Reduction by delta9-tetrahydrocannabinol in the blood pressure of hypertensive rats bearing regenerated adrenal glands. *Brit. J. Pharmacol.* 48: 169-171, 1973.

BOHME GA, LAVILLE M, LEDENT C, PARMENTIER M, IMPERATO A. Enhanced long-term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience* 2000, **95** : 5-7

Bouaboula, M., Poinot-chazel, C., Bourrie, B., Canat, X., Calandra, B., Rinaldi-Carmona, M., Le Fur, G., Caselas, P.(1995). Activation of mitogen-activated protein kinases stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem. J.* 312,637-641.

BRAIDA D, POZZI M, PAROLARO D, SALA M. Intracerebral self-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat: interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol* 2001, **413**:227-234

BRAIDA D, SALA M. Cannabinoid-induced working memory impairment is reversed by a second generation cholinesterase inhibitor in rats [In Process Citation]. *Neuroreport* 2000, **11** : 2025-2029

BRODKIN J, MOERSCHBAECHER JM. SR141716A antagonizes the disruptive effects of cannabinoid ligands on learning in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282** : 1526-1532

BURKEY RT, NATION JR. (R)-methanandamide, but not anandamide, substitutes for delta 9-THC in a drug-discrimination procedure. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997, **5** : 195-202

Buxbaum DM. Analgesic activity delta9-tetrahydrocannabinol in the rat and mouse. *Psychopharmacology* 25: 275-280, 1972.

CALIGNANO A, LA RANA G, GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998, **394** : 277-281

Carlini EA, Hamoui A, Martz MW. Factors influencing the aggressiveness elicited by marijuana in food deprived rats. *Brit. J. Pharmacol.* 44: 794-804, 1972.

Carlini EA, Masur J. Development of aggressive behavior in rats by chronic administration of Cannabis sativa (marihuana). *Life Sci.* 8: 607-612, 1969.

CARNEY JM, UWAYDAH MI, BALSTER RL. Evaluation of a suspension system for intravenous self-administration studies of water-insoluble compounds in the rhesus monkey. *Pharmacol Biochem Behav* 1977, **7**: 357-364

CARRIERO D, ABERMAN J, LIN SY, HILL A, MAKRIYANNIS A, SALAMONE JD. A detailed characterization of the effects of four cannabinoid agonists on operant lever pressing. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **137** : 147-156

CARTA G, GESSA GL, NAVA F. Dopamine D(2) receptor antagonists prevent delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999, **384** : 153-156

CHAKRABARTI A, EKUTA JE, ONAIVI ES. Neurobehavioral effects of anandamide and cannabinoid receptor gene expression in mice. *Brain Res Bull* 1998, **45** : 67-74

CHAPERON F, SOUBRIE P, PUECH AJ, THIEBOT MH. Involvement of central cannabinoid (CB1) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **135** : 324-332

CHAPERON F, THIEBOT MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol* 1999, **13** : 243-281

- CHAPMAN V. The cannabinoid CB₁ receptor antagonist, SR141716A, selectively facilitates nociceptive responses of dorsal horn neurones in the rat. *Br J Pharmacol* 1999, **127**:1765-1767.
- CHEER JF, CADOGAN AK, MARSDEN CA, FONE KC, KENDALL DA. Modification of 5-HT₂ receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology* 1999, **38** : 533-541
- CHESHER GB, JACKSON DM. The effect of withdrawal from cannabis on pentylentetrazol convulsive threshold in mice. *Psychopharmacologia* 1974, **40**: 129-135
- CICHEWICZ DL, MARTIN ZL, SMITH FL, WELCH SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **289** : 859-867.
- CLARKE RW, HARRIS J, JENKINS S, WITTON SK. Cannabinoidergic and opioidergic inhibition of spinal reflexes in the decerebrated, spinalized rabbit. *Neuropharmacology* 2001, **40**: 570-577.
- Colasanti B, Lindamood C, Craig C. Effects of marihuana cannabinoids on seizure activity in cobalt-epileptic rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 16: 573-578, 1982.
- COLLINS DR, PERTWEE RG, DAVIES SN. Prevention by the cannabinoid antagonist, SR141716A, of cannabinoid-mediated blockade of long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Br J Pharmacol* 1995, **115** : 869-870
- Compton DR, Aceto MD, Lowe J, Martin BR. In vivo characterisation of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR 141716A): inhibition of delta9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 277: 586-594, 1996.
- COOK SA, LOWE JA, MARTIN BR. CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 1150-1156
- COOK SA, WELCH SP, LICHTMAN AH, MARTIN BR. Evaluation of cAMP involvement in cannabinoid-induced antinociception. *Life Sci* 1995, **56** : 2049-2056
- CORCHERO J, AVILA MA, FUENTES JA, MANZANARES J. delta-9-Tetrahydrocannabinol increases prodynorphin and proenkephalin gene expression in the spinal cord of the rat. *Life Sci* 1997, **61** : PL 39-PL 43
- CORCORAN ME, AMIT Z. Reluctance of rats to drink hashish suspensions: free choice and forced consumption, and the effects of hypothalamic stimulation. *Psicopharmacologia* 1974, **352**: 129-147
- COSTA B, GIAGNONI G, COLLEONI M. Precipitated and spontaneous withdrawal in rats tolerant to anandamide [In Process Citation]. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **149** : 121-128
- COSTA B, VAILATI S, COLLEONI M. SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, reverses the behavioural effects of anandamide-treated rats. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 327-331
- DAR MS. Cerebellar CB(1) receptor mediation of Delta(9)-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A(1) receptor in the mouse. *Brain Res* 2000, **864** : 186-194
- DENAU GA, KAYMAKCALAN S. physiological an psychological dependence to synthetic D⁹-tetrahydrocannabinol (THC) in rhesus monkeys. *Pharmacologist* 1971, **13**: 246

Denovan-Wright EM, Robertson HA. Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. *Neuroscience* 98: 705-713, 2000.

Devane, W. A., Dysarz, F. A., Johnson, M. R., Melvin, L. S., Howllett, A. C. (1988). Determination and characterization of cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34, 605-613.

DEWEY WL, JENKINS J, O'ROURKE T, HARRIS LS. The effects of chronic administration of trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972, **198**:118-131

Dewey WL, McMillan DE, Harris LS, Turk RF. Distribution of radioactivity in brain of tolerant and nontolerant pigeons treated with ^3H -delta9-tetrahydrocannabinol. *Biochem. Pharmacol.* 22: 399-405, 1973.

Dewey WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 38: 151-178, 1986.

DI MARZO V, BERRENDERO F, BISOGNO T, GONZALEZ S, CAVALIERE P, ROMERO J, CEBEIRA M, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem* 2000a, **74** : 1627-1635

DI MARZO V, BREIVOGEL CS, TAO Q, BRIDGEN DT, RAZDAN RK, ZIMMER AM, ZIMMER A, MARTIN BR. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice: evidence for non-CB1, non-CB2 receptor mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000, **75**: 6

DI MARZO V, HILL MP, BISOGNO T, CROSSMAN AR, BROTCHE JM. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J* 2000b, **14** : 1432-1438

DIANA M, MELISM, MUNTONI AL, GESSA GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95**:10269-10273

DREW LJ, HARRIS J, MILLNS PJ, KENDALL DA, CHAPMAN V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases ^{35}S GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats [In Process Citation]. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 2079-2086

EDSALL SA, KNAPP RJ, VANDERAH TW, ROESKE WR, CONSROE P, YAMAMURA HI. Antisense oligodeoxynucleotide treatment to the brain cannabinoid receptor inhibits antinociception. *Neuroreport* 1996, **7**: 593-596.

Felder, C. C., Veluz, J. S., Williams, H. L., Briley, E. M., Matsuda, L.A. (1992). Cannabinoid agonists stimulate both receptor- and non-receptor mediated signal transduction pathways in cells transfected with and expressin cannabinoid receptor clones. *Mol Pharmacol* 42, 838-845.

FERRARI F, OTTANI A, GIULIANI D. Influence of the cannabinoid agonist HU 210 on cocaine- and CQP 201-403-induced behavioural effects in rat. *Life Sci* 1999, **65** : 823-831

FERRARI F, OTTANI A, VIVOLI R, GIULIANI D. Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water-maze task. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 555-561

- FRENCH ED. Delta9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neurosci. Lett.* 1997;226:159-162.
- Gardner EL, Lowinson JH. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40: 571-580, 1991.
- GARDNER EL, PAREDES W, SMITH D, DONNER A, MILLING C, COHEN D, MORRISON D. Facilitation of brain stimulation reward by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology (berl)* 1988, **96** : 142-144
- GESSA GL, DIANA M. Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat.* 200, **24**: 993-1006.
- GESSA GL, MELIS M, MUNTONI AL, DIANA M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur. J. Pharmacol* 1998, **341**: 39-44.
- GHOZLAND S, ROBLEDO P, FILLIOL D, SIMONIN F, MATTHES H, KIEFFER BL, MALDONADO R. *Soc. Neurosci. Abs.* 2000, **20**: 272.
- GILBERT PE. A comparison of THC, nantradol, nabilone, and morphine in the chronic spinal dog. *J Clin Pharmacol (Suppl)* 1981, **21**: 311S-319S.
- GIUFFRIDA A, PARSONS LH, KERR TM, RODRIGUEZ DE FONSECA F, NAVARRO M, PIOMELLI D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature neuroscience* 1999, **2**: 358-363
- GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. The endocannabinoid system: a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem Physiscs Lipids* 2000,**108**:151-158
- GIULIANI D, FERRARI F, OTTANI A. The cannabinoid agonist HU 210 modifies rat behavioural responses to novelty and stress. *Pharmacol Reserach* 2000, **41**: 47-53
- Glass M, Dragunow M, Faull RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease: a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience.* 97: 505-519, 2000.
- GLASS M, DRAWGUNOW M, FAULL RLM. Cannabinoid receptors in the human brain: a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997, **77**: 299-318.
- GLASS M, FELDER CC. Concurrent stimulation of cannabinoid CB₁ and dopamine D₂ receptor augments cAMP accumulation in strial neurons: evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci* 1997,**17**: 5327-5333
- Guimaraes FS, De Aguiar JC, Mechoulam R, Breuer A. Anxiolytic effect of cannabinoid derivatives in the elevated plus-maze. *Gen. Pharmacol.* 25: 161-164, 1994.
- HANUS L, BREUER A, TCHILIBONS, SHILOAH S, GODENBERG D, HOROWITZ M, PETERWEE RG, ROSS RA, MECHOULAM R, FRIDE E. HU-308: A specific agonist for CB₂, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1999, **96**: 14228-14223.
- HARRIS RT, WATERS W, MCLENDON D. Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 1974, **37**:23-29
- HERKENHAM M, LYNN AB, JOHNSON MR, MELVIN LS, DE COSTA BR, RICE KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991,**11**: 563-583

HERNANDEZ-TRISTAN R, AREVALO C, CANALS S, LERET ML. The effects of acute treatment with delta9-THC on exploratory behaviour and memory in the rat [In Process Citation]. *J Physiol Biochem* 2000, **56** : 17-24

Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effect of R(+)-Win 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci. Lett.* 221: 157-160, 1997.

HEYSER CJ, HAMPSON RE, DEADWYLER SA. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats: alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **264** : 294-307

HOHMANN AG, HERKENHAM M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett* 1998, **252** : 13-16

HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. *J Neurophysiol* 1999, **81** : 575-583

HOUSER SJ, EADS M, EMBREY JP, WELCH SP. Dynorphin B and spinal analgesia: induction of antinociception by the cannabinoids CP55,940, Delta(9)-THC and anandamide. *Brain Res* 2000, **857** : 337-342

Howlett, A. C. & Fleming, R. M. (1984). Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the responses in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 26, 532-538.

HUTCHESON DM, TZAVARA ET, SMADJA C, VALJENT E, ROQUES BP, HANOUNE J, MALDONADO R. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998, **125** : 1567-1577

JAGGAR SI, HASNIE FS, SELLATURAY S, RICE AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998, **76**: 189-199

JARBE TU, LAMB RJ, LIN S, MAKRIYANNIS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats: a systematic replication [In Process Citation]. *Behav Pharmacol* 2000, **11** : 81-86

JARBE TU, LAMB RJ, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **140** : 519-522

JARBE TU, LAMB RJ. Effects of lithium dose (UCS) on the acquisition and extinction of a discriminated morphine aversion: tests with morphine and delta9-THC. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 349-358

JENTSCH JD, ANDRUSIAK E, TRAN A, BOWERS MB JR, ROTH RH. Delta 9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat: blockade of dopaminergic effects with HA966. *Neuropsychopharmacology* 1997, **16** : 426-432

JENTSCH JD, VERRICO CD, LE D, ROTH RH. Repeated exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 1998, **246** : 169-172

Karler R, Calder LD, Sangdee P, Turkanis SA. Interaction between delta9-tetrahydrocannabinol and kindling by electrical and chemical stimuli in mice. *Neuropharmacology* 23: 1315-1320, 1984.

- KATHMANNM, WEBER B, ZIMMER A, SCHLICKER E. Enhanced acetylcholine release in the hippocampus of cannabinoid CB1 receptor-deficient mice. *Brit J Pharmacol* 2001, **132**:1169-1173
- KAYMAKCALAN S, AYHAN IH, TULUNAY FC. Naloxone-induced or postwithdrawal abstinence sings in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *Psychopharmacol* 1977, **55**: 243-249
- Kaymakcalan S, Türker RK, Türker MN. Analgesic effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the dog. *Psychopharmacologi* 35: 123-128, 1974.
- Kaymakcalan S. *Bull. Narc.* 25: 39-47, 1973.
- KIM D, THAYER SA. Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. *J Neuroscience* 2001, **21** :1-5
- KO MC, WOODS JH. Local administration of delta9-tetrahydrocannabinol attenuates capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys: a peripheral cannabinoid action. *Psychopharmacology (berl)* 1999, **143** : 322-326
- KOSERSKY DS, MCMILLAN DE, HARRIS LS. Delta9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol: behavioral effects and tolerance development. *J Pharmacol Exp Ther* 1974, **189** : 61-65
- LAMB RJ, JARBE TU, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Effects of Delta9-tetrahydrocannabinol, (R)-methanandamide, SR 141716, and d-amphetamine before and during daily Delta9-tetrahydrocannabinol dosing. *Eur J Pharmacol* 2000, **398** : 251-258
- LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF, BESLOT F, BOHME GA, IMPERATO A, PEDRAZZINI T, ROQUES BP, VASSART G, FRATTA W, PARMETIER M. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999,**283**: 15
- LEITE JL,CARLINI EA. Failure to obtain "cannabis directed behavior" and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis sativa extracts. *Psychopharmacologia* 1974, **36**: 133-145
- LEPORE M, LIU X, SAVAGE V, MATALON D, GARDNER EL. Genetic differences in delta 9-tetrahydrocannabinol-induced facilitation of brain stimulation reward as measured by a rate-frequency curve-shift electrical brain stimulation paradigm in three different rat strains. *Life Sci* 1996, **58** : PL365-PL372
- LEPORE M, VOREL SR, LOWINSON J, GARDNER EL. Conditioned place preference induced by delta 9-tetrahydrocannabinol: comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci* 1995, **56** : 2073-2080
- LI J, DAUGHTERS RS, BULLIS C, BENGIAMIN R, STUCKY MW, BRENNAN J, SIMONE DA. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain* 1999, **81** : 25-33
- LICHTMAN AH, COOK SA, MARTIN BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats: evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 585-593
- LICHTMAN AH, DIMEN KR, MARTIN BR. Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rat. *Psychopharmacol* 1995,**119**: 282-290
- LICHTMAN AH, MARTIN BR. The selective cannabinoid antagonist SR 141716A blocks cannabinoid-induced antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **57** : 7-12

LICHTMAN AH, WILEY JL, LAVECCHIA KL, NEVIASER ST, ARTHUR DB, WILSON DM, MARTIN BR. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol* 1998, **357** : 139-148

MAGOUR S, COPER H, FAHNDRICH C. Is tolerance to delta-9-THC cellular or metabolic? The subcellular distribution of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in brains of tolerant and non-tolerant rats. *Psychopharmacology (berl)* 1977, **51** : 141-145

MAILLEUX P, VANDERGAEGHEN JJ . Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain: a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1992, **48**: 655-668.

MALDONADO R, STINUS L, GOLD LH, KOOB GF. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *JPET* 1992, **261**:2

MALLET PE, BENINGER RJ. Delta9-tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sci* 1998, **62** : 2431-2439

MALLET PE, BENINGER RJ. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology (berl)* 1998, **140** : 11-19

MANEUF YP, BROTHIE JM. Paradoxical action of the cannabinoid WIN 55,212-2 in stimulated and basal cyclic AMP accumulation in rat globus pallidus slices. *Br J Pharmacol* 1997, **120**:1397-1398

MANSBACH RS, NICHOLSON KL, MARTIN BR, BALSTER RL. Failure of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1994;**5**: 210-225

Mansbach RS, Rovetti CC, Winston EN, Lowe JA. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A on the behavior of pigeons and rats. *Psychopharmacology* 124: 315-322, 1996.

MANZANARES J, CORCHRO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat. *Mol Brain Res* 1998, **55**: 126-132

MAO J, PRICE DD, LU J, KENISTON L, MAYER DJ. Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett* 2000, **280** : 13-16

MAOJ, PRICE DD, MAYER DJ. Mechanisms of hyperalgesia and opiate tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995, **62**: 259-274

MARTELOTTA MC, COSSU G, GESSA GL, FRATTA W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 1998, **85**: 327-330

MARTELOTTA MC, COSSU G, FATTORE L, GESSA GL, FRATTA W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 1998, **85** : 327-330

Martin BR, Compton DR, Thomas BF, Prescott WR, Little PJ, Razdan RK, Johnson MR, Melvin LS, Mechoulam R, Ward SJ. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40: 471-478, 1991.

Martin BR, Dewey WL, Harris LS, Belckner JS. 3H-delta9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196: 128-144, 1976.

Martin BR. Characterisation of the antinociceptive activity of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol in mice, in: Harvey DJ (ed) *Marihuana '84*, Proceeding of the Oxford Symposium on Cannabis, pp. 685-692 (Oxford, IRL Press), 1985.

Martin BR. Structural requirements for cannabinoid-induced antinociceptive activity in mice. *Life Sci.* 36: 1523-1530, 1985.

MARTIN WJ, COFFIN PO, ATTIAS E, BALINSKY M, TSOU K, WALKER JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res* 1999, **822** : 237-242

MARTIN WJ, HOHMANN AG, WALKER JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist: correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci* 1996, **16** : 6601-6611

MARTIN WJ, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid receptor mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience lett* 1998, **242**: 33-36

MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. A diminution of delta9-tetrahydrocannabinol modulation of dynorphin A-(1-17) in conjunction with tolerance development. *Eur J Pharmacol* 1999a, **381** : 105-111

MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. Cannabinoid modulation of dynorphin A: correlation to cannabinoid-induced antinociception. *Eur J Pharmacol* 1999b, **378**: 237-248

MATSUDA LA, BONNER TI, LOLAIT SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 1993, **327**: 535-550.

MATTHEES HW, MALDONADO R, SIMONIN F, VALVERDE O, SLOWE S, KIT-CHEN I, BEFORT K, DIERICH A, LE MEUR M, DOLLE P, TZAVARA E, HANOUNE J, ROQUES BP, KIEFFER B. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature* 1996, **383**:31

Mazzari S, Canella R, Petrelli L, Marcolongo G, Leon A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur. J. Pharmacol.* 300: 227-236, 1996.

MCGREGOR IS, ISSAKIDIS CN, PRIOR G. Aversive effects of the synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 657-664

McMILAN DE, HARRIS LS, FRANKENHEIM JM, KENNEDY JS. L- Δ^9 -tetrahydrocannabinol in pigeons: tolerance to the behavioral effects. *Science* 1970, **169**: 501-503

McMILLAN DE, DEWEY WL, HARRIS LS. Characteristics of tetrahydrocannabinol tolerance. *Ann NY Acad Sci* 1971, **191**: 83-99

MELIS M, GESSA GL, DIANA M. different mechanism for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in therat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000, **24(6)**:993-1006

MENG ID, MANNING BH, MARTIN WJ, FIELDS HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998, **395** : 381-383

Miczek KA, Dihit BN. Behavioral and biochemical effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol in rats. *Psychopharmacology* 67: 195-202, 1980.

Miczek KA. Delta9-tetrahydrocannabinol: Antiaggressive effects in mice, rats, and squirrel monkeys. *Science* 199: 1459-1461, 1978.

MILLER AS, SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Ipsilateral turning behavior induced by unilateral microinjections of a cannabinoid into the rat subthalamic nucleus. *Brain Res* 1998, **793** : 7-11

MILLER AS, WALKER JM. Local effects of cannabinoids on spontaneous activity and evoked inhibition in the globus pallidus. *Eur J Pharmacol* 1998, **352** : 199-205

Milne GM, Koe BK, Johnson MR. Stereospecific and potent analgesic activity for nantradol. A structurally novel, cannabinoid-related analgesic. In Problems of Drug Dependence. Harris LS (ed). National Institute of Drug Abuse Research Monograph.27: pp 84-92, Rockville, MD, 1979.

Minami M, Maekawa K, Yabuuchi K, Satoh M. Double in situ hybridization study on coexistence of mu-, delta- and kappa-opioid receptors mRNAs wpreprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 30: 203-210, 1995.

MISNER DL, SULLIVAN JM. Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1999, **19** : 6795-6805

MOLINA-HOLGADO F, GONZALEZ MI, LERET ML. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on short-term memory in the rat. *Physiol Behav* 1995, **57** : 177-179

MOSS DE, JOHNSON RL. Tonic analgesic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol as measured with the formalin test. *Eur J Pharmacol* 1980, **61**: 313-315

MOSS DE, KOOB GF, MCMASTER SB, JANOWSKY DS. Comparative effects of tetrahydrocannabinol on psychostimulant- induced behaviors. *Pharmacol Biochem Behav* 1984, **21** : 641-644

Munro, S., Thomas, K. L., Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365, 61-65.

MURILLO-RODRIGUEZ E, SANCHEZ-ALAVEZ M, NAVARRO L, MARTINEZ-GONZALEZ D, DRUCKER-COLIN R, PROSPERO-GARCIA O. Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Res* 1998, **812** : 270-274

NAKAMURA EM, DA SILVA EA, CONCILIO GV, WILKINSON DA, MASUR J. Reversible effects of acute and long-term administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in the rat. *Drug Alcohol Depend* 1991, **28** : 167-175

NAKAMURA-PALACIOS EM, WINSAUER PJ, MOERSCHBAECHER JM. Effects of the cannabinoid ligand SR 141716A alone or in combination with Δ^9 -tetrahydrocannabinol or scopolamine on learning in squirrel monkeys. *Behv Pharmacol* 2000,**11**: 377-386

NAVA F, CARTA G, BATTASI AM, GESSA GL. D(2) dopamine receptors enable Delta(9)-tetrahydrocannabinol induced memory impairment and reduction of hippocampal extracellular acetylcholine concentration. *Br J Pharmacol* 2000, **130** : 1201-1210

NAVA F, CARTA G, GESSA GL. Permissive role of dopamine D(2) receptors in the hypothermia induced by delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **66** : 183-187

NAVARRO M, CHOWEN J, ROCIO A CARRERA M, DEL ARCO I, VILLANUA MA, MARTIN Y, ROBERTS AJ, KOOB GF, de FONSECA FR. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998, **9** : 3397-3402

NAVARRO M, FERNANDEZ-RUIZ JJ, de MIGUEL R, HERNANDEZ ML, CEBEIRA M, RAMOS JA. An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behav Brain Res* 1993, **57** : 37-46

NAVARRO M, HERNANDEZ E, MUNOZ RM, DEL ARCO I, VILLANUA MA, CARRERA MR, RODRIGUEZ de FONSECA F. Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport* 1997, **8** : 491-496

Nowicky AV, Teyler TJ, Vardaris RM. The modulation of long-term potentiation by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat hippocampus in vitro. *Brain Res. Bull.* 19: 663-672, 1987.

OVIDO A, GLOWA J, HERKENHAM M. chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1993,**616**: 293-302

Page KJ, Besret L, Jain M, Monaghan EM, Dunnett SB, Everitt BJ. Effects of systemic 3-nitropropionic acid-induced lesions of the dorsal striatum cannabinoid and mu-opioid receptor binding in the basal ganglia. *Exp. Brain Res.* 130: 142-150, 2000.

PARKER LA, GILLIES T. THC-induced place and taste aversion in lewis an sprague-dawley rats. *Behav Neurosci* 1995, **109**: 71-78

PATEL S, HILLARD CJ. Cannabinoid CB1 receptor agonists produce cerebellar dysfunction in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, **297**: 629-637.

PATON GS, PERTWEE RG, DAVIES SN. Correlation between cannabinoid mediated effects on paired pulse depression and induction of long term potentiation in the rat hippocampal slice. *Neuropharmacology* 1998, **37** : 1123-1130

Pertwee R. Tolerance to the effect of delta9-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta9-tetrahydrocannabinol. *Brit. J. Pharmacol.* 51: 391-397, 1974.

PERTWEE RG, GIBSON TM, STEVENSON LA, ROSS RA, BANNER WK, SAHA B, RAZDAN RK, MARTIN BR. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000, **129**: 1577-1584

PERTWEE RG, STEVENSON LA, GRIFFIN G. Cross-tolerance between delta-9-tetrahydrocannabinol and the cannabimimetic agents, CP 55,940, WIN 55,212-2 and anandamide [published erratum appears in *Br J Pharmacol* 1994 Mar;111(3):968]. *Br J Pharmacol* 1993, **110** : 1483-1490

PERTWEE RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001, **63**: 569-611.

PICKENS R, THOMPSON T, MUCHOW DC. Cannabis and phencyclidine self-administration by animals. *Psychic Dependence* 1973: 78-86

PUGH G JR, MASON DJ JR, COMBS V, WELCH SP. Involvement of dynorphin B in the antinociceptive effects of the cannabinoid CP55,940 in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281** : 730-737

PUGH G JR, SMITH PB, DOMBROWSKI DS, WELCH SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 608-616

PUGH G, ABOOD ME, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the k-1 receptor block the antinociceptive effects of D⁹-THC in spinal cord. *Brain Res* 1995, **689**: 157-158

RAFFA RB, STONE DJ JR, HIPPI SJ. Differential cholera-toxin sensitivity of supraspinal antinociception induced by the cannabinoid agonists delta9-THC, WIN 55,212-2 and anandamide in mice. *Neurosci Lett* 1999, **263** : 29-32

RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. A role for central cannabinoid and opioid systems in peripheral Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced analgesia in mice. *Eur J Pharmacol* 1996a, **301**: 75-81

RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. Potentiation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice: involvement of m- and k-opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1996b, **318**: 11-16

REIBAUD M, OBINU MC, LEDENT C, PARMENTIER M, BOHME GA, IMPERATO A. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 1999, **379** : R1-R2

Richardson JD, Aanonsen L, Hargreaves KM. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. *J. Neurosci.* 18: 451-457, 1998.

RODRIGUEZ de FONSECA F, CARRERA MRA, NAVARRO M, KOOB GF, WEISS F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal [see comments]. *Science* 1997, **276** : 2050-2054

RODRIGUEZ DE FONSECA F, DEL ARCO I, MARTIN-CALDERON JL, GORRITI MA, NAVARRO M. Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiol of disease* 1998, **5**: 483-501

RODRIGUEZ DE FONSECA F, GORRITI MA, FERNANDEZ-RUIZ JJ, PALOMO T, RAMOS JA. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47**: 33-40

Rodriguez de Fonseca F, Rubio P, Menzaghi et al., *J Pharmacol Exp Ther* 253: 1002-1009, 1990.

RODRIGUEZ de FONSECA F, RUBIO P, MENZAGHI F, MERLO-PICH E, RIVIER J, KOOB GF, NAVARRO M. Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist [D-Phe¹², Nle^{21,38}, C alpha MeLeu³⁷] CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive-withdrawal behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 56-64

RODRIGUEZ de FONSECA FR, VILLANUA MA, MUNOZ RM, SAN-MARTIN-CLARK O, NAVARRO M. Differential effects of chronic treatment with either dopamine D1 or D2 receptor agonists on the acute neuroendocrine actions of the highly potent synthetic cannabinoid HU-210 in male rats. *Neuroendocrinology* 1995, **61** : 714-721

ROSS RA, COUTTS AA, McFARLANES SM, IRVING AJ, PERTWEE RG, MacEWAN DJ, SCOTT RH. Evidence for cannabinoid receptor-mediated inhibition of voltage-activated Ca^{2+} currents in neonatal rat cultured DRG neurones. *Br J Pharmacol* 1999, **128**: 13P

ROWEN DW, EMBREY JP, MOORE CH, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the kappa1 receptor enhance delta9-THC-induced antinociceptive tolerance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 399-404

RUBINO T, PATRINI G, MASSI P, FUZIO D, VIGANO D, GIAGNONI G, PAROLARO D. Cannabinoid-precipitated withdrawal: a time-course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 813-819

RUBINO T, VIGANO D, ZAGATO E, SALA M, PAROLARO D. In vivo characterization of the specific cannabinoid receptor antagonist, SR141716A: behavioral and cellular responses after acute and chronic treatments. *Synapse* 2000, **35**: 8-14

- RUBIO P, RODRIGUEZ de FONSECA F, MARTIN-CALDERON JL, DEL ARCO I, BARTOLOME S, VILLANUA MA, NAVARRO M. Maternal exposure to low doses of delta9-tetrahydrocannabinol facilitates morphine-induced place conditioning in adult male offspring. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **61** : 229-238
- Santucci V, Storme JJ, Soubrié P, LeFur G. Arousal-enhancing properties of the CB-1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci*. 58: PL103-PL110, 1996.
- SANUDO PENA MC, FORCE M, TSOU K, MCLEMORE G, ROBERTS L, WALKER JM. Dopaminergic system does not play a major role in the precipitated cannabinoid withdrawal syndrome. *Acta Pharmacol Sin* 1999, **20** : 1121-1124
- SANUDO-PENA MC, FORCE M, TSOU K, MILLER AS, WALKER JM. Effects of intrastriatal cannabinoids on rotational behavior in rats: interactions with the dopaminergic system. *Synapse* 1998, **30** : 221-226
- SANUDO-PENA MC, ROMERO J, SEALE GE, FERNANDEZ-RUIZ JJ, WALKER JM. Activational role of cannabinoids on movement. *Eur J Pharmacol* 2000, **391** : 269-274
- SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, DELAY ER, HOHMAN AG, FORCE M, WALKER JM. Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neuroscience Letters* 1997, **223**: 125-128
- SANUDO-PENA MC, TSOU K, ROMERO J, MACKIE K, WALKER JM. Role of the superior colliculus in the motor effects of cannabinoids and dopamine. *Brain Res* 2000, **853** : 207-214
- SANUDO-PENA MC, TSOU K, WALKER JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci* 1999, **65** : 703-713
- SCHULZE GE, MCMILLAN DE, BAILEY JR, SCALLET A, ALI SF, SLIKKER JR W, PAULE MG. Acute effects of D-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys as measured by performance in a battery of complex operant tests. *JPET* 1988, **245**: 178-186
- SMITH FL, CICHEWICZ D, MARTIN ZL, WELCH SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998a, **60** : 559-566
- SMITH FL, FUJIMORI K, LOWE J, WELCH SP. Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998b, **60** : 183-191
- SMITH PB, WELCH SP, MARTIN BR. Interactions between Δ^9 -tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994b, **268**: 1381-1387
- SOUILHAC J, PONCELET M, RINALDI-CARMONA M, LE FUR G, SOUBRIE P. Intrastriatal injection of cannabinoid receptor agonists induced turning behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 3-7
- STEIN EA, FULLER SA, EDGEMOND WS, CAMPBELL WB. Physiological and behavioural effects of the endogenous cannabinoid, arachidonylethanolamide (anandamide), in the rat. *Br J Pharmacol* 1996, **119** : 107-114
- STELLA N, SCHWEITZER P, PIOMELLI D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778
- STIGLICK A, KALANT H. Learning impairment in the radial-arm maze following prolonged cannabis treatment in rats. *Psychopharmacology (berl)* 1982, **77** : 117-123

STRANGMAN NM, PATRICK SL, HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Evidence for a role of endogenous cannabinoids in the modulation of acute and tonic pain sensitivity. *Brain Res* 1998, **813** : 323-328

STRANGMAN NM, WALKER JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J neurophysiol* 1999, **82**:472-477.

TAKAHASHI RN, SINGER G. Self-administration of delta 9-tetrahydrocannabinol by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **11** : 737-740

TANDA G, MUNZAR P, GOLDBERG SR. Self-administration behavior in maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature* 2000,**3** :11

TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common m₁ opioid receptor mechanism. *Nature* 1997,**276**: 2048-2050

TERRANOVA JP, STORME JJ, LAFON N, PERIO A, RINALDI-CARMONA M, LE FUR G, SOUBRIE P. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychopharmacology (berl)* 1996, **126** : 165-172

Thompson G, Fleischman R, Rosenkrantz H, Braude M. Oral and intravenous toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 27: 648-665, 1974.

TSOU K, BROWN S, SAÑUDO-PEÑA MC, MACKIE K, WALKER JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB₁ receptors in the rat central nervous system. *Neurosciencie* 1998, **83**: 393-411

TSOU K, PATRICK SL, WALKER JM. Physical withdrawal in rats tolerant to delta 9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995, **280** : R13-R15

TZAVARA ETH, VALJENT E, FIRMO C, MAS M, BESLOT F, DEFER N, ROQUES BP, HANOUNE J, MALDONADO R. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebellum. *Eur J Neurosciencie* 2000, **12**:1038-1046.

Ueki S, Fujiwara M, Ogawa N. Mouse killing behavior (muricide) induced by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Physiol. Behav.* 9: 585-587, 1972.

VALJENT E, MALDONADO R. A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **147** : 436-438

VALVERDE O, MALDONADO R, VALJENT E, ZIMMER AM, ZIMMER A. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in pre-proenkephalin knock-out mice. *J Neuroscience* 2000, **20**:9284-9289

Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski MC, Roques BP. delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur. J. Neurosci.* 13: 1816-1824, 2001.

VAN REE JM, SLANGEN J, DE WIED D. intravenous self-administration of drugs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1978, **20**: 547-557.

VAUGHAN CW, CONNOR M, BAGLEY EE, CHRISTIE MJ. Acations of cannabinoids of membrabe properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000, **57**:288-295.

- VAUGHAN CW, MCGREGOR IS, CHRISTIE MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1999, **127**: 935-940
- VELA G, RUIZ-GAYO M, FUENTES JA. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology* 1995, **34** : 665-668
- VIVIAN JA, KISHIOKA S, BUTELMAN ER, BROADBEAR J, LEE KO, WOODS JH. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: agonist effects of SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286**: 697-703
- WALKER JM, HUANG SM, STRANGMAN NM, TSOU K, SANUDO-PENA MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, **96** : 12198-12203
- WELCH SP, DUNLOW LD, PATRICK GS, RAZDAN RK. Characterization of anandamide- and fluoroanandamide-induced antinociception and cross-tolerance to delta 9-THC after intrathecal administration to mice: blockade of delta 9-THC-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **273** : 1235-1244
- WELCH SP, EADS M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Res* 1999, **848** : 183-190
- WELCH SP, HUFFMAN JW, LOWE J. Differential blockade of the antinociceptive effects of centrally administered cannabinoids by SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286** : 1301-1308
- WELCH SP, STEVENS DL. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **262** : 10-18
- WELCH SP, THOMAS C, PATRICK GS. Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice: possible mechanisms for interaction with morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **272** : 310-321
- WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by naloxone benzoylethanolone (NalBZH). *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49**: 929-934.
- WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by norbinaltorpimine but not N,N-diallyl-tyrosine-Aib-phenylalanine-leucine, ICI 174,864 or naloxone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265**: 633-640.
- WELCH SP. Characterization of anandamide-induced tolerance: comparison to delta 9-THC-induced interactions with dynorphinergic systems. *Drug Alcohol Depend* 1997, **45** : 39-45
- WICKELGREN I. Marijuana: harder than thought? [news; comment]. *Science* 1997, **276** : 1967-1968
- WILEY J, LOWE JA, BALSTER RL, MARTIN BR. Antagonist of the discriminative stimulus effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *JPET* 1995, **275**:1-6
- WILEY JL, BARRETT RL, BRITT DT, BALSTER RL, MARTIN BR. Discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and delta 9-11-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 1993, **32**: 359-365
- WILEY JL, GOLDEN KM, RYAN WJ, BALSTER RL, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic discriminative stimulus effects of anandamide and methylated fluoroanandamide in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 1139-1143

WILEY JL, HUFFMAN JW, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1995b, **40** : 81-86

WILEY JL, LOWE JA, BALSTER RL, MARTIN BR. Antagonism of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **275** : 1-6

WILEY JL, MARTIN BR. Effects of SR141716A on diazepam substitution for delta9-tetrahydrocannabinol in rat drug discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 519-522

WILEY JL, RYAN WJ, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic effects of structural analogs of anandamide in rats. *Eur J Pharmacol* 1998, **355** : 113-118

WILEY JL. Cannabis: discrimination of "internal bliss"? *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 257-260

WILSON WH, ELLINWOOD EH, MATHEW RJ, JOHNSON K. Effects of marijuana on performance of a computerized cognitive-neuromotor test battery. *Psychiatry Res* 1994, **51** : 115-125

WINSAUER PJ, LAMBERT P, MOERSCHBAECHER JM. Cannabinoid ligands and their effects on learning and performance in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 497-511

YAKSH TL. The antinociceptive effects intrathecally administered levonantradol and desacetyllevonantradol in the rat. *Clin Pharmacol (Suppl)* 1981, **21**: 334S-340S.

YOUNG AM, KATZ JL, WOODS JH. Behavioral effects of levonantradol and nantradol in the rhesus monkey. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 348S-360S

ZHUANG S, KITTLER J, GRIGORENKO E, KIRBY M, SIMLJ, HAMPSON RE, CHILDERS SR, DEADWYLER SA. Effects of long-term exposure to delta9-THC on expression of cannabinoid receptor (CB1) mRNA in different rat brain regions. *Mol. Brain Res.* 1998, **62**: 141-149.

ZIMMER A, ZIMMER AM, HOHMANN AG, HERKENHAM M, BONNER TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB₁ receptor knockout mice. *Proc Nat Acad Sci (USA)* 1999, **96**: 5780-5785

El dolor del anciano y su abordaje interdisciplinar

Dr. S. Esteban Moreno

Director Médico

Fundación Privada Presidente Torres Falguera

Centro de Tratamiento del Dolor. Terrassa

La gerontología se puede definir como el estudio del envejecimiento, mientras que la medicina geriátrica es una disciplina destinada a los cuidados médicos de las personas ancianas. Este capítulo presentará una perspectiva de la vejez desde un punto de vista médico, poniendo énfasis en el manejo del dolor en esta población.

El siglo XX viene marcado por un crecimiento sin precedentes de la población mayor de 60 años en relación con el pobre crecimiento demográfico y, como consecuencia, se produce un envejecimiento poblacional con inversión de la proporción entre jóvenes y viejos, denominado por Ferrell “el imperativo geriátrico”.

A principios de siglo XX la relación entre jóvenes y viejos era de 6 a 1, y en el inicio del siglo XXI la relación es de 6 jóvenes por 12 ancianos. En los últimos treinta años la secuencia de escuela, empleo y jubilación se ha convertido en la experiencia normal de la mayoría de trabajadores. Esta explosión demográfica preocupa profundamente a todas las personas que tienen responsabilidades tanto en el ámbito sanitario como en las áreas sociales, económicas y políticas, y ha estimulado el desarrollo de la gerontología y la medicina geriátrica como especialidades y la necesidad, para muchos médicos y otros profesionales de la salud relacionados con la tercera edad, de ampliar sus conocimientos en este campo.

BIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un misterio. Es un proceso muy poco entendido que convierte adultos sanos en personas con las reservas disminuidas en muchos sistemas fisiológicos, con un crecimiento exponencial y con vulnerabilidad para sufrir enfermedades que pueden llevar a la muerte. Se trata de un proceso biológico global caracterizado por una progresiva, predecible e inevitable evolución de un organismo hasta la muerte.

1. El patrón general del envejecimiento es similar en todos los mamíferos.
2. El envejecimiento viene determinado por los genes del individuo.

La ancianidad, desde el punto de vista de la edad, estaría dividida en⁽²⁾:

<i>Presenescencia:</i>	Época de transición	de 45 a 60
	Época de calma	de 60 a 75-80
<i>Vejez:</i>	Época activa	de 80 a 90
	Época senil	de 90 a.....

DEMOGRAFÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA TERCERA EDAD

La esperanza de vida y el número proporcional de población que consigue llegar a la tercera edad varía según el punto del globo que nos encontremos^(1,14,16). En los países industrializados la esperanza de vida aumenta, e incluso en poblaciones desarrolladas donde el promedio de vida es más bajo, la población consigue vivir más años. Existe un consenso sobre que el segmento que crece más rápidamente es el de los mayores de 80 años.

Algunos porcentajes de población de más de 60 años por países: Suecia 22,8%, Italia 20,8%, Reino Unido 20,7%, Alemania 20,6%, Suiza 19,7%, Francia 19,4%, España 19,0%, Finlandia 18,7%, Holanda 17,6%, Japón 17,2%, USA 16,9%.

La población española de más de 60 años en el año 2010 alcanzará una cifra de más de 8.364.850, si se mantienen las tasas de natalidad y mortalidad actuales. La población de más de 65 años supondrá el 20% del total.

Las comunidades autónomas de mayor crecimiento previsto son Madrid, Canarias y País Vasco, y las de menor crecimiento, Castilla-La Mancha y Extremadura. Cataluña está cerca de la comunidad de más crecimiento, ya que se prevé una disminución, por retorno de la inmigración, a su región de origen^(1,16).

INDICADORES SANITARIOS: Algunas cifras:⁽¹⁾

- La esperanza de vida al nacer en Cataluña en el año 1998 era de 75,2 para el hombre y 82,7 para la mujer.
- En 2001 la esperanza de vida a partir de los 65 años, es de 15 en el hombre y de 20 para la mujer.
- Enfermedades crónicas fuertemente asociadas a la edad: reumatismo, 41% en los hombres y 58% en mujeres, y en orden decreciente, bronquitis, hipertensión arterial, cefaleas, cardiopatías, colesterolemia, hipercolesterolemia, problemas digestivos, de boca, de pies, psíquicos. La incontinencia urinaria y el estreñimiento son problemas difíciles de resolver.
- Los accidentes domésticos son más frecuentes en la mujer, mientras que en la calle predominan los hombres.
- Días de cama, durante las dos últimas semanas: 6,5% hombres y 8,4% mujeres.
- El consumo de medicamentos es muy superior en las personas de más de 65 años que en el resto de la población. La tasa para la población general: 41,8% personas que han consumido algún medicamento en los últimos 15 días; y para la población de más de 65 años: 62,6% en los hombres y 73,4% las mujeres. Los medicamentos más usados son los indicados para la *hipertensión y dolor*.
La población general visita al médico un 39,8%, mientras que la población de más de 65 años visita al médico entre el 53% (hombres) y 58,5% (mujeres).
- Morbilidad hospitalaria: las personas de más de 65 años consumen progresivamente más estancias hospitalarias; en 1978 eran del 24%, y en 1988 del 36%.
- Las tasas de enfermedades consideradas más frecuentes lo son entre tres y cinco veces más en la población considerada, y a partir de los 75 años sufren un fuerte incremento.
- Mortalidad. Desde 1975 se ha mantenido estable y las causas más frecuentes son: enfermedades cardiovasculares, tumores malignos y enfermedades digestivas. Otros estudios destacan la mayor mortalidad masculina asociada al tabaco, y muy destacada la mortalidad debida a diabetes.
Las discapacidades afectan a una gran parte de la población, según el I.N.E. de 1987, para los mayores de 65 años.
- Vista: 9%.
- Oído: 9%, a partir de los 80 años llega al 20%.
- Hablar: menos de 1%.
- Comunicación: 1%.
- Cuidados personales: 5%.
- Andar: 11%.
- Subir escaleras: 21%.

- Correr: 52%.
- Salir de casa: 12%, a partir de 84 años el 42%.
- A.V.D.: 10%.
- Conducta con uno mismo: 1%, a partir de 85 años 6%.
- Conducta con los demás: 3%.
- Ambientales: 2%.
- Salud dental: 33%.

Otros autores relatan que un 25 a 50% de la población anciana sufre dolor. En 1985 se estimó que un 20% de la población de más de 65 años se encontraba limitada para las actividades de la vida diaria. La causa predominante es la músculo-esquelética. Podemos decir que hay una afectación de un 80% en población mayor de 65 años. Un 80% de pacientes con cáncer tiene dolor. Muchas otras enfermedades que cursan con dolor afectan a la población anciana: herpes Zóster, artritis de la temporal, polimialgia reumática, etc. Nuestra experiencia personal en una comunidad de 144 residentes es que un 60% refieren dolor leve-moderado y un 6% dolor intenso.

LA EVOLUCIÓN DEL ANCIANO

Las actividades de la vida diaria entre los mayores de 65 años se consideran básicas y cuando las dificultades se combinan entre sí crean problemas muy graves: el 50% tiene algún déficit, y el 15% es absolutamente incapaz de realizarlas y precisa ayuda total. A partir de los 85 años sólo el 50% de la población puede valerse por sí mismo.

La esperanza de vida se está acercando a la esperanza teórica de máxima supervivencia, con una calidad y vida activa muy buenas^(5,12), pero un problema adicional se está presentando: la aparición del anciano frágil, que se caracteriza por los siguientes rasgos:

Anciano frágil

- Edad avanzada (más de 80 años)
- Patología crónica invalidante. (AVCA, IAM, Parkinson, EPOC, caídas)
- Vive solo - Viudedad en el último año
- Problemas sociales con repercusión
- Hospitalización reciente (en los últimos tres meses)
- Polifarmacia (más de 5 fármacos)
- Cambio de domicilio frecuente
- Incapacidad funcional
- Incapacidad para usar dinero, coger el autobús, llamar por teléfono
- Deterioro cognitivo y/o depresión
- Economía insuficiente

Aspectos de gran influencia general en la vida del anciano^(4,6,9).

El anciano tiene poca relación con una **familia** dedicada casi por entero al trabajo y no recibe el respeto y la gratitud de sus familiares como en épocas pasadas, de economía rural. Hoy a lo sumo se transforman en canguros sin sueldo y realizan frecuentes cambios de domicilio, con lo cual se pierde el espacio y el tiempo propio que debe tener todo individuo. Alguien los ha llamado con gran acierto “ancianos golondrina”.

Las **viviendas** en general no están adaptadas a este estado que progresivamente se irá agravando, con barreras difíciles de salvar como escaleras, bañeras, lavabos, cocinas con riesgos de accidentes, caídas, quemaduras, intoxicaciones, etc.

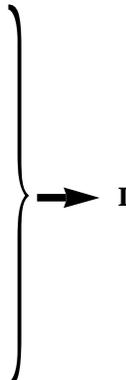
Las **pérdidas** de compañeros de trabajo, de la pareja, de los ingresos y nivel económico, el incremento de las enfermedades... hacen que los problemas depresivos y la cronicidad de procesos previos se agrave, o bien se pongan de manifiesto situaciones antes no vistas, y que habrá que tener muy en cuenta en el momento de la evaluación de cualquier patología.

No cabe duda que la **forma en que se ha vivido** influye mucho en la continuación de la vida y los problemas que pueden aparecer en la edad de la vejez.

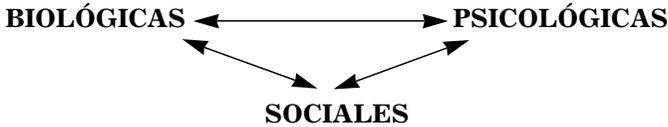
El **ejercicio regular** realizado de un modo racional y de acuerdo con el entreno de cada uno es un factor de gran importancia que no debemos nunca minusvalorar.

Los **patrones de sueño** suelen estar alterados en el anciano y no es conveniente forzar médicamente un sueño adicional nocturno, sobre todo si ya se duermen las horas adecuadas.

La vejez tiene una gran tendencia hacia la **I**^(6,7).

- Inmovilidad,
 - Inmunodeficiencia,
 - Introversión,
 - Inestabilidad,
 - Insomnio,
 - Insuficiencia visual,
 - Insuficiencia de oído,
 - Incontinencia urinaria,
 - Impotencia,
 - Iatrogenia.
- 

Las alteraciones que presentan los ancianos están íntimamente relacionadas entre tres grandes bloques de atención:



Ante una situación tan compleja se hace necesario un estudio de las necesidades, tal como se indica en el Plan Integral de la Gente Mayor⁽¹⁾.

1. Si los recursos disponibles pueden resolver el problema: Necesidad normativa.
2. Carencia subjetiva: Necesidad experimentada.
3. Necesidades no satisfechas, como listas de espera en los hospitales: Necesidad expresada.
4. Diferencia de servicios entre comunidades: Necesidad comparativa.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE DOLOR CRÓNICO EN ANCIANOS

El dolor crónico no es una consecuencia del envejecimiento, físico o psicológico: el origen del dolor está en la patología. La experiencia del dolor y su descripción en los ancianos no es menos importante que la de las personas más jóvenes y tiene que ser valorada de la misma manera. El dolor experimentado por los ancianos no está todavía resuelto.

Los mecanismos fisiológicos que generan estímulos nocivos en el sistema nervioso central y periférico están sujetos a cambios y la variabilidad de respuesta es conocida en medicina geriátrica. Son más vulnerables que los jóvenes: reserva fisiológica disminuida⁽¹⁸⁻²⁰⁾ lo que aumenta el riesgo de enfermedad y de incapacidades, y una red social reducida, que deteriora al individuo y lo aboca a una situación de dolor crónico.

La causa orgánica más frecuente de dolor crónico es la patología del aparato locomotor en cualquiera de sus manifestaciones, y es también la que comporta el mayor consumo de fármacos analgésicos, mientras que los factores psicológicos también juegan un papel importante en la respuesta al dolor en ancianos^(21,23). Muchos de ellos refieren dolor leve, particularmente dolor muscular, junto con el proceso de envejecimiento, pero la predisposi-

ción de los ancianos a referir dolor ante cualquier problema no se puede aplicar si el dolor es intenso.

Los ancianos expresan más dolor en la zona lumbar de lo que sería predecible. Los sujetos más ancianos, en un estudio sobre el último año de su vida, manifiestan tener menor dolor que lo que se suponía tendrían. Por lo tanto, es muy incierto presuponer que la edad es un factor significativo para determinar la severidad del dolor crónico.

La práctica de la medicina en geriatría acontece en una presentación atípica de las enfermedades, donde sus etiologías interaccionan. El diagnóstico de dolor exige el mismo grado de rigor que otras entidades, como el síndrome confusional o la incontinencia.

De todos los procesos concomitantes que tipifican a los pacientes geriátricos, la demencia es el que interfiere con más frecuencia, disminuyendo la demanda por dolor conforme avanza el proceso de deterioro. No está claro que estos hallazgos reflejen una disminución en la experiencia del dolor, sino en la distorsión de la comunicación de los síntomas.

El *impacto emocional*^(8,9,10,15) es sin duda lo que más afecta a la población anciana. De acuerdo con Trevor M. Corran y M. J. Farrell (Australia), este aspecto es el mayor peligro para el anciano, le crea el sentimiento de incapacidad total y en definitiva, se inmoviliza por temor al dolor y los acontecimientos se desencadenan con relativa facilidad.



Esta es sin duda la secuencia más común en la evolución natural de los procesos que afectan a los ancianos, sean cuales sean sus orígenes, y nuestra misión es intentar frenar al máximo esta evolución inexorable, que no siempre sigue este orden pero en la que aparecen todos estos elementos de una u otra forma.

Liberarse de la influencia de la edad sobre el binomio dolor/depresión se confunde con la necesidad del consenso sobre la dirección y la naturaleza de las relaciones de los dos síntomas. La dificultad estriba en los límites metodológicos empleados en el estudio y que los dos atributos no pueden ser manipulados.

Mucho se ha hablado sobre la relación entre el dolor crónico y la depresión^(10,13,23). En un estudio sobre pacientes con dolor cuyas edades oscilaban entre los 20 y los 95 años, un 40-50% de estos padecían depresión leve. Existe una prevalencia mayor de depresión en pacientes con dolor crónico que en la población general. Pero la edad no es un factor de riesgo para tener una depresión.

La asociación de depresión con enfermedad dolorosa e incapacidad^(1,6,9) presenta un rango que va desde el 16 al 30% de depresión mayor en poblaciones ancianas. Esto se compara con un 2%-5% de depresión en ancianos que vivían en su domicilio. El riesgo de depresión es más alto en personas mayores con discapacidades y más alto el riesgo de suicidio.

El estudio de Parmelee et al. (1991) demostraba que los sujetos deprimidos eran más propensos a referir dolor como expresión somática de su desequilibrio más que otra expresión patológica. Razonablemente, la expresión de dolor se ha utilizado para explicar variaciones de síntomas depresivos independientemente de la enfermedad o discapacidad. La noción de que la depresión también lleva hacia la discapacidad también se ha propuesto.

En un estudio muy reciente se ha⁽¹⁵⁾ evidenciado que los factores cognitivos-conductuales tienen menos importancia en las personas mayores en las relaciones entre dolor crónico y depresión, que entre los más jóvenes.

Estos hallazgos refuerzan la noción de que el grupo con impacto emocional alto, en el que predomina la incapacidad, es más común en los pacientes ancianos con dolor crónico, y que el grupo con dolor crónico en el que predomina la alteración de la conducta y alto nivel de dolor se ve más frecuentemente en pacientes jóvenes.

APROXIMACIÓN AL PACIENTE GERIÁTRICO

No vamos a lamentar más la ausencia de estudios para explorar la experiencia del dolor crónico en ancianos^(1,3,4,11). Aunque queda mucho por hacer, ha sido muy considerable el esfuerzo que se ha hecho en esta pasada década, por la cantidad de estudios empíricos. La evidencia indica que son más las analogías que las diferencias entre personas adultas y ancianos, pero hay que dis-

tinguir unas características singulares que tienen los ancianos con dolor crónico.

Cuando un anciano refiere dolor, se puede considerar igual en intensidad y en las consecuencias que si apareciera en la población más joven. Esta situación no se puede aplicar invariablemente en algunas condiciones, por ejemplo en patología abdominal, que puede asociarse a un menor dolor en ancianos. En geriatría se suceden presentaciones atípicas, y no es sorprendente que también se den en el dolor.

La contribución del dolor crónico a las disfunciones físicas y psicológicas en ancianos están bien establecidas. Nuevos estudios aclararán más estos aspectos, y establecerán pautas de conductas para el tratamiento de desórdenes que afectan negativamente a mucha población anciana.

La aproximación al paciente geriátrico, el manejo del dolor y la estrategia de los cuidados médicos varían respecto a los jóvenes,^(4,8,9,11). En el grupo de los ancianos, son muy frecuentes las quejas variadas, las manifestaciones de malestar, con un diagnóstico diferencial y funcional complejo, la cronicidad de los procesos, la irreversibilidad y una perspectiva de mejoría nula, junto a una falsa esperanza de curación que puede ser inducida por muchas razones a menudo no demasiado éticas (propagandas de mejorías espectaculares, etc.).

Los cuidados de salud que hay que ofrecer al anciano se han de basar en las premisas de mantener el confort y la máxima capacidad funcional, o sea, valorar los aspectos de salud, enfermedad y del entorno en que se mueve el anciano, que es mucho más complicado que definir patologías concretas y tratarlas^(3,4,13). La tendencia actual es mantener a las personas en su entorno durante todo el tiempo posible, mantener la autonomía, en definitiva, la continuidad en la vida del individuo, evitando cambios bruscos. Que decida sobre su vida todo el tiempo que sea posible, potenciar sus propios recursos, es decir “ayudar a que se ayude” y para una aproximación global, parece que cada vez mas se tendrá que tener en cuenta la información y los efectos de las variables existenciales como por ejemplo: soledad (la complicación más insoportable y peligrosa de la vejez), felicidad, satisfacción, religiosidad, entre otros.

Fisiopatología del dolor

La teoría del dolor^(3,11) se reconoce como una compleja experiencia derivada de estímulos sensoriales, modificada por la memoria individual, las expectativas y las emociones.

Los soportes neuroanatómicos y neuroquímicos se encuentran entremezclados. La información sensorial se transmite a través de los tractos espinotalámicos hasta el córtex y áreas conscientes del cerebro. El fascículo grueso aporta información por impulsos directamente al córtex, que incluyen localización y cualidades cuantitativas como intenso, súbito. El fascículo delgado aporta los componentes afectivos y emocionales del dolor crónico a través de las conexiones con el sistema límbico. También existe un sistema inhibitorio del dolor con influencias en la información sensorial a nivel espinal. Con conexiones desde el sistema límbico y áreas corticales superiores, este sistema desciende desde los núcleos cerebrales hacia la médula y parece ser extraordinariamente importante en la modulación de la sensación dolorosa. Tal vez sea a través de este sistema inhibitorio descendente que se pueden explicar algunos efectos relacionados con el dolor, incluidos los de los antidepressivos tricíclicos, la terapia por neuroestimulación (TENS), la acupuntura y el placebo.

La identificación de neurotransmisores específicos en la percepción dolorosa se suma a nuestro conocimiento del mecanismo del dolor^(4,11).

Los cambios de la sensación dolorosa asociados a la edad son de un gran interés. Se observa clínicamente que los ancianos presentan inusuales manifestaciones de enfermedades agudas, por ejemplo en el infarto de miocardio y en las catástrofes abdominales. Que esta observación clínica significa un cambio en la percepción del dolor en relación con la edad sigue siendo objeto de controversia. Estudios que han usado varios métodos para producir dolor en voluntarios normales han obtenido resultados contradictorios.

Valoración del dolor en el anciano

Clínicamente es muy atractivo clasificar el dolor como agudo y crónico^(3,7,11). El dolor agudo se distingue por su patología obvia y de relativa corta duración, usualmente asociado con actividad vegetativa como taquicardia, diaforesis, hipertensión ligera... e implica la existencia de una lesión peligrosa pero remediable.

El dolor crónico tiene una duración de más de tres meses sin signos vegetativos, habitualmente desproporcionado de su etiología, sin un peligro inmediato, y está asociado con un prolongado impacto funcional y psicológico.

El dolor es una experiencia tan individual que requiere una medición y aproximación multidisciplinar, se precisa combinar una evaluación funcional y psicológica para garantizar una

medición adecuada. La evaluación del dolor se inicia con una minuciosa historia y examen físico, con especial atención a los sistemas músculo-esquelético, nervioso, o a un súbito cambio en el carácter del dolor.

Es importante recordar que, en el anciano, puede ser difícil obtener una historia cuidadosa del dolor. Fallos de memoria, depresión, trastornos sensoriales pueden interferir en la historia hablada. Los pacientes con cáncer pueden referir dolor porque tienen miedo a su significado, o porque creen que el dolor no tiene curación. Algunos ancianos no refieren dolor porque "no quieren molestar", a pesar de tener dolor intenso, afectación del humor y del estado general. También es importante la información obtenida de la familia y de los cuidadores del paciente de edad. El dolor crónico no es constante, la intensidad y las características pueden fluctuar en el tiempo y lesiones debidas a traumas, artritis gotosa, etc. son fácilmente pasadas por alto.

El examen físico^(7,13,23-29) ha de servir para confirmar las sospechas obtenidas de la historia y es una buena ayuda valorar las limitaciones funcionales y la autonomía en las actividades cotidianas, como la deambulación. De la misma manera, la evaluación psicológica puede valorar cuadros depresivos significativos que pueden mejorarse.

La evidencia clínica sugiere que las alteraciones cognitivas pueden ser exacerbadas por el dolor y su tratamiento. La valoración psicológica debe incluir por lo menos un examen mental y una evaluación para la depresión.

Las escalas cuantitativas, unidimensionales, multidimensionales, conductuales y fisiológicas de medición del dolor han sido desarrolladas para ayudar a los clínicos e investigadores en la comunicación de las experiencias dolorosas de los pacientes. Recientes trabajos de respuestas conductuales al dolor dan validez a los gestos faciales o la agitación como indicadores de dolor. Se trata de una área para próximos estudios, porque las alteraciones cognitivas de los pacientes pueden hacer imposible la comunicación del dolor con palabras. Las escalas intentan cuantificar de forma unidimensional, y poderse validar. Un instrumento de gran utilidad es el *Illness Behaviour Questionnaire* (I.B.Q.), elaborado por J. Pilowsky y adaptado al castellano por la cátedra de psicología médica de la Universidad de Murcia.

En los pacientes ancianos, la frecuente falta de correlación entre la intensidad de los síntomas y la importancia de las alteraciones biológicas, asociadas a la alta vulnerabilidad de estos

enfermos a la acción estresante de factores situacionales, de índice psicosocial, hace necesario un medio de estudio. El I.B.Q. permite evaluar las siguientes dimensiones:

1. Actitud hipocondríaca.
2. Convicción de enfermedad.
3. Percepción psicológica /somática del origen de los síntomas.
4. Inhibición afectiva (dificultad para la exteriorización de sentimientos).
5. Presencia de perturbación afectiva (ansiedad, depresión).
6. Negación de problemas biográficos relacionados con la enfermedad.
7. Irritabilidad, indicando la presencia o ausencia de relaciones conflictivas con el medio, cansados por la enfermedad.

Junto a la puntuación correspondiente a cada una de estas escalas, el cuestionario proporciona también una medida de tendencia general a la hipocondría (índice de Whiteley), y una puntuación de una función discriminante (DF), que Pilowsky encontró en pacientes de la clínica del dolor, en los que existía un importante componente psicógeno.

MANEJO DEL DOLOR

El manejo del dolor^(23,29) ha llegado a un alto nivel de sofisticación, como se evidencia por el “*National Institutes of Health Consensus Conference*”, la aproximación integral para el tratamiento del dolor y las guías de la O.M.S, en pacientes con enfermedad terminal. En los últimos 15 años, el éxito de centros especializados en dolor y equipos multidisciplinarios, el desarrollo de métodos de alta tecnología (p. ej.: bombas de morfina, infusiones espinales crónicas), han conseguido una gran variedad de opciones en el tratamiento del dolor. Varios estudios existentes describen estrategias específicas para el tratamiento del dolor en ancianos. La mayor parte de la información puede ser extrapolada de la experiencia en los jóvenes y del tratamiento en dolor oncológico. El dolor crónico requiere una aproximación multidimensional de estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

Los pacientes con dolor oncológico responden bien a la administración de analgésicos opioides, pero su uso a largo plazo para el dolor crónico no oncológico es muy controvertido y debe ser reservado para los casos en los que otras alternativas hayan fallado. Es muy importante recordar que el dolor neuropático, como el del herpes zóster o el talámico, que no responden ade-

cuadamente a las drogas analgésicas, pueden responder a los antidepressivos o a los anticonvulsivantes. Por otro lado el uso combinado de fármacos y de técnicas no farmacológicas resulta especialmente beneficioso en este grupo de pacientes. Se pueden necesitar varios ensayos con variadas combinaciones de drogas y estrategias sin drogas para conseguir un óptimo resultado.

Drogas analgésicas en pacientes ancianos^(3,5,19,23-25,27). El tratamiento más habitual del dolor es el uso oral o parenteral de medicamentos analgésicos. Las drogas analgésicas son desglosadas en dos grandes categorías: analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos -AINE- paracetamol) y analgésicos opioides.

Una revisión individual de cada droga está lejos de la finalidad de este tema, son muchos los artículos que existen al respecto.

Los AINE tienen propiedades analgésicas, metabolismo, excreción... y perfiles de efectos secundarios distintos. Además la actividad analgésica de estas drogas se caracteriza por un efecto techo, de manera que el incremento del nivel de analgesia no se corresponde con el aumento de dosis. Los AINE solos o en combinación con analgésicos opioides son una buena combinación para el dolor óseo por metástasis y situaciones inflamatorias, y no crean dependencia. Sin embargo los AINE están muy asociados con una variedad de efectos secundarios en los ancianos, que incluyen la enfermedad ulcerosa, insuficiencia renal y diátesis hemorrágica. Recientes estudios están empezando a cuestionar la seguridad cuando se usan en pacientes ancianos frágiles.

Los analgésicos opioides actúan en el sistema nervioso central, no tienen techo y están indicados para tratar todos los tipos de dolor (aunque parecen tener poca efectividad en el tratamiento del dolor neuropático, comparando con el dolor de otros orígenes). Estudios a corto término demuestran que los pacientes ancianos son más sensibles a las propiedades de analgesia de estas drogas que los pacientes más jóvenes.

Potencialmente^(3,23,24,31) los opioides causan alteraciones cognitivas, depresión respiratoria, constipación y adicción en los ancianos, siendo la morfina el modelo con el cual todos los demás fármacos opioides son comparados. Cuando se administra adecuadamente, los efectos de la morfina son los más conocidos y los más predecibles. Los analgésicos han de administrarse de forma programada (no "según necesidades"), y el resultado es una mejor analgesia. La tolerancia a los efectos secundarios aparece más rápido que la tolerancia a la analgesia, por lo que una dosis efectiva puede permanecer estable durante varios meses. Algunos efectos secundarios de los opioides, como la constipación, no dis-

minuyen con el tiempo. Es importante instaurar un régimen intestinal al iniciar tratamiento con opioides: incremento de líquidos, fibra, agentes lubricantes y estimulantes intestinales.

Aunque los antihistamínicos y la fenotiazina, como drogas antieméticas, se pueden usar para prevenir el vómito en los pacientes más jóvenes, es importante recordar que los ancianos están especialmente predispuestos a desarrollar efectos colaterales anticolinérgicos, delirium y movimientos desordenados.

Existen gran variedad de drogas opioides que difieren en potencia analgésica y efectos colaterales sobre los ancianos. La Tabla I muestra las características de algunos de los opioides con algunas consideraciones especiales para su uso en los ancianos.

Pentazocina, causa frecuentemente delirio y agitación en el anciano.

La Metadona ha de ser usada con suma cautela en el anciano frágil.

TABLA I
OPIOIDES PUROS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR SEVERO

<i>Droga</i>	<i>P.O.</i>	<i>I.M.</i>	<i>Vida med.</i>	<i>Duración</i>	<i>Comentario</i>
Morfina	20-30	10	2-3-h	2.4.h	Estándar de comparación
Morfina M.S.T. [®]	30			8-12 h	Otras formulaciones no bioequivalentes
Metadona	20	—	12-190	4-12 h	Larga vida media predispone a toxicidad retrasada si se incrementa la dosis
Meperidina	300	75	2-3	2-4 h	Potencial toxicidad de su metabolito normeperidina
Fentanilo, TTS	—	—	—	48-72 h	Parches con 25,50,100 ug/h 100ug aprox. = 2 mg/h morfina

Fuente: Portenoy, en Pain in the Elderly, I.A.S.P.

Las drogas coadyuvantes en el tratamiento del dolor son medicamentos que no tienen propiedades analgésicas por sí mismas pero ayudan profundamente al alivio de ciertos tipos de dolor crónico. Estas drogas incluyen los antidepresivos, anticonvulsivantes y algunos ansiolíticos. El tratamiento de la depresión reactiva o trastornos del estado de ánimo contribuyen al tratamiento del dolor. Los antidepresivos tricíclicos, los anticonvulsivantes, son a menudo usados en el dolor neuropático, herpes zóster, neuropatía diabética y síndromes talámicos. Finalmente sedantes y tranquilizantes ayudan a reducir la ansiedad, el estrés y la tensión, permitiendo a los pacientes descansar. Los esteroides, por su efecto antiinflamatorio y euforizante, mejoran ostensiblemente algunos dolores rebeldes. Sin olvidar la Calcitonina en las lesiones óseas por aplastamiento vertebral. La Capsaicina es un buen analgésico tópico.

Las personas mayores son generalmente más sensibles a la analgesia y a los efectos secundarios de ésta, y las guías para ajustar la dosis inicial y los incrementos sucesivos permanecen ampliamente basadas en el juicio clínico. En el análisis final, el viejo adagio “empezar bajo y subir lento” sigue siendo la mejor norma.

INTERVENCIÓN SIN DROGAS

La importancia de intervenciones no farmacológicas constituye un puntal básico para el tratamiento del dolor en el anciano^(22,31-33). El dolor afecta al bienestar fisiológico, tanto a los síntomas como a la función, al bienestar psicológico, con ansiedad, depresión y cambios afectivos, al bienestar social, rol, las interrelaciones y al bienestar espiritual, con aspectos como el sufrimiento y el significado del dolor. (*Fig.1*)

De hecho la combinación de métodos farmacológicos y no farmacológicos es la que ofrece los mejores resultados en el tratamiento del dolor en el anciano⁽²⁴⁾. (Tabla II).

Es frecuente que los pacientes ancianos con dolor confíen en la habilidad de los cuidadores familiares. Y está establecido que los efectos del dolor afectan a los familiares y los cuidadores que usan palabras como frustración, aislamiento, angustia o cólera para describir sus emociones cuando sus pacientes tienen dolor (Ferrell et al. 1991). Ellos también necesitan apoyo para ayudar al control del dolor. El uso de métodos sin drogas incrementa el conocimiento y el sentido del control.

Se han recomendado gran variedad de métodos no farmacológicos para el control del dolor, pero es reducida la experiencia que hay sobre la eficacia de estos métodos (Mayer 1985; Barbour et al. 1986; Mc. Caffery y Beebe 1989).

TABLA II
INTERVENCIÓN SIN DROGAS EN PACIENTES
ANCIANOS CON CÁNCER

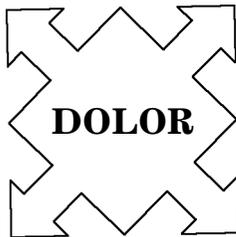
<i>Variable</i>	<i>% antes Estudio</i>	<i>% uso al completo</i>	<i>Efectividad</i>
Calor	22	68	Media 3,2 Mediana 3,0
Frío	3	19	Media 2,9 Mediana 3,0
Masaje	11	64	Media 2,9 Mediana 3,0
Distracción	64	47	Media 3,3 Mediana 4,0
Imaginería/ Relajación	3	9	Media 1,0 Mediana 1,0

Fuente: adaptado de Ferrell y al. 1994.

Escala de efectividad. 0=no beneficio a 4=muy beneficioso

Bienestar físico

Capacidad funcional
Fortaleza / fatiga
Reposo / sueño
Náusea
Apetito
Estreñimiento



Bienestar psicológico

Ansiedad
Depresión
Ocio y diversión
Dolor / angustia
Felicidad
Temor, atención, cognición

Bienestar social

Sobrecarga de los cuidadores
Rol y sufrimiento
Afecto, función sexual
Imagen exterior

Bienestar espiritual

Sufrimiento
Sentido del dolor
Religión
Trascendencia

Fig.1. El impacto del dolor en la dimensión de la calidad de vida
(Desarrollado por B.R. Ferrell, 1996).

EDUCACIÓN DEL ANCIANO CON DOLOR MALIGNO. DESARROLLO DE PROGRAMAS

Desde 1987, Ferrell y colaboradores han desarrollado y evaluado un programa de educación para los pacientes ancianos con dolor y los familiares y cuidadores en domicilio^(3,22,32,33). El programa material incluye instrucciones verbales para enfermería, un librito de educación para el paciente, y dos casetes de audio para reforzar la formación. Tres visitas con una enfermera en el domicilio del paciente. Se le informa sobre el dolor, medición y nivel de confort y calidad de vida. La intervención farmacológica incluye las principales drogas, los conceptos de adicción y tolerancia, prevención del dolor a través de programar la analgesia de manera fija, además del tratamiento de los síntomas asociados. Información y principios generales sobre el tratamiento sin drogas del dolor.

La intervención sin drogas se presenta como una combinación con medicamentos para la óptima mejoría del dolor (Tabla III y IV).

TABLA III CONTENIDO DEL PROGRAMA DE EDUCACIÓN DEL DOLOR

Parte I. Revisión general del dolor

- A. Definir el dolor
- B. Conocimiento de las causas del dolor
- C. Medición del dolor y uso de las escalas para comunicar el dolor
- D. Uso de tratamiento preventivo para control del dolor
- E. Involucración de la familia en el tratamiento del dolor

Parte II. Tratamiento farmacológico del dolor

- A. Revisión del tratamiento con drogas del dolor
- B. Superar el miedo a la adicción
- C. Miedo de la dependencia
- D. Hacer entender la tolerancia a las drogas
- E. Hacer comprender la depresión respiratoria
- F. Hablar con el médico sobre el dolor
- G. Control de otros síntomas como náuseas, y estreñimiento

Parte III. Tratamiento sin drogas del dolor

- A. Importancia de la intervención sin drogas
- B. Uso de sistemas sin drogas como complemento a la medicación
- C. Revisión de experiencias previas con métodos sin drogas
- D. Demostración de calor, frío, relajación, distracción e imaginación

Fuente: Ferrell y col. 1993.

TABLA IV
PRINCIPIO DE ENSEÑANZA PARA EL USO
DE INTERVENCIONES SIN DROGAS AL PACIENTE

1. Empezar con una medición de la efectividad de la intervención sin drogas por el paciente.
2. Insistir en que el tratamiento sin drogas es un complemento, no una sustitución del tratamiento farmacológico.
3. Ofrecer al paciente varios sistemas sin drogas incluyendo métodos físicos y cognitivos.
4. Recomendar métodos basados en la medición del dolor (uso del frío para dolor nervioso, la distracción para el dolor acompañado de alta ansiedad).
5. Evaluar la efectividad del método no farmacológico justo cuando evalúe el tratamiento farmacológico.
6. Recaltar la importancia del “ensayo y error” para el uso de tratamiento sin drogas. Si un método es inefectivo, el propio paciente puede elegir otro.
7. Entregar información escrita que acompañe a la instrucción verbal.
8. La enseñanza del paciente incluye la demostración de los métodos sin drogas. Los pacientes tienen pocas probabilidades de elegir el uso de métodos.
9. Recordar el coste. Ajustar el coste mínimo.
10. En general, lo mejor es introducir el tratamiento sin drogas después de que el paciente reciba el adecuado tratamiento farmacológico.
11. Incorporar la opinión del paciente en la intervención sin drogas. El uso de intervenciones espirituales, como la oración y la inclusión de sensaciones culturales, es muy importante.
12. Incluir a los cuidadores familiares hace disminuir la sensación de indefensión, y aumenta la sensación de confort.

Fuente: Ferrell y col. 1996.

Ferrell usa instrumentos de medida de la cualidad de vida en el dominio de las alteraciones físicas (p. ej. fatiga, sueño, fuerza), alteraciones psicológicas, (p. ej. alegría, preocupación sobre la enfermedad, trabajos no acabados), sociales, (p. ej. relaciones, intimidad), y espirituales (p. ej. religión, esperanza y sentido del dolor). Y además un cuestionario con respuestas numéricas de uno a diez sobre lo que el paciente sabe, sobre el dolor.

Métodos físicos, fisioterapia, grupos de gimnasia, electroterapia, termoterapia, crioterapia, mecanoterapia, kinesiterapia, TENS.

Métodos cognitivos: La distracción es la estrategia de enfocar la atención fuera de los estímulos y emociones negativas que acompañan al dolor (McCaul y Malott 1984; McCaffery y Beebe 1989). Las estrategias de relajación contrarrestan la actividad simpática que acompaña a la exacerbación del dolor. Hay varias formas de relajación: pasiva, relajación muscular progresiva, imaginación guiada, meditación. La imaginación visual. Meditación o la oración, sentimientos y pensamientos en un estado de relajación a través la conversación o los cantos, centrados en una idea o un objeto. Los métodos de relajación son asequibles para el paciente con costo mínimo y se pueden usar en cualquier lugar, incluido el domicilio propio.

INSTRUMENTACIÓN DE LAS INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS

Cada vez más, el dolor es tratado de forma ambulatoria, con la responsabilidad asumida por la familia o los cuidadores en su domicilio (Buxman 1991). Los miembros de la familia a menudo aportan el sentimiento de incapacidad para aliviar el dolor del paciente y ansían poder usar técnicas que mejoren su confort. El sistema no farmacológico puede aumentar la interacción y la comunicación entre el paciente y la familia, en nuestro caso, los cuidadores.

NUESTRA EXPERIENCIA

Nuestro trabajo asistencial lo realizamos en la Fundación Privada Presidente Torres Falguera, obra social de la Caja de Ahorros de Terrassa.

Se trata de una institución con mas de 50 años de historia. En el año 1949 se inauguró como residencia de ancianos y se denominó Hogar de la Ancianidad -Llar de l'Ancianitat, actualmente,

que es la traducción al catalán- pero con una connotación muy importante: en aquella época era un asilo, sin más. Hoy es un auténtico hogar, modelo asistencial y premio a la calidad de la fundación Adonis Bonavedian al mejor programa de asistencia sociosanitaria. Conviven 144 residentes con edades entre 65 y 108 años. Una edad media de 84 años, un sistema funcional de entera libertad, sin más condiciones que el respeto mutuo, una asistencia personal completa tanto por parte de la administración como por todo el personal cuidador, formado por un equipo de más de cien personas en total.

Desde 1986, cuando nos incorporamos a la Fundación privada Presidente Torres Falguera, el objetivo fue crear un equipo interdisciplinar de acuerdo con la dirección administrativa, no sólo para la atención de una patología concreta, sino porque creíamos y creemos que es la única manera de conseguir un resultado adecuado.

Definición del equipo

Fruto de la integración de las diferentes definiciones que cada disciplina refiere, asumimos como nuestra la siguiente:

“El dolor es una percepción individual en la que la persona experimenta y/o comunica la presencia de malestar intenso o de sensación incómoda, resultante de dos componentes: de una parte la sensación dolorosa, producida por un estímulo lesivo que se transmite desde las terminaciones nerviosas sensitivas hasta la corteza cerebral; y por otra parte el componente afectivo o sufrimiento, que se caracteriza por la sensación que tiene la persona de amenaza para su integridad, por la impotencia para hacerle frente y por la falta o insuficiencia de recursos personales y psicosociales para hacer frente a tal amenaza”.

La primera acción es la detección de un problema por cualquier profesional del equipo, que inmediatamente se refleja en el *report* que se realiza diariamente, que valora el impacto sobre la calidad de vida del residente, y se obra en consecuencia. Si el problema no tiene solución fácil, se propone una reunión interdisciplinar para su estudio.

EVALUACIÓN INTEGRAL: PARRILLA

El tema central de nuestro trabajo es la elaboración de una parrilla que presenta cuatro grandes bloques: *médicos, funcionales, psicológicos y sociales*. Cada uno de ellos engloba una serie de elementos cuantificados de uno a cinco, desde la normalidad a la máxima desviación.

Permite plasmar en una página toda la información que aúna una valoración geriátrica integral y el Plan de Intervención Interdisciplinar; facilita un lenguaje común y permite dirigir las reuniones más eficazmente, sin que ello reste espacio a la imaginación y creatividad en las propuestas de intervención.

Cabría decir que creemos no descubrir nada nuevo respecto a los conceptos y las técnicas con las que trabajamos, pero sí en como lo hacemos.

De esta forma obtenemos un perfil donde se destacan las alteraciones más importantes, (Fig.2, parrilla confeccionada) que nos es muy útil para correlacionar los distintos problemas que se nos plantean, y a partir de este perfil nos dedicamos a la segunda parte, que consiste en 6 apartados: el 1º para describir el problema detectado, el 2º para marcar los objetivos que se crean oportunos, el 3º estrategias que se han de poner en marcha, 4º responsables que se hacen cargo, 5º fecha de seguimiento, y 6º valoración de seguimiento.

Los aspectos médicos son 14 grupos de enfermedades, y el *dolor* como entidad propia. Los funcionales, 16 apartados que incluyen todos los aspectos de la vida diaria y la necesidad de medios de ayuda. Los psicológicos, 12 apartados sobre estado anímico, percepción, juicio, orientación, capacidad de introspección, praxis. Y los aspectos sociales están agrupados en 11 apartados, que se refieren a relaciones entre el residente y su familia, entorno, soporte, actividades, grado de participación y de satisfacción.

EL EJEMPLO QUE PRESENTAMOS ES UN CASO REAL

Se pueden apreciar lesiones importantes en sistema digestivo, riñón y vías urinarias, y estado neurológico (Enf. de Parkinson), grave afectación aparato locomotor, escoliosis, aplastamientos vertebrales, osteoporosis, prótesis total de cadera... condicionan alteraciones en las actividades de la vida diaria y del sueño, estado anímico deprimido y conductas manipuladoras, poco soporte familiar y poca participación en las actividades propuestas, con una posición victimista. Ante esta situación nos planteamos un estudio mental (C.A.D.M.E.X.), y valoración por unidad de demencias si es preciso. Los analgésicos tienen pobre respuesta, tanto los de primero como segundo escalón. Los mórficos le provocan hiperemesis tan violenta que no es posible su administración.

REGISTRO TRABAJO INTERDISCIPLINARIO

Incremento dolor por coxartrosis degenerativa muy avanzada	PROBLEMAS /SITUACIÓN DE/TEC.	OBJETIVOS MARCADOS	ACTIVIDADES ESTRATEGIAS CAMDEX	RESPONSABLE EQUIPO	FECHA SEGUIMIENTO 1 mes	VALORACIÓN SEGUIMIENTO
	Deterioro personalidad	Evaluar estado mental				
	Aparecen conductas incoherentes	Mantener	Seguimiento conductas			
	Pérdida fuerza					
	Aumento dependencia					
	Conductas manipuladoras					
	Victimista					
		Control dolor	Estimular movilización. Tto. dolor	Fisios Gerocultores		

BIO

	1	2	3	4	5
A. NEOPLASIAS					
B. RESPIRATORIO					
C. CIRCULATORIO					
D. DIGESTIVO					
E. RIÑÓN v. URINARIA					
F. ESTADO NEROLÓGICO					
G. TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS					
H. LOCOMOTOR					
I. ENDOCRINOLOGÍA					
J. SISTEMA GENITAL					
K. PIEL-MUCOSAS					
L. OFTALMOLOGÍA					
M. OTORRINO ORL					
N. BOCA					
O. DOLOR					

FUNCIONAL

	1	2	3	4	5
A. ALIMENTACIÓN					
B. VESTIRSE					
C. INCONTINENCI AURINARIA					
D. BAÑARSE-DUCHARSE					
E. HIGIENE PERSONAL					
F. INCONTINENCIA INTESTINAL					
G. REPOSO Y SUEÑO					
H. CAMA (ENTRAR Y SALIR)					
I. CAMINAR SOLO					
J. SILLA DE RUEDAS					
K. SEDESTACIÓN					
L. CAMINAR CON AYUDAS					
M. USO DEL WC					
N. MOVILIDAD					
O. VISIÓN					
P. AUDICIÓN					

PSICO

	1	2	3	4	5
A. ESTADO ANÍMICO					
B. MEMORIA					
C. FORMA/CURSOS PENSAMIENTO					
D. CONTENIDO DEL PENSAMIENTO					
E. COMPRESIÓN					
F. ANSIEDAD PSICOSOMÁTICA					
G. CAPACIDAD DE INTROSPECCIÓN					
H. ORIENTACIÓN ESPACIO					
I. ORIENTACIÓN TIEMPO					
J. PERCEPCIÓN Y JUICIO					
K. ATENCIÓN					
L. PRAXIS					

SOCIAL

	1	2	3	4	5
A. COMP. Y VIDA SOCIAL					
B. COMP. ENTRE LOS RESIDENTES					
C. COMP. RESPECTO AL PERSONAL					
D. COMP. DE LOS RESI. CON SU FAMILIA					
E. COMP. FAMILIA HACIA RESIDENTES					
F. SOPORTE EXTERNO					
G. EN RELACIÓN CON ELDINERO					
H. RELACIÓN SOCIAL					
I. COMP. CON LA ACTIVIDAD					
J. GRADO DE PARTICIPACIÓN					
K. GRADO DE SATISFACCIÓN DE LA PARTICIPACIÓN					

PATOLOGÍAS OBSERVADAS EN NUESTRA INSTITUCIÓN:

Neoplasias	20%
Circulatorias	65%
Respiratorias	30%
Digestivas	55%
Nefrourinarias	40%
Neurológicas	45%
Psiquiátricas	15%
Endocrinológicas	26%
Ginecológicas	20%
Piel y mucosas	25%
Ap. Locomotor	87%
Ojos	75%
ORL	40%
Boca	50%
Dolor Crónico	68%

Podemos apreciar una alta y variada presencia de problemas del aparato locomotor y de alteraciones neurológicas con dolores intensos, que se solapan entre sí. Las enfermedades oncológicas no nos crean hoy ningún problema de dolor. Tenemos: neoplasias de mama, gástricas, de pulmón, de páncreas, vesicales, de colon y recto, todas ellas intervenidas, y neoplasias cutáneas, tan frecuentes en los ancianos, en diversos grados de evolución.

LAS CAUSAS DEL DOLOR

Aparato locomotor:

Coxartrosis, gonartrosis, síndrome túnel carpiano, dolor dorso-lumbar, artritis reumatoidea, osteoporosis, enfermedad de Bechterew, secuelas de fracturas de fémur y húmero, aplastamientos vertebrales, prótesis de cadera y rodilla, etc.

Neurología:

AVC, Parkinson, poliomielitis.

Demencias:

Alzheimer, vascular, mixta, demencia-Parkinson.

Vascular:

T.E.P., varicoflebitis, amputaciones.

Oncología:

Mama, colon, piel.

Respiratorio:

Secundarios a E.P.O.C. por sobrecarga muscular.

Metodología: ¿Qué se hace?

Como podemos ver, el tratamiento de cualquier proceso en el anciano no es una situación unitaria, sino más bien una elaboración de decisiones conjuntas en función de los parámetros descritos que afectan a los cuatro ámbitos personales:

- Físico
- Funcional
- Psíquico
- Social

Nuestro trabajo parte del aporte individual de cada disciplina, a la que hay que sumar el valor añadido de la integración de éstas en un único Plan de Atención, donde todos sabemos qué sucede y qué podemos hacer para prevenir, curar y/o paliar y cuidar al anciano con dolor.

La pauta farmacológica que empleamos para el tratamiento del dolor coincide con las habituales de los tres escalones de la OMS, que creo no necesita más comentario

Medicación coadyuvante, la habitual, como antidepresivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, esteroides, anestésicos locales, calcitonina, capsaicina, etc.

La medicación concomitante suele ser prácticamente la norma en la mayoría de los casos, por alta frecuencia de pluripatologías como diabetes, cardiopatía, hipertensión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, etc.

Pero donde más incidimos es en los aspectos no farmacológicos, es decir, en la terapia no farmacológica.

1º Terapéutica física, servicio de rehabilitación.

2º Distracción y estimulación continuada según protocolos semanales que se adaptan personalmente a cada paciente.

Las actividades que se practican hasta el momento son:

Gimnasia, psicomotricidad, taller de costura, animación estimulativa, grupos de conversación, cestería, manualidades, reminiscencia, vida creciente, conocimiento de la música, encaje de bolillos, cine super 8, grupo de educación, coral, taller de postales, laborterapia, café tertulia, dinámica de grupo, revista, atención religiosa, servicio de biblioteca, deportes, concierto de órgano, tertulias de la residencia, cine, excursiones, fiestas, espectáculos en el exterior.

OBJETIVOS MARCADOS POR LOS DISTINTOS GRUPOS DE PROFESIONALES

<i>Profesional</i>	<i>Intervención individual</i>	<i>Intervención interdisciplinar</i>
Médico	Procurar que desaparezca el dolor físico. Paliar dolor. Tratamiento farmacológico, analgésico, coadyuvantes, métodos más agresivos, determinar qué métodos no farmacológicos pueden ser efectivos.	
Enfermería (personal cuidador gerocultor)	Conseguir disminución del dolor. Aumentar nivel de confort de la persona con dolor. Disminuir nivel de ansiedad.	
Fisioterapia	Promover la actividad física como mejora de la calidad de vida y prevención de la aparición del dolor. Conseguir el máximo de independencia posible en las ABVD del anciano que sufre discapacidades físicas permanentes o transitorias con dolor. Aumentar el grado de confort. Dependiendo de la patología sobre la que se intervenga, los objetivos serán más concretos (ver técnicas).	<i>Paliar sufrimiento</i> Acompañar: hacer saber a la persona anciana con dolor que no está sola.
Psicólogo	Fomentar la promoción de la salud y la prevención de problemas psicosomáticos. Atender las necesidades que las personas ancianas pueden tener respecto a los problemas identificados. Formación y soporte a los miembros de todo el personal.	
Asistente social	Fomentar la implicación familiar. Facilitar la comunicación entre persona anciana con dolor, su familia y el centro. Facilitar espacios para que la persona (si lo desea) pueda hablar de su situación y de cómo la vive. Potenciar los recursos propios de la persona. Fomentar y facilitar las relaciones interpersonales (usuario / los demás).	
Animadora sociocultural	Facilitar espacios en los que la persona anciana pueda seguir desarrollándose como persona. Dependiendo de la situación y preferencias de la persona se la orientará a unas actividades u otras, donde los objetivos serán más específicos (ver técnicas).	

INTERVENCIÓN

<i>Profesional</i>	<i>Intervención individual</i>	<i>Intervención interdisciplinar</i>
Médico	Diagnóstico y tratamiento farmacológico. Proponer otras técnicas no farmacológicas si conviniera.	Compartir informaciones con el resto de miembros del equipo para hacer una valoración integral y elaborar un <i>plan de atención interdisciplinar</i> .
Enfermería (personal cuidador gerocultor)	Administración de fármacos pautados. Elaboración del plan de cuidados de enfermería.	Aplicación de la técnica de relación de ayuda.
Fisioterapia	Aplicar la técnica más apropiada al caso. Facilitación de ayudas técnicas (adaptaciones).	Puede darse una situación que requiera la intervención de todos, pero no siempre es así.
Psicólogo	Diagnóstico de los aspectos psicológicos y psicosomáticos que intervienen y tratamiento psicológico. Formación y soporte sobre aspectos psicológicos.	Respetamos la libertad de elección de la persona a quien dirigimos nuestros cuidados para decidir seguir aquello que se le propone o no.
Asistente social	Implicación familiar. Facilitar apoyo social.	
Animadora sociocultural	Ofrecer participación actividades. Cuidado del entorno.	

TÉCNICAS

A continuación enumeraremos las actividades, técnicas o acciones en las que se concretan las diferentes intervenciones profesionales, anteriormente mencionadas y que vendrían a ser un menú de los recursos del equipo.

MÉDICO-FARMACOLÓGICO

Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento del dolor:

1er Escalón: *analgésicos* antiinflamatorios no esteroideos (AINE), Analgésicos-antitérmicos: paracetamol.

2º Escalón: *analgésicos opioides*, de tipo medio, codeína, tramadol.

3er Escalón: *opioides, morfina oral de liberación inmediata, morfina MST, fentanilo en parches.*

Anestésicos locales: infiltraciones.

Coadyuvantes: antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivos, esteroides por vía oral. (amitriptilina, paroxetina, clonazepam, prednisona, seropram, sertralina, gabapentina, calcitonina, capsaicina, omeprazol, lansoprazol, carisoprodol).

Una vez definido el origen del dolor y sus características (agudo, crónico) así como la historia clínica del paciente, hay que decidir el tipo de fármaco analgésico, asociado o no a adyuvantes.

Como norma general el analgésico se administrará de forma pautada.

Siempre que sea necesario se pueden administrar asociaciones de analgésicos con la finalidad de potenciar su efecto, poder disminuir la dosis de cada uno de ellos.

Hay que prever los efectos secundarios de los fármacos empleados y tomar las medidas necesarias para minimizarlos, así como tener en cuenta que existen importantes diferencias individuales en la respuesta terapéutica, por lo que la dosis y pauta de administración deben adecuarse a cada caso, y mantener una atención y vigilancia exquisitas porque a estas edades avanzadas podemos encontrar de todo.

ENFERMERÍA (siempre que referimos enfermería incluimos a todo el personal cuidador gerocultor del centro)

- Utilizar la escucha activa para reconocer el dolor.
- Valorar las descripciones del dolor y el comportamiento que lo manifiesta.
- Planificar conjuntamente un plan para el control del dolor, combinando medicación con estrategias no invasivas.
- Eliminar o reducir al mínimo los factores de estrés y las fuentes de molestias adicionales.
- Enseñar medidas de alivio, como el masaje y cambios posturales.
- Valorar el nivel de ansiedad y comportamientos depresivos.
- Utilizar medidas de alivio del dolor antes de que éste comience a ser intenso.

- Proporcionar información exacta acerca de los medicamentos y de la enfermedad.
- Favorecer expresión verbal de los sentimientos acerca del dolor y de su alivio. Relación de ayuda.
- Planificar las ABVD y el plan de medicación y medidas de alivio no invasivas.
- Cuidado exquisito de los pies, uñas, posición de los dedos y zapatos. De gran trascendencia en el cuidado de los ancianos, una de las causas más frecuentes de dolor invalidante.

FISIOTERAPEUTA

<i>Técnica</i>	<i>Objetivos</i>
<i>Grupo de gimnasia</i>	Ganancia del arco articular Potenciación muscular Equilibrio y coordinación Mejora de la capacidad de respuesta de adaptación neuromuscular Capacidad respiratoria Atención y memoria Corrección de patrones posturales Esquema corporal Sociabilidad y relación
<i>Electroterapia</i>	Antiinflamatorio
Ultrasonido	Cicatrizante
Microondas	Relajación de la musculatura
Infrarrojo	Descontracturante
TNS	Disminución de las algias Preparación del abordaje de otras técnicas
<i>Hidroterapia</i>	Descarga articular y muscular
Hidromasaje	Relajación
Baños alternos	Aprovechamiento del medio acuático para la aplicación de técnicas de kinesiología
<i>Termoterapia</i>	Relajación Disminución de las algias
<i>Crioterapia</i>	Antiinflamatorio Preparación de abordaje de otras técnicas
<i>Mecanoterapia:</i>	Ganar arco articular
Poleas	Potenciación muscular
Jaula Rocher	Favorecer el trabajo aeróbico
Bicicleta estática	Potenciación muscular
Tracción cervical	Descoaptación vertebral
Mesa de manos	
Platos de Freeman	

<i>Kinesiterapia</i>	Trabajo de propiocepción Abordaje de otras técnicas
<i>Masoterapia</i>	Favorecer circulación periférica Descontractura muscular Relajación muscular Forma de establecer transferencias positivas mediante contacto manual
<i>Tracciones manuales</i>	Disminución de algias musculares
<i>Estiramientos</i>	Descoaptación articular Ganar arco articular Descompresión articular Liberación de las partes blandas
<i>Movilizaciones:</i>	Prevenir rigidez y deformidades articulares
Pasivas	Trabajo de la propiocepción y patrón motriz esquema corporal
Activo- asistidas	Disminución de contracturas y aumento de la fuerza muscular
Activas	Aumento del flujo arterial, venoso y linfático
Activo- resistentes	Prevención de la osteoporosis Forma de establecer transferencias positivas mediante trabajo manual. Prevención de deformidades articulares Reequilibrio biomecánico de la articulación
<i>Inmovilizaciones</i>	Disminución de las algias. Normalización del patrón postural y del movimiento
<i>Reeducación postural, marcha y transferencias.</i>	Reintegración progresiva del anciano a las ABVD y ayudarlo a recuperar su independencia. Mejora de la calidad de vida y autoestima. Mediante trabajo propioceptivo, inhibición de patrones motrices incorrectos y creación de patrones de movimiento correctos.
<i>Técnicas de reeducación neuromuscular propioceptivas:</i>	Técnica propioceptiva activ. Cadenas musculares. TODOS
KABAT	Técnica reeducación propioceptiva. A.V.C.
BOBATH	

PSICÓLOGO

Atención Individual

<i>Tipo</i>	<i>A quién van dirigidas</i>
Atención individual ante casos de descompensación psicológica	Todos los que se produzcan
Seguimiento de aquellos residentes que han sufrido una descompensación psicológica Conexión con recursos externos: Hospital psiquiátrico, CAP Salud mental	Todos los que se produzcan

Atención grupal

<i>Tipo de grupo</i>	<i>Objetivo de trabajo</i>
Grupo de soporte para personas mayores con estados depresivos	Facilitar la capacidad de introspección para elaborar problemas emocionales
Talleres de mantenimiento de la memoria	Facilitar la comprensión y autorresponsabilización de esta capacidad cognitiva
Grupo de reminiscencia	Hacer un uso terapéutico de los recuerdos para facilitar la aceptación del presente
Grupos de charla	Facilitar la relación social e integración a la institución
Sesiones de duelo	Facilitar espacios grupales para la elaboración del duelo
Taller de estimulación de la memoria	Estimulación de esta capacidad para los casos en que se detecta pérdida significativa de memoria, sospecha de deterioro cognitivo

EDUCADORA SOCIAL
Programa de vida y actividades coordinadas por la
TERAPEUTA OCUPACIONAL

<i>Funciones trabajadas</i>	<i>Actividad</i>	<i>Tipología de clientes</i>	<i>Lugar</i>	<i>Objetivos</i>
Físicas	Gimnasia	Semiválidas, limitaciones físicas y psíquicas.	Gimnasio	Mantener y potenciar la actividad física. Fomentar el auto cuidado. Prevención de caídas.
Físicas, cognitivas	Psicomotricidad	Demencia, limitaciones físicas	1.S.Vicente 2.V.Esperanza 3.V.Esperanza 4.Consolación 5. <i>Centre de Dia</i>	Utilizar el cuerpo como medio de comunicación. Fomentar el sentimiento de pertenencia. Potenciar la autoestima.
Cognitivas Físicas	Taller de costura	Personas con conocimientos de costura	Costurero y habitaciones	Potenciar sentimiento de utilidad. Dar salida a los conocimientos de las personas.
Cognitivas	Animación estimulativa	Demencia, limitaciones físicas, dificultades para relacionarse	1.S.Vicente 2.V.Esperanza 3.V.Esperanza 4.Consolación 5. <i>Centre de Dia</i>	A partir de los significados trabajar: relación, autoestima, sentimiento de pertenencia y memoria
Cognitivas	Grupo de Conversa	Personas con dificultad para relacionarse Redes sociales pobres	Biblioteca de personal	Potenciar la integración de los residentes en el hogar. Estimular el interés por temas actuales.
Cognitivas Físicas	Cestería	Persona mayor	Sala de estar (polivalente)	Aprender una técnica Potenciar los sentimiento de utilidad Ocupar el tiempo de forma creativa
Cognitivas Físicas	Manualidades	Persona mayor	Biblioteca de residentes	Aprender diferentes técnicas. Potenciar la creatividad.
Cognitivas	Reminiscencia	Persona mayor	V. Esperanza Consolación Biblioteca de personal <i>Centre de Dia</i>	Compartir recuerdos. Potenciar sentimientos de satisfacción. Aceptación de las pérdidas.

Cognitivas	Encaje de bolillos	Persona mayor	Costurero	Aprender técnicas. Potenciar la creatividad.
Cognitivas Físicas	Grupo de educación	Personas mayores en estados depresivos	Biblioteca de personal	Trabajar en grupo la aceptación de pérdidas.
Cognitivas Físicas	Coral	Persona mayor	Capilla	Trabajar la voz y el sistema respiratorio. Ocupar el tiempo de una forma creativa.
Cognitivas Físicas	Taller de postales	Persona mayor	Biblioteca de personal	Aprender técnicas. Potenciar sentimiento de utilidad.
AVD, cognitivas	Laborterapia	Deterioro cognitivo Limitaciones físicas	1.S.Vicente 2.V.Esperanza 3.V.Esperanza 4.Consolación	Potenciar aquellos movimientos que se necesitan para trabajar las AVD.
Cognitivas	Café tertulia	Persona mayor	Biblioteca de residentes	Crear espacios de relación
Cognitivas	Revista	Persona mayor	Biblioteca de residentes	Consolidar un espacio de creación y difusión cultural. Establecer un canal de comunicación entre los residentes y personas de la ciudad.
Cognitivas	Servicio Biblioteca	Persona mayor	Biblioteca de residentes	Responsabilizar a los residentes. Fomentar sentimientos de pertenencia.
Físicas	Juegos deportivos	Persona mayor G.G limitaciones físicas, deterioro cognitivo	Sala de estar o jardines	Estimular los ejercicios físicos desde el mundo del juego. Obertura al exterior. Fomentar el compañerismo.
Físicas (AVD)	Actividades Básicas de vida diaria (AVD)	A todos los residentes del hogar	Habitaciones Comedor Baño	- Mantener - Potenciar - Suplir la autonomía en la realización de las AVD (cuando ellos no puedan)

ACTIVIDADES ABIERTAS (OCIO)

<i>Actividad</i>	<i>Objetivos</i>
Conocer la música	Profundizar en el mundo de la música Trabajar la memoria Disfrutar del placer de escuchar música
Proyección de audiovisuales de la naturaleza en sistema Super 8	Contactar con la naturaleza mediante reportajes
Dinámica de grupo	Fomentar la interacción y participación de los componentes del grupo. Crear espacios de reflexión. Poner en contacto a la persona mayor con personas del ambiente extra residencial.
Rosario	Atención espiritual
Misa	Atención espiritual
Vida creciente	Trabajar en grupo aspectos religiosos
Concierto de órgano	Estimular el gusto por la música Participación directa de los residentes, mediante sus propuestas
Cine	Estimular los recuerdos mediante películas de su época
Salidas	Mantener el contacto con el mundo extra residencial Fomentar los conocimientos culturales
Espectáculos	Difundir la cultura Ocupar el tiempo de forma satisfactoria
Fiestas, exposiciones, concursos, otros	Mantener y fomentar las fiestas tradicionales, significativas para las personas del centro. Potenciar el sentimiento de pertenecer a una familia. Potenciar la implicación de la persona mayor del centro a la ciudad. Dar a conocer y potenciar el rol activo de la persona mayor del centro.

ASISTENTE SOCIAL

- Realización de las entrevistas formales tanto con el anciano con dolor como con su familia para informar, formar, contener, clarificar, potenciar recursos propios de la persona para hacer frente a su situación, apoyar.

- Sensibilizar al entorno del anciano con dolor de su situación.
- Visita al anciano que es derivado a un servicio hospitalario y velar por el acompañamiento familiar.
- Conducción de grupos de charla que permiten trabajar relaciones sociales.

SUMARIO Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El dolor es un problema común que tiene un tremendo potencial de influencia en las funciones físicas y en la calidad de vida de los ancianos durante sus últimos años.

Se precisa mucha más formación e investigación para la comprensión del dolor y su tratamiento en el anciano. Los programas de educación geriátrica deben enfatizar objetivos como confort y control del dolor, y mantener la capacidad funcional, en especial para las actividades de la vida diaria, aspecto fundamental en el anciano. Por otro lado la identificación de un marcador biológico del dolor permanece en investigación. La cuantificación del nivel del dolor en el anciano es un problema no resuelto, los métodos conocidos como el analógico visual no nos son útiles y hasta el momento no tenemos un método fácil, sencillo y unívoco, sino que la valoración de múltiples variables y su estudio interdisciplinar es el método que utilizamos para la comprensión de la situación global del anciano. Pero el desarrollo de este tipo de asistencia nos ha permitido ver una gran diferencia entre el sistema antiguo de aparcamiento de ancianos, con una vida absolutamente indolente y pasiva, sin una esperanza, al sistema actual, con un gran número de actividades a su disposición, con grandes facilidades para elegir y confrontar necesidades con aficiones o gustos, la creación de nuevos vínculos, amistades, relaciones sociales antes no sospechadas, y un estilo de vida comunitario en el que la alegría parece ser el ambiente general, la demanda médica disminuye de modo notable, la calidad de vida es mucho mejor. A pesar de todo, aún comprobamos el uso indiscriminado de analgésicos, la dificultad para entender lo que nos quieren transmitir, pero también la enorme dificultad para poder comunicarnos con algunas personas especialmente complejas.

Aumentar las posibilidades de acción social y de mejoría personal es el objetivo de las recientes acciones que la institución está realizando:

1º Creación de un sistema de atención domiciliaria **S.A.D.** que aporta estudio y valoración de las necesidades de todo tipo,

incluyendo la coordinación con los servicios de asistencia social de la comunidad.

2º Creación de una nueva UNIDAD de tratamiento del DOLOR, abierta a la comunidad, y con el mismo estilo de función que realiza en la institución. El sistema interdisciplinar es la base de la actuación, en coordinación con FISIOTERAPIA, PSICOLOGÍA, ASISTENTE SOCIAL Y TERAPEUTA OCUPACIONAL y el soporte adicional de la unidad de ayudas técnicas.

3º Departamento de AYUDAS TÉCNICAS. Se ha creado una vivienda con todos los problemas habituales: pasillos estrechos, escaleras difíciles, cocinas y lavabo con problemas... y en cada uno de estos espacios se ofrece la ayuda imprescindible y la solución mas adecuada para cada persona y cada problema.

RESULTADO

Con el tratamiento farmacológico podemos aliviar al 20% aproximadamente. Si añadimos la fisioterapia, llegamos al 40%, y el grupo más importante precisa de otras técnicas. Hasta un 72% se beneficia de la aplicación de este programa tan extenso.

De todas las actividades de tipo distractivo, las más alejadas aparentemente del tema dolor son con las que obtenemos mejores resultados. Al desviar la atención de su problema hacia otros objetivos (biblioteca, actividades que requieren imaginación activa), mejoramos la calidad de vida. Resultados superponibles a los de Ferrell.

Conclusiones

El cuidado completo del anciano incluye, junto a métodos tradicionales con fármacos, estructuras de educación mediante métodos no farmacológicos. La formación de los cuidadores en el manejo del dolor es esencial para aumentar su integración en el equipo. Los métodos no farmacológicos se basan en la valoración del paciente y en sus preferencias y los usamos como un ayudante al tratamiento farmacológico.

Lo que podemos afirmar de una forma tajante es que cuando están en plena actividad no se quejan de dolor. Recordemos que Hipócrates ya relata la necesidad de colaboración entre el propio paciente y todos los elementos de su entorno (34).

BIBLIOGRAFÍA

1. Treserras M.A. Pla integral de la Gent Gran. Generalitat de Catalunya, 1993. Cap.2-49-69.
2. Baumgartner: Las consultas diarias en Gerontología-Masson, Barcelona, 1964.
3. Ferrell B.A.-Pain Management in Ederly People. Progres in Geriatrics. J.A.G.S. 39: 64-73, 1991.
4. Ferrell B.A.-Overview of agins and Pain. En Pain in the Elderly. Task Force on Pain en the Elderly-Seattle, 1996, 1-11.
5. Esteban Moreno, S. -Calidad de vida, Dolor: Vol. 2 nº4-Barcelona 1987 -247,252.
6. Mulley, G.P.-Prepararse para los últimos años - The Lancet (Ed. Esp.), 27,1995-260,264
7. Esteban Moreno, S.-L'edat madura: Alguns aspectes de Salut. Pla de preparació per a la Jubilació activa-Departament de Benestar Social, Generalitat de Catalunya, 1966-41, 60
8. Fernández Ballesteros, R.-Mitos y Realidades sobre la Vejez y la Salud-SG Editores S.A., Fundación Caja Madrid-Barcelona 1992
9. Ferrell B.A.-Pain evaluation and manegement in the nursing home. Ann. Intern. Med. 1993, 123-681, 687
10. Astudillo W et al.-Principios básicos para el control del dolor total.-Rev. Soc. Esp. Dolor 1998, 6 -29,40
11. Robaina F.J. y alt.-Unidad del dolor crónico no neoplásico del Hospital Nuestra Sra. Del Pino de Las Palmas de Gran Canaria - Rev. Soc. Esp. Dolor, 1999, 6-54, 57.
12. Ferrell M.J., Gibson S.J. Helme R.D. Chronic Nonmalignant pain in older people. In Pain in the Elderly-Task Force on Pain in the Elderly IAS Press, Seattle, 1996, 81-90
13. Alvarez A.M. Quadros, R. Takase. L.H. Calidad de vida en la vejez, Gerokomos, 1998-9:3 107-114.
14. García Barreno P.-Aspectos fisiopatológicos del dolor, clínica y tratamiento en: El Dolor. Estudios interdisciplinarios. Actas de las reuniones de la Asociación Interdisciplinar José de Acosta. Fundació La Caixa. Madrid 1992-88, 109.
15. Corrant T.M. Farell, et al. (Clasificación de los pacientes con dolor crónico) La edad como factor contribuyente.
16. Cátala E. Reig E.-Estudio sobre la prevalencia del dolor en España-Encuesta S.E.D.98
17. Miralles Pardo. F-150 Soluciones en el tratamiento del dolor-Barcelona- Edit. M.C.R. 1998.
18. Rochon P.A., Gurwitz J.H. Tratamiento farmacológico. The Lancet (ed. Esp.). 1995; 346: 32,36.
19. Miralles F et el. -Investigación en el dolor, dolor experimental, medición y valoración del dolor, calidad de vida. Medicina del Dolor. Masson S.A., 1997-19,33.

20. Monsalve V. de Andres S.A. Estructura del Servicio de Psicología en una unidad de Dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor 1998, 5-343, 438.
21. Ferrell, B. R. Patient Education and Nondrugs Interventions in Pain in the Elderly-Task Force on Pain in the Elderly. I.A.S.P. Press. Seattle 1996; 35,44.
22. WHO. Cancer Pain Relief. Geneva: WHO 1986.
23. Ventafridda V., Tamburini M. Caraceni A et al. Validation Study of the WHO methode for cancer pain relief. Cáncer 1987; 59-851, 856.
24. Deconno. F. El dolor crónico en oncología, 1986 (Versión Española) Edición Lab. Dr. Esteve.
25. OMS-Alivio del dolor y tratamiento paliativo en el cáncer -Series Informes técnicos 804, 1990-21,26.
26. Beauvoir. S. De la vejez Ed. Edhasa Barcelona, 1989.
27. Aliaga L. et al. Protocolos de la Unidad de Terapia del Dolor del H.U. de la S.C. y San Pablo de Barcelona.
28. Twycross S.S. Lack-Terapia sintomática del cancro avanzado, controllo del dolore (Ediciones Italiana a cura de V. Ventafridda), 1985-55, 71.
29. Gómez Sancho, M. Rentabilidad de los cuidados paliativos. Boletín UPSA del Dolor. Septiembre 1998, 2-1, 7.
30. Saunder, C.M.-Cuidados de la enfermedad maligna terminal (Ed. Española) Barcelona 1980; 259-272.
31. Hanks G.W. et al.-Eficacia y farmacometría de un nuevo comprimido de morfina de liberación controlada de 200 mgs. Elsevier, París, para la versión española. Journal of Paris and Sinpton Management 1995, 10-6, 12.
32. Joyce, C.R.B. Placebo y Medicina Alternativa-The Lancet (Ed. Española), 1995- 26, 4-55, 57.
33. Gonzalo L.M. La reflexoterapia en el tratamiento del Dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor, 1998, 5:461, 466.
34. Aforismos de Hipócrates. Editorial Publicaciones Controladas 1969-Madrid-Trad. del Griego por García Suelto en 1840.
35. Minois G. Historia de la vejez. De la antigüedad al Renacimiento. Edit. Nerea, Madrid, 1987.
36. Llor Esteban B. Prieto Numora J. Godoy C. y Morales J.M. Baremo del cuestionario I.B.Q. en población clínica Española Actas Luso-Españolas. Neurol. Psiquiat., 19,5 (263-267). 1991.
37. Pilowsky I. Pain and illness behaviour: assessment and management en: text book of Pain. Vicall y Melzak.-Pag.980-988. 1989.
38. Morales J.M., Prieto J., Gil J.M. Llor B. conducta de enfermedad en pacientes geriátricos.
39. Pilowsky I. Pain and Chronic Illness Behavior en The Management, of Pain. John Bonica 2ª edición. Lea Febiger. Pag. 300-309. 1990.

Dolor en pediatría

Dr. J. Marco Valls, Dr. E. Hansen Ferrer y Dr. J. Torres Font

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor

Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor en el niño ha sido el gran olvidado. Se ha visto perjudicado por una serie de falsos mitos que hacían que el niño recibiera a menudo un tratamiento analgésico insuficiente. Se decía que el niño tenía poca capacidad de sentir el dolor; debido a un pobre desarrollo de su sistema nociceptivo. Por otra parte, se tenía miedo de los efectos indeseables de los analgésicos opioides y no se conocían bien sus perfiles farmacocinéticos.

En la última década, sin embargo, se ha visto que el niño es capaz de sentir dolor y que presenta respuestas semejantes a las del adulto. También, se ha avanzado mucho en el conocimiento de los analgésicos y han surgido nuevas técnicas terapéuticas (PCA, técnicas locorreregionales...), que han mejorado el confort del niño frente al dolor.

En este capítulo revisaremos brevemente el grado de desarrollo de la nocicepción en el niño, la posibilidad de memoria del dolor, las respuestas secundarias al dolor --tanto de tipo conductual y fisiológico como neuroendocrinas--, los métodos de valoración y las posibilidades terapéuticas.

Aunque los tratamientos analgésicos se pueden administrar en todos los procesos clínicos de dolor pediátrico, en este artículo nos referiremos especialmente al dolor agudo, tanto de tipo médico como, principalmente, postoperatorio. Debido a las limitaciones de la monografía, no entraremos en profundidad en el tratamiento del dolor crónico y oncológico, que poseen unas particularidades diferenciales.

RESPUESTA DEL NIÑO FRENTE AL DOLOR

Hoy, al hablar de las respuestas del niño frente al dolor, aún hay quien dice que estas respuestas no tienen transcendencia, porque los niños no tienen un desarrollo del sistema nervioso central completo y, en consecuencia, no sienten tanto el dolor como el adulto. A menudo también se dice, en referencia a los niños más pequeños, que aunque pudieran sentir el dolor, no hay ningún problema, ya que después no tendrán la capacidad de recordarlo. Antes que nada tendríamos que demostrar, por tanto, que el niño tiene la misma capacidad de sentir dolor que el adulto. De hecho, en los niños tenemos algunas dificultades para comprobarlo. Así, si tenemos en cuenta la definición del dolor como “toda experiencia emocional desagradable que puede ser comunicada”, en los niños pequeños encontramos grandes limitaciones, ya que aún no tienen desarrollados sus aspectos emocionales y de comunicación. Por ello, para profundizar en el tema tenemos que considerar los efectos a largo plazo que puede producir el dolor en el sistema nociceptivo (tal como veremos más adelante) y así hasta podremos decir que la ausencia de una respuesta no indica necesariamente que el niño no tenga dolor (1).

Veremos de forma resumida cuáles son las respuestas inmediatas frente al dolor (conductuales, fisiológicas y neuroendocrinas) para revisar a continuación los importantes cambios a largo plazo tanto desde el punto de vista clínico (estudios de seguimiento clínico), como neuroanatómico (estudios sobre la evolución del sistema nociceptivo), que nos pueden ayudar a demostrar que el niño siente y recuerda el dolor a partir del momento de su nacimiento.

RESPUESTAS INMEDIATAS

Las respuestas inmediatas revisten una gran importancia en los niños pequeños (fase preverbal) porque son las únicas que permiten medir indirectamente el grado de dolor.

Los **cambios de conducta** asociados al dolor varían según la edad (2-4). Durante la lactancia, las conductas que más se han valorado son la expresión facial, los gritos y el llanto y los movimientos corporales, como respuesta a los procedimientos dolorosos. Se han descrito expresiones faciales típicas de dolor, así como formas de llanto y gritos con tono disfónico o fuerte, y de duración prolongada, que constituyen respuestas a situaciones de estrés o dolor. Los movimientos corporales como respuesta a estí-

mulos dolorosos varían según la edad, y evolucionan con movimientos generalizados en el recién nacido, con reflejos específicos de retirada en el lactante, hasta mecanismos de protección o evitación en el niño mayor.

Las **respuestas fisiológicas** se han valorado principalmente en intervenciones quirúrgicas efectuadas sin anestesia y también en procedimientos médicos invasivos como punciones venosas e intubación traqueal (3,5-6). En estos procedimientos se producen importantes cambios cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial), respiratorios (alteración del ritmo respiratorio y de la saturación de oxígeno) y otras manifestaciones neurovegetativas (aparición de sudoración palmar). Estas alteraciones se dan ya en el recién nacido e incluso en el prematuro, que es capaz de reaccionar de forma distinta según el procedimiento sea doloroso o no (7,8). En el caso de la intubación traqueal sin anestesia, en el recién nacido aumenta mucho el riesgo de hemorragia intracraneal por aumento de la presión intracraneal, ya que se debe tener en cuenta que a esta edad los plexos coroideos son muy frágiles (9).

Al igual que en el adulto, en el niño las agresiones traumáticas y quirúrgicas comportan cambios locales de tipo inflamatorio y cambios generales, que se agrupan con el término de **respuesta al estrés o respuesta neuroendocrina**. Estos cambios, que son beneficiosos a corto plazo, a largo plazo conducen a una situación de hipercatabolismo (hiperglucemia, liberación de aminoácidos, acidosis láctica...) por aumento de las hormonas de estrés (catecolaminas, cortisol y glucagón...), que puede ser muy perjudicial, con isquemia regional, alteración de la función inmune y aumento de la morbilidad (5-6,10). Se ha demostrado que una correcta analgesia permite reducir estas complicaciones y mejorar, en consecuencia, los resultados postoperatorios (10).

Los cambios neuroendocrinos se dan ya en la vida fetal, tal como han demostrado Giannakouloupulos et al (11), quienes han encontrado aumentos del cortisol y las betaendorfinas después de cateterización prolongada de la vena umbilical a través de la pared abdominal. Tenemos que hacer todo lo que esté en nuestras manos para proteger al feto y al recién nacido ante todas estas agresiones.

RESPUESTAS A LARGO PLAZO: CAMBIOS EN EL SISTEMA NOCICEPTIVO

Estudios clínicos

En los primeros estudios que valoran los efectos del dolor a largo plazo se hace referencia a la circuncisión neonatal. Así, se ha visto que, cuando esta intervención se realiza con una anestesia correcta, los recién nacidos no están tan irritables y presentan una mejor calidad de sueño que los recién nacidos que no han sido bien anestesiados (1). De todos modos, el trabajo más concluyente acerca de los efectos del dolor a largo plazo es el de Taddio (12-13), ya que demostró que los niños que habían sido circuncidados al nacer sin ningún tipo de anestesia, al ser vacunados a los 4 – 6 meses, presentaban respuestas de dolor (gritos, llanto y respuestas fisiológicas) más aumentadas que los niños que no habían sido circuncidados. Existe, por tanto, un cierto grado de sensibilización que posteriormente se demostró que podía durar hasta 6 meses después de la agresión. Esta sensibilización se podía prevenir si la circuncisión neonatal se realizaba con crema anestésica EMLA (13).

Grunau et al (14), en otro estudio sobre los efectos del dolor a largo plazo, evaluó la sensibilidad del dolor de los niños pre-maturos que habían permanecido ingresados durante mucho tiempo en las unidades de neonatología. Observó que a los 18 meses de edad, al valorar aspectos del desarrollo cognitivo y del temperamento, estos niños presentaban un cierto grado de sensibilización y una mayor tendencia a la somatización (mayor incidencia de dolor de cabeza, dolor de estómago y dolor en las extremidades).

Desarrollo nociceptivo

Todos estos estudios clínicos confirman la existencia de memoria del dolor, algo que sólo es posible si existe un cierto grado de desarrollo nociceptivo.

Sistema activador

Hoy sabemos que, en el momento de su nacimiento, el recién nacido ya presenta los mecanismos de percepción del dolor (nociceptores o terminaciones nerviosas libres y fibras A-delta y C) en disposición para conducir las sensaciones nociceptivas. Así, las fibras C y los neurotransmisores (sustancia P), que se encuentran en la dermis al nacer, aumentan su número y llegan a la epidermis a las dos semanas de vida (1,15-16).

A nivel del cuerno dorsal medular, las fibras A-delta y C están distribuidas de forma difusa y es a partir del nacimiento cuando se localizan en la sustancia gelatinosa. Lo mismo ocurre con los receptores para los neurotransmisores del dolor (neurocininas para la sustancia P y NMDA para el glutamato), que se concentran en esta zona a partir de la segunda semana de vida (1,15-16).

A nivel central cortical ya existen conexiones talamocorticales y, aunque no se sabe con absoluta certeza, parece que en la época neonatal se produce de forma progresiva una especialización neuronal evidenciada por un mayor consumo de glucosa en áreas sensitivas corticales.

Sistema inhibitor

La existencia de este sistema aferente desarrollado contrasta con un sistema inhibitor descendente poco efectivo (16). Ello se debe, principalmente, a tres hechos:

- Pobre desarrollo de las interneuronas inhibitorias a nivel del cuerno dorsal medular.
- Mínima acción de la noradrenalina y la serotonina como inhibidores con poca liberación de éstas cuando se estimula la sustancia gris periacueductal.
- Acción contraria del sistema GABA, que en estas etapas de la vida actúa más como sistema excitador que inhibitor.

Todo ello hace que los niños no sólo estén preparados para sentir el dolor, sino que lo puedan sentir incluso más que el adulto.

Memoria del dolor: estados de sensibilización o hiperalgesia

A partir de este punto, la pregunta que nos planteamos es: ¿Cuáles son los mecanismos neurobiológicos responsables de la memoria del dolor en el niño? Todo apunta a pensar que los estados de sensibilización en el niño se desarrollan de forma muy similar a lo que sucede en el adulto. Así, a grandes rasgos, podríamos decir que la estimulación repetida e intensa de las fibras C comporta la activación de los receptores NMDA y activa los mecanismos denominados de hiperalgesia. Sin embargo, en el niño, al encontrarse en una fase de crecimiento activo, estos mecanismos pueden contribuir con mayor facilidad al desarrollo y las posteriores modificaciones del sistema nociceptivo: aumento de conexiones de fibras C en el cuerno dorsal medular, cambios a este nivel con aumento de los campos receptivos por estas fibras. Todos estos cambios inducen una amplificación de la respuesta a nuevos estímulos posteriores con sensibilización. Podríamos decir, por tanto, que el niño presenta un mayor grado

de neuroplasticidad (posibilidad de cambios en el sistema nociceptivo) (16).

Tal como ha demostrado M. Fitzgerald (16-18), mediante la estimulación repetida del talón del recién nacido, los mecanismos de sensibilización se desarrollan ya en el prematuro, instaurándose poco tiempo después (24-48 horas) de esta agresión una disminución del umbral del dolor.

En el caso del dolor postoperatorio, la intensidad y duración de la agresión quirúrgica desempeñan también un papel muy importante en la instauración de estos estados de hiperalgesia. En estos casos, nuestro objetivo es prevenir el dolor (acción analgésica anterior al estímulo doloroso), para disminuir dichos estados.

VALORACIÓN DEL DOLOR

La dificultad que plantea valorar correctamente el dolor es uno de los principales problemas a la hora de instaurar un tratamiento analgésico correcto. Por lo general, y sobre todo en el dolor postoperatorio, lo que hacemos es medir la intensidad del dolor (1,4,8). En el dolor de tipo canceroso, en el dolor crónico y en los procedimientos médicos invasivos derivados del tratamiento, adquieren mayor relevancia otros aspectos psicológicos más globales que McGrath(4) clasifica del siguiente modo:

- Aspectos referentes a la situación, el momento, el lugar y el entorno.
- Factores relacionados con el comportamiento y la conducta del niño, aprendidos a veces de forma negativa por la actitud de los padres y la poca sensibilidad de los profesionales sanitarios.
- Factores emocionales propios de los niños como el miedo, la depresión, la ansiedad y la frustración. Estas situaciones acentúan el dolor, ya que el niño no entiende por qué tiene que sentir dolor.

Asimismo, tenemos que considerar siempre la edad, el nivel cultural y las experiencias anteriores, sin perder de vista el carácter eminentemente subjetivo del dolor, que hace que tenga que valorarse siempre de forma indirecta. Por ello, los métodos autovalorativos (el niño informa de su propia experiencia) son los más indicados, aunque están limitados en los niños pequeños.

En función de la edad, podemos utilizar los siguientes métodos:

- En los niños en fase preverbal estamos obligados a utilizar métodos conductuales, variaciones de la expresión facial, de los movimientos corporales y de la vocalización, asociados a los cambios en los parámetros fisiológicos ya comentados. Existen diversas escalas de valoración, tanto para el dolor postoperatorio como neonatal (4).
- A partir de los 3 años podemos empezar a utilizar métodos autovalorativos de fácil aplicación como las escalas numéricas verticales o termómetros del dolor y las escalas horizontales de colores (2). Se han utilizado otras escalas en las que se utilizan caras o fotogramas (como la de Oucher) o la sencilla escala de valoración verbal. A estas edades, la manifestación del dolor por este método se puede confundir con la expresión de otras emociones como tristeza, miedo.....
- A partir de los 7 años, la mayor parte de los niños ya pueden utilizar de forma adecuada las escalas analógicas visuales de los adultos.

En los niños se detecta a menudo una discordancia en las respuestas en función de la situación. Así, pueden exagerar el dolor ante los padres porque buscan su sobreprotección, o pueden disimularlo ante los médicos por el miedo a las inyecciones o a los tratamientos agresivos.

Sea cual sea el método elegido para valorar el dolor, éste tiene que ser sensible, válido para el niño y el tipo de dolor, versátil y fácil de aplicar.

TRATAMIENTO DEL DOLOR

Nos referiremos principalmente al dolor postoperatorio, que es el que tenemos que tratar en el hospital con mayor frecuencia, si bien la mayoría de los métodos que comentaremos pueden resultar de utilidad para los demás tipos de dolor.

Tal como hemos comentado antes, más que tratar el dolor, tenemos que empezar por una prevención eficaz del mismo para evitar los estados de sensibilización o hiperalgesia. Las posibilidades de actuación que tenemos a nuestro alcance son las siguientes:

- Métodos generales no farmacológicos
- Métodos farmacológicos
- Técnicas especiales de tratamiento
- Sedación para procedimientos invasivos

MÉTODOS GENERALES NO FARMACOLÓGICOS

El dolor no es un fenómeno exclusivamente biológico; la experiencia dolorosa integra aspectos sensoriales, emocionales y cognitivos, que modulan la sensación nociceptiva. Esto explica que, después de un mismo estímulo, la respuesta al dolor sea distinta según el sujeto. Tenemos que establecer, por tanto, medidas de apoyo durante todos los procesos para ayudar a reducir el dolor. La preparación de los niños estará encaminada a combatir la angustia y la ansiedad ante el desconocimiento. Los programas de preparación psicológica tienen que incidir en los siguientes puntos(4,16):

1. Información uniforme y apropiada a la edad sobre el origen del dolor (por ejemplo: una intervención quirúrgica), para que el niño pueda comprender sus causas y efectos adversos. Esta información se proporciona en la visita preparatoria que, por otra parte, tiene que servir para familiarizar al niño con los profesionales sanitarios. Aparte de la información, se ha demostrado que pueden resultar útiles, especialmente en los niños más pequeños (menores de 5 años), los programas de preparación (19) que incluyen: - la demostración, mediante el juego, de los materiales que se utilizan para inducir la anestesia (material de punción, mascarillas, manguito de presión, pulsioxímetro...); - descripción de los procedimientos de forma sencilla, con la ayuda de muñecas, o cuentos de fácil comprensión; - visita conjunta (grupos de niños y profesionales) al quirófano y la sala de recuperación, donde los niños pueden conversar tranquilamente.
- 2.Reducción del tiempo de espera antes de los procedimientos invasivos (punción venosa...) y utilización de terapéuticas de distracción. Puede resultar útil que los padres o los profesionales distraigan al niño, haciéndole pensar en otras cosas: juguetes, música, que hablen con él o le hagan imaginarse otra situación divertida o interesante para él.
- 3.Aplicar medidas de terapéutica física como masaje, fisioterapia o apósitos fríos. La estimulación de terminaciones nerviosas aferentes no nociceptivas y la estimulación general de distintas regiones del cuerpo puede reducir el dolor.
- 4.Enseñar pequeñas estrategias de comportamiento para reducir el dolor, como por ejemplo la relajación (relajación de los puños), la respiración profunda... que pueden disminuir el dolor de la punción.

En conclusión, los programas de educación consiguen disminuir la ansiedad perioperatoria, con disminución también de las necesidades de analgésicos en el postoperatorio.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

Principios Generales

El empleo de analgésicos en los niños tiene unas particularidades propias que se basan en diferencias biofarmacéuticas, farmacocinéticas y farmacodinámicas (20). Desde el punto de vista biofarmacéutico, hay que recordar que los niños odian las inyecciones y que, por tanto, se tiene que evitar siempre que sea posible la vía intramuscular. Es preferible la vía oral o rectal, aunque está última tampoco les gusta a algunos niños y a menudo se ve acompañada de una absorción errática. Al seleccionar la vía oral debemos tener en cuenta que los niños pequeños tienen dificultades a la hora de ingerir formas sólidas. Por ello se aconsejan preparados líquidos (soluciones o gotas), aunque no siempre existen especialidades disponibles. Además, algunos preparados tienen un sabor desagradable que provoca que los niños los rechacen de pleno, lo que dificulta el tratamiento terapéutico. Por el contrario, cuando los preparados tienen un sabor agradable pueden ser motivo de intoxicación voluntaria por ingesta masiva.

Las diferencias farmacocinéticas que presentan en recién nacidos y lactantes pueden alterar la vida media de algunos principios activos a causa de:

- a) Déficit de sistemas enzimáticos implicados en el metabolismo de fármacos como la glucuronoconjugación, la sulfconjugación y la oxidación.
- b) Mayor porcentaje de agua corporal, con un mayor volumen de distribución para los fármacos hidrosolubles.
- c) Filtración glomerular disminuida durante las primeras semanas de vida.
- d) Menores concentraciones de albúmina y de alfa-1-glicoproteína ácida, con mayor fracción de fármaco libre para actuar en los receptores y mayor riesgo de toxicidad.

Estos aspectos, así como probables diferencias de sensibilidad farmacodinámica en los niños más pequeños, hacen que sean más sensibles a los efectos de los fármacos, particularmente de los opioides (depresión respiratoria) y de los anestésicos locales (cardiotoxicidad y neurotoxicidad).

Todo se complica aún más por la inexistencia de ensayos clínicos controlados en niños, hecho que acaba perjudicándoles (3). Así, muchos fármacos se utilizan sin una evidencia clara de su eficacia o toxicidad, realizándose una extrapolación simple de los datos obtenidos en adultos. Además, pese a la evidencia de que las pautas posológicas se tienen que ajustar según la superficie corporal del niño, en la práctica diaria el cálculo de las dosis se realiza, como mal menor, según el peso corporal, desaconsejando la dosificación según la edad o utilizando otros criterios como preparados para “lactantes” o para “niños”, que a menudo provocan una infradosificación.

Analgésicos no opioides

En contraposición a la gran variedad de fármacos de este grupo que se administran a los adultos, su disponibilidad en niños es muy limitada. En nuestro medio existe una larga tradición en el empleo de ácido acetilsalicílico, paracetamol y pirazonas, a las que se ha unido posteriormente el ibuprofeno.

Los analgésicos no opioides estarían indicados principalmente en el dolor de intensidad leve y en el dolor de tipo inflamatorio, si bien también son muy útiles como coadyuvantes de los opioides.

Paracetamol

Es el analgésico antipirético más utilizado en pediatría y presenta la ventaja de que lo podemos encontrar en diversas formas farmacéuticas como soluciones, supositorios, y preparados de administración por vía endovenosa. Sin embargo, son pocos los ensayos clínicos en los que se valora su eficacia en el dolor pediátrico, por lo que la posología aconsejada del mismo se basa en su empleo como antitérmico.

Al ser la absorción rectal del paracetamol más lenta y errática que la oral, las dosis necesarias para conseguir niveles terapéuticos son más altas (dosis inicial de 40 mg/kg seguida de 20 mg/kg cada 6 horas) (21). Debido al retraso que se observa en el pico de concentración plasmática de paracetamol, el fármaco se tendría que administrar de una a dos horas antes de la agresión quirúrgica si queremos obtener efectos analgésicos en el postoperatorio (22). Las dosis recomendadas por vía oral son una inicial de 20 mg/kg, seguida de dosis de mantenimiento de 15 mg/kg cada 4-6 horas.

Al estar reducido el aclaramiento renal en los recién nacidos, especialmente si son prematuros, se tienen que administrar las

dosis a intervalos más largos (8-12 horas) o bien disminuir la dosis diaria total para evitar el incremento progresivo de las concentraciones plasmáticas (23). En recién nacidos se aconseja una dosis oral de carga de 20 mg/kg, seguida de 20 mg/kg cada 8 horas, y por vía rectal 30 mg/kg seguida de 20 mg/kg cada 8 horas. Sin embargo, no existen datos sobre toxicidad en tratamientos prolongados a estas dosis (24).

La administración de propacetamol por vía endovenosa resulta muy útil en el tratamiento del dolor postoperatorio. Este fármaco es un precursor del paracetamol que es hidrolizado rápidamente por las esterasas plasmáticas, liberando un gramo de propacetamol 500 mg de paracetamol. En los estudios realizados con propacetamol endovenoso en el recién nacido se obtienen unas concentraciones plasmáticas de paracetamol más elevadas, una semivida prolongada y un aclaramiento disminuido, por lo que la dosis recomendada de propacetamol en recién nacidos (15 mg/kg/6 horas) es la mitad de la de los niños (30 mg/kg/6 horas) (25).

En comparación con los adultos, los recién nacidos y lactantes serían más resistentes a la hepatotoxicidad del paracetamol, aunque también son capaces de producir los metabolitos reactivos intermedios responsables de la lesión hepatocelular, especialmente después de dosis múltiples y en pacientes en mal estado general (26).

Ácido acetilsalicílico

Aunque se trata de un fármaco muy utilizado en niños como analgésico y antitérmico, al presentarse en comprimidos el ajuste de su dosificación es más complicado. Su empleo en pediatría se ha visto limitado por su relación con el síndrome de Reye y sus posibles efectos adversos (disfunción plaquetaria, gastritis...). La dosis habitual es de 10-15 mg/kg/4-6 horas por vía oral.

Pirazonas

Pese a las posibles complicaciones hematológicas de las pirazonas, en nuestro medio se utilizan con frecuencia en pediatría, probablemente debido a la falta de otras alternativas. Los dos fármacos más empleados son la propifenazona y el metamizol. Si la información disponible sobre la eficacia y la seguridad de los analgésicos es escasa, en el caso de las pirazonas es prácticamente inexistente y se fundamenta básicamente en la información derivada de su uso empírico.

El metamizol es un buen analgésico y antitérmico que se administra por vía oral, rectal o parenteral a dosis de

20 mg/kg/6-8 horas o superiores. Ejerce un efecto relajante en la musculatura lisa, lo que hace que esté indicado en dolores de tipo cólico. Pesa sobre este fármaco, sin embargo, su efecto como causante de agranulocitosis, si bien la incidencia de esta complicación es muy baja (27).

Otros AINE (Analgésicos Antiinflamatorios no Esteroideos)

El ibuprofeno es un antiinflamatorio que se presenta en solución líquida, lo que permite su administración a niños a dosis de 10 mg/kg/6-8 horas por vía oral. Se trata de una alternativa en los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico y precisan de un fármaco antiinflamatorio. Es bien tolerado por lo general y la frecuencia de efectos indeseables parece ser inferior a la observada en adultos.

En algunos estudios se ha propuesto la utilidad de otros AINE como la indometacina (28), el diclofenaco (29) y, últimamente, el ketorolaco (30-31) en el tratamiento o, incluso, la prevención del dolor postoperatorio en niños. De todos modos, la experiencia es aún demasiado limitada como para aconsejar su uso de forma habitual y rutinaria.

Opioides

Son dos los factores importantes que han limitado el empleo de los opioides en pediatría. En primer lugar, la idea de que los niños metabolizan estos fármacos de otra forma, lo que les haría más sensibles a sus efectos depresores. En realidad, esta afirmación sólo sería aplicable a los recién nacidos ya que, a partir de esta edad, su aclaramiento y eliminación son similares a los que se observan en adultos. En segundo lugar, la referencia que suele hacerse al poder adictógeno de estos fármacos en los niños. Este supuesto no se basa en datos científicos y, probablemente, el riesgo de farmacodependencia de los opioides podría ser menor en los niños que en los adultos. No existen, por tanto, datos científicos para limitar la administración de estos fármacos a niños, si bien su empleo en recién nacidos requiere precauciones especiales.

Los opioides están indicados para el tratamiento del dolor intenso, especialmente de tipo visceral. Estos fármacos se metabolizan en el hígado por medio de mecanismos de oxidación y glucuroconjugación dependientes del citocromo P450, sistema deficitario hasta el primer o segundo mes de vida. En el recién nacido, tal como se ha comentado, la semivida de eliminación de los opioides está prolongada debido a su mayor volumen de distribución y menor aclaramiento renal.

Morfina

Si bien la morfina es el opioide más utilizado para la analgesia postoperatoria, su administración a niños se ha limitado por los motivos que ya se han comentado. En el recién nacido, la disminución del aclaramiento de la morfina provoca que su semivida de eliminación resulte prolongada (6-7 horas) si la comparamos con la que se observa en lactantes mayores y adultos (3 horas) (32). El aclaramiento de la morfina aumenta con la edad hasta llegar, en los 6 meses de vida, a valores cercanos a los de los adultos (33). El factor más importante que hace que aumente el aclaramiento de la morfina es la mejora continua de la glucuronoconjugación con la edad. Algunos trabajos sugieren que las variaciones en la respuesta clínica a la morfina durante el período neonatal estarían también relacionadas con el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, la elevada concentración de péptidos opioides endógenos en sangre, una proporción distinta de receptores μ_1/μ_2 (34) y la variabilidad en la producción de metabolitos de la morfina, especialmente la morfina-6-glucurónido, que es un potente analgésico (35). Debido a estos factores, en el recién nacido puede prolongarse la acción de una dosis única de morfina y, durante infusiones continuas, la morfina puede acumularse provocando efectos indeseables como depresión respiratoria o convulsiones. Ello no significa que no se tenga que tratar al recién nacido, sino que se tienen que extremar los controles en estos pacientes. Se recomienda especial precaución en prematuros y recién nacidos con alteraciones neurológicas o pulmonares que pueden presentar apneas con facilidad. En pacientes sometidos a ventilación asistida, se elimina el riesgo de depresión respiratoria y la morfina puede ser útil para mejorar la adaptación al respirador y disminuir la necesidad de miorrelajantes.

En un estudio de Lynn en pacientes menores de 2 años tratados con una infusión de morfina para analgesia postoperatoria se demostró que los efectos respiratorios observados en los lactantes no dependían de la edad del niño, sino de los niveles plasmáticos de morfina, de tal forma que niveles superiores a 20 ng/ml se asociaban a una mayor depresión respiratoria (36).

Posteriormente, Lynn observó que los lactantes con un sistema cardiovascular normal presentaban un aclaramiento aumentado en comparación con pacientes de la misma edad intervenidos de cirugía cardíaca. Por tanto, los pacientes con cardiopatía sufrían afectación del flujo hepático y renal, lo que explicaba la gran variabilidad en el aclaramiento de la morfina los primeros

seis meses de vida. A partir de esta edad, se normaliza el metabolismo de la morfina, lo que permite dosificarla en función del peso, sin existir más riesgo que el observado en adultos. Partiendo de estos resultados, Lynn recomienda administrar la morfina en infusión continua a dosis de 5 – 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, teniendo en cuenta la edad y la patología cardiovascular, para intentar obtener concentraciones plasmáticas de morfina inferiores a 20 ng/ml (37). En el postoperatorio de cirugía mayor neonatal en pacientes no intubados, se recomiendan dosis de 5 – 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, teniendo en cuenta que los pacientes tienen que ser controlados en unidades de vigilancia intensiva.

En lactantes mayores y niños se pueden administrar infusiones de 10 – 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, después de un bolus inicial de 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, individualizando la dosis según la respuesta y el tipo de cirugía.

La administración de morfina por vía endovenosa se emplea preferentemente en el dolor agudo, ya sea en bolus, en infusión continua o en forma de PCA (analgesia controlada por el paciente). La vía oral se utiliza más en el dolor crónico, en forma de soluciones, jarabes o comprimidos (en los niños mayores), especialmente en el dolor oncológico. La vía subcutánea se puede utilizar en los pacientes que no toleran la vía oral (38), aunque está contraindicada en pacientes deshidratados o hipovolémicos, ya que se puede producir una depresión respiratoria por absorción masiva al rehidratar al paciente. La morfina por vía subcutánea también se ha administrado en el dolor postoperatorio en niños, tanto de forma intermitente como en infusión continua y PCA (39).

Fentanilo

El fentanilo es un fármaco muy utilizado en anestesiología y cuidados intensivos. Su elevada potencia y poca capacidad hipnótica le convierten en el fármaco de elección en cuadros de dolor intenso.

El fentanilo, al ser muy liposoluble, se distribuye rápidamente en los tejidos, por lo que su corto efecto depende más de esta redistribución que de la eliminación del fármaco. Dosis altas o repetidas pueden provocar una prolongación de su efecto. En plasma, el fentanilo se une en un porcentaje elevado a la alfa-1-glucoproteína ácida, que está muy disminuida en el recién nacido y el lactante, aumentando así la fracción libre del fármaco (40). Por otra parte, en el recién nacido la eliminación puede verse prolongada si se produce una disminución del flujo hepático por enfermedad aguda o por cirugía abdominal.

El fentanilo es una buena alternativa a la morfina, especialmente en casos de inestabilidad hemodinámica y de liberación de histamina. En el lactante, el fentanilo también muestra una semivida prolongada (233 min), casi el doble de la observada en adultos (129 min), con un mayor riesgo de acumulación (41). También se ha observado que los pacientes de cuidados intensivos presentan una variabilidad de hasta 10 veces en las necesidades de fentanilo para obtener niveles similares de sedación. Por tanto, el fentanilo tiene que dosificarse según el efecto clínico (42).

Dosis de fentanilo de 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ suelen ser suficientes para el control del dolor postoperatorio en niños. En los lactantes ventilados mecánicamente, las infusiones de 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ se asocian a una buena estabilidad hemodinámica, favoreciendo también el control de la hipertensión pulmonar (43). Se ha observado que la administración continuada de infusiones de fentanilo en el recién nacido provoca la rápida aparición de tolerancia (44).

Al ser tan lipofílico, el fentanilo se absorbe rápidamente en todas las membranas biológicas, las mucosas e incluso la piel. Si bien se ha estudiado por vía transdérmica en el tratamiento del dolor postoperatorio, debido a su tiempo de latencia prolongado se ha limitado su administración al dolor crónico (45) y no se dispone hoy de suficiente experiencia para su empleo sistemático.

Por vía oral (absorción a través de la mucosa), se ha administrado como premedicación sedante antes de los procedimientos dolorosos. Los niños lo aceptan bien, las dosis oscilan entre 10 y 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$, con una efectividad a los 20 minutos y una duración de unas 2 horas, aunque se asocia a una elevada incidencia de náuseas y vómitos (46-47).

En lo que concierne al **alfentanilo** y al **sufentanilo**, la experiencia en pediatría es escasa, observándose con ambos fármacos una prolongación de su semivida de eliminación en prematuros y recién nacidos (43).

La mayor parte de los trabajos con **remifentanilo** aluden a su empleo intraoperatorio (48). Los estudios farmacocinéticos en niños de 2-12 años demuestran que el remifentanilo posee un perfil similar al observado en adultos, por lo que constituye una alternativa interesante por la rapidez de su eliminación (49).

Codeína

Utilizada en pediatría para el tratamiento del dolor leve y moderado, en monoterapia o asociada a paracetamol, aprovechando el sinergismo de esta asociación. Las dosis habituales son de 1 mg/kg/6-8 horas y se puede administrar por vía oral, rectal

e intramuscular. No se aconseja su administración endovenosa debido al riesgo de apnea e hipotensión. En niños se recomiendan las soluciones orales o la vía rectal. No obstante la seguridad de este fármaco, se ha descrito que dosis repetidas podrían causar depresión respiratoria en lactantes menores de 3 meses.

El inicio de su efecto analgésico se registra a los 20 minutos de su administración oral y llega a un máximo a los 60-120 minutos. Una gran parte del efecto analgésico de la codeína se debe a su transformación en morfina y, al existir una gran variabilidad interindividual en su biotransformación, existe un porcentaje de población en el que la codeína no es eficaz como analgésico (50). También en las primeras etapas de la vida, la inmadurez de los sistemas metabólicos podría reducir su eficacia (51).

Meperidina

Son pocos los estudios farmacocinéticos en niños y no parece presentar ventajas claras sobre la morfina a dosis similares. Causaría menor espasmo de la vía biliar, por lo que podría estar indicada en los cólicos biliares o las crisis drepanocíticas (1). En pediatría se desaconseja su administración por vía intramuscular, por lo que su empleo se limita a bolus o infusión continua en pautas cortas o en pacientes alérgicos que no toleran la morfina.

Una tercera parte de la meperidina se transforma en normeperidina, que tiene una acción convulsionante y que, por tanto, no se tiene que administrar a lactantes pequeños debido a la inmadurez de su función renal. En niños se administra a dosis de 1 mg/kg/3-4 horas (52).

Metadona

Posee unas características farmacocinéticas que la distinguen del resto de los opioides (en niños mayores de un año la semivida de eliminación de la metadona es de 19 horas) (53). Su lenta eliminación permite su administración cada 8-12 horas, aunque si se administra de forma continuada existe riesgo de acumulación. Puede emplearse la vía oral (dolor crónico) o parenteral (dolor agudo). La pauta de administración aconsejada consistiría en comenzar con dos dosis de 0,1 mg/kg separadas por un intervalo de 4 horas y continuar con dosis de 0,05 mg/kg cada 6 horas.

Tramadol

Es un analgésico central con baja afinidad por los receptores opioides que también ejercería una acción inhibidora sobre la recaptación de monoaminas (54). Resulta útil en el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso.

Su administración a niños a partir de un año está aceptada en muchos países europeos. Existen preparados para administración oral o parenteral, por lo que resulta útil para el tratamiento del dolor postoperatorio pediátrico cuando lo que se desea es un efecto menos depresor sobre la ventilación. Las dosis habituales son de 1-2 mg/kg/6-8 horas (55). No parece que existan diferencias significativas en la farmacocinética del tramadol entre niños de 1-12 años y adultos tras la administración de dosis intravenosas de 2 mg/kg (56). Los efectos adversos más frecuentes en niños son náuseas y vómitos, que a menudo se pueden prevenir con la administración lenta y la asociación profiláctica de antieméticos. Una sobredosificación en niños provoca depresión respiratoria y también síntomas de excitación del sistema nervioso central, como convulsiones.

TÉCNICAS ESPECIALES DE TRATAMIENTO DEL DOLOR

En este apartado se considerarán la administración de opioides en forma de analgesia controlada por el paciente (PCA) y los bloqueos con anestésicos locales, principalmente para el tratamiento del dolor postoperatorio.

PCA (Analgesia controlada por el paciente)

Si bien con la administración endovenosa de bolus de opioides conseguimos luchar inicialmente contra el dolor agudo, para cubrir todos los períodos de dolor necesitamos administrarlos en forma de infusión continua. Sin embargo, al presentar el dolor una intensidad cambiante, podemos pasar por períodos de sedación excesiva seguidos en ocasiones de períodos de dolor. En este sentido, la PCA constituiría la técnica ideal, ya que ofrecería una analgesia efectiva en todo momento, con la única limitación que representa la edad o toda incapacidad que imposibilitara su administración. Esta técnica se adapta a la gran variabilidad interindividual ante el dolor y a la respuesta a los opioides (57-59). La PCA funciona a través de un microprocesador que controla una bomba capaz de administrar un volumen predeterminado de analgésico al apretar el paciente un botón, lo que permite ajustar la administración de analgésico según el grado de dolor.

Para que la PCA sea efectiva en niños se tiene que instruir tanto al paciente como a su familia acerca de su funcionamiento. El niño tiene que ser capaz de apretar el botón de la bomba,

entender la relación entre pulsación y administración de la medicación, saber que la dosis es segura y que el objetivo de la técnica consiste en el control del dolor y no en su supresión total. La PCA se puede empezar a utilizar a partir de los 5-6 años de edad, si bien los niños necesitan una preparación previa y un apoyo continuo. Aunque la principal indicación de la PCA es la analgesia postoperatoria, también se ha utilizado con éxito en enfermos oncológicos con mucositis, en politraumáticos, en quemados, en el SIDA y en las crisis drepanocíticas.

En pacientes incapaces de utilizar la PCA porque son pequeños o padecen un retraso psicomotor se ha utilizado como alternativa la analgesia controlada por la enfermera (NCA)(60). De todos modos, se debe tener en cuenta que la enfermera puede subestimar el dolor y administrar una cantidad menor de analgésicos (60).

En algunos centros se ha instruido a los padres en la utilización de la PCA para que puedan ayudar a sus hijos en caso de que éstos sean demasiado pequeños para utilizar la bomba, con buenos resultados (58).

La morfina es el fármaco más utilizado en la PCA. Los bolus oscilan entre 10-25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, con un intervalo de cierre de 5 a 15 minutos. También puede administrarse una infusión continua basal (4-20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de morfina) con lo que mejoraría la continuidad de la analgesia y se mejoraría el descanso nocturno (61). De todos modos, algunos autores cuestionan la utilidad de la infusión continua simultáneamente con la PCA (59).

También pueden administrarse otros opioides en PCA. En nuestro hospital estamos administrando fentanilo en PCA, por lo general en infusiones de 1-1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, con bolus de 0,3-0,4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 10-15 minutos, con un buen control del dolor postoperatorio en niños.

Efectos adversos de los opioides

No debemos olvidar que todos los opiáceos pueden provocar, con mayor o menor intensidad, náuseas, vómitos, disminución del peristaltismo, sedación, prurito y depresión respiratoria. A dosis (equipotentes de similar potencia) todos pueden causar depresión respiratoria y sólo se tendrían que administrar si disponemos de una monitorización adecuada y personal formado para la reanimación inmediata. En los casos de administración continua y PCA, se tiene que valorar a los niños cada hora controlando su frecuencia respiratoria, el volumen de fármaco administrado, su dolor y grado de sedación, recordando que una seda-

ción excesiva puede constituir un signo precoz de depresión respiratoria. Algunos autores recomiendan incluso el empleo de pulsoximetría continua, especialmente en los períodos de sueño.

Se han descrito problemas de dependencia y síndrome de abstinencia en recién nacidos tratados con opioides tras varios días o semanas de tratamiento, por lo que resulta necesario disminuir la infusión continua de forma gradual, así como una estrecha observación para evitar un síndrome de abstinencia (62).

Técnicas locorreregionales

Por lo general se practican como complemento a la anestesia general (técnicas combinadas), que puede ser más superficial. En prematuros de alto riesgo y en determinadas situaciones (urgencias, patología respiratoria) pueden aplicarse como única técnica. Su ventaja principal radica en la analgesia postoperatoria, ya que el niño se despierta rápido y sin dolor.

En los lactantes (< de 6 meses) existe el riesgo de toxicidad por los anestésicos locales debido a la disminución del metabolismo y la farmacocinética propia:

- Menor proporción de proteínas plasmáticas y, por tanto, más fármaco libre
- Disminución de las colinesterasas plasmáticas (afecta al metabolismo de los ésteres)
- Menor actividad microsómica hepática (afecta al metabolismo de amidas)

Por otra parte, en los lactantes, la escasa mielinización, la menor distancia internodal y las diminutas dimensiones de las fibras nerviosas permiten que pequeñas concentraciones de anestésicos locales sean ya efectivas para bloquear la conducción nerviosa.

Los prematuros y los recién nacidos poseen concentraciones menores de metahemoglobinreductasa, con tendencia a presentar metahemoglobinemia tras la administración de prilocaína. Ello podría limitar la administración de EMLA en el prematuro, aunque clínicamente se ha utilizado de forma segura (63).

Antes de practicar cualquier bloqueo resulta imprescindible calcular la dosis de anestésico local para no sobrepasar la dosis máxima recomendada.

Al quedar fuera del alcance de este capítulo la descripción detallada de los bloqueos locorreregionales, sólo comentaremos los más habituales, con sus principales indicaciones y las dosis administradas.

Bloqueo caudal (64-65)

Es el más utilizado (hasta los 7 años de edad) y está indicado en todo tipo de cirugía infradiafragmática. Se emplean concentraciones bajas para evitar una posible toxicidad y un bloqueo motor importante (bupivacaína 0,25 o 0,125%), ya que los niños no toleran bien la sensación de no poder mover las piernas. Para llegar a niveles elevados se necesitan volúmenes de 0,75-1 ml/kg.

En el recién nacido y el lactante, los catéteres por vía caudal pueden avanzar hasta niveles torácicos, con buenos resultados. Ello se debe a que, en este espacio, la grasa es más gelatinosa y el plexo vascular está menos desarrollado. Estos catéteres pueden utilizarse para proporcionar analgesia postoperatoria continua, si bien se tiene que controlar siempre el riesgo de infección. Otra posibilidad consistiría en la cateterización del espacio epidural a través del interespacio sacro S₂-S₃, posible en los niños gracias a la incompleta osificación del sacro.

Últimamente se ha introducido la ropivacaína, que provoca menos bloqueo motor y menor toxicidad neurológica y cardiovascular. En el bloqueo caudal se utiliza al 0,2% a volúmenes de 0,75-1 ml/kg. Para prolongar la duración del bloqueo se ha asociado tanto a clonidina (2 µ/kg) como a ketamina libre de conservantes (0,5 mg/kg), consiguiéndose duplicar o triplicar la duración de la analgesia (66). En infusión continua epidural, la ropivacaína se ha administrado a dosis de 0,4 mg/kg/h (0,2 ml/kg/h de una solución de 2 mg/ml). Mientras no se disponga de más estudios, se aconseja disminuir la dosis y limitar la infusión a 36-48 horas cuando se administre a lactantes de menos de 6 meses para evitar el riesgo de acumulación.

Bloqueo epidural (65)

Se puede practicar en niños de todas las edades cuando se desea dejar un catéter (más de 2 días) para la analgesia postoperatoria. También tiene otras indicaciones como el bloqueo simpático en niños con insuficiencia vascular y vasoconstricción, en oncología cuando no existe respuesta a los tratamientos convencionales y en las crisis vasooclusivas de la drepanocitosis. Por lo general se administra bupivacaína al 0,1-0,125% en infusión continua (0,2-0,3 ml/kg/h) asociada a fentanilo 1-2 µg/ml, obteniéndose una buena analgesia. Si bien en niños mayores se puede aumentar hasta 0,4 ml/kg/h, en recién nacidos no se debe pasar de 0,2 ml/kg/h un máximo de 48 horas.

Al igual que ocurre con el bloqueo caudal, el bloqueo epidural se asocia a mínimos cambios hemodinámicos en los niños meno-

res de 8 años, probablemente debido a una inmadurez del sistema simpático y a un volumen intravascular relativamente menor en las extremidades inferiores.

Bloqueo intradural (67)

Se ha propuesto como técnica de elección en el recién nacido de alto riesgo respiratorio (apneas). Por otra parte, se obtiene un nivel adecuado de analgesia sin riesgo de toxicidad. Se puede administrar tetracaína 1% hiperbárica (0,2-0,6 mg/kg) o bupivacaína (0,5% hiperbárica o isobárica) a volúmenes de 0,65-1 ml. La médula espinal acaba en el recién nacido a un nivel inferior, por lo que se aconseja realizar la punción a nivel de L4-L5 en pacientes menores de 1 año.

Opioides espinales

La presencia de receptores opioides espinales permite obtener una analgesia prolongada (12-24 horas), cuando la morfina se administra por vía epidural caudal o lumbar y puede resultar útil para la cirugía de las extremidades inferiores, urológica, abdominal e incluso torácica. La dosis óptima (duración de analgesia y menos efectos indeseables) parece ser de 33 µg/kg (68). De todos modos, se tiene que monitorizar a los niños durante 24 horas tras la última dosis para detectar una posible depresión respiratoria.

Bloqueos periféricos (64)

Citaremos únicamente los más habituales que, asociados a anestesia general superficial, están indicados para el tratamiento del dolor intraoperatorio y postoperatorio.

Tanto el bloqueo **ilioinguinal-iliohipogástrico** como la simple infiltración de la herida proporcionan una excelente analgesia postoperatoria, tanto en la herniorrafia como en la orquidopexia. Las dosis de 0,4 ml/kg de bupivacaína 0,25% con adrenalina 1/200.000 resultan suficientes para la analgesia.

El bloqueo de los **nervios dorsales del pene** (69), estaría indicado en la circuncisión y el hipospadias distal. Por lo general se administran de 1 a 5 ml de bupivacaína sin adrenalina. Una alternativa sencilla consiste en la infiltración subcutánea circunferencial de la base del pene. En el postoperatorio se puede aplicar también anestesia tópica.

El bloqueo del **nervio femoral** resulta útil en las fracturas de fémur. Se administran dosis de 0,2-0,3 ml/kg de anestésico local, bupivacaína 0,25%. El bloqueo 3 en 1 permite ampliar la zona de analgesia (femoral, femorocutáneo y obturador); en este caso, el volumen a administrar tiene que ser mayor (0,5-0,7 ml/kg).

Por último, el bloqueo del **plexo braquial**, que por lo general se emplea por vía axilar, está indicado tanto para reducir las fracturas del antebrazo como para la cirugía de la mano. También puede resultar adecuado en el tratamiento del dolor crónico cuando se precisa de un bloqueo simpático en la microcirugía. Las dosis aconsejadas oscilan entre 0,5-0,7 ml/kg de bupivacaína.

SEDACIÓN PARA PROCEDIMIENTOS INVASIVOS (70)

La sedación, a diferencia de la analgesia, sirve para tratar la ansiedad, provocando un mayor o menor grado de depresión del nivel de conciencia. Tendremos que buscar siempre un equilibrio entre sedación-analgesia según el procedimiento y el grado de profundidad que necesitemos (Tabla I). Aunque los procedimientos son muchos (punciones, fibroscopias, radiología intervencionista, suturas...) (Tabla II) siempre se tienen que realizar con el máximo de seguridad. En la práctica, esto significa que realizaremos una revisión médica en detalle del niño (excluyendo a los que presenten patología respiratoria importante) (Tabla III), respetaremos un ayuno mínimo (5 horas) y monitorizaremos a todos los pacientes (pulsioximetría) (Tabla IV). Se debe disponer de los dispositivos para una posible reanimación (aspirador, fuente de oxígeno, ambú...) y conocer los procedimientos de soporte vital básico (70).

Los fármacos para la sedación pueden ser muchos, pero si consideramos únicamente la sedación consciente (paciente despierto, colaborador y sin perder el control de la vía aérea), una buena opción es la utilización del **midazolam** (71) (benzodiazepina de eliminación rápida), ya que es ansiolítico y amnésico, tiene un gran margen de seguridad y se puede administrar por todas las vías. Por vía nasal (0,2-0,3 mg/kg), el tiempo de latencia es de 10-15 minutos, con una duración de 30-60 minutos. Por vía oral (0,3 mg/kg), el inicio del efecto se retrasa hasta unos 30 minutos aproximadamente. La vía intravenosa necesita una disminución de la dosis (0,03-0,1 mg/kg), que empieza a ser efectiva a los 2 minutos. En caso de reinyecciones, se puede pasar fácilmente de sedación consciente a profunda, así como si utilizamos asociaciones de fármacos (midazolam-fentanilo) (72).

En todos los procedimientos se pueden asociar cremas anestésicas del tipo EMLA (63) (mezcla eutética de anestésicos locales: prilocaína/lidocaína; dosis: 1 gr = 1 cm), si bien su aplicación se tiene que realizar como mínimo 60 minutos antes del procedi-

miento (efecto máximo a las 2 horas) con un apósito oclusivo para favorecer la absorción y la anestesia de la epidermis. En el caso de las heridas se pueden instilar o infiltrar con anestésicos locales. Se tienen que utilizar agujas de 25-27 G.

La sedación profunda se reserva a especialistas en anestesiología-reanimación, que de forma continua y como única responsabilidad controlan al niño. Se pueden utilizar muchos fármacos en función del procedimiento y de la práctica habitual del especialista (Tabla V).

Tabla I. Niveles sedación

	Sedación consciente / Ansiólisis moderada	Sedación profunda / Anestesia General
Respuesta verbal	Normal o con estimulación táctil mínima	Estimulación vigorosa o sin respuesta
Vía aérea	No afectada	Posible obstrucción
Ventilación espontánea	No afectada	Inadecuada
Función cardiovascular	Mantenida	Puede quedar afectada

Tabla II. Procedimientos o intervenciones más habituales que necesitan sedación/analgesia en niños.

<p><u>Procedimientos no dolorosos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Radiología: TAC, RM, ECO, Radioterapia <p><u>Procedimientos dolorosos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Punciones: Venosas, Arteriales, PVC, Cateterismo diagnóstico e intervencionista, Punción Lumbar, Punción de aspiración de médula ósea, Drenaje Torácico, Gastrostomía, Biopsias, punciones articulares. • Fibroscopias: Gastroscopia, Colonoscopia, Broncoscopia. • Radiología intervencionista: Angiografía, embolización, angioplastia, mielografía. • En emergencias: Suturas, reducción de fracturas, reducción de hernias, invaginación.

Tabla III. Casos de exclusión de pacientes del protocolo de Sedación Consciente

<ul style="list-style-type: none"> • Problemas de la vía aérea: alteraciones congénitas, deformidades craneofaciales y apnea del sueño • Procedimientos endoscópicos que pueden causar obstrucción de la vía aérea • Problemas neurológicos: retraso mental, aumento de la presión intracraneal y convulsiones • Enfermedades cardiovasculares: cardiopatías congénitas cianóticas • Oncología: masas mediastínicas y torácicas • Reumatología: afectación de la articulación temporomandibular (artritis reumatoide juvenil) • Enfermedades multisistémicas • Emergencias • Exprematuridad: problemas de apneas
--

Tabla IV.
Equipo y controles para la práctica de sedación consciente

	Normas obligatorias	Normas aconsejables
Equipo, Sala procedimientos	Aspiración, Fuente de oxígeno, ambú.	Carro de anestesia completo, desfibrilador.
Monitores	Pulsioximetría	ECG, Tensión arterial, capnografía, temperatura.
Profesionales	Médico con conocimientos de soporte vital básico	Conocimientos de soporte vital avanzado
Controles	Observación del niño y pulsioximetría continua	Registro intermitente de las demás constantes.

Tabla V.
Fármacos empleados con mayor frecuencia para sedación profunda, posología aconsejada, efectos y complicaciones más frecuentes

FÁRMACO	DOSIS	EFECTOS Y COMPLICACIONES MÁS FRECUENTES
Hidrato de Cloral	50-100 mg/kg v.o. o rectal	Duración 30-90 min, más efectivo en <2 años, no es analgésico. Sedación prolongada. Escaso efecto cardiorrespiratorio.
Metohexital	30 mg/kg rectal	Inicio 8 min. Pueden causar depresión respiratoria, excitación paradójica
Midazolam-Fentanilo	0,05 mg/kg 0,5µg/kg iv	Se pueden utilizar dosis repetidas, pero aumenta el riesgo de depresión respiratoria. Estabilidad hemodinámica.
Ketamina	1-2 mg/kg iv (5 mg im)	Anestesia disociativa, mantiene ventilación y tensión. Aumenta las secreciones orales. Fenómenos excitación y terrores postproceso.
Propofol	0,5-3 mg/kg (Bolus)	Posible en infusión continua. Riesgo de apnea después de bolus y una cierta depresión cardíaca. Rápida recuperación.
Cóctel lítico	asociación	Meperidina 1 mg/kg, prometacina 1 mg/kg, clorpromacina 1 mg/kg. Larga duración y depresión prolongada. No útil actualmente.
Remifentanilo	0,05 µg/kg /min infus. continua	Potente y rápido analgésico. Útil en fibroscopias, asociado a midazolam o propofol. Posibilidad de rigidez.
Sevoflurano	Anestesia inhalatoria	Rápido inicio y recuperación. Necesidad de equipo vaporizador específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolf AR. Pain, nociception and developing infant. *Paed Anaesth* 1999; 9:7-17
2. Maunuksela EL, Olkkola KT, Korpela R. Measurement of pain in children with self reporting and behavioral assessment. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:137-41
3. Owens ME. Pain infancy: conceptual and methodological issues. *Pain* 1984; 20:213-230
4. McGrath PA. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain* 1987; 31:147-176
5. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317:1321-1329
6. Anand KJS, Phil D, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress and analgesia in newborn and children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:795-822
7. Moss AJ, Duffie ER. Blood pressure and vasomotor reflexes in the newborn infant. *Pediatrics* 1963;32:175-179
8. Gonsalves S, Mercer J. Physiological correlates of painful stimulation in preterm infants. *Clin J Pain* 1993; 9:88-93
9. Teixeira J, Fogliani R. Fetal haemodynamic stress response to invasive procedures. *Lancet* 1996; 347:524
10. Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compare with higher dose sufentanil for anaesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *New Engl J Med* 1992; 326:1-9
11. Giannakouloupoulos X, Sepúlveda W, Kourtis P et al. Fetal plasma cortisol and B-endorphine response to intrauterine needling. *Lancet* 1994; 344:77-81
12. Taddio A, Goldbach M, Ipp M et al. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys. *Lancet* 1995; 345:291-292
13. Taddio A, Katz J, Ilersich AL et al. Effects of neonatal circumcision on pain response during subsequent routine vaccination. *Lancet* 1997; 349: 599-603
14. Grunau RVE, Whitfield MF, Petrie JH. Pain sensitivity and temperament in extremely low-birth-weight premature toddlers and preterm and full-term controls. *Pain* 1994; 58:341-346
15. Marsh DF, Hatch DJ and Fitzgerald M. *Br J Anaesth* 1997; 79:789-795
16. Marco Valls J. Com preparem els nens quan s'han d'intervenir? Maneig pre i post anestèsic. *Pediatría Catalana* 2001; 61:s36-s40
17. Fitzgerald M. Neurobiology of fetal and neonatal pain. A: Melzack R, Wall PD (eds) *Textbook of pain*. 3ª ed. Edimburg: Churchill-Livingstone 1994; 153-163
18. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields and effects of contralateral stimulation. *Pain* 1994; 56:95-101
19. Hatava P, Olsson GL and Lagerkranser M. Preoperative psychological preparation for children undergoing ENT operations: a comparison of two methods. *Paed Anaesth* 2000; 10:477-486
20. Graham-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology*. Oxford: Oxford Univ. Press 1992

21. Anderson BJ, Holford NHG, Woollard GA et al. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology* 1999; 90:411-421
22. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:20-29
23. Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JME et al. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80:F59-F63
24. Anderson BJ. What we don't know about paracetamol in children. *Paediatr Anaesth* 1998; 8:451-460
25. Autret E, Dutertre JP, Breteau M et al. Pharmacokinetics of paracetamol in the neonate and infant after administration of propacetamol chlorhydrate. *Dev Pharmacol Ther* 1993; 20:129-134
26. Roberts I, Robinson MJ, Mughall MZ et al. Paracetamol metabolites in the neonate following maternal overdose. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18:201-206
27. Kaufman DW, Kelly JP, Levy M et al. The drug etiology of agranulocytosis and aplastic anemia. Nova York, Oxford University Press 1991;170-203
28. Maunuksela EL, Olkkola KT, Korpela R. Intravenous indomethacin as a postoperative analgesic in children: acute effects on blood pressures, heart rate, body temperature and bleeding. *Ann Clin Res* 1987; 19:359-363
29. Dommerby H, Rasmussen OR. Diclofenac: pain relieving effect after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 1984; 98:185-192
30. Maunuksela EL, Kokki H, Bullingham RES. Comparison of intravenous ketorolac with morphine for postoperative pain in children. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:436-443
31. Lebovitz DJ, Blumer JL. Sedation and analgesic therapy for critically ill children. *Curr Opin Pediatr* 1992; 4:305-312
32. Lynn AM, Slattery JT. Morphine pharmacokinetics in early infancy. *Anesthesiology* 1987; 66:136-139
33. McRorie TI, Lynn AM, Nespeca MK et al. The maturation of morphine clearance and metabolism. *AJDC* 1992; 146:972-976)
34. Bhatt Mehta V. Current guidelines for the treatment of acute pain in children. *Drugs* 1996; 51:760-776
35. Bhat R, Abu-Harb M, Chari G et al. Morphine metabolism in acutely ill preterm newborn infants. *J Pediatr* 1992; 120:795-799
36. Lynn AM, Nespeca MK, Opheim KE et al. Respiratory effects of intravenous morphine infusions in neonates, infants and children after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1993; 77:695-701
37. Lynn A, Nespeca MK, Bratton SL et al. Clearance of morphine in postoperative infants during intravenous infusion: the influence of age and surgery. *Anesth Analg* 1998; 86:958-963
38. Miser AW, Davis DM, Hughes CS et al. Continuous subcutaneous infusion of morphine in children with cancer. *Am J Dis Child* 1983; 137:383-385
39. McNicol R. Postoperative analgesia in children using continuous s.c. morphine. *Br J Anaesth* 1993; 71:752-756
40. Yaster M, Nicholas E, Maxwell LG. Opioids in pediatric anesthesia and in the management of childhood pain. *Anesthesiology Clinics of North America* 1991; 9:745-762

41. Tyler DC. Pharmacology of pain management. *Pediatr Clin Nort Am* 1994; 41:59-72
42. Katz R, Kelly HW. Pharmacokinetics of continuous infusions of fentanyl in critically ill children. *Crit Care Med* 1993; 21:995-1000
43. Bhatt-Mehta V, Rosen DA. Management of acute pain in children. *Clin Pharm* 1991; 10:667-685
44. Arnold JH, Truog RD, Orav EJ et al. Tolerance and dependence in neonates sedated with fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Anesthesiology* 1990;73:1136-1140
45. Yaster M, Galloway K. Management of acute pain. En: Lippincott Williams & Wilkins eds. *Current issues in pediatric anesthesia*. Filadelfia 1998:507-520
46. Schechter NL, Weisman SJ, Rosenbaum M et al. The use of oral transmucosal fentanyl citrate for painful procedures in children. *Pediatrics* 1995; 95:335-339
47. Epstein RH, Mendel HG, Witkowski TA et al. The safety and efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate for preoperative sedation in young children. *Anesth Analg* 1996; 83:1200-1205
48. Pinsker MC, Carroll NV. Quality of emergence from anesthesia and incidence of vomiting with remifentanyl in a pediatric population. *Anesth Analg* 1999; 89:71-74
49. Davis PJ, Ross A, Stiller RL et al. Pharmacokinetics of remifentanyl in anesthetized children 2-12 years of age. *Anesth Analg* 1995; 80:S93
50. Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L et al. Codeine and morphine in extensive and poor metabolisers of sparteine: pharmacokinetics, analgesic effect and side effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51:289-295
51. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in paediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001; 86:413-421
52. Graukroger PB. Pediatric Analgesia. Which Drug? Which Dose? *Drugs* 1991; 41:52-59
53. Berde CB, Sethna NF, Holzman RS et al. Pharmacokinetics of methadone in children and adolescents in the perioperative period. *Anesthesiology* 1987; 67:A519
54. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:331-340
55. Schäffer J, Hagemann H, Holzapfel S et al. Untersuchung zur postoperativen schmerztherapie bei kleinkindern mit tramadol. *Fortschr Anästh* 1989; 3:42-45
56. Murthy BVS, Pandya KS, Booker PD et al. Pharmacokinetics of tramadol in children after i.v. or caudal epidural administration. *Br J Anaesth* 2000; 84:346-349
57. Berde CB, Beate ML, Yee JD, Sethna NF, Russo D. Patient-controlled analgesia in children and adolescents: a randomized, prospective comparison with intramuscular administration of morphine for postoperative analgesia. *J Pediatr* 1991; 118:460-466
58. Broadman LM, Rice LJ, Vaughan M, Ruttimann UE, Pollack MM. Parent-assisted PCA for postoperative pain control in young children. *Anesth Analg* 1990; 70:534
59. Parker RK, Holtmann B, White PF. Patient-controlled analgesia: does a concurrent opioid infusion improve pain management after surgery? *JAMA* 1991; 266:1447-1452

60. Weldon BC, Connor M, White PF. Pediatric PCA: the role of concurrent opioid infusions and Nurse-Controlled Analgesia. *Clin J Pain* 1993; 9:26-33
61. Doyle E, Harper I, Morton NS. Patient-controlled analgesia with low dose background infusions after lower abdominal surgery in children. *Br J Anaesth* 1993; 71:818-822
62. Kartz R, Kelly HW, His A. Prospective study on the occurrence of withdrawal in critically ill children who receive fentanyl by continuous infusion. *Crit Care Med* 1994; 22:763-767
63. Marco J, Torres J. Utilización del EMLA en pediatría. *Dolor* 1995; 10:169-175
64. Murat I. Anesthésie locorégionale chez l'enfant. *Ann Fr Anesth Réanim* 1997; 16:985-1029
65. Rowley DA, Doyle E. Epidural and subarachnoid blockade in children. *Anaesthesia* 1998; 53: 980-1001
66. Cook B, Doyle E. The use of additives to local anaesthetic solutions for caudal epidural blockade. *Paediatr Anaesth* 1996; 6:353-359
67. Tobias JD. Spinal anaesthesia in infants and children. Review article. *Paediatr Anaesth* 2000; 10:5-16
68. Krane EJ, Tyler DC, Jacobson LE. The dose response of caudal morphine in children. *Anesthesiology* 1989; 71:48-52
69. Serouf F, Cohen A, Mandelberg A, Mori J, Ezra S. Dorsal penile nerve block in children undergoing circumcision in a day care surgery. *Can J Anaesth* 1996; 43:954-8
70. Marco J, Torres J, Ortells J i Orteg AB. Sedación-analgésia para procedimientos médicos invasivos. *Actualizaciones en dolor* 2000; 1(4):203-212
71. Fösel TH, Hack C, Knoll R, Kraus GB, Larsen R. Nasal midazolam in children, plasma concentrations and the effect on respiration. *Paediatric Anesthesia* 1995; 5:347-353
72. Yaster M, Nichols DG, Deshpande JK, Wetzel RC. Midazolam-fentanyl intravenous sedation in children: case report of respiratory arrest. *Pediatrics* 1990; 86:463-7

Aspectos psicológicos del dolor

Dra. C. Jethà

Especialista en Psiquiatría. Universidad Nova de Lisboa

C. Ryan Ph. D

Psicólogo. Saybrook Graduate School and Research Center.

San Francisco. California

Dra. M.^a V. Ribera Canudas

Servicio de Anestesiología. Unidad de Dolor.

Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

PRÓLOGO

*“O poeta é um fingidor.
Finge tão completamente
Que chega a fingir que é dor
A dor que deveras sente.”*

Fernando Pessoa

POESIAS, Auto-psicografia, 1932.

Los curanderos ya utilizaban la introspección para ayudar a las personas que sufrían algún tipo de afección mucho antes de que naciera la medicina moderna. El chamanismo, conjunto de conocimientos y técnicas en uso desde hace más de 20.000 años, que podría considerarse el antecedente de la medicina alopática de métodos científicos –así como de la psicoterapia– alivia con mucha eficacia una gran diversidad de dolencias, a menudo por medio de una manipulación del estado mental, los estados de conciencia y los sistemas de creencias del paciente (Krippner, 2000). Si bien los clínicos de hoy en día cuentan con un impresionante arsenal de analgésicos y antiálgicos, no les hacemos a

los pacientes ni a nosotros mismos ningún favor si ignoramos los críticos aspectos del sufrimiento que se producen en la mente del paciente –y que, por tanto, deben abordarse con sofisticados métodos psicológicos. El dolor es mucho más que una interacción entre estímulo y respuesta en la que está implicado el sistema nervioso; el dolor es una compleja interacción en la que están implicados la estructura de la personalidad, las sensaciones, los pensamientos, los sentimientos, las creencias y las emociones. Al diseñar un protocolo de tratamiento adecuado se deben tener en cuenta todos estos aspectos del paciente. En la primera edición de la obra clásica de Bonica acerca del tratamiento del dolor (1953), este investigador destacó la importancia de los aspectos psicológicos y del peligro que supone basarse excesivamente en un modelo mecanicista del dolor:

Hace muy poco se ha empezado a prestar atención a la crucial influencia que ejercen los factores psicológicos y ambientales en el dolor de un número significativo de pacientes. Como consecuencia se ha llegado a trazar un esquema del sistema del dolor con sus receptores, fibras conductoras, y su función estándar que, en principio, cabe aplicar en cualquier circunstancia. Sin embargo, sin darse cuenta, la medicina ha pasado por alto el hecho de que la actividad de este sistema está constantemente sometida a la cambiante y constante influencia de la mente.

Fijémonos en la última palabra de esta cita. Al escribir *mente* y no *cerebro*, Bonica reafirma que es la *personalidad* del paciente la que resulta crucial tanto para la experiencia como para el tratamiento del dolor (en la Parte II de este capítulo comentaremos la importancia de la *personalidad del médico* para el tratamiento del dolor). De hecho, uno de los aspectos más frustrantes de este último consiste en la frecuencia con que el sufrimiento del paciente parece no tener un origen fisiológico orgánico. En estos casos, muchos médicos son incapaces de explicar o aliviar este sufrimiento tan tristemente real. El objetivo de este capítulo consiste en servir de orientación e introducción para los médicos que se encuentren en estos casos y analizar muchos componentes fascinantes, aunque por lo general ignorados, de un tratamiento eficaz del dolor.

INTRODUCCIÓN

Nunca nos identificamos con la sombra que proyecta nuestro cuerpo, ni con su reflejo, ni con el cuerpo que vemos en sueños o en nuestra imaginación. Por ello, tampoco deberíamos identificarnos con este cuerpo vivo.

--SHANKARA (año 788-820 d. de J.C.), Viveka Chudamani (*Escrituras védicas*)

Para entender mejor el sufrimiento del cuerpo vivo, imaginemos que usted se encuentra en un sueño. En el sueño, camina descalzo por un campo repleto de flores silvestres rojas, azules y amarillas. Siente la suavidad de la brisa en el rostro, la calidez de la tierra bajo los pies y la hierba fresca acariciándolos. De repente siente un dolor intenso en el pie derecho. Mira hacia el suelo y ve a una serpiente que acaba de hincar los dientes en la carne rosada de su pie, al tiempo que fluye un hilo de sangre caliente y de color rojo intenso sobre su piel.

¿Hasta qué punto esta experiencia es *real*? La mayor parte de nosotros coincidiríamos en que el campo, las flores y la serpiente no son *reales*, siendo estrictamente objetivos; sólo existen en nuestra mente. ¿Qué ocurre, sin embargo, con el terror que puede haber sentido con la mordedura de la serpiente? ¿Qué duda cabe, su organismo ha respondido como si su miedo fuera real: su corazón ha latido más rápido, le ha subido la adrenalina, tal vez ha gritado mientras dormía. De hecho, puede haber experimentado parte o todas estas respuestas fisiológicas tan sólo leyendo este párrafo. Parece obvio que, aunque el sueño no ha supuesto ningún peligro real para el organismo, la experiencia del miedo ha sido bastante real. Podríamos afirmar que el miedo pertenece a una clase de fenómenos que sólo existen en el mundo de la experiencia. O, lo que es lo mismo, el miedo existe en la medida en que se siente, independientemente de la realidad del supuesto peligro. Lo mismo cabe afirmar acerca del dolor. Siempre que hay sufrimiento, hay dolor. Cabe preguntarse en qué medida –si es que es así– el *dolor imaginario* es cualitativamente distinto del *dolor real*.

Los médicos que han tratado casos de síndrome del miembro fantasma saben que ni tan siquiera se tienen que poseer las estructuras neurológicas correspondientes en el organismo como para sentir dolor y/u otras sensaciones en una extremidad físicamente inexistente. Que este fenómeno no es siempre atribuible a

un traumatismo o lesión neurológica se confirma por el hecho de que los niños nacidos sin una extremidad pueden experimentar el síndrome del miembro fantasma en dicha localización (Ramachandran, 1994; 1996). Del mismo modo, los pacientes hipnotizados a menudo muestran respuestas fisiológicas a estímulos inexistentes (aparición de ampollas como respuesta al hecho de ser “quemados” con un lápiz) así como la capacidad de ignorar estímulos que podrían considerarse extremadamente dolorosos en circunstancias normales (Hilgard & Hilgard, 1983). El organismo suele responder más a algo que *creemos que ha ocurrido* que a lo que puede haber ocurrido en la realidad. Aparentemente –no sólo en sueños– **podemos sentir y sentimos un organismo simbólico que no es nuestro organismo fisiológico verdadero.**

Tal como indican estos ejemplos, afirmar que el dolor está *sólo en nuestra mente* puede ser tanto cierto como falso. Puede ser cierto en el sentido de que el dolor puede ser psicógenoⁱ, sin embargo es falso dado que implica que el dolor es en cierto modo *irreal*. Dicho de otro modo, en el contexto del tratamiento del dolor, tal vez los médicos se deben replantear sus ideas acerca de los pacientes que se fingen enfermos. Dada la complejidad y la impenetrabilidad del concierto simbólico que caracteriza a toda personalidad, es prácticamente imposible –por no decir inmoral o poco ético– aseverar que cualquier dolor, con o sin lesiones tisulares, es en cierta medida *irreal*. Del mismo modo que a un paciente que sufre escalofríos en un caluroso día de verano no se le dice que se fije en la temperatura ambiente y se le recomienda que vuelva a casa, tenemos que evitar seguir patologizando el sufrimiento tristemente real del paciente al dudar de su veracidad. Tal como comentaremos en detalle a continuación, el dolor suele constituir una expresión de problemas no físicos –lo que podríamos denominar *traumatismos psicológicos*– y a veces se ve con mayor acierto como un intento del subconsciente de llamar la atención hacia (o, en caso contrario, ocultar) una fuente de sufrimiento psicológico. Dado que no es nuestro objetivo aburrir al lector con una larga disquisición filosófica acerca de la natu-

ⁱ La palabra *psicógeno* ha sustituido al término perfectamente correcto *psicosomático* debido a las connotaciones negativas que ha acumulado este último con el paso del tiempo. Tal como se postula en este artículo, no existe ningún motivo para suponer que un fenómeno mental-orgánico (psicosomático) es menos real porque su etiología y tratamiento sean más complejos y más difíciles de entender que otras afecciones.

raleza de la realidad, nos gustaría recordarle, no obstante, que desde tiempos remotos los filósofos han tratado de demostrar que existe una determinada realidad *objetiva* en todos nosotros que se escapa al marco de nuestra percepción. Nadie ha conseguido demostrarlo todavía. Sin embargo, la ansiedad, la intensidad y la profunda –o transitoria– realidad de nuestros sueños nos recuerdan esta paradoja que constituye una lección de humildad.

A lo largo de este artículo se analizará el fenómeno del dolor desde distintos puntos de vista. En la Parte I analizaremos las tres herramientas psicológicas que se han mencionado anteriormente en el contexto del chamanismo: *estado mental*, *sistema de creencias* y *estados de conciencia*. Estos planteamientos, que han sobrevivido al paso del tiempo, ofrecen muchas oportunidades para los médicos de hoy en día de aliviar el sufrimiento de sus pacientes. En la Parte II se traza una breve visión general del dolor desde una perspectiva evolutiva, preguntándonos por qué y cómo aparece nuestra experiencia del dolor. A continuación analizaremos sucintamente algunas de las implicaciones que ello representa para el médico o el personal de enfermería que trabaja en una unidad de control del dolor. Este último aspecto nos resulta especialmente adecuado porque la experiencia de los profesionales sanitarios es un aspecto que apenas se comenta en la literatura médica. En cualquier profesión que implique ayudar a los demás, saber cómo protegerse debe constituir siempre la máxima prioridad y –dados los evidentes peligros psicológicos que entraña asistir durante mucho tiempo al constante ir y venir de pacientes que sufren– estamos convencidos de que este aspecto recibe mucha menos atención en la literatura y en la educación médica de la que merece.

Parte I.

ESTADO MENTAL, SISTEMA DE CREENCIAS Y ESTADOS DE CONCIENCIA

El dolor como síntoma de conversión

La mayor parte de los psicólogos y psiquiatras mantienen una relación complicada con la obra de Sigmund Freud. Tanto le veneran como se ríen de él, le quieren y le odian, le temen y sienten desdén ante su figura. Sin embargo, independientemente del veredicto que la historia otorgará a la obra de Freud en general, el hecho de que reconociera los *síntomas de conversión* reviste una importancia primordial. Partiendo de esta introspección, los psicólogos han demostrado que muchas enfermedades aparente-

mente *físicas* entrañaban un sufrimiento psicológico que se *convertía* en una expresión corporal. La mayor parte de los análisis en los que se asocian las emociones reprimidas al dolor se han centrado en las emociones percibidas tales como el *miedo*, la *ansiedad*, la *ira* o la *tristeza* (análisis que se comenta más adelante). De todos modos, debemos tener en cuenta que los sentimientos **inconscientes** también pueden estar implicados en los cuadros de dolor –sobre todo los de dolor crónico– así como otros procesos de etiología desconocida (véase más adelante). Según la interpretación de Freud, la aparición de estos cuadros responde a un intento de distraer la atención del problema verdadero. Si un paciente que sufre un trastorno obsesivo-compulsivo se tiene que lavar las manos *exactamente* cincuenta veces cada día (y siempre a intervalos de diez minutos) tendrá poco tiempo o pocas energías para pensar en problemas más trascendentes. Del mismo modo, el dolor puede servir a menudo para desviar la atención de conflictos muy arraigados que siguen sin resolverse en la psique. Si bien este dolor se puede aliviar a veces con tratamiento farmacológico o con placebo, es probable que el síntoma reaparezca cuando se deje de administrar el tratamiento o que se manifieste en algún otro síntoma (Sarno, 1998). Lo que está claro en este caso es que los síntomas psicógenos no son sólo frustrantes y misteriosos; **tienen una finalidad**. El dolor es un mensaje. Si bien el mensaje puede transmitir una lesión tisular o alguna dificultad en la psique, éste se ignora o silencia sin ser resuelto, lo único que hemos conseguido es una curación a corto plazo, sintomática –que puede, sin darnos cuenta, romper el primer juramento hipocrático: no hacer daño. En el caso del dolor de etiología desconocida, o cuando el médico no entiende las características del dolor, acudir a un psicólogo/psiquiatra puede ser de inestimable ayuda. De hecho, **creemos firmemente que un psiquiatra y/o psicólogo constituye una parte esencial de cualquier unidad de control del dolor bien equipada**. Sin los conocimientos que tan sólo un profesional de la salud mental bien formado puede ofrecer en estos casos, es extremadamente probable que se elaboren diagnósticos erróneos. Por ejemplo, muchos médicos de gran prestigio han sugerido que debe considerarse que todos los cuadros de dolor lumbar crónico son psicógenos salvo que se demuestre lo contrario (Sarno, 1981, 1998; Weil, 1990). Lo mismo cabe afirmar respecto a un gran número de trastornos que incluyen y no se limitan a fibromialgia, afecciones de la articulación temporomandibular, el síndrome del túnel carpiano, muchos cuadros de dolor crónico, muchos trastornos dermatológicos, el síndrome de colon

irritable, el síndrome de fatiga crónica, trastornos de la alimentación, insomnio, disfunción sexual, etcétera.

Sea cual sea el origen del sufrimiento de los pacientes, es importante tener en cuenta su estado mental, sistema de creencias y estado(s) de conciencia a la hora de determinar el mejor protocolo de tratamiento. Si el dolor es de origen psicógeno, estas consideraciones revisten una importancia primordial, ya que todo planteamiento fisiológico resultará infructuoso, en el mejor de los casos, y podrá llegar a ser nocivo, en el peor. Al igual que ocurre con el dolor no psicógeno, ocultar el síntoma sin entender completamente el *mensaje* del dolor puede fácilmente provocar otras lesiones.

Aun cuando el dolor no sea psicógeno, la experiencia del dolor por parte del paciente se verá sin duda alguna afectada –por lo general, aumentada– por estos factores, quedando esta experiencia por tanto abierta a una modificación por medio de los mismos factores psicológicos. En un libro publicado recientemente en el que se analizan los avances en el tratamiento del cáncer (Lerner, 1998), por ejemplo, leemos que “es incuestionable que, en opinión de muchos clínicos que trabajan en el ámbito del dolor neoplásico, muchos de los abordajes psicológicos...suelen reducir, o a veces incluso eliminar, el dolor neoplásico” (p. 482). El autor divide estos abordajes psicológicos del tratamiento del dolor neoplásico en las cinco categorías siguientes:

1. Psicoterapia, partiendo del supuesto de que la percepción del dolor se produce en un contexto personal e interpersonal. El supuesto de base, por lo general, es que si se abordan problemas críticos intrapersonales e interpersonales se reduce el impacto del dolor.
2. Hipnosis.
3. Técnicas de relajación y biorregulación. Entre las técnicas de relajación cabe incluir diversas técnicas de yoga, meditación, relajación muscular progresiva, así como técnicas de relajación autógena en las que se utilizan sugerencias como un aumento de peso del organismo, o una calidez o relajación del mismo. En la biorregulación se emplean instrumentos para incrementar la conciencia de los estados corporales (presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura corporal, actividad de las ondas cerebrales, etc.).
4. Abordajes cognitivos como la valoración de las creencias, expectativas y miedos.
5. Técnicas conductuales que se centran en el protagonismo del refuerzo ambiental del dolor.

Todas estas técnicas resultan igualmente valiosas para el tratamiento del dolor no neoplásico.

Al repasar este listado de técnicas que pueden ayudar a configurar un protocolo de tratamiento se puede apreciar lo importantes que son las estructuras de creencias en la interiorización y experiencia del dolor por parte del paciente. De hecho, tal vez la mejor descripción del *sufrimiento* es la que lo considera la estructura narrativa y el significado que otorgamos al dolor. A veces esta narrativa puede modificar de forma importante la experiencia del dolor. Un ejemplo que se suele citar de este fenómeno se encuentra en los estudios realizados con soldados americanos heridos en Corea y Vietnam. Los soldados con heridas de poca importancia susceptibles de tratamiento local describieron un dolor *peor* que el descrito por los que presentaban heridas más graves y eran enviados a los Estados Unidos para su tratamiento. Aparentemente, *el significado de la herida aumentó el dolor en los que debían volver al frente tras la curación de sus heridas y lo disminuyó en el caso de los que eran enviados a casa—con independencia de la gravedad real de las heridas.* En un estudio de pacientes que sufrían dolor crónico (Riley, et. al, 1988) se observó que, independientemente de los niveles de dolor descritos, los que creían que el dolor podría inhibir su rango de movimiento presentaban la máxima inhibición de éste. En otras palabras, *la creencia de que el dolor implica discapacidad fue más determinante de discapacidad que el propio dolor.* Los pacientes pueden a menudo atribuir un significado maladaptativo a su experiencia del dolor. Pueden interpretar el dolor como un castigo a sus errores en la vida, o pueden verse como víctimas inocentes de un mundo cruel. Pueden expresar su dolor (de forma consciente o inconsciente) estando furiosos con sus padres, hermanos o cónyuge. Estas narrativas inhiben la capacidad del paciente de responder a una posible intervención o rehabilitación. La asistencia psicológica resulta esencial para reconocer y abordar estas interpretaciones que podríamos denominar auto-destructivas.

De todos modos, no todos los factores que influyen en el sufrimiento del paciente son estrictamente internos. En un estudio original aparecido en *Science* (Ulrich, 1984) se analizó cómo otros factores sensoriales podían modular la sensibilidad del dolor. En este estudio retrospectivo se analizaron diez años de información de un hospital de una zona residencial, anotándose la cantidad de analgésicos que pedían los pacientes que se recuperaban de cirugía de la vesícula biliar. Los pacientes alojados en

habitaciones desde las que podían ver árboles solicitaban una cantidad significativamente menor de analgésicos que los que no tenían estas vistas. En otros estudios muy conocidos se ha demostrado que las variables psicológicas, como el hecho de tener un cierto control del tratamiento, también alteran espectacularmente la necesidad de analgésicos (Jully and Sibbald, 1981; Citron, et al., 1986; Chapman and Hill, 1989). En Estados Unidos, muchos hospitales tienen en las habitaciones televisores con varios canales en los que se emiten programas cómicos las 24 horas del día, al haberse comprobado en investigaciones que la risa reduce la gravedad del dolor referida por los pacientes, y que la desesperación la incrementa (DeVillis and Blalock, 1992). Dado que los sentimientos como la tristeza, el miedo, la ansiedad y el aburrimiento tienden a influir negativamente en la experiencia del dolor de los pacientes, cabe interrogarse acerca de la influencia del entorno hospitalario en su pronóstico. En pocos lugares se encuentran estas emociones más marcadas. Teniendo en cuenta estas consideraciones acerca del dolor, parece lógico y recomendable por lo general dar de alta a los pacientes (tan pronto como sea clínicamente posible) para su tratamiento ambulatorio.

Sin embargo, enviar al paciente a casa puede plantear otros problemas psicológicos a tener en cuenta. Si el dolor viene en alguna medida asociado a unas relaciones problemáticas entre los miembros de la familia, es probable que se cree un círculo vicioso por el que los demás miembros de la familia considerarán el sufrimiento del paciente como una carga o acusación (se pueden establecer diálogos muy complejos a nivel subconsciente sin que ninguno de los interlocutores sea plenamente consciente de lo que se comunica) y responderán a la defensiva, restando importancia a la experiencia del paciente. Esto último, a su vez, puede agravar la situación en el caso de enfermedades crónicas y/o aumentar la frecuencia de crisis agudas. Cuando el médico se percata de esta dinámica familiar, debe aplicarse urgentemente asistencia psicológica.

Para complicar aún más las cosas, no podemos comentar los aspectos psicológicos del dolor sin tener en cuenta la importancia del sexo. De todos es conocido que los hombres y las mujeres experimentan el dolor (y prácticamente todo) de forma muy distinta. Tanto sean estas diferencias biológicas como culturales, es sabido que las mujeres tienden a presentar unos umbrales del dolor más altos que los hombres. Los hombres también pueden tender a ver más problemática su situación como pacientes, dado que la vulnerabilidad inherente a esta situación suele ser un sen-

timiento bastante poco familiar y amenazador para muchos de ellos. Del mismo modo, los hombres pueden tratar de ocultar o quitarle importancia a la gravedad de su dolor por el miedo a parecer menos masculinos. Irónicamente, sin embargo, este miedo puede ampliar el dolor que tratan de ocultar. Al igual que en el caso del sexo, debemos tratar de ser conscientes del hecho de que en un mundo cada vez más heterogéneo, las diferencias culturales y étnicas entre nuestros pacientes pueden modificar significativamente el proceso de su valoración psicológica y tratamiento, así como su experiencia del dolor (Turner and Romano, 2001).

Tal como ilustra nuestro sueño freudiano, la configuración de la consciencia reviste una importancia vital a la hora de determinar cuándo y en qué medida un estímulo concreto se vive como dolor, o simplemente, se vive. Si bien la medicina alopática utiliza poco la profunda relación entre la sensación y la consciencia, el vínculo resulta evidente en muchos otros contextos. Prácticamente todas las tradiciones religiosas/espirituales conocidas incorporan algunos rituales de desafío del dolor –desde rituales como la autoflagelación, el ayuno y arrodillarse sobre fríos suelos de piedra durante un tiempo prolongado, que son comunes a las tradiciones judeocristiana y musulmana, hasta rituales menos conocidos como la Danza del Sol (en la que los seguidores se perforan la carne y danzan durante horas o días sin parar) o ceremonias en la Casa del Sudor (donde la temperatura puede llegar hasta los 100°C durante breves períodos) de las tribus de las llanuras de los Estados Unidos (véase Weil, 1980). En las tradiciones budistas son muchos los ejemplos de ceremonias en las que se demuestra y/o facilita una alteración de la consciencia al someter a seres humanos a un frío o un calor extremos, así como adoptando posiciones difíciles durante un tiempo prolongado (en Murphy, 1992 se analizan de forma excelente estas prácticas). Cuando se estudian artes marciales, normalmente se deben aprender varias técnicas para superar el dolor por medio de una reestructuración del *significado* de éste. Hasta los culturistas tratan de replantearse el significado del dolor con la expresión: “Sin dolor, no hay recompensa”. En el ámbito de la sexualidad, muchos asocian su propia experiencia del dolor (masoquismo) o la de los demás (sadismo) con un placer extremo.

El 16 de noviembre de 1895, los editores del *Journal of the American Medical Association* expresaron por escrito lo que consideraban el acta de defunción de la hipnosis en medicina:

“Antes de que transcurran muchos años, la profesión médica descartará la hipnosis como terapia” (JAMA, 1895;25:867-868). Afortunadamente se equivocaron acerca del futuro de la hipnosis terapéutica. Hilgard (1979) recopiló el siguiente listado de intervenciones quirúrgicas realizadas entre 1955 y 1974 durante las que se utilizó la hipnosis para aliviar el dolor sin que se administraran analgésicos ni anestésicos:

- Apendicectomía (Tinterow, 1960)
- Cesárea (Kroger & DeLee, 1957; Taugher, 1958; y Tinterow, 1960)
- Gastrostomía (Bonilla et al., 1961)
- Mamoplastia (Mason, 1955)
- Resección de tumores de mama (Kroger, 1963)
- Escisión de tejido mamario (Van Dyke, 1970)
- Injertos cutáneos, desbridamiento, etc. (Crasilneck et al., 1956; Tinterow, 1960; y Finer & Nysten, 1961)
- Cirugía cardiovascular (Marmer, 1959; y Tinterow, 1960)
- Escisión cardiovascular (Ruiz & Fernandez, 1960)
- Fracturas y luxaciones (Goldie, 1956; y Bernstein, 1965)
- Implantación cervical de radio (Crasilneck & Jenkins, 1958)
- Legrado para endometritis (Taugher, 1958)
- Histerectomía vaginal (Tinterow, 1960)
- Circuncisión ante casos de fimosis (Chong, 1964)
- Resección de la próstata (Schwarcz, 1965)
- Resección transuretral (Bowen, 1973)
- Ovariectomía (Bartlett, 1971)
- Hemorroidectomía (Tinterow, 1960)
- Reparación del nervio facial (Crasilneck & Jenkins, 1958)
- Tiroidectomía (Kroger, 1959; Chong, 1964; y Patton, 1969)
- Ligadura y flebectomía (Tinterow, 1960)

Además de estos casos documentados, son muchas las referencias en la bibliografía clínica acerca del empleo de la hipnosis como analgesia en partos. El médico americano R. V. August, por ejemplo, indicó que en el 58 por ciento de un total de 850 partos de los que fue responsable no se necesitó medicación alguna, mientras que en el 38 por ciento sólo se administraron analgésicos leves como Demerol, y sólo en el 4 por ciento (36 de los 850) se necesitó un anestésico local o general (August, 1961). En un estudio de 210 partos descrito en el *British Medical Journal*, las mujeres a las que se había enseñado autohipnosis sufrieron sig-

nificativamente menos dolor durante el parto que aquéllas a las que se había enseñado relajación y control de la respiración o a las que no se había impartido ningún tipo de formación (Davidson, 1962). En estudios más recientes se ha llegado a las mismas conclusiones. En un estudio reciente de un panel de expertos convocado por los Institutos Nacionales de la Salud de los EE.UU. se hallaron “indicios muy sólidos que apuntaban hacia el empleo de técnicas de relajación y de hipnosis” (1996).

Al desconocerse aún su mecanismo o mecanismos de acción, muchos médicos dudan antes de referir a los pacientes a terapia hipnótica, pese a que las técnicas carecen por completo de efectos secundarios potencialmente nocivos. Si bien parece ser una reacción lógica ante un fenómeno algo misterioso, no deberíamos olvidar que tampoco comprendemos en su totalidad el mecanismo de acción de muchos de los medicamentos que administramos con regularidad. Tomemos como ejemplo el medicamento más popular de la tierra para el alivio del dolor (aspirina®), cuyo mecanismo no llegó a comprenderse en su totalidad hasta más de medio siglo después de que se generalizara su uso; o Prozac®, uno de los fármacos más vendidos de la historia de la medicina, del que los neurólogos siguen descubriendo cómo funciona. De hecho, son muchas las prácticas médicas aceptadas que se someten a revisión a medida que se populariza la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Los resultados sugieren que *entender mal* el mecanismo de acción genera más problemas que no entenderlo. O, lo que es lo mismo, la reticencia que sienten muchos médicos hacia la hipnosis puede deberse más a que no existe ninguna hipótesis de aceptación popular acerca de su funcionamiento, que a la ausencia de datos concluyentes que avalen tal hipótesis. En realidad, probablemente existen muchas prácticas médicas que no comprendemos tan bien como creemos. Según un artículo reciente publicado en la revista *Patient Care*, “algunos expertos calculan que sólo el 20 por ciento de las prácticas médicas se basan en evidencia obtenida a partir de investigaciones rigurosas” (Flaherty 2001).

Pese a todo lo que no sabemos sobre la hipnosis, hay algo que sí sabemos. Por ejemplo, parece que los efectos hipnóticos no se deben a la liberación de endorfina. Hilgard y sus colaboradores administraron naloxona, bloqueador de la endorfina, a sujetos sometidos a sugestión para el alivio del dolor. Dado que el fármaco no alteró significativamente su analgesia, parece que los mecanismos que median en la sugestión hipnótica no son las endorfinas. Asimismo, en otros experimentos se confirmaron

estos resultados (Goldstein & Hilgard, 1975; y Spiegel & Albert, 1983). También sabemos que los efectos hipnóticos dependen en gran medida de la capacidad hipnótica del paciente, lo que puede ser otro de los motivos de la reticencia de los médicos. La capacidad hipnótica la puede evaluar con facilidad cualquier psicólogo o psiquiatra formado adecuadamente antes de utilizar las técnicas pertinentes. Así, si bien puede existir cierta polémica y un aura de misterio acerca de **cómo** funciona la hipnosis, se ha venido demostrando de forma reiterada durante más de un siglo que a menudo funciona.

Parte II

LA EVOLUCIÓN DEL DOLOR

¿Por qué el dolor?

Cuando existe una lesión tisular, la función del dolor está clara. Las personas que sufren *asimbolia del dolor* –que son incapaces de sentir el dolor como tal– pocas veces sobreviven a la treintena debido a su deterioro articular y otros problemas. Es imposible controlar el estado y el funcionamiento del propio organismo sin el mecanismo de regulación que constituye el dolor. De todos modos, tal como se ha puesto de manifiesto en el anterior apartado de este artículo, el dolor puede ser mucho más que una mera advertencia de que el organismo físico ha sufrido una lesión o un daño. Muchas de las actividades o elementos lesivos para el organismo no son en absoluto dolorosos: bebidas alcohólicas, tabaco, sedentarismo prolongado, etc. Y todos sabemos de actividades perfectamente saludables que pueden resultar dolorosas. Así, el dolor físico –que parece mucho más simple que el psicógeno– puede resultar no ser tan simple.

No deja de sorprender que la compasión hacia el sufrimiento de los demás puede provocar lágrimas con mayor facilidad que nuestro propio sufrimiento; y no cabe duda de ello. Muchos hombres cuyo propio sufrimiento jamás les haría llorar han derramado lágrimas ante el sufrimiento de un amigo querido.

--- Charles Darwin, “La expresión de las emociones en los animales y en el hombre” (1872, p. 216)

Empezando por Charles Darwin, la compasión ha constituido un problema para los científicos especializados en la evolución

(en Ridley, 1996 se comenta en detalle el problema). ¿Cuál es la ventaja evolutiva que supone sentir el dolor de otros? Todos sufrimos mucho dolor –tanto físico como emocional– en nuestras vidas; ¿por qué añadir el dolor de otros al nuestro? A lo largo de la historia se han ofrecido varias explicaciones sin que ninguna haya resultado concluyente. La pregunta sigue abierta y deja bastante perplejos a quienes buscan una racionalidad consistente en el diseño de la naturaleza humana. Sea cual sea la causa y la finalidad de la compasión, lo que es indudable es que existe, y uno de los mejores lugares para encontrarla son los hospitales.

En Europa, los estudiantes que quieren ganar mucho dinero no suelen estudiar medicina. En este continente es poco probable que con el estudio y la práctica de la medicina se haga uno rico. La lucha es la misma: muchos años estudiando sin parar, profesores exigentes, mucha competencia entre los estudiantes ante las limitadísimas plazas de que disponen para estudiar una especialización, noches sin dormir, etc. De todos modos, no es probable que entre la lista de posibles recompensas que esperan recibir figuren las cinco plazas de parking, la piscina interior y la casa de diez dormitorios que muchos estudiantes de medicina americanos tienen en mente cuando necesitan motivarse para seguir trabajando. ¿Qué persona puede decidir someterse a tanta presión y estrés para ser médico en Europa?

Pensemos en las personas con las que trabajamos, las personas con las que estudiamos en la Facultad de Medicina. ¿Cómo eran? ¿Tienen alguna característica en común? Según nuestra experiencia, los médicos en general –y, especialmente, los médicos europeos– tienden a ser personas muy motivadas por la compasión. Deciden estudiar la carrera de medicina porque quieren ayudar a los demás. Sean cuales sean los orígenes de esta misteriosa emoción, la mayor parte de los médicos la sienten de corazón.

No cabe duda de que no basta con sentir empatía por nuestro prójimo para pasar por la Facultad de Medicina y la formación en hospitales. Se tiene que ser una persona centrada, seria, responsable, con capacidad de sacrificio, y muy inteligente. Se tiene que respetar la autoridad y aprender a asimilar una gran cantidad de información sin perder demasiado tiempo ni esfuerzos poniendo en duda la fuente. Se tiene que tener mucha fe en la ciencia. Y, tal vez lo más importante, se tiene que tener mucha fe en sí mismo y en las propias capacidades para poder afrontar situaciones de vida o muerte. Los pacientes confían en los médicos como no confían en nadie, y esto significa mucha responsabilidad.

Todas estas cualidades tan encomiables tienen su precio. Si es cierto que existe un cierto perfil de personalidad común a muchos médicos –y nosotros creemos que sí– uno de los elementos centrales del mismo es la empatía. La empatía es esencial para tranquilizar a los pacientes, necesaria para obtener una anamnesis completa, y vital para el complicado arte del diagnóstico. No obstante, la empatía también puede tener consecuencias catastróficas para los médicos. El sufrimiento de los pacientes puede llegar a calar en nuestras vidas personales y convertirse en nuestro propio sufrimiento. Tal como dijo Darwin hace mucho tiempo, compartir el sufrimiento de los demás es –de forma incógnita pero inequívoca– un componente esencial de la naturaleza humana.

Muchos médicos que han sufrido en carne propia los peligros de la empatía deciden interponer un muro entre ellos y sus pacientes. De todos modos, sentir muy poca empatía también puede crear problemas importantes. Los pacientes pueden percibirla como frialdad y arrogancia, puede crear barreras a una comunicación abierta e interferir con la elaboración de un diagnóstico preciso. Asimismo, esta especie de distancia emocional no resuelve el problema principal y, tal como ya se ha comentado, los problemas emocionales que se ignoran o reprimen sin resolverse vuelven a aparecer con otras formas.

Los médicos que trabajan con el dolor se encuentran en una situación especialmente peligrosa en lo que a su salud psicológica se refiere. Si la empatía es esencial a la naturaleza humana, **el simple hecho de presenciar el dolor es por sí mismo ineludiblemente doloroso**. No es posible negar ni actuar sobre esta dimensión humana. Tal como se suele resolver este problema en la educación médica es ignorándolo por completo, o enseñando a los estudiantes que debe cultivarse la *empatía* y que debe evitarse la *compasión*. De todos modos, ¿qué es lo que distingue a un sentimiento del otro? ¿En qué medida podemos *comprender* el dolor de un paciente sin *compartirlo* aunque sea en parte? ¿Hasta qué punto seríamos capaces de entender el concepto de "salado" si nunca hubiéramos probado la sal –con lo que podríamos recordar la experiencia– por nosotros mismos? Es éste un ámbito en el que la brecha entre psicología y medicina es especialmente desafortunada. A los médicos –mientras estudian la carrera y más tarde durante su vida profesional– se les enseña a negar e ignorar los efectos a veces traumáticos que puede tener para ellos la práctica de la medicina. Es similar a la situación tristemente habitual del médico que lleva días sin dormir, que sólo come un bocadillo

de vez en cuando en la cafetería del hospital y sólo sale al exterior para fumar un cigarrillo mientras echa el sermón a sus pacientes acerca de la importancia de la alimentación, del sueño y el ejercicio. Tanto es así, que cuando el médico empieza a notar físicamente los efectos de esta vida malsana y llena de estrés, ni siquiera se encuentra en condiciones de pedir ayuda a sus compañeros en muchos casos porque con ello saldría a la luz el secreto compartido de los peligros inherentes a la práctica de la medicina.

Con la esperanza de ofrecer aunque sea una pequeña ayuda en esta situación tan difícil, nos gustaría realizar las siguientes observaciones:

- Resulta simplemente *imposible* no verse afectado por el sufrimiento de los pacientes.
- Podemos decir que no nos sentimos afectados; podemos interponer muros entre nosotros y los pacientes y en nuestro propio interior, pero es una respuesta puramente sintomática. En última instancia, el conflicto encontrará su expresión somática (hipertensión, cardiopatía, alopecia, trastornos dermatológicos, etc.) o psicológica (sensación de estar “quemado”, depresión, problemas con el alcohol u otras drogas, problemas sexuales y de socialización, insomnio, etc.).
- Los médicos –sobre todo los que trabajan con el dolor– deben ser conscientes de que trabajan en un entorno psicológico *altamente tóxico*. Como si fueran profesionales que trabajan con material radioactivo, los médicos deben comprobar de forma constante que no presenten signos de una exposición peligrosa, y tomar las medidas oportunas en caso necesario.
- Tenemos que admitir que no somos infalibles. Si lo que nos motiva es ayudar a nuestros pacientes, tenemos que aceptar que nuestra capacidad de ayuda se deteriora si estamos sometidos a demasiado estrés, trabajamos demasiadas horas y atendemos a demasiados pacientes. Aunque parezca una contradicción, con el simple hecho de tomarnos unos días de descanso hacemos un favor a los pacientes y a nuestros compañeros.
- Aunque nos necesiten tanto nuestros pacientes como nuestros compañeros, *no somos imprescindibles*. Para ayudar a los demás tenemos que ser un poco egoístas.
- Tenemos que reservar algún tiempo para liberarnos del estrés de nuestra vida profesional. El ejercicio, la medita-

ción, la relajación guiada y el hatha yoga constituyen formas excelentes de dejar de pensar en los problemas, aunque sólo sea provisionalmente.

- Si creemos que pueden aparecer problemas, no debemos sentir vergüenza ni dudas a la hora de solicitar ayuda psicológica. Aunque podamos curarnos con relativa facilidad nosotros mismos una infección u otros trastornos de poca importancia, nuestros problemas psicológicos los tiene que tratar otra persona. Resulta esencial el punto de vista de alguien externo.

Trabajar con pacientes que sufren un dolor considerable –independientemente de su etiología– entraña peligros psicológicos para el médico que deben identificarse para estar protegido ante ellos. Resulta esencial para ayudar a nuestros pacientes y para mantener nuestra propia salud saber de qué forma se puede manifestar el sufrimiento psicológico en el organismo y en la conducta. Si bien el dolor puede ser una de las afecciones más difíciles de tratar, la oportunidad de contribuir a aliviar el sufrimiento de un paciente es tan importante y gratificante como difícil.

BIBLIOGRAFÍA

- August, R. V. *Hypnosis in obstetrics*. McGraw-Hill, 1961.
- Bonica, J. *The management of pain*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1953.
- Chapman, C. i Hill, H. Prolonged morphine self-administration and addiction liability: evaluation of two theories in a bone marrow transplant unit. *Cancer* 1989;63: 1636.
- Citron, M., Johnston-Early, A., Boyer, M., et al. Patient-controlled analgesia for severe cancer pain. *Archives of Internal Medicine* 1986;146: 734.
- Davidson, J. A. An assessment of the value of hypnosis in pregnancy and labour. *British Medical Journal* 1962;4: 951-53.
- DeVillis, B. E., i Blalock, S. J. Illness attributions and hopelessness depression: the role of hopelessness expectancy. *Journal of Abnormal Psychology* 1992;101: 257-264.
- Flaherty, R.J. www.montana.edu/wwebm/home.htm.
- Goldstein, A., i Hilgard, E. Lack of influence of the morphine antagonist naloxone on hypnotic analgesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1975; 72: 2041-43.
- Hilgard, E., i Hilgard, J. *Hypnosis in the relief of pain*. William Kaufmann, 1983.
- Jully, C., i Sibbald, A. Control of postoperative pain by interactive demand analgesia. *British Journal of Anaesthesiology* 1981;53: 385.
- Hilgard, J. *Personality and hypnosis: a study of imaginative involvement*. University of Chicago Press, 1979.

- Krippner, S. The epistemology and technologies of shamanic states of consciousness. *Journal of Consciousness Studies* 2000;7: 93-118.
- Lerner, M. *Choices in healing: integrating the best of conventional and complementary approaches to cancer*. MIT Press, 1998.
- Loeser, J. (ed.). *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams & Williams, 2001.
- Murphy, M. *The future of the body: explorations into the further evolution of human nature*. Jeremy P. Tarcher, 1992.
- National Institutes of Health Technology Assessment Panel. Integration of behavioral and relaxation approaches into the treatment of chronic pain an insomnio. *JAMA*. 1996; 276: 313-18.
- Ramachandran, V. S. Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories and Freudian psychology, *Int Rev Neurobiol* 1994;37: 291-333.
- Ramachandran, V. S. What neurological syndromes can tell us about human nature: some lessons from phantom limbs, Capgras' syndrome, and anosognosia. *Cold Spring Harbor Symposia* 1996;LXI: 115-134.
- Ridley, M. *The origins of virtue: human instincts and the evolution of cooperation*. Viking, 1996.
- Riley, J. F., Ahern, D. K., i Follick, M. J. Chronic pain and functional impairment: assessing beliefs about their relationship. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1988;69: 579-82.
- Sarno, J. Etiology of neck and back pain: an autonomic myoneuralgia? *Journal of Nervous and Mental Disease* 1981;69: 55-59.
- Sarno, J. *The mindbody prescription: healing the body, healing the pain*. Warner Books, 1998.
- Spiegel, D., Albert, L.H. Naloxone fails to reverse hypnotic alleviation of chronic pain. *Psychopharmacology*. 1983; 81: 140-43.
- Turner, J. A., i Romano, J. M. (2001). A Loeser, J. (ed.). *Bonica's management of pain*, 329-341. Lippincott Williams & Williams, 2001.
- Ulrich, R. View through a window may influence recovery from surgery. *Science* 1984;224: 420.
- Weil, A. *The marriage of the sun and the moon: A guest for unity in consciousness*. Houghton Mifflin Company. 1980.
- Weil, A. *Natural health, natural medicine: a comprehensive manual for wellness and self-care*. Houghton Mifflin Company, 1990.

Actitudes terapéuticas basadas en la evidencia. Relevancia en el dolor crónico no canceroso en pacientes adultos y con exclusión de las cefaleas.

Dra. M.^a D. Ferrer García

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor

Unidad de Tratamiento del Dolor

Hospital de la Esperanza. IMAS. Barcelona

GENERALIDADES SOBRE LA MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

El tratamiento del dolor crónico es una necesidad cada día más frecuente. Basándose en la definición de la IASP (International Association for the Study of Pain), casi la mitad de la población sufre dolor crónico, y además casi en la mitad este dolor es severo o discapacitante.¹ Sabemos que no se trata a toda la población que sufre dolor y que, cuando se trata, el alivio es insuficiente y la demanda mayor a medida que la edad media de la población va en aumento. El dolor crónico es complejo, en diferentes síndromes la fisiopatología no está clara y el tratamiento es difícil. Las estrategias en el tratamiento del dolor crónico deberían ser evaluadas por Ensayos Controlados Aleatorios, para cuyo diseño e interpretación hay que tener en cuenta los estudios epidemiológicos de dolor crónico realizados en nuestro ámbito asistencial².

Por otra parte, la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) no es más que una herramienta al servicio de una mejor práctica clínica. Por lo tanto, estudiar, hablar, escribir sobre la MBE es un ejercicio puramente académico y socialmente estéril si no sabemos trasladarlo a la práctica clínica. La práctica de la MBE significa la integración de la experiencia clínica personal con la mejor evidencia científica disponible procedente de la investigación sistemática, y con los intereses y valores del paciente³.

A fin de mejorar la atención a nuestros pacientes y desde las sociedades de profesionales en el tratamiento del dolor, es útil tratar de aplicar los principios de la MBE. La aplicación de la MBE en la práctica clínica diaria supone un cambio y requiere un abordaje muy estructurado de los cuidados clínicos. La MBE nos provee de las herramientas necesarias para una evaluación sistemática de la evidencia en la toma de nuestras decisiones clínicas. Cuanto mejor conozcamos la calidad de la evidencia, más capacitados estamos para juzgar si la evidencia debería incorporarse a nuestra práctica clínica.

El primer paso en la aplicación de la MBE es la búsqueda de los artículos publicados. Hay técnicas que mejoran la eficiencia en la búsqueda de la literatura médica publicada en las grandes bases de datos accesibles a través de Internet. Sin embargo, esta búsqueda siempre es compleja, por lo que muchos clínicos utilizan estrategias alternativas para acceder a la literatura clínica relevante y que condensa la información, para facilitar su revisión crítica.

Una estrategia eficiente para buscar la mejor evidencia científica es utilizar bases de datos electrónicas, de información ya seleccionada, como la Librería Cochrane y ya concretamente en dolor, la Oxford Pain Research Database⁴. Hay una traducción al castellano, *Bandolero*⁵.

ELEMENTOS DE METODOLOGÍA

Cuando analizamos problemas de tratamiento, y concretamente de dolor, debemos hablar en primer lugar de eficacia. Como norma general, se considera eficaz un determinado tratamiento cuando el alivio del dolor obtenido es igual o superior al 50%. En términos descriptivos equivale a ausencia de dolor, o dolor ligero en cuanto a intensidad, y a un alivio excelente, bueno o moderado.

Las escalas de alivio del dolor pueden ser más convenientes que las escalas de intensidad del dolor, probablemente porque los pacientes presentan el mismo alivio basal (cero) y la intensidad

basal del dolor es diferente (usualmente moderado o severo). Las escalas de alivio son más fáciles de comparar y pueden ser más sensibles que las escalas de intensidad del dolor.

Entre las posibilidades disponibles está la Escala Numérica Verbal. Los pacientes dan un número a la intensidad del dolor o al alivio. En intensidad, el dolor 0 representa la ausencia de dolor, y 10 el máximo dolor posible. En cuanto al alivio, alivio 0 representa ausencia de alivio, y 10 alivio completo. Es fácil, rápida de usar y se correlaciona bien con las escalas analógicas visuales⁶.

Para que los estudios sean válidos, y tomando el dolor agudo como ejemplo, hay varios criterios que nos pueden ayudar: el paciente debe tener al inicio un dolor entre moderado y severo; el dolor debe ser medido con las "escalas" estándar cada 4-6 horas; y como uno de los objetivos del tratamiento debe considerarse un alivio del dolor del 50%. Probablemente en el dolor crónico un alivio del 50% es un objetivo difícil de alcanzar y hay que valorar, además, otros resultados, como el grado de discapacidad, horas y calidad del sueño y parámetros de calidad de vida.

NNT

Cuando se consideran las herramientas de análisis de las revisiones sistematizadas, el primer concepto a introducir es el de NNT (*Number Needed to Treat*). El NNT es una medida de la eficacia de un tratamiento. Es decir, ¿cuántos pacientes hay que tratar para conseguir un resultado favorable? El NNT es la inversa de la reducción de riesgo absoluto (ARR) que se define como la diferencia en riesgo entre el grupo de pacientes control y el grupo de pacientes tratados. Un NNT de 1 significa un resultado favorable en cada paciente al que se aplica el tratamiento, pero no en el paciente del grupo control. En estudios de tratamiento, cifras de NNT de 2 ó 3 indican que el tratamiento es eficaz. Significan, respectivamente, que la intervención controla el dolor en uno de cada dos o de cada tres casos.

El Intervalo de Confianza (IC) es el intervalo dentro del que se encuentra la verdadera magnitud del efecto con un grado prefijado de seguridad. A menudo se habla de "intervalo de confianza al 95%". Esto significa que dentro de ese intervalo se encontraría el verdadero valor en el 95% de los casos.

Veamos un ejemplo. Podemos preguntarnos: ¿son eficaces los anticonvulsivantes en la neuropatía diabética? Con ello estamos haciéndonos una pregunta concreta, sencilla, específica para el paciente, contestable y útil para resolver nuestro problema. La

búsqueda de la literatura nos ha dirigido a un metaanálisis titulado *Anticonvulsivantes en el tratamiento del dolor crónico*. Los estudios de carbamazepina, controlados con placebo en la neuropatía diabética, tienen un NNT (IC del 95%) combinado para la carbamazepina de 2,3 (IC 1,6-3,8) y para gabapentina de 3,8 (IC 2,4-8,7). Ello significa que de cada 2-3 pacientes con neuropatía diabética tratados con anticonvulsivante, uno de ellos va a obtener un alivio del dolor del 50%.

El NNT es una herramienta que hay que utilizar apropiadamente. Para que los NNT sean comparables hay que definir muy bien la patología del paciente y su severidad, la intervención, los resultados y la duración de los resultados. Aunque los anticonvulsivantes, como ejemplo, se utilizan ampliamente en dolor crónico, sorprendentemente pocos ensayos muestran su eficacia analgésica.

NNH

El NNH (*Number Needed to Harm*) es el número de tratamientos necesarios para inducir un efecto indeseable. Indica el riesgo de un tratamiento, no el beneficio. El NNH se expresa para efectos secundarios mayores y menores. Recurriendo al ejemplo anterior, podríamos formularnos la siguiente pregunta: si a un paciente diagnosticado de neuropatía diabética le administro un anticonvulsivante (NNT = 2,5), ¿cuál es la incidencia de efectos adversos? El NNH para efectos adversos menores es de 3,7 (IC 2,4-7,8) para la carbamazepina y de 2,5 (IC 2-3,2) para la gabapentina. Ello significa que de cada tres pacientes que se trate con un anticonvulsivante, uno de ellos va a sufrir efectos adversos menores. Sin embargo, estos efectos adversos son menores, ya que los efectos adversos mayores no se presentan más, desde el punto de vista estadístico, al comparar cualquiera de los fármacos con placebo.

Cuando se toman decisiones bien sea para nuestros pacientes o para realizar una guía de práctica clínica, deberían aplicarse siempre los mismos principios. La eficacia relativa frente a la seguridad de las posibles intervenciones. Además, el coste debería ser el tercer elemento determinante.

DIAGRAMA DE L'ABBÉ

El diagrama de l'Abbé expresa diferencias entre fármaco y control (otro fármaco o bien placebo). Da una visión cualitativa de los datos sorprendentemente sencilla. En el eje de la X se representa el porcentaje de "curaciones" (resultados positivos) en el

grupo control, y en el eje de la Y el porcentaje de “curaciones” en el grupo de tratamiento. Si se proyecta cada valor, en el punto de intersección queda representado un ensayo. El área de este punto es mayor o menor según el número de pacientes del estudio

En la práctica, cuanto más arriba y a la izquierda en el diagrama, el resultado es mejor, aunque a veces las proyecciones sobre los ejes son a la inversa. La diagonal es el efecto neutro y por tanto el tratamiento no aporta mejoría. Los diagramas dan una información rápida de la homogeneidad entre los estudios. Un ejemplo es la utilización de antidepresivos en la neuropatía diabética. 6 de 13 ensayos con 9 antidepresivos diferentes mostraron una mejoría significativa frente al placebo. Los mejores NNT corresponden a desipramina y tricíclicos. El NNT global fue de 3,0 (IC 2,4-4,0)

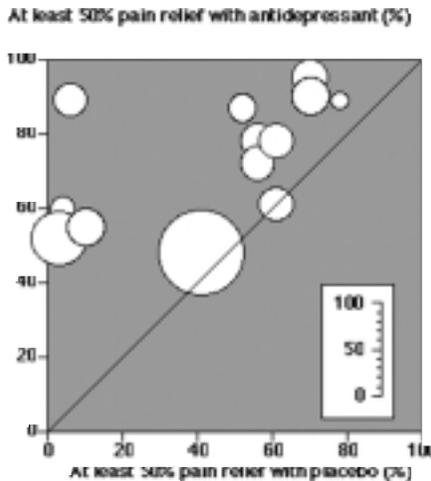


Figura: Al menos un 50% de alivio del dolor con antidepresivos comparados con placebo en la neuropatía diabética

REVISIÓN SISTEMATIZADA Y METAANÁLISIS

La revisión sistematizada es una visión "de conjunto" de varios ensayos sobre el mismo tratamiento usado para la misma patología, en la que la evidencia ha sido sistemáticamente identificada, criticada y resumida de acuerdo a unos criterios.

Hay que considerar el diseño y el tamaño de los ensayos clínicos. Si lo que deseamos en un ensayo con analgésicos son resultados creíbles desde la clínica, no sólo se necesita significación

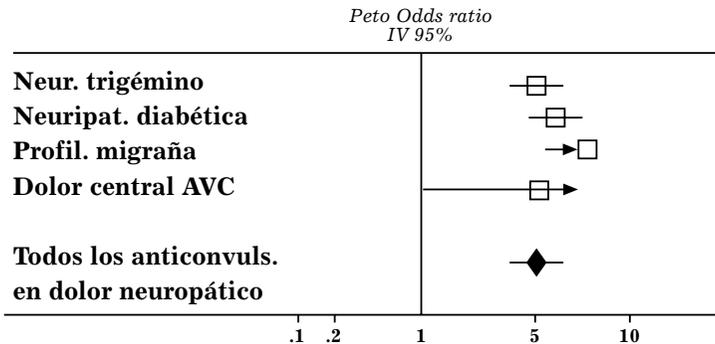
estadística, sino que necesitamos más de 500 pacientes por grupo⁷.

El problema de las revisiones sistematizadas es el sesgo. Puede radicar en la aleatorización, en el doble ciego o en la duplicación de la literatura. Además, los estudios están hechos en general con pocos pacientes y con frecuencia son de baja calidad⁸⁻⁹.

El metaanálisis es una técnica estadística que permite integrar los resultados de distintos estudios en uno, dando más peso a los resultados de los estudios más grandes. Permite obtener un resultado "resumen" denominado Peto Odds. El tamaño del efecto se mide en valores relativos, el riesgo relativo u *Odds Ratio* (OR). La odds se define como el cociente entre la probabilidad de que un evento ocurra y la de que no ocurra. Una OR igual a 1 significa que el efecto del tratamiento no es distinto del efecto del control. Si la OR es mayor (o menor) que 1, el efecto del tratamiento es mayor (o menor) que el del control. Hay que tener cuidado porque el efecto que se está midiendo puede ser adverso (por ejemplo, dolor) o deseable (por ejemplo, alivio del dolor). En un metaanálisis es básico: identificar todos los estudios, valorar la calidad de los estudios, organizar los estudios en subgrupos y sumar los resultados¹⁰.

Este gráfico ilustra el resultado de agrupar 4 estudios diferentes (las líneas horizontales representan los intervalos de confianza correspondientes). El efecto global (rombo) es estadísticamente significativo, indicado porque está a la línea izquierda de la línea vertical (*Odds Ratio* = 1) y no contacta con ésta.

Anticonvulsivantes para el dolor neuropático



ANÁLISIS DE ALGUNOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES

Los Antidepresivos (AD) se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático. El dolor neuropático se caracteriza por la presencia de dolor espontáneo, alodinia, disestesia, hiperalgesia, y efecto sumación con o sin déficit sensorial (Backonja 1998)¹¹. La impresión clínica es que los AD son útiles en el dolor neuropático crónico¹²⁻¹⁷.

Concretamente en:

Neuropatía diabética. En 13 estudios con AD, mejoran 180 de 260 pacientes del grupo que toman AD y 73 de 205 pacientes del grupo placebo. El beneficio relativo es 1,9 (1,6-2,4) y el NNT es 3 (2,4-4)

Neuralgia postherpética. En 3 estudios con AD, mejoran 43 de 77 pacientes del grupo que toma AD y 8 de 68 del grupo placebo. El beneficio relativo es 4,8 (2,4-9,4) y el NNT 2,3 (1,7-3,3)

Dolor facial atípico. En dos estudios con AD, mejoran 62 de 88 pacientes del grupo que toma AD y 30 de 85 del grupo placebo. El beneficio relativo es 2 (1,5-2,8) y el NNT 2,8 (2-4,7)

Dolor central. En un estudio con AD, mejoran 10 de 15 pacientes del grupo que toma AD y 1 de 15 del grupo placebo. El beneficio relativo es 10 (1,5-69) y el NNT 1,7 (1,1-3,0)

El NNH basado en 19 estudios es de 3,7 (2,9-5,2) para efectos adversos menores y de 22 (14-58) para efectos adversos mayores. Los efectos secundarios son menores para los AD selectivos (fluoxetina y paroxetina) que para los AD tricíclicos (ADT).

Hay pocos estudios aleatorizados acerca de la eficacia de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) en el tratamiento del dolor crónico. Los datos de los que disponemos además son conflictivos. La incidencia de efectos adversos limitando el tratamiento es baja. Por tanto, son precisos más estudios para valorar mejor la eficacia de los ISRS en el dolor crónico.

En un metaanálisis, los autores estudian el efecto analgésico de los AD en el dolor psicogénico y en los trastornos dolorosos somatoformes y concluyen que el tratamiento con AD, al compararlo con placebo, reduce el dolor de forma estadísticamente significativa. Los comentarios hacen referencia a que solo se han tenido en cuenta artículos en inglés y no se han incluido, por tanto, algunos estudios relevantes. No se informa acerca de cómo se seleccionaron estos estudios para su inclusión o si se realizó una valoración cualitativa de los estudios incluidos. Los resultados de los estudios individuales incluidos se presentan como valores de "p" y la información es poca.

Recientemente se han publicado al menos tres metaanálisis sobre el uso de antidepresivos en la fibromialgia¹⁸⁻²⁰ aunque sólo nos dan una idea aproximada ya que estos ensayos son de muestra pequeña, los criterios diagnósticos no están bien definidos y tan solo en una revisión se describe la calidad y validez de los estudios combinados. Como resultado, para mejorar los síntomas de un paciente con fibromialgia, hay que tratar a cuatro (IC 2,9-6,3) con antidepresivos. Hay mejoría significativa de la fatiga, de la calidad del sueño y del dolor, pero no mejora el dolor de los *Trigger Points* (TP), es decir, los criterios diagnósticos definidos. Si utilizamos el criterio de 11 puntos dolorosos para definir la fibromialgia, el tratamiento más eficaz no cambia el número de TP. La evidencia de que los antidepresivos son útiles es moderada. Pero no conocemos ni cuál es el mejor fármaco, ni la dosis óptima, ni qué tratamos exactamente de una patología tan frecuente.

Se ha estudiado el riesgo de fractura de cadera asociado con el uso de ISRS comparado con el uso de ADT en persona ancianas, y se observa que los ISRS se asocian a un mayor riesgo de fractura que los ADT²¹. La *Odds Ratio* ajustada es de 2,4 y 1,8 a 30 y 90 días para ISRS, y de 1,5 y 1,1 a 30 y 90 días para los ADT.

Los resultados son difíciles de interpretar. Se utilizan “dosis bajas” en el 58% de los pacientes tratados con ADT y en un 11% de los que toman ISRS. Es difícil comparar ambos grupos de pacientes, pero el estudio es útil en cuanto a valorar el beneficio/riesgo de los AD. El consejo que se podría concluir de esta revisión es: evitar los ADT en pacientes ancianos, siempre que sea posible.

Los fármacos **anticonvulsivantes** se utilizan en el tratamiento del dolor desde 1960. La impresión clínica es que son útiles en el dolor neuropático crónico, especialmente cuando el dolor es lancinante o se manifiesta como quemazón²²⁻²⁴.

Al valorar la eficacia y los efectos adversos de los anticonvulsivantes en el tratamiento del dolor crónico, se obtienen los siguientes resultados:

Neuralgia del trigémino. Combinando tres estudios controlados con placebo, el NNT es 2,5 (IC 2,0-3,4).

En un solo estudio de gabapentina, controlado con placebo, en neuralgia postherpética el NNT fue de 3,2 (IC 2,4-5,0).

En neuropatía diabética, el NNT para la carbamazepina es 2,3 (IC 1,6-3,8), para gabapentina es 3,8 (IC 2,4-8,7) y para fenitoína es 2,1 (IC 1,5-3,6).

El NNH se calcula, siempre que es posible, combinando los estudios de cada fármaco y de cada entidad dolorosa.

El NNH para la carbamazepina es 3,7 (IC 2,4-7,8), para gabapentina es 2,5 (IC 2,0-3,2) y para fenitoína es 3,2 (IC 2,1-6,3). Los NNH para efectos adversos mayores no son estadísticamente significativos para ningún fármaco al compararlo con placebo.

La fenitoína no es eficaz en el síndrome de colón irritable y la carbamazepina tiene escasa eficacia en el dolor postACV.

El clonazepam es eficaz en un estudio de disfunción de la articulación temporomandibular.

Los revisores concluyen que, si bien los anticonvulsivantes se utilizan ampliamente en el tratamiento del dolor crónico, sorprendentemente pocos estudios muestran su eficacia analgésica. No hay estudios que comparen diferentes anticonvulsivantes²⁴.

Anestésicos locales. Numerosos estudios demuestran que los anestésicos locales, administrados por vía sistémica, son eficaces en el dolor neuropático. Una revisión sistematizada de anestésicos locales administrados para el tratamiento del dolor crónico (Kalso, 1998)²⁵, que incluye 17 estudios y 450 pacientes, concluye que la lidocaína y análogos son eficaces en el dolor neuropático como la neuralgia postherpética, en tanto que la eficacia en el Síndrome Doloroso Regional Complejo (SDRC) I y II y en el dolor central está menos claro y precisa más investigación.

Se ha valorado también la eficacia de la lidocaína y análogos por vía oral (mexiletina)²⁶⁻²⁷ en el tratamiento del dolor neuropático, en distintas situaciones y los resultados son los siguientes:

Trauma nervioso periférico. Hay dos estudios que comparan lidocaína (ev. de 2 a 5 mg/kg en 45 min.) con placebo en una sola dosis y demuestran más alivio del dolor con la lidocaína. Uno de los estudios demuestra una disminución significativa de la alodinia. Otro estudio demuestra más alivio del dolor con mexiletina oral hasta 750 mg/día que con placebo.

Neuropatía diabética: uno de los ensayos demuestra un alivio del dolor significativo de hasta 8 días, con lidocaína (endovenosa, 5 mg/kg en 30 min.), al compararla con placebo, y alivio significativo de la disestesia alodinia. Otro estudio demuestra más alivio del dolor con mexiletina oral hasta 750 mg/día que con placebo.

Neuralgia postherpética. Uno de los ensayos demuestra que la lidocaína (2,4 -6,0 mg/kg, ev. en 1 hora) es superior al placebo de forma significativa, pero inferior a la morfina ev.

Disestesias por trauma de cordón espinal. Al comparar mexiletina oral (450 mg/día) con placebo, no se demuestra una disminución de las disestesias en el trauma de cordón espinal.

En cuanto a efectos adversos, no se detectaron arritmias con la lidocaína en perfusión. 21 de 134 infusiones se asociaron con efectos adversos (cefalea, somnolencia, náuseas y parestesias periorales). Los efectos adversos fueron ligeros, en 16 de 85 pacientes tratados con mexiletina.

AINE por vía tópica. Los AINE por vía tópica son eficaces en el control de dolor crónico en patologías reumatológicas, con un NNT de 3,1 (IC, 2,7-3,8), y además causan menos efectos adversos gastrointestinales que los AINE por vía oral. No hay evidencia que identifique el AINE tópico más eficaz²⁸.

Capsaicina tópica. La capsaicina tópica alivia el dolor asociado con neuropatía diabética, osteoartritis y psoriasis²⁹. El NNT para aliviar el dolor es 4,2 (2,9-7,5), 3,3 (2,6-4,8) y 3,9 (2,7-7,4) respectivamente. No se ha recogido información de efectos adversos. Queda por establecer si la capsaicina es beneficiosa en la neuralgia postherpética y en el dolor postmastectomía. La evidencia actual sugiere que no hay beneficio.

Cannabis para el tratamiento del dolor crónico. Se incluyen en una revisión sistematizada dos ensayos de N=1 en dos pacientes con dolor crónico no maligno y 5 ensayos con 128 pacientes de cáncer³⁰. Los ensayos no están bien diseñados y es escaso el número de pacientes incluidos. La eficacia analgésica del cannabis es similar a 60 mg de codeína con un NNT de aproximadamente 16, cifra poco favorable dado que disponemos de otros analgésicos que tienen un NNT de 2. Presentan además una elevada incidencia de efectos secundarios, y por tanto los cannabinoídes, con las formulaciones actuales, no parecen tener lugar en la analgesia.

Alivio del dolor e infiltraciones. Para valorar la eficacia del tratamiento con infiltraciones en pacientes con **lumbalgia** de más de un mes de duración se realizó un análisis de subgrupo (placebo y fármaco) y de diferentes subgrupos teniendo en cuenta los diferentes lugares de inyección: la articulación facetaria, la epidural y la inyección local, así como resultados a corto y largo plazo³¹. La revisión no demostró que las tres técnicas sean eficaces, pero tampoco ineficaces. Al valorar los resultados positivos y los efectos secundarios menores recogidos en los estudios, por el momento no hay justificación para abandonar estas técnicas

en pacientes con lumbalgia. En otra revisión sistematizada³² se observó que los corticoides epidurales son eficaces en el tratamiento a corto plazo del dolor lumbar y la ciática con un NNT de 6 (95% IC: 4,12) con un alivio del dolor superior al 75% a los 60 días. El NNT, para un alivio del dolor superior al 50% a largo plazo (de 12 semanas a un año) es 11 (95% IC: 6, 90).

Son necesarios estudios controlados, bien diseñados (grupos comparables en el momento de la inclusión, randomización, análisis de intención de tratar, presentación de las frecuencias de los objetivos principales y adecuado número de pacientes), y además, centrar el objetivo en el alivio del dolor a largo plazo, y no a corto plazo.

Neurotomía por radiofrecuencia. Se ha evaluado la eficacia de la neurotomía por radiofrecuencia percutánea en el alivio del dolor en pacientes con dolor crónico en la articulación zigoapofisaria³³⁻³⁴. El uso de procedimientos de radiofrecuencia (RF) en el SNP para tratar el dolor espinal es controvertido. Recientemente, han aparecido estudios aleatorizados controlados y ha aumentado el uso de estas técnicas. En una revisión sistematizada de ensayos controlados aleatorizados de procedimientos de RF para dolor espinal³⁵, sólo seis ensayos cumplían los criterios de inclusión, aunque con heterogeneidad clínica y técnica. Todos los estudios, de calidad elevada o baja, comunican resultados positivos. Los autores concluyen que hay una evidencia moderada de que la RF en la denervación facetaria lumbar es más efectiva para la lumbalgia crónica que el placebo. Existe evidencia limitada de la eficacia de la neurotomía por RF, a nivel cervical, en el dolor articular zigoapofisario después de un trauma con flexión-extensión. Hay una evidencia limitada de que la RF del ganglio de la raíz dorsal sea más eficaz que el placebo en la cervicobraquialgia crónica.

Un ensayo reciente, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego para valorar la eficacia de la radiofrecuencia en la denervación articular facetaria en la lumbalgia³⁶, en el que la variable principal era la discapacidad funcional, valorada por las pruebas de Roland-Morris y el Oswestry y la intensidad del dolor valorada por la escala analógica visual, demuestra cierta mejoría a corto plazo en la discapacidad funcional a las 4 semanas, sin efecto a las 12 semanas e ineficaz en el alivio del dolor ni a las 4 ni a las 12 semanas. Parece prudente que, al ser un tratamiento no probado y cuyo beneficio en magnitud y duración no está claro, los pacientes que se adhieren a este trata-

miento deberían participar en estudios amplios y diseñados rigurosamente.

Cirugía. Se ha evaluado la eficacia de la intervención quirúrgica para el tratamiento de la espondilosis degenerativa lumbar³⁷. El diseño de los estudios no es adecuado. O no están randomizados, o falta grupo control. Tampoco existe una valoración de los resultados por una persona independiente. Hay multitud de sesgos. Muchos de los resultados que se publican son objetivos técnico-quirúrgicos sin escalas de valoración clínica. Sólo en un número escaso de pacientes se centra el objetivo en el dolor, la discapacidad o la capacidad de vuelta al trabajo. Hay muy frecuentemente una falta de objetivos a largo plazo. No se compara la cirugía con un tratamiento conservador, y tampoco se compara la fusión instrumentada con la no instrumentada. Los ensayos clínicos son pocos y heterogéneos. Las conclusiones, por tanto, son muy limitadas. Al comparar con la historia natural, el placebo o el tratamiento conservador, no hay por tanto evidencia acerca de la eficacia de cualquier forma de descompresión o fusión para la espondilosis degenerativa lumbar.

Se ha evaluado también el efecto de la intervención quirúrgica en el tratamiento de la protrusión discal³⁸ (27 estudios randomizados o casi-randomizados). Se concluye que la quimionucleolisis es más eficaz que el placebo. Además, es menos invasiva pero menos eficaz que la discectomía quirúrgica. La discectomía quirúrgica en pacientes seleccionados, con ciática por protrusión discal, ofrece un alivio más rápido en la fase aguda que con el tratamiento conservador, aunque no están claros los resultados a largo plazo.

Estimulación Eléctrica Transcutánea (EET). No hay evidencia de la eficacia en el uso de la EET en el tratamiento de la lumbalgia crónica³⁹. Hacen falta estudios que analicen la influencia de cuatro factores importantes: el tipo y lugar de aplicación de los electrodos, la duración del tratamiento y las intensidades y frecuencias óptimas.

Dado que no existe un tratamiento curativo para la artrosis, los principales objetivos del tratamiento son el alivio del dolor, mantener o mejorar la capacidad funcional y minimizar la deformidad. En ensayos para valorar la eficacia de la EET en el tratamiento de la artrosis de rodilla⁴⁰, los autores concluyen que la EET y el AL-EET (semejante a la acupuntura) son eficaces en el alivio del dolor. Sin embargo, los estudios incluidos son heterogéneos, con importantes diferencias en su diseño. Se precisan por

tanto estudios mejor diseñados, con protocolos estandarizados y un número adecuado de participantes para concluir sobre la eficacia de la EET en la artrosis de rodilla.

Estimulación eléctrica percutánea. Hay varios estudios acerca de la eficacia de la estimulación percutánea con un único canal y doble electrodo⁴¹⁻⁴³. Todos los estudios incluidos son series de casos, y el 82% son retrospectivas; de los estudios prospectivos, pocos definen los criterios de inclusión y exclusión y los datos del seguimiento no están claros. En 22 estudios uno de los objetivos es un alivio del dolor de al menos un 50%. En estos estudios la media de resultados positivos es del 59% (IC 15-100 %) de pacientes en algún momento del seguimiento, si bien probablemente esta media no fue bien calculada, aunque no se explica.

Al cabo de un año, catorce estudios recogen una eficacia media del 62% (15%-100%). A los dos años, cinco ensayos comunican una eficacia media del 64% (55%-74%). A los cinco años, tres estudios comunican una eficacia media del 53% (50%-55%). A los diez años, un estudio comunica una eficacia del 35%.

En cuanto a los efectos adversos, en 13 estudios hubo al menos una complicación en el 42% de pacientes (entre 20% y 75%), predominantemente problemas con el estimulador o los electrodos, que se presentaron en un 30% y 24% respectivamente. La infección fue menos frecuente, en el 5% de pacientes en los 20 ensayos que se comunicó (0%-12%). Muchas de las complicaciones fueron menores.

Por tanto, son necesarios estudios prospectivos aleatorizados para demostrar la eficacia del neuroestimulador en cuanto a alivio del dolor, mejoría de la discapacidad funcional y de la situación laboral, disminución en el uso de medicación y el uso de recursos sanitarios.

En muchas indicaciones, la evidencia existente es demasiado inconsistente como para extraer conclusiones. La evidencia más robusta sugiere que la neuroestimulación puede ser eficaz en el tratamiento del angor y en la vasculopatía periférica, y en menor grado en el síndrome postlaminectomía.

En un ensayo aleatorizado reciente, la neuroestimulación parece disminuir el dolor y mejorar la calidad de vida en pacientes con SDRC⁴⁴, seleccionados de forma cuidadosa. El comentario es que la evidencia es ligera. Los estudios son muy heterogéneos. La evidencia está basada en una serie de casos, los estudios no están bien identificados y los diferentes objetivos no están claros. Las sugerencias de los autores para futuros estudios son las

siguientes: 1) Ensayos controlados aleatorizados y comparativos. 2) Seguimiento de todos los pacientes incluidos en el estudio y mismos tiempos desde la implantación. 3) Seguimiento por un observador independiente. 4) Descripción en el artículo de las características demográficas y clínicas relevantes. 5) Utilización de parámetros válidos? widely used valid and reliable measures; 6) Valoración de varios objetivos, incluyendo lumbalgia, dolor irradiado a pierna, capacidad funcional, uso de medicación, situación laboral, cuidados sanitarios y calidad de vida.

Opioides administrados por vía intratecal. Se han valorado 114 estudios con información de más de 2000 pacientes⁴⁵, con los datos extraídos de series de casos o de casos clínicos, ya que no se encontraron ensayos aleatorizados y controlados. El fármaco más utilizado fue la morfina, seguida de la combinación de morfina y bupivacaína. En un total de 53 estudios se observa que los sistemas de infusión intratecal son eficaces en cuanto al alivio del dolor. Los riesgos del tratamiento incluyen los efectos adversos de los fármacos utilizados (con una incidencia del 3 al 26%) y las complicaciones mecánicas de la bomba de perfusión (hasta un 20%). La información acerca de los costes indica que, al comparar con otras terapias, la relación coste-eficacia puede ser buena, pero ello depende de las circunstancias individuales del paciente.

La evidencia, sin embargo, es incompleta. No hay estudios randomizados. Los objetivos son variables, la población de estudio es heterogénea, los tipos de bombas utilizadas son diferentes y los fármacos también varían incluso para el mismo paciente. Todo ello hace difícil el análisis global de eficacia. Sin embargo, algunos datos disponibles indican un efecto positivo en general del tratamiento y una incidencia de efectos secundarios en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes, aunque es difícil extraer conclusiones más concretas ya que la calidad de los datos es baja.

Acupuntura.⁴⁶⁻⁴⁸ En una revisión sistematizada se ha valorado la eficacia de la acupuntura en el tratamiento del dolor crónico (lumbalgia, cervicalgia, artrosis, Raynaud, angina, NPH, cefaleas, espondilitis anquilosante, fibromialgia y otras patologías). Se incluyeron 51 ensayos aleatorizados y controlados sobre un total de 2423 pacientes. La media de la muestra fue de 18 pacientes por grupo, y la moda, 15. Los autores concluyen que la evidencia de la eficacia de la acupuntura en el tratamiento del dolor crónico es limitada. Los autores recomiendan en las futuras

investigaciones: 1) Ensayos de mayor calidad para demostrar su eficacia en el tratamiento del dolor crónico; 2) ensayos con más pacientes para valorar que la acupuntura "real" es más eficaz que la acupuntura "sham"; 3) examinar las sesiones adecuadas y el procedimiento óptimo; 4) investigar la eficacia de la acupuntura en el dolor muscular, que es un tema prometedor; 5) valorar, en estudios futuros, el grado de malestar de los pacientes y si se es capaz de predecir un beneficio posterior; 6) incorporar el número de puntos estimulados.

Miscelánea. No hay evidencia de la eficacia de la relajación en el dolor crónico. El bloqueo simpático regional endovenoso con guanetidina no se ha demostrado eficaz en el dolor crónico. No es eficaz la infiltración con corticoides para la omalgia. El NNT es 17 (no está demostrado el IC al 95%). En cuanto a tratamientos psicológicos, hay una evidencia consistente de que la terapia cognitiva conductual mejora los objetivos en numerosos problemas de salud mental asociados con dolor crónico ⁴⁹.

Como conclusión, faltan evidencias en el tratamiento del dolor crónico. Se dispone de poca información de la relación coste/beneficio en los tratamientos del dolor crónico. La limitada evidencia sugiere que las clínicas del dolor disminuyen los costes directos asistenciales en aproximadamente 500 euros por paciente y año, generando un ahorro directo para el sistema sanitario que equivale al doble del coste. En otras palabras, se gastan 500 euros pero se ahorran 1000. Un mejor conocimiento de las herramientas de la MBE, el aprendizaje en la búsqueda de la información, la valoración crítica de su validez (aproximación a la verdad) y de su utilidad (aplicabilidad clínica) nos ayudará a extraer el mensaje clínico, aplicar los resultados a nuestros pacientes, y mejorar el diseño de nuestros propios ensayos, una vez enumerados algunos de los defectos de los ya existentes. Estos ensayos requieren un número elevado de pacientes, por lo cual son necesarios los estudios multicéntricos nacionales e internacionales con un protocolo común que nos permitan obtener una evidencia robusta y un futuro consenso de guías de práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. AM Elliott et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248-52.2
2. Bassols A, Bosch F, Campillo M, Cañellas M, Baños JE. An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). *Pain* 1999; 83(1): 9-16
3. The Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. Essentials of evidence-based clinical practice. *JAMA & Archives Journals*. Editado por Guyatt G, Rennie D.
4. Moore RA, McQuay HJ. Bandolier. Disponible en <http://www.ebandolier.com>.
5. <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/bandolera.html>
6. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? *Pain* 1997; 72:95-7.
7. Moore RA, Gavaghan D, Tramèr MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998; 78:209-16.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
9. Jadad AR, Carroll D, Moore A, McQuay H. Developing a database of published reports of randomised clinical trials in pain research. *Pain* 1996; 66:239-46
10. Edwards J. Moore RA. Smith LA. McQuay HJ. Seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain* 2001; Mar.91(1-2):189-94
11. Backonja MM, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol Clin North Am* 1998; 16:775-90
12. Onghena P, Van Houdenhove B. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992; 49:205-19.
13. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SF, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *NEJM* 1992; 326:1250-1256
14. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; 68:217-227.
15. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med*.1997; Jun;12(6):384-9.
16. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Do antidepressants have an analgesic effect in psychogenic pain and somatoform pain disorder? A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 1998, 60 (4): 503-9
17. Luxenberg JS. *ACP Journal Club*. Nov-Dec, 1998
18. PG O'Malley et al. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *Journal of General Internal Medicine* 2000 15: 659-666.

19. LM Arnold et al. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000 41: 104-113.
20. LA Rossy et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of Behavioural Medicine* 1999 21: 180-191.
21. Liu B, Anderson G, Mitmann N et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet*.1998 351:1303-7
22. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311:1047-52.
23. Backonja M. Beydoun A. Edwards KR. Schwartz SL. Fonseca V. Hes M. LaMoreaux L. Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus:a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998; 280(21):1831-6
24. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 4, 2001.
25. Kalso E, Tramèr M R, Moore RA, McQuay HJ. Systemic local anaesthetic type drugs in chronic pain: a qualitative systematic review. *Eur J Pain*. 1998; 2: 3-14.
26. Tremont-Lukats IW, Teixeira GM, Backonja MM. Systemic lidocaine and oral analogs for neuropathic pain (Cochrane Review).En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2001.
27. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action.*Pain* 1999;83:389-400.
28. Moore RA, Carroll D, Wiffen PJ, Tramer M, McQuay HJ A systematic review of topically-applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-8.
29. McQuay HJ, Moore RA. Chapter 33, Topical Capsaicin. An evidence-based resource for pain relief. Oxford University Press, 1998
30. Campbell FA. Tramer MR. Carroll D. Reynolds DJ. Moore RA. McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ*. 323(7303):13-6, 2001 Jul 7.
31. Van Tulder MW, Koes BW, Bouter LM.Conservative treatment of acute and chronic nonspecific low back pain: a systematic review of randomized controlled trials of the most common interventions. *Spine* 1998;18:2128-56.
32. Epidural Injection therapy para la lumbalgia subaguda y crónica benigna. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3, 2001.
33. Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, McDonald GJ, Bogduk N.Percutaneous radio-frequency neurotomy for chronic cervical zygapophyseal-joint pain. *N Engl J Med*. 1996 Dec 5;335:1721-6.
34. Radio-frequency neurotomy provided lasting relief for chronic cervical joint pain.*ACP Journal Club*. v126: p.71, May-Jun, 1997.
35. Geurts JW, Van Wijk RM, Stolker RJ, Groen GJ. Efficacy of radiofrequency procedures for the treatment of spinal pain: A systematic review of randomized clinical trials. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:394-400.

36. Leclaire R, Fortin L, Lambert R, Bergeron IM, Rossignol M. Radiofrequency facet joint denervation in the treatment of low back pain. A placebo controlled trial to assess efficacy . *Spine* 2001; 13:1411-1417
37. Gibson, JNA; Waddell, G; Grant, IC. Surgery for degenerative lumbar spondylosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3, 2001.
38. Gibson, JNA; Grant, IC; Waddell, G. Surgery for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3, 2001.
39. Milne, S; Welch, V; Brosseau, L; Saginur, M; Shea, B; Tugwell, P; Wells, G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3, 2001.
40. Osiri, M; Welch, V; Brosseau, L; Shea, B; McGowan, J; Tugwell, P; Wells, G. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3, 2001.
41. Turner JA, Loeser JD, Bell KG. Spinal cord stimulation for chronic low back pain: a systematic literature analysis. *Neurosurgery* 1995; 37(6): 1088-1095.
42. Tomlinson J et al. Spinal cord stimulation in the management of chronic pain. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research, 1997
43. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, MacFarlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996; 348:1698-701.
44. Kemler MA. Barendse GA. van Kleef M. de Vet HC. Rijkis CP. Furnee CA. van den Wildenberg FA. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *NEJM*. 343(9): 618-24, 2000 Aug 31.
45. Williams J E, Louw G, Towler G. Intrathecal pumps for giving opioids in chronic pain: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2000: Vol.4: No.32
46. Haigh C. Review: limited evidence suggests that acupuncture is more effective than no treatment for chronic pain. *Evidence-Based Nursing* 2001;4:17.
47. Smith LA. Oldman AD. McQuay HJ. Moore RA. Teasing apart quality and validity in systematic reviews: an example from acupuncture trials in chronic neck and back pain. *Pain*. 86(1-2):119-32, 2000 May
48. Moore RA. McQuay HJ. Oldman AD. Smith LE. BMA approves acupuncture. BMA report is wrong. [Letter] *BMJ* 2000; 321:1220-1
49. Morley S. Eccleston C. Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain*. 80(1-2):1-13, 1999 Mar

