



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. FENTANILO SUBLINGUAL. INNOVACIÓN EN DOLOR IRRUPTIVO

Tratamiento del dolor irruptivo

D. Samper

Servicio de Anestesiología, Clínica del Dolor, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España

El tratamiento del dolor irruptivo depende de factores relacionados con el propio dolor, como su etiología, su fisiopatología y sus características y también depende de otros factores relacionados con el paciente, como el estado evolutivo de su enfermedad y su nivel de funcionalidad, es por ello que el tratamiento debe individualizarse.

El tratamiento del dolor irruptivo incluye los elementos siguientes:

1. Tratamiento farmacológico del dolor:

- Modificación del régimen analgésico básico.
 - Aumento de las dosis analgésicas.
 - Aumento del número de analgésicos usados.
 - Uso de fármacos coadyuvantes a los analgésicos.
- Uso de analgésicos de manera episódica (analgésicos “de rescate”).
 - Analgésicos no opioides.
 - Analgésicos opioides.
 - Otros fármacos.

2. Tratamiento no farmacológico del dolor:

- Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS).

El uso de estos tratamientos difiere sensiblemente atendiendo al tipo de dolor irruptivo que debamos tratar.

Tratamiento del dolor irruptivo espontáneo

1. Modificación analgésica frente el dolor basal:

- Incremento de la dosis de los analgésicos, lo que puede reducir la frecuencia del dolor irruptivo, su intensidad o ambas. Se aconseja que el incremento debe ser de un 25-50%, aunque los efectos adversos pueden limitar esa ratio.

- Sustitución del opioide utilizado (“cambio o rotación de opioides”).
- Aumento del número de analgésicos utilizados: buscando un perfil terapéutico y de efectos adversos mejor que si aumentáramos el analgésico inicial.
- Aumento de coadyuvantes: pueden reducir la frecuencia de los diferentes tipos específicos de dolor irruptivo, su intensidad o ambas (antiepilépticos en dolor neuropático).

2. Uso de fármacos de manera episódica (analgésicos de acción rápida y breve que veremos más adelante).

Tratamiento del dolor irruptivo incidental

Incluye la valoración de los factores desencadenantes, así como el abordaje sintomático del dolor por sí mismo.

1. Los factores desencadenantes del dolor incidental son múltiples: movimiento, tos, sedestación, roce o contacto, defecación, micción, respiración, ingestión de alimentos. Sólo algunos de ellos son susceptibles de tratamiento específico.

El dolor relacionado con el movimiento secundario a metástasis óseas es muy frecuente y probablemente el de mayor dificultad de tratamiento. A veces es posible realizar una estabilización quirúrgica de los huesos afectados. También es posible utilizar dispositivos de ortesis para conseguir la estabilización no quirúrgica. En otros pacientes la estrategia pasa por minimizar el movimiento y el uso de ayudas para las actividades cotidianas.

2. El tratamiento sintomático del dolor incidental implica la modificación del régimen analgésico basal y el uso de fármacos de forma episódica.

- La modificación del régimen basal pasa por el incremento de la dosis de analgésicos, aumento del número

de analgésicos y uso de fármacos coadyuvantes. Así, el dolor asociado a la defecación se puede aliviar usando laxantes de reblandecimiento y en otros mediante fármacos antiespasmódicos; igualmente, el dolor asociado a la deglución puede aliviarse con el uso de anestésicos locales.

- El uso de fármacos episódicamente en este tipo de dolor irruptivo incidental debe plantearse teniendo en cuenta que a veces el dolor es predecible y, por tanto, deben utilizarse anticipadamente según sus propiedades farmacológicas (morfina oral inicia su efecto analgésico a los 20-30 min y su efecto máximo a los 60 min, por lo que ésta debe usarse de 30 a 60 min antes de que el paciente haga la actividad que le provocará el dolor incidental).

Tratamiento del dolor irruptivo por fallo de dosis

Obliga a la modificación del régimen analgésico frente al dolor basal.

Son varias las posibilidades:

1. Aumento de la dosis de analgésicos: normalmente efectivo siempre aunque a veces puede provocar efectos secundarios.
2. Aumento de la frecuencia de administración del analgésico: se utiliza con las administraciones transdérmicas (un 3-43% de pacientes con fentanilo transdérmico precisan dosis de rescate en las últimas 24 h del parche).
3. Administración de analgésicos adicionales o aplicación de otras líneas terapéuticas.

Analgésicos episódicos o “de rescate”

El medicamento ideal para el tratamiento del dolor irruptivo debería tener las siguientes propiedades: respuesta rápida, duración de acción corta, actividad analgésica potente con mínimos efectos secundarios, administración fácil y no invasiva y finalmente una *ratio* coste-efectiva favorable.

Aunque los opioides constituyen el elemento principal, sólo serán efectivos cuando el dolor irruptivo sea del tipo respondedor a opioides y si el perfil farmacológico del opioide se adapta al patrón cronológico del dolor.

La vía oral, eficaz para el tratamiento del dolor basal, no lo es tanto en el dolor irruptivo, debido a que tiene un tiempo de latencia excesivo (20-30 min para la morfina oral).

Por ello se han utilizado vías alternativas: transmucosa oral, intravenosa, subcutánea, intranasal e intrapulmonar, aunque algunas de ellas no disponen aún de dispositivos apropiados para su administración.

Otro aspecto interesante es el tipo de fármaco, si bien antes se aconsejaba utilizar el mismo usado para el control del dolor basal, esto actualmente es discutido y se opta por usar aquél cuyo perfil farmacocinético sea más apropiado.

También ha variado el concepto respecto a que la dosis del fármaco para el dolor irruptivo debía ajustarse a la del opioide usado para el dolor basal (1/24 a 1/6 de la dosis diaria). Los datos actuales indican que no hay ninguna relación

entre las dosis necesarias para el control del dolor irruptivo y las necesarias para el dolor basal. Por tanto, la dosis debe ajustarse igual que se hace para el opioide basal.

Los efectos adversos de los opioides episódicos son los mismos que cuando se usan basalmente: somnolencia, náuseas, vómitos y mareos.

Vías de administración

1. Oral. Vía muy bien aceptada por pacientes y profesionales sanitarios; es práctica y cómoda, pero presenta como desventaja su dificultad de administración en presencia de disfagia, náusea o vómitos y alteraciones del tracto gastrointestinal superior. Su inicio de acción lento y su duración prolongada también son inconvenientes de esta vía.

Se comercializan diversas formulaciones de opioides por vía oral:

- Sulfato de morfina (solución oral a diferentes concentraciones, comprimidos).
- Oxiconona (cápsulas y solución concentrada).

La dosis adecuada es la que ofrece una analgesia máxima con efectos adversos mínimos. Aunque se aconseja el uso de la sexta parte (17%) de la dosis diaria de opioide basal, probablemente deberán hacerse ajustes posteriores, tanto para aumentar como para disminuir.

Las características clínicas y farmacocinéticas de los opioides orales no son idóneas para el tratamiento del dolor irruptivo teniendo en cuenta su tiempo de latencia no inferior a los 30 min.

2. Transmucosa oral. Ofrece varias ventajas: no invasiva, idónea en pacientes con disfagia, náuseas o vómitos y alteraciones gastrointestinales, evita el primer paso hepático y su inicio de efecto es mucho más rápido.

Sus inconvenientes son: inadecuada en sequedad de boca y en patologías orales.

Actualmente, disponemos de dos fármacos para administrar por esta vía, el fentanilo transmucoso oral y la buprenorfina sublingual.

- Fentanilo. Presentado como citrato de fentanilo administrado por vía transmucosa oral (CFTO), es una pastilla endurecida e impregnada de fentanilo que se presenta colocada sobre un aplicador de plástico. Se frota en la parte interna de la mejilla y se absorbe a través de la mucosa yugal.

Puede proporcionar alivio a los 5-10 min con efecto analgésico máximo a los 20-30 min. Duración analgésica de unas 2 h.

La dosis apropiada debe determinarse de manera individual mediante las diversas presentaciones de 200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 microgramos.

Varias compañías farmacéuticas están desarrollando alternativas al CFTO; en un plazo no muy lejano dispondremos en nuestro país de fentanilo sublingual y mediante films solubles mucoadhesivos.

- Buprenorfina. Opiode semisintético con efecto agonista parcial en el receptor μ . Se usan comprimidos de 0,2 mg sublinguales, especialmente en pacientes tratados también con buprenorfina transdérmica para el dolor basal. El inicio del efecto se alcanza a los 15-30 min y el pico máximo se lo-

gra a los 60-120 min. Efectos adversos similares a la morfina pero con incidencia mayor de mareos, náuseas y vómitos y menor de estreñimiento.

3. Otras vías

- Intravenosa: ofrece una biodisponibilidad del 100% y gran rapidez de acción (5 min). De uso preferentemente hospitalario, es muy útil a través de bombas de PCA, pero puede también ser usada en ambientes extrahospitalarios.

- Subcutánea: biodisponibilidad relativamente elevada (80-100% con morfina). Inicio de efecto rápido (10 min).

- Intranasal: el epitelio nasal presenta una permeabilidad elevada y vascularización intensa, lo que facilita la absorción de los medicamentos. Sin embargo, su superficie de absorción pequeña acoge solo volúmenes de 150-200 µl lo que limita las formulaciones de opioides. Próximamente, dispondremos en nuestro país de un preparado con fentanilo intranasal.

Fármacos no opioides

En algunas ocasiones, los opioides pueden no ser los fármacos de elección o no ser los únicos de elección para tratar un dolor irruptivo. Otros fármacos han sido utilizados también para conseguir un adecuado control analgésico, entre ellos podemos considerar los siguientes:

- AINE y corticoides: útiles en dolores generados por metástasis óseas y en dolores de mucosas y piel. De elección aquellos que sean de liberación inmediata oral o sublingual o incluso por vía parenteral.

- Bifosfonatos: actúan inhibiendo la reabsorción ósea, estando indicados en hipercalcemias, enfermedad de Paget y metástasis óseas. Si bien no pueden ser considerados fármacos para el dolor irruptivo, su efecto beneficioso sobre el dolor basal puede incidir indirectamente sobre los episodios de dolor.

- Anticonvulsivantes o “neuromoduladores”: son fármacos de primera línea en el dolor neuropático y que pueden utilizarse en ese tipo de dolor irruptivo. El inconveniente es que no disponemos de presentaciones que actúen rápidamente.

- Espasmolíticos: útiles en dolores cólicos viscerales, abdominales o pélvicos.

- Otros fármacos: midazolam y ketamina pueden ser utilizados como sedantes para prevenir el dolor incidental postural en pacientes encamados.

Otras técnicas

No debemos olvidar la posibilidad de recurrir a técnicas invasivas como la radioterapia en dolores por metástasis óseas o los bloqueos nerviosos periféricos o neuroaxiales o las técnicas de estimulación cutánea (TENS) (p. ej., dolores irruptivos por dolor de miembro fantasma).



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. FENTANILO SUBLINGUAL. INNOVACIÓN EN DOLOR IRRUPTIVO

Fentanilo sublingual

L.M. Torres

Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz
Correo electrónico: lmtorres@arrakis.es

Introducción

El fentanilo es uno de los fármacos más exitosos desde su aparición en los años sesenta en el campo de la anestesiología, siendo el anestésico más empleado hasta hoy en día. Sin embargo, es como analgésico para el tratamiento del dolor crónico donde ha demostrado más utilidad, tanto por vía epidural e intradural como por vía transdérmica, siendo por esta vía el opioide más utilizado en nuestro país. También ha demostrado una enorme utilidad para el tratamiento del dolor irruptivo en su presentación transmucosa y para el ajuste de la titulación, tanto para dolor oncológico como para dolor no oncológico.

Recientemente, contamos con una nueva presentación de comprimido sublingual con el nombre de fentanilo sublingual y en presentaciones de 50, 100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg.

Farmacología

Fentanilo es un μ -opioide potente que produce una rápida analgesia de corta duración; es aproximadamente 100 veces más potente que la morfina. Los efectos secundarios sobre el SNC, la función respiratoria y gastrointestinal son típicos de los analgésicos opioides y se consideran efectos de clase.

Las CP analgésicas eficaces mínimas oscilan entre 0,3-1,2 ng/ml, mientras que niveles sanguíneos de 10-20 ng/ml producen anestesia quirúrgica y depresión respiratoria profunda.

En pacientes con dolor crónico con dosis de opioides de mantenimiento estables, el fentanilo sublingual ha demostrado un alivio significativamente superior del dolor irruptivo en comparación con placebo, a partir de los 15 min de la administración, con una necesidad significativamente inferior del uso de terapia analgésica de rescate.

La seguridad y la eficacia se han evaluado en pacientes que toman el fármaco al principio del episodio de dolor irruptivo.

Fentanilo, al igual que todos los agonistas de los receptores opioides μ , produce depresión respiratoria dosis-dependiente. Los tratamientos prolongados con opioides suelen conducir al desarrollo de tolerancia a los efectos secundarios. Mientras que los opioides aumentan, por lo general, el tono del músculo liso del tracto urinario, el efecto neto tiende a ser variable, produciendo en algunos casos urgencia urinaria y en otros, dificultades en la micción. Los opioides aumentan el tono y disminuyen las contracciones de propulsión del músculo liso del tracto gastrointestinal, produciendo estreñimiento.

Fentanilo es un fármaco muy lipofílico que se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa oral y más lentamente, a través del tracto gastrointestinal. El fentanilo administrado por vía oral sufre efectos de primer paso hepático e intestinal.

Fentanilo sublingual es una formulación de comprimido sublingual de disolución rápida. La absorción rápida de fentanilo tiene lugar a los 30 min tras la administración de fentanilo sublingual. La biodisponibilidad se estima alrededor del 70%. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de fentanilo oscilan entre 0,2 y 1,3 ng/ml (tras la administración de 100 a 800 µg de fentanilo sublingual) y se alcanzan entre 22,5 a 240 min.

Fentanilo se metaboliza principalmente mediante el CYP3A4 produciendo metabolitos farmacológicamente inactivos, incluyendo norfentanilo. Tras la administración de fentanilo sublingual, la semivida de eliminación principal de fentanilo es de aproximadamente 7 h (intervalo 3-12,5 h) y la semivida terminal es de aproximadamente 20 h (intervalo 11,5-25 h).

La farmacocinética de fentanilo sublingual ha demostrado ser proporcional a la dosis en el intervalo de 100 a 800 µg.

Indicaciones y uso

Tratamiento de dolor irruptivo en pacientes tratados con opiáceos para dolor intenso en tratamiento con un opioide de base. El dolor irruptivo es una exacerbación transitoria de dolor que se produce sobre una base de dolor persistente controlado por otros medios.

Este fármaco se debe administrar únicamente a aquellos pacientes que toleren su tratamiento con opiáceos. Se puede considerar que los pacientes toleran los opiáceos si toman al menos 60 mg de morfina oral al día, 25 µg de fentanilo transdérmico por hora, o una dosis equianalgésica de otro opioide durante una semana o más.

Los comprimidos sublinguales se deben administrar directamente bajo la lengua en la parte más profunda no debiendo tragarse, sino dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Se debe advertir a los pacientes de que no coman ni beban nada hasta que el comprimido sublingual esté completamente disuelto.

Ajuste de la dosis

La dosis óptima se determinará de forma individual mediante un ajuste ascendente. La dosis inicial debe ser de 100 µg, con aumento de la dosis según sea necesario utilizando las distintas dosis disponibles.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes hasta que se alcance la dosis apropiada que ofrezca la analgesia adecuada, con unos efectos secundarios aceptables para cada episodio de dolor irruptivo.

Se recomienda el siguiente régimen de dosificación para el ajuste: todos los pacientes deben iniciar el tratamiento con una dosis única de 100 µg. Si no se obtiene una analgesia adecuada dentro de los 15-30 min posteriores a la administración, se puede administrar un segundo comprimido de 100 µg. Si no se alcanza un alivio suficiente del dolor con 2 comprimidos de 100 µg, se debe considerar el aumento de la dosis hasta la siguiente dosificación disponible, para el siguiente episodio de dolor irruptivo. El aumento de la dosis se debe seguir paso a paso hasta que se consiga la analgesia adecuada. Este ajuste deberá seguir el curso de administración de un único comprimido y, si no se obtiene un alivio suficiente del dolor, con la administración de un segundo comprimido complementario a los 15-30 min. La dosis del comprimido sublingual complementario se debe aumentar de 100 a 200 µg para las dosis de 400 µg y superiores. No se deben administrar más de 2 comprimidos para un solo episodio de dolor irruptivo durante esta fase de ajuste. Si se obtiene una analgesia adecuada a altas dosis, pero los efectos adversos no son aceptables, se puede administrar una dosis intermedia (utilizando el comprimido de 50 µg o 100 µg, cuando sea apropiado).

Tratamiento de mantenimiento

Una vez determinada la dosis adecuada, que puede exceder de un comprimido, los pacientes deben mantener dicha dosis y limitar el consumo a un máximo de 4 dosis al día.

Suspensión del tratamiento

En pacientes en los que sea necesario suspender toda terapia con opiáceos, debe tenerse en cuenta la dosis antes de la disminución gradual de los opiáceos para minimizar la posibilidad de efectos de abstinencia.

Uso en pacientes ancianos

El ajuste de dosis debe realizarse con especial precaución y debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si aparecieran signos de toxicidad.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y hepática

Debe tenerse especial cuidado durante el proceso de ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal o hepática por si se detectaran signos de toxicidad.

Contraindicaciones

Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo con opioides debido al riesgo de depresión respiratoria. Depresión respiratoria grave o enfermedades pulmonares obstructivas graves.

Precauciones especiales de empleo

Los pacientes y sus cuidadores deben estar informados de que el fentanilo sublingual puede ser mortal para un niño, por lo que todos los comprimidos se deben mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Debido a la posibilidad de efectos adversos potencialmente graves, que pueden aparecer durante el tratamiento con opioides, deberá advertirse a los pacientes y a sus cuidadores de la importancia de tomarlo correctamente y de las acciones a tomar en el caso de que aparezcan síntomas de sobredosis. Antes de comenzar el tratamiento, es importante que se encuentre estabilizado el tratamiento opioide de larga duración que el paciente utilice para controlar su dolor.

Al igual que todos los opioides, existe un riesgo de depresión respiratoria clínicamente significativo, asociado al uso de fentanilo sublingual. Deberán adoptarse precauciones especiales durante el ajuste de la dosis, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras patologías que puedan predisponer a la depresión respiratoria (como miastenia gravis) debido al riesgo de una depresión respiratoria adicional, que pueda producir insuficiencia respiratoria.

Fentanilo sublingual debe administrarse con precaución en pacientes que puedan ser especialmente sensibles a los efectos intracraneales de la hipercapnia, como los que muestran evidencia de presión intracraneal elevada, reducción de la conciencia, coma o tumores cerebrales. En pacientes con lesiones craneales, el curso clínico puede enmascarse por el uso de opioides. En estos casos, los opioides deberán utilizarse sólo si es estrictamente necesario.

Los pacientes ancianos, caquéticos o debilitados deben ser vigilados atentamente para detectar signos de toxicidad por fentanilo, y reducir la dosis, si fuera necesario. Debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática o renal, especialmente durante la fase de ajuste de la dosis.

No se han realizado estudios en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica.

Interacciones

El fentanilo se metaboliza por el CYP3A4. Los fármacos que inhiben la actividad del CYP3A4, como los antibióti-

cos macrólidos (como eritromicina), agentes antifúngicos azólicos (como ketoconazol o itraconazol) o ciertos inhibidores de la proteasa (como ritonavir), pueden aumentar la biodisponibilidad de fentanilo, disminuyendo su aclaramiento sistémico y potenciando o prolongando los efectos opioides. También se sabe que el zumo de pomelo inhibe el CYP3A4. Por tanto, fentanilo debe administrarse con precaución si se utiliza de forma concomitante con inhibidores de CYP3A4.

El uso concomitante de otros agentes depresores del sistema nervioso central (SNC), como otros opioides, anestésicos generales, relajantes musculares, antidepresivos sedantes, antihistamínicos H1, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, clonidina y sustancias relacionadas, puede aumentar los efectos depresores en el SNC. El alcohol potencia los efectos sedantes de los opioides.

Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del fentanilo en el embarazo. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo en humanos. Fentanilo no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Fentanilo se excreta por leche materna y puede producir sedación y depresión respiratoria en el lactante. Fentanilo sólo debe administrarse a mujeres que estén amamantando en el caso de que los beneficios superen los riesgos potenciales para la madre y el niño.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, fentanilo puede disminuir la capacidad mental o física para realizar tareas potencialmente peligrosas. Debe advertirse a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si se sienten mareados, somnolientos o si tienen visión borrosa.

Reacciones adversas

Cabe esperar efectos adversos típicos de los opioides, si bien tienden a disminuir en su intensidad con el uso continuado. El efecto adverso potencialmente más grave asociado al uso de opioides es la depresión respiratoria. Otras reacciones frecuentes incluyen náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia/fatiga y mareos.

Sobredosis

Los síntomas de sobredosis de fentanilo son una extensión de sus acciones farmacológicas, siendo el efecto más grave la depresión respiratoria.

Precauciones especiales

El material no utilizado debe ser eliminado de forma segura.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL USO DE OPIOIDES:
ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES Y NUEVOS AGENTES DE TRATAMIENTO

Efectos secundarios asociados al uso de opioides: estreñimiento

R.A. Cruciani

Department of Pain Medicine and Palliative Care, Beth Israel Medical Center, New York, Estados Unidos
Correo electrónico: rcrucian@chpnet.org

La constipación es uno de los síntomas más frecuentes y molestos que los pacientes tratados con opiáceos pueden experimentar¹. La constipación, a su vez, puede agravar otros síntomas asociados, como náuseas, vómitos, distensión abdominal, cólicos intestinales, y puede progresar a obstrucción intestinal en pacientes que tengan factores predisponentes, incluyendo edad avanzada, sedentarismo, baja ingesta de líquidos o administración de esteroides, como en el caso de pacientes con compresión de la médula espinal o tumores del sistema nervioso central¹. A través de los años se han desarrollado muchas estrategias para controlar este síntoma que, en general, es tratado en forma satisfactoria, pero hay un número de pacientes que presentan un grado de constipación severo, que no responde al tratamiento convencional y que puede presentar un desafío singular aun al especialista más avezado. Es importante tener en cuenta que los opiáceos son responsables de constipación solamente en el 50% de los casos en pacientes con cáncer, por lo que asumir que los opiáceos son siempre responsables de la presencia de constipación es una simplificación que puede resultar en una demora en el diagnóstico de su causa y tratamiento². Por lo tanto, es importante obtener una historia clínica detallada con énfasis especial en las medicaciones que el paciente esté tomando, porque no es infrecuente que el paciente tenga más de un diagnóstico o síntoma y que esté tomando una variedad de medicaciones, muchas de las cuales con potencial de provocar constipación³. Medicaciones típicas que pueden provocar constipación, como los opiáceos, son fácilmente identificables, pero la lista incluye medicamentos que normalmente no nos hacen pensar en este síntoma como ser diuréticos, antiácidos o suplementos de hierro. Desórdenes neurológicos, incluyendo neuropatía diabética autonómica o neuropatía inducida por quimioterapia, pueden ser factores contribuyentes. El estado ge-

neral del paciente también debe ser evaluado con cuidado porque deshidratación, desórdenes metabólicos, cambio en la dieta o dolor abdominal pueden también contribuir con este síntoma.

El estreñimiento severo debe ser diferenciado de la obstrucción intestinal y ésta debe excluirse como causa antes de comenzar un tratamiento agresivo con laxantes. Un examen físico, incluyendo examen rectal digital (maniobra diagnóstica que en ocasiones tienen efecto terapéutico) y análisis de materia fecal para detectar sangre oculta complementada con una radiografía de abdomen para detectar presencia de acumulación de material fecal, gas y/o niveles de líquido, suelen ser suficiente para establecer el diagnóstico. En el caso de que se sospeche que la causa de los síntomas son secundarios a invasión del tubo digestivo, o reducción de la luz intestinal debido a una compresión extrínseca, entonces un estudio tomográfico del abdomen y la pelvis, una seriada gastrointestinal o una colonoscopia podrían ser necesarias.

Estrategias simples, como aumentar el contenido de fibra en la dieta y aumentar la ingesta de líquido, pueden ser suficientes para controlar el estreñimiento en muchas pacientes, pero aquellos que están siendo tratados con opiáceos, en general, necesitan tratamiento adicional. Varios estrategias han mostrado utilidad para tratar el estreñimiento en pacientes tratados con opiáceos e incluyen uso de agentes que disminuyen la consistencia de la materia fecal (dacosuato de sodio), uso intermitente de laxantes osmóticos (fosfato de sodio, hidróxido de magnesio), o uso intermitente de catárticos de contacto (bisocodil, fenofaleína, senna). Los catárticos de contacto producen aumento de la peristalsis a través de la estimulación del plexo mesentérico. Estos agentes pueden ser utilizados por tiempo prolongado con bajo riesgo de efectos adversos adicionales o complicaciones.

Conversar con el paciente respecto de sus preferencias puede ser de utilidad en la selección del agente más conveniente. El uso de lubricantes está limitado a casos severos, incluyendo impactación y se los utiliza por períodos breves, porque su uso prolongado está asociado a deficiencia de vitaminas liposolubles. Lubiprostone es un agente aprobado por la FDA para el tratamiento de síndrome de intestino irritable con estreñimiento, que es utilizado *of label* para el tratamiento de estreñimiento inducido por opiáceos. Lubiprostone es un activador de la bomba de cloro que aumenta una secreción intestinal rica en contenido de cloro sin alterar la concentración sanguínea del mismo ni de sodio. Activa específicamente la bomba de cloro ClC-2, que es un componente normal de la membrana apical de las células intestinales humanas. Al aumentar la secreción de fluidos facilita el progreso de la materia fecal. Hay otros agentes que presentan mecanismos de acción muy diferentes que también han sido propuestos para tratar el estreñimiento. Un ejemplo son los inhibidores de la colinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor que desempeña un rol importante en el mecanismo de contracción del músculo liso intestinal. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la neostigmina, prolongan su vida media aumentando el peristaltismo. Se han utilizado con éxito en el síndrome de pseudoobstrucción intestinal, también conocido como síndrome de Ogilvie². Los resultados son positivos pero al costo de efectos adversos significativos, como bradicardia y aumento de secreciones respiratorias que limitan su uso. Otro inhibidor (éste es reversible) de la acetilcolinesterasa es donepezil, droga utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Es mejor tolerada y es utilizada *of label* para tratar este tipo de estreñimiento.

Las moléculas y las drogas que hemos descrito hasta ahora tienen el potencial de mejorar la constipación a través de mecanismos que van desde el totalmente inespecífico como ser el de los agentes que disminuyen la consistencia de la materia fecal, hasta aquellos que estimulan el peristaltismo a través de el aumento del neurotransmisor acetilcolina mediante la inhibición de la enzima que la metaboliza como donepezil, pero no bloquean en forma específica el efecto constipante producido por los opiáceos. Los únicos que tienen esta propiedad son los antagonistas opiáceos, como la naloxona, la naltrexona y sus derivados. La naloxona es un bloqueante específico de los receptores opiáceos, que tienen alta afinidad por los receptores μ , δ y κ (no selectivo). Su actividad es tan específica para estos receptores que éstos son considerados opiáceos por el hecho de que son bloqueados por esta droga únicamente. La naloxona no atraviesa con facilidad la barrera intestinal, pero sí atraviesa la barrera hematoencefálica. La consecuencia de estas propiedades farmacológicas es que tiene una pobre absorción cuando es administrada por vía oral, pero cuando es administrada por vía parenteral atraviesa la barrera y produce reversión de la analgesia y desencadena síndrome de abstinencia. Como no es absorbida por vía oral, cuando se la administra por esta vía sólo bloquea los receptores opiáceos ubicados en el tracto intestinal disminuyendo el estreñimiento. Su administración comienza

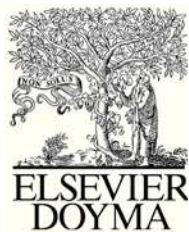
con 1 mg por día por vía oral, y si no se observan efectos adversos y aun hay constipación, la dosis se duplica en los días subsiguientes hasta que se produzca una deposición o se alcancen 10-14 mg por día⁴. Como una pequeña proporción de la dosis oral llega a nivel sistémico dosis más altas pueden producir síndrome de abstinencia. Naltrexona es un derivado de naloxona que es absorbida por vía oral y aun a dosis bajas puede producir crisis dolorosas y desencadenar síndrome de abstinencia. Cuando se la administra a dosis en el rango nanomolar tienen el potencial de ayudar con constipación. Si las diluciones no son hechas correctamente y por ello el paciente recibe más de un miligramo por dosis, es muy probable que experimente exacerbación de dolor y síndrome de abstinencia. El uso de naltrexona para el tratamiento de constipación sólo está avalando una experiencia clínica limitada y por reportes aislados de casos clínicos. Metilnaltrexona es un derivado de naltrexona que no cruza la barrera hematoencefálica (no precipita crisis dolorosas ni síndrome de abstinencia), que cuando se administra por vía subcutánea (porque no se absorbe por vía oral), bloquea los receptores opiáceos del tracto intestinal que causan disminución de la motilidad y propulsión de la materia fecal, facilitando la defecación^{5,6}. En EE. UU. está aprobada por la FDA para su uso en enfermedad terminal solamente, pero se la utiliza *of label* en pacientes tanto oncológicos como no oncológicos. En la mayoría de los pacientes se produce una deposición dentro de las 4 h de administrada. En general, es bien tolerada, aunque puede producir retortijones y generación de gas en algunos pacientes. En general, una inyección cada 3 días es suficiente para mantener un ritmo adecuado de deposiciones. Alvimopan es otro derivado de la naltrexona, que se absorbe por vía oral y que puede bloquear los receptores opiáceos a nivel intestinal sin cruzar la barrera hematoencefálica⁵. Debido a un incremento en la incidencia de infarto de miocardio en pacientes que están recibiendo esta droga, en el año 2008 la FDA la aprobó para tratamiento de íleo postoperatorio con monitoreo intrahospitalario⁷.

Antes de iniciar agentes que estimulan la propulsión del tracto digestivo, deber descartarse la presencia de obstrucción intestinal. Si bien la administración profiláctica de algunos de estos compuestos en pacientes con mayor riesgo de desarrollar estreñimiento, como ser pacientes de edad avanzada o pacientes sedentarios, ha sido propuesta como beneficiosa por algunos profesionales, otros prefieren esperar a que la constipación se desarrolle antes de comenzar el tratamiento. Sin embargo, alertar a los pacientes de que pueden desarrollar estreñimiento y cómo manejar síntomas leves puede evitar complicaciones y molestias significativas.

Bibliografía

1. Portenoy RK. Contemporary diagnosis and management of pain in oncologic and AIDS patients. 3rd ed. Newtown: Handbooks in Health Care; 2001.
2. Twycross RG, Hancourt JM. The use of laxative at a palliative care center. Palliat Med. 1991;5:27-33.

3. Cruciani RA, Yuang CS. Clinical Status of methylnaltrexone, a new agent to prevent and manage opioid-induced side effects. *J Support Oncol.* 2004;2:111-22.
4. Culpepper-Morgan JA, Inturrisi CE, Portenoy RK, et al. Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:90-5.
5. Kurz A, Sessler DI. Opioid induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs.* 2003;63:649-71.
6. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* 2009;7:39-46.
7. Becker G, Blum HE. Novel opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction and postoperative ileus. *Lancet.* 2009;Feb 12 (versión pre prensa).



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS AL USO DE OPIOIDES: ESTREÑIMIENTO INDUCIDO POR OPIOIDES Y NUEVOS AGENTES DE TRATAMIENTO

Nuevos agentes de tratamiento del estreñimiento inducido por opioides: metilnaltrexona

C. Pérez Hernández

Jefe de la Unidad del Dolor, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

El estreñimiento es a día de hoy uno de los problemas clínicos que más preocupan en el tratamiento agudo y crónico con opioides. En el intento por solucionar este problema se han estudiado diversos fármacos que intenten evitar desde un punto de vista local la acción de los opioides en el intestino. Actualmente en España disponemos de la metilnaltrexona, que está aprobada para el tratamiento del estreñimiento producido por los opioides, problema que afecta a un 45-90% de los pacientes que los utilizan.

El bromuro de N-metil-metilnaltrexona o metilnaltrexona es un derivado cuaternario de la naltrexona. Se diferencia de ella porque se le añade un grupo metilo al anillo amino, lo cual le confiere mayor polaridad y disminuye la liposolubilidad. Esto evita el paso al sistema nervioso central. De este modo podremos tener un fármaco que antagonice el efecto gastrointestinal a nivel periférico sin actuar sobre los efectos centrales (analgesia) y sin producir síndrome de abstinencia.

La metilnaltrexona se absorbe rápidamente tras su administración SC (en 30 min alcanza su $C_{máx}$) sufre una moderada distribución tisular uniéndose a proteínas plasmáticas entre un 10 y un 15%. En los humanos la metilnaltrexona se metaboliza en el hígado, pero la desmetilación (la producción de naltrexona) es insignificante; de este modo la absorción sistémica de naltrexona es mínima. Además, a estas concentraciones la naltrexona sufre una rápida metabolización hepática y excreción renal sin alcanzar concentraciones plasmáticas significativas cuando se administra por vía oral. No sufre interacciones farmacológicas significativas¹.

La metilnaltrexona es un antagonista de los receptores μ opioides². Revierte la inhibición de la contractilidad producida por la morfina, produciéndose por lo tanto su efecto localmente a nivel de los receptores intestinales opioides.

Respecto a los ensayos en fase I (voluntarios sanos), han servido para valorar la seguridad y tolerabilidad de la me-

tilnaltrexona en dosis única o repetidas, observándose la no acumulación de fármaco y la existencia ocasional de hipotensión ortostática como posible efecto adverso. Por lo tanto, se presenta como un fármaco con márgenes de dosificación seguro y con buena tolerancia.

Tras la administración IV o SC alcanza un pico plasmático máximo ($C_{máx}$) de 20 min, siendo los niveles plasmáticos dosis dependientes. La vida media ($T_{1/2}$) en plasma es de 1,5 h y la vida media de eliminación estaría entre 6 y 9 h.

La eliminación se produce principalmente por vía urinaria en dosis dependiente durante las 6 h siguientes en un 47% y un 52%; otra fracción del fármaco es excretado en heces.

Respecto a los estudios en fase II, han demostrado la eficacia de la naltrexona en diferentes dosis, tanto por vía IV como por vía SC a diferentes dosis, demostrando que revierte el enlentecimiento del vaciamiento gástrico y recupera el tiempo de tránsito oral-cecal sin revertir la analgesia inducida por la morfina. Además, en ellos se ha comprobado que la mejor forma de administración es la vía SC por una absorción mayor que la vía oral y más lenta que la IV.

En otros de los estudios en fase II, unos en pacientes con uso crónico de metadona la metilnaltrexona era eficaz en evitar el estreñimiento (produciendo defecación en poco tiempo, sin grandes molestias importantes), sin producir signos o síntomas de privación de opioides. En otros en fase II, en pacientes con enfermedad avanzada, oncológicos o no, que precisaban dosis altas de opioides para el control del dolor en ellos, se empleó la metilnaltrexona por vía SC a dosis ≥ 5 mg se lograba defecación en las siguientes 4 h y en el 60% en la hora siguiente³.

Los ensayos clínicos en fase III han dado resultados positivos de eficacia. Estos ensayos se han desarrollado en pacientes con enfermedad avanzada, oncológica o no, que

tomaban opioides para el tratamiento del dolor y que presentaban estreñimiento. En ellos se valoró la eficacia de la metilnaltrexona (inducción de defecación en las 4 h siguientes a la inyección subcutánea y también en las 24 h) y la seguridad a dosis de 0,15 y 0,30 mg/kg. Las conclusiones más importantes fueron la eficacia en las 4 h siguientes a la metilnaltrexona (el 60% conseguía defecación en 1 h) la eficacia de la dosis más baja (0,15 mg/kg) y la seguridad. El efecto secundario más frecuente fue el dolor abdominal (retortijón) y a dosis más alta fueron la flatulencia, las náuseas y el mareo, con una incidencia por encima del 10%^{4,5}.

Por lo tanto, la metilnaltrexona se presenta como un antagonista de la disfunción intestinal producida por los opioides, de uso subcutáneo. Su tolerancia es buena, siendo sus efectos adversos más frecuentes el dolor abdominal (retortijones), la flatulencia y las náuseas. En la mayoría de los pacientes (> 60%), el fármaco induce defecación en las 4 h siguientes y no parece haber tolerancia al mismo. Es adecuado recordar al paciente que un 30% de los pacientes que utilizaron el fármaco en los ensayos clínicos hicieron deposición en los siguientes 30 min. En principio, será suficiente con una dosis a días alternos, o cada día si fuese preciso. La dosificación aprobada es de 8 mg (0,4 ml de Relistor®) en pacientes entre 38 y 61 kg y de 12 mg (0,6 ml o un vial de Relistor®) para aquellos entre 62 y 114 kg. En el resto de los pacientes se recomienda calcular la dosis para 0,15 mg/kg/día ($\text{kg} \times 0,0075 = \text{ml a administrar}$).

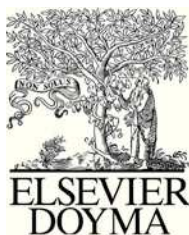
Al tener un mecanismo de acción de antagonismo periférico de los receptores μ opioides no interacciona desde

el punto de vista de diana terapéutica con el resto de fármacos para tratar el estreñimiento (laxantes) hasta ahora empleados.

El fármaco posee pocas interacciones farmacológicas y no es necesario ajustar la posología ni en la insuficiencia hepática, pero es aconsejable disminuir la dosis en la insuficiencia renal severa (con Cl creatinina < 30 ml/h)⁶.

Bibliografía

1. Yuan CS, Israel RJ. Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006;15:
2. Yuan CS. Methylnaltrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects. *Ann Pharmacother*. 2007;41:984-93.
3. Pérez Hernández C, González Martín-Moré F. Antagonistas de los opioides en la constipación inducida. En: *Opioides y constipación*. Ed. Permanyer. 2008. p. 25-37.
4. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008;358:2332-43.
5. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol*. 2009;7:39-46.
6. Rosow CE, Gomery P, Chen TY, Stefanovich P, Stambler N, Israel R. Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82:48-53.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. NUEVOS ESTÁNDARES EN LA TERAPIA ANALGÉSICA

Agonista/antagonista: un concepto sencillo para un problema complejo

C. Pérez Hernández

Jefe de la Unidad del Dolor, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

“La unión de antagonistas resulta en una perfecta armonía.” (Heráclito)

Los opioides son los analgésicos más potentes de los que disponemos. Sin embargo, su utilización no está exenta de efectos adversos; la mayoría de éstos desaparece con el uso prolongado. De estos efectos adversos, uno de los más frecuentes (45-90%) es la disfunción intestinal. A diferencia de otros efectos secundarios, éste no sufre tolerancia y se convierte a menudo en un problema importante de adherencia a la terapia y, por lo tanto, de consecución del éxito del tratamiento.

Debido a la prevalencia de esta disfunción intestinal, la búsqueda de una solución a este problema se ha vuelto fundamental en la evolución de la farmacopea del dolor. El enfoque de esta búsqueda se ha realizado desde diferentes puntos. Probablemente, uno de los más sorprendentes es la asociación de un agonista (con efecto analgésico) con un antagonista (con efecto protector de los efectos secundarios). Esta unión de agonista y antagonista debe permitir que la analgesia se mantenga sin que se desarrollen la disfunción intestinal o revertiéndola en caso de producirse. El desarrollo de este concepto se ha conseguido con el desarrollo de Targin®, que asocia oxicodona y naloxona en rango fijo y en dosis de liberación controlada para ambos componentes.

Lo realmente novedoso de esta asociación es el concepto de una nueva analgesia en la que se mantiene la gran eficacia analgésica de los opioides pero que evita uno de sus principales problemas: la disfunción intestinal. Estamos, por lo tanto, ante una nueva generación de analgésicos.

El dato fundamental para entender esta unión es saber que la naloxona por vía oral tiene una mínima biodisponibilidad, produciéndose la unión del fármaco a los receptores intestinales pero siendo su absorción sistémica despreciable, por lo tanto, la posibilidad de antagonizar el efecto

sistémico (central) de la oxicodona (analgesia) es inexistente. Por otro lado, la afinidad de los receptores opioides intestinales es 1.000 veces mayor por la naloxona que por la oxicodona, lo que nos da una idea de la eficacia en la inhibición del efecto intestinal. Por otro lado, como ya se ha comentado, debido al extenso primer paso hepático la cantidad de naloxona que llega al torrente circulatorio después de su administración oral es menor del 2%, lo cual impide su efecto sistémico (antagonismo analgésico).

La dosis necesaria para conseguir el antagonismo intestinal de los opioides y la analgesia sistémica de los mismos ha sido valorada en una proporción de 2:1 para oxicodona/naloxona. Se han desarrollado diferentes ensayos clínicos (fases II y III) que avalan la eficacia de estas proporciones frente a oxicodona de liberación controlada a dosis variables de 5:2,5, 10:5, 20:10 y 40:20, que han demostrado la misma eficacia analgésica que la oxicodona sola pero sin efectos secundarios a nivel intestinal.

En resumen, del desarrollo clínico de la oxicodona/naloxona podemos resaltar los datos más relevantes de los ensayos en fase I, II y III.

Existen 18 ensayos en fase I que han demostrado: insignificante biodisponibilidad oral de naloxona, reducción en el tiempo de tránsito intestinal de oxicodona/naloxona frente a oxicodona, bioequivalencia entre la oxicodona de Targin® y la de OxyContin® y la proporcionalidad farmacocinética entre las dosis de las distintas formulaciones.

De los ensayos en fase II se ha obtenido la dosis eficaz y en este caso la proporción de agonista/antagonista más adecuada. Sus hallazgos más importantes han sido: la no pérdida de eficacia con la adición de naloxona, la mejoría de la función intestinal con el ↑ de dosis de naloxona, la asociación de oxicodona/naloxona resulta en una eficacia y tolerancia mejorada frente a oxicodona sola. En estos estudios, tanto los pacientes como los investigadores, valoraron

la eficacia de dosis 2:1 muy buena en el 70% y más del 80% consideraron la tolerancia muy buena.

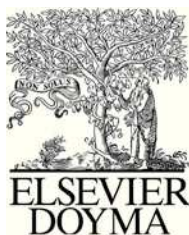
En los ensayos en fase III que se han realizado, tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos, se pueden ver 2 grandes grupos: los que precisaban dosis bajas de opioides (y, por lo tanto, de su equivalencia oxycodona/naloxona) y otros en pacientes en dosis medias o altas de opioides. En todos los pacientes (dosis bajas o altas de opioides) existía disfunción intestinal por opioides. De ellos, el 3.401 fue con 3 brazos: placebo, oxycodona y oxycodona/naloxona, el 3.001 fue en pacientes con dosis bajas de opioides y disfunción intestinal y el 3.006 fue realizado en pacientes en tratamiento con dosis altas de opioides y disfunción intestinal. Todos los ensayos en fase III demostraron una eficacia similar de analgesia frente a oxycodona (y en el 3.401 mejor que el brazo placebo). En todos, la asociación de oxycodona/naloxona demostró ser eficaz en el tratamiento de la disfunción intestinal en pacientes en dosis bajas y altas de opioides. Un hecho relevante es que, además de los 3 meses de ensayos clínicos, todos los pacientes recibieron la oferta de continuar estudios de extensión de, al menos, 12 meses, que permiten dar datos de la falta de tolerancia a los efectos farmacológicos de la unión de oxycodona/naloxona (persiste la analgesia y la ausencia de disfunción intestinal).

Como conclusiones, nos encontramos ante un nuevo paso en la analgesia con opioides que permiten continuar con la analgesia evitando la disfunción intestinal de los mismos. Es, por lo tanto, un nuevo concepto de analgésico que nos

ofrece una mejoría sustancial de los efectos secundarios a nivel gastrointestinal.

Bibliografía general

- Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:531-43.
- Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain*. 2009;13:56-64.
- Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1159-67.
- Reimer K, Hopp M, Zenz M, Maier C, Holzer P, Mikus G, et al. Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management - a novel approach. *Pharmacology*. 2009;83:10-7.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:3503-12.
- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*. 2008;9:1144-54.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. ESTRATEGIAS PRESENTES Y FUTURAS EN DOLOR NEUROPÁTICO

Estudio SENECA. Estudio epidemiológico para la evaluación de los instrumentos de valoración del dolor neuropático y de su tratamiento en unidades de dolor de España

M.V. Ribera Canudas

Jefe de la Unidad de Dolor, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

Se ha realizado un estudio epidemiológico para la evaluación de los instrumentos de valoración del dolor neuropático y de su tratamiento en unidades de dolor de España, mediante un estudio epidemiológico transversal.

El objetivo principal del estudio ha sido evaluar la consistencia interna, la responsividad y la validez convergente de una versión en castellano del Neurophatic Pain Symptom Inventory (NPSI) frente a la Neurophatic Pain Rating Scale (NRS).

Como objetivos secundarios se han valorado: conocer las características del paciente que presenta dolor neuropático puro o mixto, de intensidad moderada severa, que es atendido en una unidad de dolor.

Conocer las características del dolor: tipo, etiología, fisiopatología, localización, tiempo de evolución y evaluación multidimensional: NPS y NPSI.

Conocer las estrategias farmacológicas empleadas para el tratamiento del dolor neuropático en unidades del dolor: datos sobre el fármaco de base/principal empleado, dosis y vías de administración, fármacos coadyuvantes, analgésicos concomitantes y de rescate.

El diseño del estudio ha sido la valoración de la población de pacientes con dolor neuropático puro o mixto atendidos por un facultativo de una de las unidades de dolor participantes en el estudio.

La fuente de información y ámbito han sido como fuentes primarias:

- Historia clínica.
- Inventario de síntomas de dolor neuropático (Neurophatic Pain Symptoms Inventory [NPSI]).

- Escala de dolor neuropático (Neuropathic Pain Scale [NPS]).
- Cuestionario de dolor neuropático abreviado (Neuropathic Pain Questionnaire, Short Form [NPQ-SF]).
- Cuaderno de recogida de datos.

Los criterios de inclusión han sido:

- Edad superior a 18 años.
- Pacientes con cuadro de dolor neuropático puro o mixto, de cualquier etiología y mecanismo central o periférico.
- El cuadro doloroso neuropático tenía al menos 3 meses de evolución y no se preveía su resolución, espontánea o por tratamiento (resección quirúrgica de un tumor, procedimientos neurolíticos) en los 2 meses siguientes a la inclusión.
- Pacientes que presentaran una puntuación total ≥ 50 en el NPSI.
- Pacientes que otorgaran su consentimiento informado por escrito.

Los criterios de exclusión han sido:

- Pacientes en quienes se hubiera recogido datos de otro episodio anterior para este mismo estudio.
- Pacientes de los que, a criterio del investigador, no se podía disponer de información suficiente para cumplir los objetivos del estudio.
- Pacientes que, a criterio del investigador, presentaran cualquier discapacidad que invalidara la información (objetiva) proporcionada sobre su dolor.

Período de observación

Estudio epidemiológico en dos cortes transversales:

- Primer corte: correspondió a un momento en el que el paciente presentara una puntuación total ≥ 50 en el NPSI.
- Se recogieron datos demográficos y clínicos del paciente, así como detalles sobre el tratamiento actual del paciente que se prescribía en este momento.
- Segundo corte: correspondió al estado clínico del paciente al cabo de 60 ± 7 días del primer corte.

Definición del tratamiento y definición de la exposición

- Estudio epidemiológico sin carácter experimental.
- No incluyó selección activa de un grupo control.
- Se definió dos grupos de pacientes en función de su respuesta al tratamiento.

Definición de casos

Los pacientes que fueron considerados como no respondedores constituyeron un grupo control para evaluar la responsividad del NPSI.

Se definió como caso si:

- La puntuación total de la NPS en el segundo corte se redujo al menos un 30% de la cuantía del valor en el primer corte.
- La puntuación del primer ítem de la NPS en el segundo corte fue al menos 2 puntos inferior al valor registrado en el primer corte.

Selección del grupo control

- Todo paciente que no cumplió al menos uno de los anteriores criterios fue considerado como no respondedor.
- Los pacientes que no participaron en el segundo corte de la encuesta no fueron evaluables para la validación de la responsividad del NPSI.

- No se consideraron en el análisis los pacientes en quienes el cuadro doloroso se había resuelto completamente durante el transcurso del estudio y que no precisaron tratamiento en el momento del segundo corte.

Predeterminación del tamaño muestral

- La determinación del número de pacientes a incluir en el estudio se estableció por consenso entre los investigadores.
- La precisión para la estimación de una proporción del 50% en la población de referencia fue de $\pm 5\%$, considerando un nivel de confianza del 95%. Esta misma precisión estuvo disponible para la estimación de las medidas de responsividad.

Predeterminación del tamaño muestral

- Se estimó que los parámetros de fiabilidad (alfa de Cronbach), de validez convergente (coeficiente de correlación intraclase) y de responsividad (área bajo la curva ROC) presentarían una precisión no inferior a 0,1.

Análisis estadístico

- Se realizó un análisis descriptivo directo de todas las variables mediante el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión (variables cuantitativas) y frecuencia (variables cualitativas).
- Se realizó descripción estratificada por variables de control que se definieron en el plan de análisis estadístico del estudio.

Resultados

Se incluyó a 548 pacientes de 54 centros participantes en España. El 62,2% eran mujeres y el 37,85, hombres; el 41% presentaba dolor neuropático puro, el 56%, mixto, siendo el dolor musculoesquelético el más común.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. ESTRATEGIAS PRESENTES Y FUTURAS EN DOLOR NEUROPÁTICO

Nuevas terapias farmacológicas en dolor neuropático/mixto

D. Samper Bernal

Clinica del Dolor, Servicio de Anestesiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

El dolor neuropático sigue siendo uno de los tipos de dolor de más difícil control, por lo que es preciso seguir aportando nuevas propuestas terapéuticas que aumenten la eficacia analgésica actual.

Aunque la prevalencia mayor de dolor crónico se sitúa en el ámbito del dolor nociceptivo, y concretamente en el musculoesquelético, no es desdeñable el porcentaje de pacientes con dolor neuropático, que oscila alrededor del 10-11% según datos de la encuesta Pain in Europe y del estudio PYSMA Ibérica, realizado en 2006. En este último realizado en 669 pacientes, un 10,5% acudía por dolor neuropático, siendo el debido a lumborradiculalgia el más frecuente (38,6%), seguido de la neuropatía diabética dolorosa (15,7%), la fibromialgia (12,9%) y las neuropatías periféricas por túnel carpiano (10%).

Sin embargo, si desglosamos las visitas por especialidades, comprobamos que mientras en la consulta de atención primaria la prevalencia de dolor neuropático es del 9,8%, en la de la unidad del dolor es del 37,2%.

Actualmente, la farmacopea habitual se basa en fármacos antidepresivos (amitriptilina, duloxetina, venlafaxina), anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina, carbamacepina, lamotrigina), opioides (tramadol, oxicodona, buprenorfina, fentanilo, morfina), anestésicos locales (lidocaína, mexiletina) y otros grupos de menor uso, como clonidina, capsaicina, ketamina, ziconotide o puntualmente los cannabinoides.

Atendiendo a la NNT (n.º pacientes necesarios a tratar para conseguir un 50% del alivio en uno de ellos), los antidepresivos tricíclicos siguen siendo los más eficaces, seguidos de la carbamazepina/lamotrigina, opioides, gabapentina/pregabalina y antidepresivos duales.

Está ampliamente aceptado que, debido a la inexistencia del fármaco ideal y la presencia de efectos adversos, la politerapia es necesaria en la mayoría de los pacientes con dolor neuropático. Es por ello habitual el uso de combinaciones farmacológicas, como la de anticonvulsivantes

que actúan sobre los canales del calcio con opioides o con antidepresivos, éstos con opioides o incluso la combinación de los tres simultáneamente.

Estas terapias combinadas persiguen como objetivos el efecto sinérgico, un espectro analgésico más amplio, la reducción de las dosis de opioides cuando éstos son necesarios y la disminución de efectos adversos; sin embargo, quedan aún factores no totalmente resueltos, como la adherencia y la seguridad de la politerapia, el conocimiento de las dosis óptimas cuando se combinan los fármacos, verificar si es mejor añadir fármacos o usar combinaciones ya formuladas y, en definitiva, medir ajustadamente la seguridad y eficacia de las combinaciones propuestas.

A pesar de que los opioides son los fármacos de los que se esperan más efectos secundarios, éstos no están exentos en los otros grupos de fármacos coadyuvantes; así algunos anticonvulsivantes (amitriptilina, gabapentina, pregabalina y carbamacepina) pueden provocar sedación, mareos, estreñimiento, náuseas, visión borrosa y alucinaciones (Ratcliffe 2007, Kalso 2004). En cuanto a la eficacia de las combinaciones, se ha comprobado que, por ejemplo, la asociación de gabapentina y morfina disminuyen el EVA más que cada uno de ellos por separado, pero en cambio las dosis máximas toleradas se reducen también al combinar ambos fármacos.

Estos aspectos aún por resolver animan a seguir buscando nuevos grupos farmacológicos con mejores perfiles, entre ellos citaremos a los receptores δ -opioides, la lacosamida y especialmente un nuevo opioide con doble mecanismo de acción, el tapentadol.

Receptores δ -opioides

Los receptores δ -opioides presentan un perfil apropiado para el dolor agudo, el inflamatorio y el neuropático, siendo sus condiciones de seguridad mejores que los agonis-

tas μ -opioides. La investigación clínica se ha realizado en neuropatía diabética dolorosa. Un serio inconveniente en la utilización de este grupo es la aparición de convulsiones dosis-dependientes (Bovill, 2003).

Lacosamida

Es un nuevo aminoácido anticonvulsivante con un mecanismo de acción dual que se ha utilizado en neuropatía diabética dolorosa (Gilron, 2007).

Los datos obtenidos de ensayos mostraron que dosis de 100 a 600 mg redujeron en 1,9 a 3,1 puntos los valores de la escala de dolor de 11 puntos de Likert.

No todos los resultados fueron estadísticamente significativos.

No hay aún datos de la repercusión sobre otros aspectos que afectan al paciente con dolor neuropático, como son la actividad funcional, laboral o social, es decir, sobre la calidad de vida.

La tasa de discontinuación fue alta. En un estudio a 18 semanas la tasa de abandono fue del 66 y del 43% a dosis de 600 y 400 mg de lacosamida, respectivamente. El 42% de retiradas en la dosis de 600 mg/día fue debido a efectos adversos sobre el SNC, como visión borrosa, náuseas, mareos, temblor, somnolencia.

Tapentadol

Es un nuevo analgésico de acción central (AAC) sintético cuya fórmula es $(-)-(1R,2R)-3-(3\text{-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil})\text{-fenol clorhídrico}$.

Situado en el tercer escalón de la escala analgésica de la OMS, y que está en fase III de investigación y representa el primer AAC desarrollado en 25 años.

Se diferencia de los demás por tener un doble mecanismo de acción: agonista de receptores μ -opioides e inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NA). En el rango de dosis analgésica aumenta los niveles de NA y en mucho menor grado los de serotonina (5-HT). Esto condiciona un menor desarrollo de tolerancia analgésica que los fármacos agonistas μ -opioides puros, lo que se comprobó al comparar la eficacia analgésica a lo largo de 25 días con dosis equivalentes de tapentadol y de morfina (Tzschentke, 2008).

Este mecanismo de acción dual hace que aún teniendo tapentadol una menor afinidad por el receptor opioide que la morfina (K_i tapentadol 0,1 vs K_i morfina 0,002) tenga una elevada potencia analgésica comparable a ésta y mucho mayor que tramadol (ED_{50} tapentadol 4,2 mg/kg vs ED_{50} morfina 1,4 mg/kg y ED_{50} tramadol 13,7 mg/kg), lo que debe atribuirse al efecto sinérgico de su segundo mecanismo sobre la NA (Tzschentke, 2006).

Este efecto sobre la recaptación de NA no sólo está presente, sino que parece actuar de forma sinérgica con el agonista μ -opioide y además se demuestra más fuerte que éste en modelos de dolor neuropático en ratas, lo que se comprobó al añadir al tapentadol o naloxona (antagonista opioide), o yohimbina, viéndose que el antagonismo de ésta fue mayor que el de la naloxona. Como era de prever, el mismo estudio con morfina mostró un resultado contrario.

Su eficacia sobre dolor neuropático se ha comprobado en diferentes modelos provocados en ratas comparándose con gabapentina y objetivándose resultados analgésicos similares (Christoph, 2007).

La menor afinidad de tapentadol a los receptores μ -opioides conlleva una menor incidencia de efectos secundarios típicos de los opioides agonistas- μ , varios son los estudios en fase II y III realizados que demuestran un perfil de tolerabilidad gástrica más favorable que la morfina a dosis equianalgésicas (Tzschentke, 2006), así como respecto a la oxycodona en pacientes con gonartrosis o lumbalgias en los que a los 90 días hay un 37% menos de náuseas, 43% menos de vómitos y 53% menos de estreñimiento (Oh et al, 2008).

Para valorar la eficacia analgésica se han desarrollado estudios en fase III, tanto en dolor agudo como en dolor crónico.

En dolor agudo más de 3.500 pacientes han sido tratados en ensayos clínicos en bunionectomías, recambios de prótesis de cadera, histerectomías y enfermedades articulares entre otras, en los que se han comparado dosis de tapentadol de liberación inmediata (TIR) de 50, 75 y 100 mg cada 4-6 h vs morfina IR 30 mg, oxycodona IR 15 mg, morfina IR 20 mg, oxycodona IR 10 mg y placebo durante 72 h.

En uno de ellos, aleatorizado a doble ciego, se administró a 602 pacientes sometidos a bunionectomía tapentadol IR 50, 75 o 100 mg vs oxycodona IR 15 mg dosis flexibles cada 4-6 h o placebo, valorándose la eficacia mediante el SPID 48 h (suma de la diferencia de intensidad de dolor a las 48 h). Se comprobó que todos los grupos con sustancias activas tenían valores de SPID mejores y estadísticamente significativos respecto a placebo y no siendo significativas las diferencias entre los grupos activos. Las dosis medias fueron de 200-250 mg (Tap 50), 300/375 mg (Tap 75), 400/500 mg (Tap 100), 60/75 mg (Oxi 15). Alcanzaron el 30% de alivio un 40% del grupo placebo, el 65% del Tap 50, el 68% del Tap 75, el 79% del Tap 100 y el 78% del Oxi 15 $\geq$ 50% alivio el 30% del grupo placebo, 58% del Tap 50, 57% del Tap 75, 70% del Tap 100 y 73% del grupo con Oxi 15. Las *ratio* de respondedores confirman efecto dosis dependiente con eficacia comparable entre el grupo de tapentadol 100 mg y el de oxycodona 15 mg. En cuanto a los datos de seguridad, los porcentajes de náuseas, vómitos y estreñimiento fueron menores con todos los grupos de Tap (50, 75 y 100) con respecto a Oxi 15, lo que verificó un perfil de efectos secundarios gastrointestinales mejor para el tapentadol.

En dolor crónico se han realizado diferentes ensayos clínicos con una duración de entre 6 semanas a 1 año en más de 5.200 pacientes. En éstos se han comparado dosis de tapentadol de liberación prolongada (TPR) de 100 a 250 mg vs oxycodona 20-50 mg, morfina 40-100 mg y placebo en artrosis de rodilla, lumbalgia inespecífica, dolor neuropático y dolor oncológico. No se disponen aún los datos de eficacia y seguridad en el momento de realizar este resumen de la ponencia.

Conclusiones

La dificultad para conseguir resultados de eficacia relevantes en dolor neuropático con las terapias actuales invita a

la búsqueda de nuevas sustancias que utilicen mecanismos diferentes.

Los objetivos deben ser lograr eficacia en dolores difíciles (neuropático/mixto), el mantenimiento de esa eficacia a largo plazo y conseguir ese objetivo con los menores efectos secundarios posibles para que finalmente no mejore sólo

el dolor, sino el sufrimiento y la calidad de vida global del paciente.

Las nuevas moléculas como el tapentadol pueden estar, teniendo en cuenta los datos obtenidos hasta ahora, en el grupo que consiga todos los objetivos anteriores.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. ESTRATEGIAS PRESENTES Y FUTURAS EN DOLOR NEUROPÁTICO

Actualización en el tratamiento del dolor neuropático. Estudio Athena

V. Mayoral Rojals

Unidad del Dolor, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

Los parches de Lidocaína 5% (Versatis®) han demostrado su utilidad en neuralgia postherpética, existiendo evidencia suficiente basada en diferentes ensayos clínicos contra placebo, cruzados, doble ciego así como en estudios abiertos¹⁻⁴. Ha demostrado no sólo una mejoría global del dolor, sino también mejorías en las diferentes cualidades descritas en la escala de dolor neuropático⁵. El perfil de seguridad es excelente, por lo que se ha llegado a recomendar como tratamiento de primera línea². Este consejo de tratamiento de primera línea ha sido puesto en duda en un metaanálisis de la Colaboración Cochrane⁶ basado principalmente en 3 estudios aleatorizados contra placebo publicados en 1995-1996. Los autores demandan estudios comparativos contra tratamientos ampliamente aceptados como es el estudio Athena.

El estudio Athena, cuyo análisis intermedio se presenta, intenta precisamente comparar, con un enfoque de no inferioridad, la seguridad y eficacia de Versatis® frente a pregabalina, tanto como tratamiento único como en combinación de la NPH y polineuropatía diabética dolorosa (PDD) en extremidades inferiores (pies). Se trató de un estudio en dos etapas, aleatorizado, adaptativo, controlado, abierto y multicéntrico (51 centros de 14 países europeos). Este análisis intermedio representa el examen de los primeros 152 pacientes en la primera de las dos etapas del estudio y que determinó la muestra total para el estudio final en 311 pacientes que fueron finalmente aleatorizados. En la figura 1 se muestra esquemáticamente las diferentes fases del estudio completo que incluye cuatro fases destacadas:

- Fase de reclutamiento (3 d-2 sem) en la que los pacientes se sometían a un lavado de medicación previa (6 meses para gabapentinoides, lidocaína y capsaicina), incluyéndose a aquellos pacientes que puntuaban ≥ 4 de media en los 3 últimos días en una escala de dolor de 11 puntos (NRS-3, 0-10 puntos).

- Fase comparativa de 4 semanas de duración, en la que los pacientes con un aclaramiento de creatinina > 60 ml/m fueron aleatorizados 1:1 a pregabalina: Versatis®. La titulación de pregabalina se realizó según la ficha técnica con 150 mg/d la 1.ª semana y 300 mg/d la 2.ª semana. En la 3.ª semana, los pacientes con una NRS-3 ≤ 4 , mantuvieron la dosis de 300 mg/d mientras que los que puntuaban NRS-3 > 4 fueron tratados con dosis progresivas hasta 600 mg/d al final de la 4.ª semana. Por lo que respecta a Versatis, los parches se debían colocar durante 12 h al día cubriendo, en lo posible, la mayor parte de la zona dolorosa, permitiéndose hasta 3 parches en la NHP y hasta 4 parches en PDD.
- Fase de combinación terapéutica (8 semanas) de los dos fármacos para aquellos pacientes que al final de la 4.ª semana de tratamiento puntuaban > 4 .
- Fase de titulación descendente en la que a los pacientes tratados con Versatis añadido a pregabalina y con el objetivo de dolor controlado (NRS-3, ≤ 4) se les tituló la pregabalina a la baja.

El parámetro principal de valoración (respondedores) se definió como una reducción de, al menos, 2 puntos o la consecución de 4 o menos en la escala NRS-3, transcurridas 4 semanas de tratamiento. Otros parámetros secundarios de eficacia incluidos en el análisis intermedio: impresión clínica global de cambio (ICGC), impresión global del cambio por el paciente (IGCP), porcentaje de pacientes que presentaron una reducción de un 30% y de un 50% en la puntuación del dolor según la NRS-3, inventario de síntomas de dolor neuropático (NPSI), SF-36, EuroQol-5, dimensiones (EQ-5D, índice de calidad de vida), puntuación de severidad de alodinia y frecuencias absolutas y relativas de reacciones adversas a fármacos.

Finalmente, 146 pacientes constituyeron la población completa de análisis (PCA, pacientes aleatorizados que re-

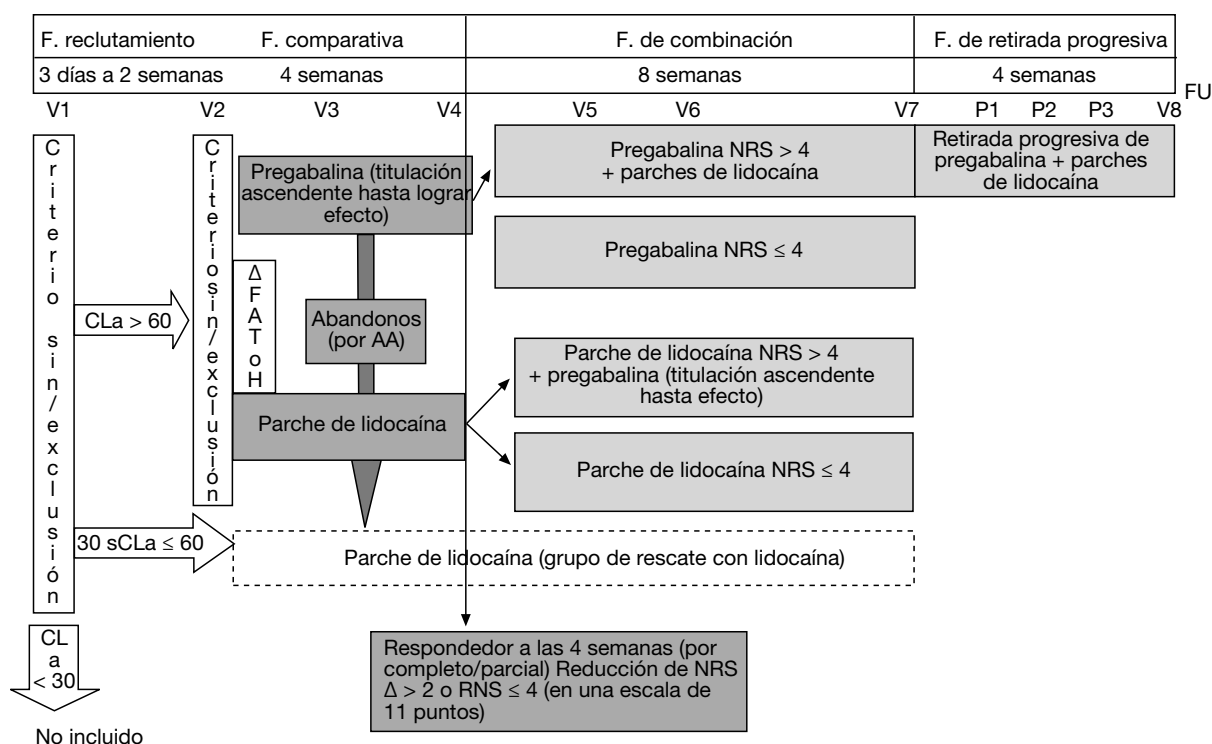


Figura 1 Esquema del estudio.

Tabla 1 Población de estudio (PPP), patologías y principales resultados

	NPH		PDD	
	Versatis® (n = 27)	Pregabalina (n = 24)	Versatis® (n = 44)	Pregabalina (n = 42)
NRS-3 pacientes respondedores tras 4 semanas, n (%)	17 (63,0)	9 (37,5)	29 (65,9)	33 (78,6)
Cambio NRS-3 respecto a la basal (DS)	-2,6 (1,91)	-1,9 (1,98)	-2,4 (1,98)	-2,7 (1,76)
Reducción de NRS-3 $\geq 30\%$, n (%)	16 (59,3)	11 (45,8)	28 (63,6)	29 (69,0)
Reducción de NRS-3 $\leq 50\%$, n (%)	10 (37,0)	5 (20,8)	17 (38,6)	17 (40,5)
NPSI* cambio respecto a la basal (media $\pm$ DS)				
en dolor como:				
“Quemazón”	-2,6 $\pm$ 2,7	-1,1 $\pm$ 3,1	-2,5 $\pm$ 2,7	-1,9 $\pm$ 2,3
“Descargas eléctricas”	-1,7 $\pm$ 3,1	-1,8 $\pm$ 2,3	-1,9 $\pm$ 2,2	-1,9 $\pm$ 2,8
“Puñalada”	-1,6 $\pm$ 3,0	-0,7 $\pm$ 2,8	-1,2 $\pm$ 2,4	-2,7 $\pm$ 3,2
“Agujas y pinchazos”	-2,0 $\pm$ 3,2	-1,2 $\pm$ 2,4	-2,3 $\pm$ 2,8	-2,7 $\pm$ 2,1
“Hormigueo”	-1,1 $\pm$ 3,4	-0,9 $\pm$ 2,4	-2,5 $\pm$ 2,9	-3,1 $\pm$ 2,4
Cambio respecto a la basal de la severidad	16 (59,3)	14 (58,3)	16 (36,4)	11 (22,6)
de la alodinia “dolorosa” y “extremadamente dolorosa”, n (%)	4 (16,7)	8 (44,4)	1 (2,6)	3 (8,6)

cibieron una dosis de los medicamentos en experimentación y de quienes se disponía al menos de una evaluación del dolor post-basal) y 137 pacientes constituyeron la población por protocolo (PPP, pacientes aleatorizados que completaron las 4 semanas iniciales del estudio y que no presentaron violaciones relevantes del protocolo). La tabla 1

muestra las características de la población PPP, distribución por fármaco-patologías y principales resultados. La tabla 2 muestra el perfil de reacciones adversas.

Los datos muestran una eficacia global similar de los dos fármacos para ambas indicaciones. Sin embargo, en NPH y a pesar de que el número de pacientes evaluado es pequeño,

Tabla 2 Reacciones adversas (RA) totales y relacionadas con los fármacos

	Todos	
	Versatis®	Pregabalina
RA-totales (n)	23	88
RA-relacionadas con el fármaco (n)	4	67
N.º de pacientes	76	74
Pacientes, RA totales	12 (15,8%)	33 (44,6%)
Pacientes, RA-relacionadas con el fármaco	3 (3,9%)	29 (39,2%)
RA relacionadas con el fármaco que se dieron en >5% de los pacientes		
Vértigo		6 (8,1%)
Fatiga		4 (5,4%)
Inestabilidad		6 (8,1%)
Somnolencia	4 (5,4%)	
N.º RA serias	1*	0
N.º RA serias relacionadas con el fármaco	0	0
Abandonos por RA	4 (5,3%)	16 (21,6%)
Abandonos por RA relacionadas con el fármaco	1 (1,3%)	15 (20,3%)

*Mialgia.

Versatis® parece conseguir un mayor número de pacientes respondedores y con una tendencia a un alivio superior del dolor, severidad de la alodinia y todas las cualidades características de dolor neuropático exploradas.

Un dato clínicamente relevante es que el perfil de efectos secundarios para este nivel de eficacia es claramente favorable para Versatis. Su excelente perfil de seguridad, como es de esperar para un tratamiento local, viene apoyado por estudios previos que demuestran una mínima absorción sistémica de la lidocaína^{7,8}.

La innecesaria titulación de Versatis, no siempre común a otros tratamientos tópicos⁹, ausencia de efectos secundarios centrales o interacciones relevantes, es una ventaja en pacientes con pluripatología, edad avanzada o intolerancias farmacológicas. La realidad actual es que realizamos una terapia farmacológica multimodal en el dolor neuropático (antidepresivos, antiepilépticos, opioides, capsaicina, etc.) y, bien con un enfoque de rotación farmacológica o de sinergismo de pequeñas dosis de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción, nos encontramos con un alto porcentaje de abandonos por efectos secundarios o ineficacia¹⁰. En la práctica habitual, son los efectos adversos, la mayoría centrales, los que nos obligan a abandonar tratamientos que todos conocemos han demostrado su eficacia¹.

Los pacientes de las unidades de dolor y, por ende, los profesionales, reclaman una mejoría de sus síntomas pero también de su calidad de vida, minimizando efectos secundarios, y es aquí donde los tratamientos tópicos, como Versatis®, ofrecen claras ventajas⁹.

Bibliografía

1. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65:39-44.
2. Davies PS, Galer BS. Review of lidocaine patch 5% studies in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2004;64:937-47.
3. Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J Neurology*. 2005;252:677-86.
4. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain*. 1999;80:533-8.
5. Galer BS, Gammaitoni AR, Oleka N, Jensen MP, Argoff CE. Use of the lidocaine patch 5% in reducing intensity of various pain qualities reported by patients with low-back pain. *Curr Med Res Opin*. 2004;20 Suppl 2:S5-12.
6. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia (Review). *The Cochrane Library*. 2007;(4).
7. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%. *AJHP*. 2002;59:2215-20.
8. Gammaitoni AR, Álvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2003;43:111-7.
9. Argoff CE. Topical treatments for pain. *Curr Pain Headache Reports*. 2004;8:261-7.
10. Gallagher RM. Management of neuropathic pain: translating mechanistic advances and evidence-based research into clinical practice. *Clin J Pain*. 2006;22 1 Suppl:S2-8.
11. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. RETOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Aspectos farmacológicos de la administración nasal de opioides

E. García Quetglas

Servicio de Farmacología Clínica, Clínica Universitaria de Navarra, España

Introducción

En los últimos años existe un creciente interés en formas alternativas para la administración de fármacos que proporcionen opciones distintas de las vías de administración más habituales: intravenosa y oral. La administración rectal ofrece una baja biodisponibilidad y gran variabilidad en comparación con la oral. Los sistemas terapéuticos transdérmicos eluden el metabolismo presistémico del fármaco, pero presentan un lento inicio del efecto terapéutico. La vía sublingual es rápida en inicio para algunos fármacos y el metabolismo presistémico evitado, siempre y cuando no se degluta¹. La analgesia oral transmucosa también impide el metabolismo de primer paso, alcanzando una biodisponibilidad muy superior a la vía oral, lo que le confiere características óptimas para el tratamiento del dolor irruptivo en el paciente oncológico². La administración nasal de absorción transmucosa es fácil de proporcionar, con un rápido comienzo de acción y control del paciente. Evita la eliminación presistémica gastrointestinal y hepática, y es aplicable en pacientes que presentan náuseas y vómitos. No obstante, la variabilidad en la absorción puede ser mayor que tras su dispensación por vía intramuscular o subcutánea, modificando la predictibilidad de su efecto. Por otra parte, la rapidez de acción compensa este inconveniente al permitir dosis individuales adicionales y precoces, en caso de que la posología sea infraterapéutica.

Fisiología de la mucosa nasal

En las personas adultas el volumen de la cavidad nasal es de 15-20 ml con una superficie de 150-180 cm² y recubierta de una mucosa de 2-4 mm de grosor, de la que 5-10 cm² son olfatorios y los restantes 145-170 cm², respiratorios³. A pesar de la escasa superficie que ocupa la mucosa olfatoria, parece existir un íntimo contacto entre ésta y el

espacio subaracnoideo; así, el espacio perineural olfatorio proporciona una vía de drenaje eficiente desde el espacio subaracnoideo hacia la mucosa nasal⁴. Los capilares subendoteliales son prolongados y fenestrados, formando una red próxima al endotelio respiratorio y alrededor del tejido glandular. Las fenestraciones están orientadas hacia el epitelio respiratorio permitiendo su diseño un rápido tránsito de fluidos a través de la pared vascular y la humidificación de los 10-20.000 l de aire que circulan por la nariz diariamente. Los vasos nasales están habitualmente sometidos al tono vasoconstrictor simpático. La acción del parasimpático los dilata, mediante la acción de la acetilcolina.

Absorción de fármacos opiáceos

Existe una cierta controversia sobre si los mecanismos de absorción que rigen en las membranas nasales pueden ser distintos de los observados en otras membranas biológicas, ya que el grado de absorción depende en parte del porcentaje de ionización de la molécula, siendo relativamente independiente de su liposolubilidad, lo que se encontraría más en consonancia con una difusión inespecífica del fármaco a través de los canales acuosos entre las células de la mucosa nasal.

Aunque únicamente una pequeña fracción de cada dosis administrada alcanza el espacio perineural olfatorio por los métodos convencionales utilizados para la administración nasal, los fármacos pueden acceder al líquido cefalorraquídeo a través de la mucosa olfatoria sin las restricciones habitualmente asociadas a la barrera hematoencefálica^{5,6}.

La mucosa nasal presenta actividad metabólica por isoenzimas que catalizan reacciones, tanto de fase 1 como de fase 2. El contenido específico del citocromo P450 es más elevado en la mucosa nasal que en otros tejidos, a excepción del hígado. No obstante, la actividad de éste parece superior en la mucosa nasal, lo que se atribuye a un con-

tenido superior en NADPH-citocromo P450 reductasa⁷. Los microsomas de la mucosa nasal poseen, aunque en escasa cantidad (5% de la hepática), todos los componentes enzimáticos del sistema de la monooxigenasa⁸. Algunas de las familias encontradas en las glándulas serosas de la nariz son: CYP2C, CYP2A y CYP3A. Se desconoce hasta qué punto estas enzimas pueden ser inducibles a nivel de la mucosa nasal.

Un inconveniente de la dosificación de fármacos por vía nasal es que éstos deben administrarse en volúmenes pequeños y sin producir irritación de la membrana mucosa. El volumen máximo que evita la fuga de fármaco hacia la faringe en una administración única en una de las fosas nasales es de 150 μ l. Por tanto, la dosis terapéutica ideal debe estar contenida en ese volumen o, como máximo, en 150 μ l $\times$ 2 de la formulación si se utilizan ambas fosas. Es necesaria la utilización de vehículos y aditivos que garanticen la eficacia terapéutica de una dosis contenida en volúmenes tan pequeños y que, además, puedan también incrementar la penetración. A este respecto, se han utilizado soluciones acuosas de las formulaciones asociadas a polietilenglicol, glicofuro, agentes quelantes, surfactante, sales biliares, ciclodextrinas y citosan. El uso de polímeros y geles aumenta la viscosidad de la formulación, disminuyendo el aclaramiento y prolongando el tiempo de contacto con la mucosa nasal⁹. Las microesferas bioadhesivas también aumentan el tiempo medio de residencia¹⁰. No obstante, estos incrementadores de la penetración no están exentos de una potencial toxicidad y pueden provocar irritación local.

Son diversos los opiáceos en los que se ha investigado esta forma de administración: fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, petidina, diamorfina y butorfanol. En comparación con morfina, oxycodona e hidromorfona, los derivados del fentanilo ofrecen una mayor liposolubilidad (que contribuiría a una más rápida y eficaz absorción transmucosa y penetración vascular cerebral), potencia superior (con menos efectos adversos), mejor índice terapéutico (más seguridad a dosis elevadas) y un efecto terapéutico más breve¹¹. Sin embargo, los estudios realizados con alfentanilo y sufentanilo utilizan la formulación acuosa aprobada para administración endovenosa en aplicación intranasal. A consecuencia de esto, puede producirse un depósito faríngeo de parte del principio activo, su deglución, una absorción transamigdal y, en definitiva, un metabolismo presistémico de aquella fracción de fármaco digerida^{12,13}. Además, dependiendo del tipo de dispensador intranasal utilizado, puede aparecer una gran variabilidad ya no sólo entre distintos dispensadores, sino también entre dosis.

Fentanilo intranasal

El fentanilo intranasal ha sido utilizado como premedicación en niños, dolor postoperatorio, dolor agudo en servicios de urgencias, procedimientos de cura de heridas y dolor irruptivo en pacientes oncológicos¹⁴⁻¹⁹. Hasta fechas recientes, únicamente se habían publicado dos estudios farmacocinéticos tras la administración del fentanilo intranasal, utilizando en ambos dosis de 50 μ g^{20,21}. En los dos estudios fentanilo se absorbe rápidamente a través de la mucosa nasal con valores de $T_{\text{máx}}$ de 5 a 40 min (media) y de

4 a 11 (mediana). En el primero de los estudios, la biodisponibilidad de fentanilo fue de un 71%, con una considerable variación interindividual²⁰. En el segundo, se utilizaron dos formulaciones distintas de fentanilo intranasal con valores de pH de 6 y 8, con el fin de analizar la influencia del grado de ionización en la absorción del fármaco a través de la mucosa nasal. Los valores estuvieron comprendidos entre un 55 y un 71%, respectivamente. En este otro caso también la gran variabilidad interindividual objetivada fue la razón de que no se obtuviesen diferencias estadísticamente significativas²¹. El motivo de estos elevados porcentajes de variación debe buscarse en que las formulaciones utilizadas requieren para su disolución volúmenes más elevados que los recomendados para la administración intranasal (aproximadamente 150 μ l). De esta manera, proporciones variables del volumen administrado habrían drenado hacia la retrofaringe, siendo deglutidas.

En fechas próximas, una nueva formulación de fentanilo con indicación para aplicación intranasal va a estar disponible en el mercado. Dosis de 0,75 y 1 mg/ml de fentanilo citrato disueltas en un buffer isotónico de fosfato de pH comprendido entre 6,3 y 6,4, dispensado en un *spray* intranasal de dosis única, que proporciona un volumen validado de 100 μ l que corresponden a dosis de 75 y 100 μ g de fentanilo, respectivamente. Dosis superiores a los 100 μ g de fentanilo se obtienen mediante la aplicación de un *puff* de la solución en cada fosa nasal.

Son puntuales los estudios finalizados en relación con esta nueva formulación de fentanilo. En uno de ellos se comparan los parámetros farmacocinéticos, la eficacia y tolerancia de esta nueva formulación frente a fentanilo endovenoso en pacientes sometidos a extracción bilateral del tercer molar²². En lo que respecta a la eficacia, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia analgésica entre ambas vías de administración, tal y como demuestran los resultados de la diferencia en la intensidad del dolor. La mediana de tiempo hasta la obtención de un alivio significativo del dolor fue de 7 min tras la administración intranasal y de 2 min tras la administración intravenosa con las distintas dosis estudiadas.

La duración media del efecto fue de 56 min tras la administración intranasal y de 59 min tras la administración intravenosa; estas diferencias tampoco alcanzaron significación estadística. El tiempo medio hasta la utilización de medicación de rescate fue de 68 min tras la administración intranasal y de 65 min tras la administración intravenosa. El número medio de comprimidos de ibuprofeno consumidos durante la semana posterior a la cirugía fue de 1,8 comprimidos, inferior tras la administración intranasal que tras la administración intravenosa.

Con respecto a la tolerancia nasal, fue similar para ambos grupos de tratamiento.

De acuerdo con los resultados, la variación interindividual en las concentraciones plasmáticas, reflejadas por la $C_{\text{máx}}$ y la $T_{\text{máx}}$ son inferiores tras la administración intranasal que tras la intravenosa, lo que facilitaría la predicción de la dosis más aconsejable para cada paciente. Así, en pacientes que previamente no se encuentran en tratamiento con opiáceos, la analgesia óptima se obtuvo con concentraciones de 0,2 a 1,2 ng/ml de fentanilo. Por otro lado, el período hasta el inicio del efecto analgésico es de 6 a

8 min, lo que contrasta con los estudios previos en los que este período se encontraba entre 5 y 20 min. No obstante, son necesarios estudios posteriores debido a que en los episodios de dolor que requieran un alivio superior al proporcionado por una dosis única de fentanilo intranasal, la administración repetida de esta formulación puede, al menos desde el punto de vista teórico, implicar una acumulación del fármaco con un aumento de los efectos adversos como la depresión respiratoria, así como la tolerancia. Por otro lado, es necesaria una cuidadosa monitorización de su utilización debido al elevado riesgo que existe de abuso de la misma²².

Hace escasamente 6 meses, en el XII Congreso Mundial de Dolor, celebrado en Glasgow, Reino Unido, se presentaron los resultados de otro estudio realizado sobre 159 pacientes oncológicos con dolor irruptivo²³. A los 10 min, la diferencia en la intensidad del dolor fue superior a 2 en un 29, un 42 y un 50% de los pacientes tratados con fentanilo intranasal, a dosis de 50, 100 y 200 µg, respectivamente, y únicamente en un 22% de los pacientes tratados con placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas y los vómitos, con una incidencia en torno al 4%. Un único paciente presentó signos de depresión respiratoria. Los autores concluyen que la intensidad del dolor mejoró significativamente en todo el rango de dosis y que todas fueron seguras y bien toleradas por los pacientes.

Actualmente se encuentran en desarrollo diversos estudios en fases 2 y 3 que se espera permitan establecer el rango de dosis más idóneo en estos pacientes.

Bibliografía

- Dale O, Hjortkjaer R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:759-70.
- Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P. Recent advances in the pharmacological management of pain. *Drugs*. 2007;67:2121-33.
- Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G. Intranasal drug delivery. Potential advantages and limitations from a clinical pharmacokinetic perspective. *Clin Pharmacokinet*. 1989;17:299-307.
- Lowhagen P, Johansson BB, Nordborg C. The nasal route of cerebrospinal fluid drainage in man. A light-microscope study. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000;20:543-50.
- Sakane T, Yamashita S, Nadai T, Sezaki H. Direct drug transport from the nasal cavity to the cerebrospinal fluid. A new strategy for drug delivery to the brain. *STP Pharma Sciences*. 1997;7:98-106.
- Sigurdsson P, Thorvaldsson T, Gizurarson S, Gunnarsson E. Olfactory absorption to the brain. *Drug Delivery*. 1997;4:195-200.
- Thornton-Manning JR, Nikula KJ, Hotchkiss JA, Avila KJ, Rohrbacher KD, Ding X, et al. Nasal cytochrome P450 2A: identification, regional localization, and metabolic activity toward hexamethylphosphoramide, a known nasal carcinogen. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;142:22-30.
- Gervasi PG, Longo V, Naldi F, Panattoni G, Ursino F. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human respiratory nasal mucosa. *Biochem Pharmacol*. 1991;41:177-84.
- Pennington AK, Ratcliffe JH, Wilson CG, Hardy JG. The influence of solution viscosity on nasal spray deposition and clearance. *Int J Pharm*. 1988;43:221-4.
- Illum L, Jorgensen H, Bisgaard H, Krogsgaard O, Rossing N. Bioadhesive microspheres as a potential nasal drug delivery system. *Int J Pharm*. 1987;39:189-99.
- Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7 3 Suppl:S3-7.
- Lehmann KA, Ribbert N, Horrichs-Haermeyer G. Postoperative patient-controlled analgesia with alfentanil: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5:249-58.
- Lehmann KA, Gerhard A, Horrichs-Haermeyer G, Grond S, Zech D. Postoperative patient-controlled analgesia with sufentanil: analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35:221-6.
- Galinkin JL, Fazi LM, Cuy RM, Chiavacci RM, Kurth CD, Shah UK, et al. Use of intranasal fentanyl in children undergoing myringotomy and tube placement during halothane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;93:1378-83.
- Wong P, Chadwick FD, Karovits J. Intranasal fentanyl for postoperative analgesia after elective Caesarean section. *Anaesthesia*. 2003;58:818-9.
- Borland ML, Jacobs I, Geelhoed G. Intranasal fentanyl reduces acute pain in children in the emergency department: a safety and efficacy study. *Emerg Med (Fremantle)*. 2002;14:275-80.
- Finn J, Wright J, Fong J, Mackenzie E, Wood F, Leslie G, Gelaviv A. A randomised crossover trial of patient controlled intranasal fentanyl and oral morphine for procedural wound care in adult patients with burns. *Burns*. 2004;30:262-8.
- Borland ML, Bergesio R, Pascoe EM, Turner S, Woodger S. Intranasal fentanyl is an equivalent analgesic to oral morphine in paediatric burns patients for dressing changes: a randomised double blind crossover study. *Burns*. 2005;31:831-7.
- Zeppetella G. Nebulized and intranasal fentanyl in the management of cancer-related breakthrough pain. *Palliat Med*. 2000;14:57-8.
- Striebel HW, Krämer J, Luhmann I, Rohrer-Hohler I, Rieger A. [Pharmacokinetics of intranasal Fentanyl.] *Schmerz*. 1993;7: 122-5.
- Paech MJ, Lim CB, Banks SL, Rucklidge MW, Doherty DA. A new formulation of nasal fentanyl spray for postoperative analgesia: a pilot study. *Anaesthesia*. 2003;58:740-4.
- Chistrup LL, Foster D, Popper LD, Troen T, Upton R. Pharmacokinetics, efficacy and tolerability of fentanyl following intranasal versus intravenous administration in adults undergoing third-molar extraction: a randomized, double-blind, double-dummy, two-way, crossover study. *Clin Ther*. 2008;30:469-81.
- Kaasa S, Nolte T, Andersen TC. A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-centre trial to evaluate the efficacy of intranasal fentanyl for breakthrough pain in cancer patients. *Palliat Med*. 2008;22 Suppl 1:411.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. RETOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Importancia del dolor irruptivo en el paciente oncológico

R.A. Cruciani

*Research Division, Department of Pain Medicine and Palliative Care.
Beth Israel Medical Center, New York, Estados Unidos
Correo electrónico: rcrucian@chpnet.org*

Dolor eruptivo es una exacerbación temporaria del dolor en pacientes que tienen un dolor de base relativamente estable. En general, se lo maneja con opioides. Otra característica de este tipo de dolor es que entre los episodios de exacerbación, el paciente experimenta dolor basal que está bien controlado con el régimen analgésico¹.

Definición

A pesar de que, en general, esta entidad está aceptada y bien caracterizada, y puede ser un impedimento significativo en la función del paciente, no hay una nomenclatura universalmente aceptada. Algunos llaman a este tipo de dolor incidental, lo que implica que hay una acción por parte del paciente que lo provoca, o también episódico. Varias encuestas han mostrado que la manera de referirse a este tipo de dolor varía entre los distintos países y aun en regiones del mismo país. Para unificar criterios es mejor utilizar una definición amplia: dolor irruptivo es cualquier dolor agudo transitorio severo y con una intensidad que fluctúa sobre un nivel basal. El reconocimiento del dolor irruptivo no es universal y varía según los países, siendo diagnosticado más frecuentemente en los Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y varios países europeos, incluyendo España. El tipo de dolor puede ser nociceptivo, neuropático o mixto. El dolor nociceptivo es aquel que resulta de la activación de estructuras específicamente diferenciadas para transmitir señales de dolor, mientras que el neuropático es el resultado de una respuesta anormal.

Características

La epidemiología del dolor irruptivo en pacientes con cáncer ha sido explorada intensamente en los últimos años. La

prevalencia varía con la definición utilizada para describir el síntoma. En pacientes admitidos a unidades oncológicas, la prevalencia alcanza entre el 43 y el 63%. Valores similares han sido observados en pacientes que atienden consultorio externo en clínicas para el manejo del dolor, mientras que los valores pueden alcanzar un 89% en pacientes enrolados en hospicios, ya sea cuando están en casa o cuando son admitidos al hospital². Una encuesta que estudió a pacientes enrolados en hospicios que no tenían diagnóstico de cáncer reportó que el 63% experimentó dolor irruptivo.

El dolor irruptivo es muy variable y puede tener una frecuencia que varía entre 1,5 y 7 episodios por día, pero algunos pacientes pueden experimentarlo aún más frecuentemente. Los episodios más dolorosos tienden a ser breves, con una duración promedio de 30 min, pero no es infrecuente que duren hasta una hora³. El comienzo del dolor irruptivo es, por lo general, gradual, pero también puede presentarse en forma abrupta. Un tipo de dolor irruptivo de comienzo abrupto es el dolor lancinante típico de las neuralgias, las que pueden estar presentes en ciertos síndromes neuropáticos, incluyendo neuralgia postherpética. El dolor es definido como somático en el 33-45% de los casos, siendo más frecuente que el visceral, que ocurre entre el 9 y el 33% de los casos, o el de etiología mixta, que representa del 16 al 20% de los casos. En los pacientes con cáncer el dolor irruptivo está relacionado con una lesión neoplástica en el 75% de los casos, mientras que el 20% es consecuencia de quimioterapia y el 4-19% no está relacionado con el cáncer ni con su tratamiento. Es común que los pacientes experimenten más de un tipo de dolor irruptivo a la vez. La mayoría del dolor irruptivo representa una exacerbación del dolor basal y mantiene las mismas características y localización que el dolor que lo genera. A pesar de que estos episodios pueden ser impredecibles, en ocasiones los factores precipitantes pueden ser identificados. El 50% de los episodios son el resultado de una acción voluntaria y

pueden, por lo tanto, ser clasificados como dolor incidental. Estos eventos incluyen moverse en la cama, caminar, sentarse, tocar el sitio donde tienen el dolor, toser o tragar. En ocasiones, el dolor puede ser precipitado por eventos que están fuera del control del paciente, como distensión abdominal, distensión de la uretra y regurgitación de alimentos o medicación. Un tercio de los eventos ocurre en el intervalo comprendido entre las dosis del analgésico.

Evaluación

La evaluación del dolor irruptivo es similar a la de otro tipo de dolor y debe incluir un análisis del estado de la enfermedad, las condiciones físicas, psicológicas y sociales para determinar la estrategia de tratamiento. El dolor debe evaluarse en términos de localización, frecuencia, calidad y duración. Deben identificarse factores precipitantes y aquellos que disminuyen el dolor incluyendo su relación de la dosis basal del analgésico. Se debe también explorar la posibilidad de que el paciente no esté tomando la medicación en forma apropiada y esté tomando menos de lo recomendado. La razón más común es que el dolor decrece en intensidad para el momento de que el paciente toma la medicación, pero la desinformación también desempeña un papel importante. Es así que el temor a experimentar efectos adversos, desarrollar tolerancia farmacológica o desarrollar dependencia física es muy frecuentemente la causa, por lo que educar al paciente es fundamental⁴.

Manejo

Hay varias estrategias para manejar el dolor irruptivo, siendo la más común el uso de dosis suplementarias de un opiáceo ("dosis de rescate"). Efectivamente, en varias encuestas se ha documentado que el 39-75% de los pacientes oncológicos describen el uso de dosis de rescate como una estrategia muy útil. El dolor irruptivo tiene un impacto profundo en la calidad del control del dolor, como ha sido observado en encuestas que indican que cuando éste está presente sólo el 25% de los pacientes están satisfechos con el tratamiento de su dolor, mientras que en aquellos que no presentan dolor irruptivo el 78% están satisfechos. Una de las dificultades que se encuentra al tratar el dolor irruptivo es su duración y la latencia entre la administración del opiáceo y el comienzo del efecto analgésico. El dolor irruptivo en general dura alrededor de 30 min y el pico analgésico de las drogas más comúnmente utilizadas es de 60 a 90 min. Otras vías de administración alternativas, como la endovenosa en pacientes hospitalizados o la transmucosa, que podrían disminuir el problema en forma significativa, están, por lo general, subutilizadas⁵.

Estrategias dirigidas a tratar el factor causante del dolor irruptivo son la forma de tratamiento ideal pero, en general, están acompañadas de efectos adversos significativos y en ocasiones no es posible aplicarlas porque pueden estar limitadas por el pronóstico del paciente, la extensión de la enfermedad, tratamientos previos y los objetivos del tratamiento.

La radioterapia localizada es la forma más común de tratar lesiones que causan dolor irruptivo en el paciente oncológico. Si la radiación se limita al área afectada, en general, este tratamiento es bien tolerado aun en el paciente con enfermedad avanzada.

En ocasiones, la quimioterapia puede utilizarse para controlar en un grupo reducido de pacientes, como es el caso de gencitabina para adenocarcinoma de páncreas y cáncer de pulmón, a células pequeñas. Resultados similares han sido reportados con mitotexano en pacientes con cáncer de próstata.

La cirugía, como en el caso de estabilización de la espina dorsal o la de un hueso largo después de una fractura espontánea, o la descompresión de una viscera hueca obstruida, podría ser beneficiosa en un grupo reducido de pacientes. Cuando estas estrategias son evaluadas debe tenerse en cuenta la ecuación riesgo-beneficio.

La observación de que en algunos casos el dolor irruptivo empeora dramáticamente al finalizar el intervalo entre las dosis del analgésico, sugiere una relación entre el dolor y el nivel plasmático de la droga. En estos casos, manteniendo un nivel adecuado del analgésico a través de los intervalos entre las dosis, puede resolverse el problema. El dolor irruptivo, en ocasiones, no guarda relación con el intervalo entre las dosis, como se puede ver en ciertos pacientes tratados con infusión continua de opioides. En este caso, el aumento de la cantidad de droga administrada en la infusión suele aliviar el problema, sugiriendo que el aumento de la dosis basal puede ayudar a controlar no sólo el dolor basal, sino también el irruptivo. Con esta estrategia, el dolor en general mejora significativamente, pero raramente es controlado por completo. En general, se recomienda calcular la cantidad total del opiáceo que el paciente está tomando y tomar cierta cantidad fija (p. ej., 20%), para ser utilizada como rescate no está basada en evidencia. De los 4 estudios que miraron a este fenómeno, ninguno encontró una relación entre la dosis efectiva de rescate y la de la formulación de larga duración, por lo que sería apropiado ajustar la dosis de rescate de la misma manera que se ajusta la dosis de la medicación de larga duración⁶.

Bibliografía

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990;41:273-81.
2. Fine PG, Busch MA. Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their caregivers. *J Pain Sympt Manage*. 1998;16:179-83.
3. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Sympt Manage*. 2008;35:563-7.
4. Davies AN, Vriens J, MB BS, Kennett A, McTaggart MA. Observational Study of Oncology Patients' Utilization of Breakthrough Pain Medication. *J Pain Sympt Manage*. 2008;35:406-11.
5. Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. *J Pain Sympt Manage*. 2001;22:575-83.
6. Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004311. doi:10.1002/14651858.CD004311.pub2.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. RETOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR IRRUPTIVO

Tratamiento del dolor irruptivo. Presente y futuro

J. Herrera Silva

Unidad del Dolor, Servicio de Anestesia, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

Introducción

El cáncer es un problema de salud pública, tan importante que afecta a millones de personas en todo el mundo. El dolor es un síntoma preponderante que afecta al 80% de los enfermos de cáncer.

Dependiendo del tipo de tumor, cada uno produce más o menos dolor. Los tumores óseos y de páncreas producen el 80%, los linfomas el 20% y la leucemia el 5%. Pero hay que tener presente que desde el mismo momento del diagnóstico el dolor puede ser muy intenso, sobre todo en tumores de pulmón, próstata, riñón y páncreas, por lo que tendremos que realizar un vigoroso tratamiento analgésico desde el inicio.

También es necesario recordar que el 50% de los pacientes afectados de dolor presentan dolor moderado-intenso y el 30% presentaban dolor intenso-insoportable. En cuanto al número de dolores, según Twycross, el 25% tiene un solo dolor, el 25% tiene dos tipos de dolor, el 25% tiene tres y el 25% tiene tres o más tipos de dolor.

El paciente con cáncer presenta dolor, bien por el cáncer (70%), por la terapia (20%) o bien tienen dolor no relacionado con el cáncer (10%).

Dolor irruptivo: definición

El paciente con dolor crónico oncológico que presenta un dolor crónico de base puede sufrir exacerbaciones transitorias del dolor, que es lo que se conoce como dolor irruptivo (DI) (*breakthrough pain*).

Aunque todos los estudios indican que el DI es referido con gran frecuencia por los pacientes oncológicos, lo que supone un serio problema para los mismos e incluso es considerado por algunos autores predictor de pobre respuesta a la terapia analgésica, su prevalencia no ha sido bien establecida, lo que puede ser debido parcialmente a la población escogida.

A pesar de ello, en diferentes publicaciones se intenta dar una cifra de prevalencia de este tipo de dolor en pacientes oncológicos, variando del 52 al 89%.

Características del dolor eruptivo

- Muy heterogéneo.
- Moderada-severa intensidad.
- Rápido comienzo (< 3 min en el 43%).
- Corta duración (20-30 min).
- A menudo impredecible.
- A menudo, factores precipitantes conocidos (61,7%).
- Localización en relación con el dolor basal.
- Frecuencia: 1-4 crisis/día.

Clasificación del dolor irruptivo

- Dolor irruptivo incidental, desencadenado por el movimiento: ~ 50-60%.
- Dolor irruptivo espontáneo o idiopático: ~ 20-60%.
- Dolor irruptivo por fallo de final de dosis, en relación con el dolor basal: 15-20%.

Diferenciación del dolor irruptivo (Mercadante, 2002)

1. DI con dolor basal significativo (inadecuado manejo del dolor).

- Cualquier tipo de dolor.

2. DI sin dolor basal significativo.

A. Relacionado con el movimiento.

- Dolor óseo metastático.
- Dolor neuropático.
- Dolor visceral.
- Dolor somático de tejidos blandos.

B. No relacionado con el movimiento.

- Dolor neuropático.
- Dolor visceral.
- Dolor somático de tejidos blandos.

Consecuencias del dolor irruptivo

- Afectación de la calidad de vida de paciente/cuidadores.
- Menor satisfacción del paciente con su terapia analgésica.
- Funcionalidad global disminuida.
- Aumento ansiedad-depresión.
- Aumento de las visitas a consultas médicas y servicios de urgencias.
- Aumento de la estancia y costes hospitalarios.

Tratamiento del dolor irruptivo

El DI podría intentar aliviarse mediante incremento de las dosis de los opioides orales utilizados clásicamente (como la morfina, oxicodona, hidromorfona) para el dolor de base, pero ello comporta un incremento de los efectos adversos, además de lentitud de acción (su lenta absorción se debe a que la morfina es hidrofílica), con lo que el episodio doloroso no queda temporal ni adecuadamente cubierto.

Medicación ideal para el dolor irruptivo

- Respuesta rápida.
- Potencia analgésica elevada.
- Duración del efecto corta.
- Mínimos efectos secundarios.
- No invasiva, fácil de usar.
- Coste-efectivo.

Citrato de fentanilo oral transmucosa (CFOT)-(Actiq)

Posee unas características que lo hacen idóneo para el tratamiento del DI. Se trata de un opioide altamente lipofílico, con un nuevo sistema de liberación que permite una rápida absorción a través de la mucosa y fácilmente administrable por el propio paciente, que proporciona un tratamiento ideal para los episodios de DI, con una rápida respuesta de duración de efecto corta (ajustada al episodio) y con mínimos efectos secundarios.

El CFOT 25% se absorbe de forma rápida por vía transmucosa oral, proporcionando una rápida acción analgésica. El 75% restante se deglute, un 25% de éste se absorbe de forma lenta en el tracto gastrointestinal y el 50% restante es metabolizado, siendo la biodisponibilidad total del 50%. La vida media es de unas 6 h.

En cuanto a su rapidez y potencia de acción, quedó claramente manifestado en un estudio de Lichter en el que analizaba la analgesia posquirúrgica y en el que se comparaba la potencia relativa del CFOT frente a la morfina IV, siendo 8-14:1, con una rapidez similar para ambos.

Diferentes estudios han establecido el excelente perfil de eficacia y seguridad del CFOT, teniendo un nivel de evidencia A para el tratamiento del DI.

Se entiende como dosis eficaz aquella que proporciona un alivio óptimo del dolor con mínimos efectos indeseables usando una única unidad de CFOT.

Al comparar el CFOT con placebo o medicación de rescate convencional (opioides), éste muestra una disminución significativa de la intensidad de los episodios de DI en todos los tiempos estudiados (15, 30, 45 y 60 min) y un mayor alivio de los episodios de DI. Además, un alto porcentaje de pacientes refiere alivio importante del DI a los 5-10 min desde el inicio de la administración de CFOT y, en general, hay mayor grado de satisfacción de los pacientes con CFOT que con la medicación convencional.

Los efectos adversos asociados al tratamiento son los propios de los opioides; así, se ha descrito somnolencia, estreñimiento, náuseas, vértigos y vómitos en todos ellos, con porcentaje inferior al 9%, siendo pocos los pacientes que abandonan el tratamiento por este motivo (4%).

Tratamiento futuro

En EE. UU., y algunos países de Europa, existen fármacos con formulaciones de fentanilo con otras vías de administración, existiendo además en fases de investigación nuevas vías de administración de fentanilo.

Fentora

Tabletas bucales efervescentes de fentanilo que se absorben a través de la mucosa oral, empleando la tecnología Oralvescent, que causa una reacción efervescente con la saliva, permitiendo que la tableta se disuelva rápidamente y la droga se absorba rápidamente en el sistema. También permite que una proporción más elevada de la droga sea absorbida, un 50% a través de la mucosa y un 50% a través del tracto gastrointestinal.

La tableta de Fentora se coloca entre el molar posterior y la mejilla y encía. Una sensación de burbujeo apacible entre la mejilla y la encía será sentida mientras la tableta se disuelve. No debe de ser masticada. Suele disolverse en 15-20 min.

Existen presentaciones de 100, 200, 300, 400, 600 y 800 µg.

En estudios recientes Fentora fue superior a placebo en el grado de alivio del dolor.

Los comprimidos de fentanilo produjeron mayor efecto analgésico, mayor grado de satisfacción global y rápido comienzo de acción a los 10 min.

Los efectos secundarios son los típicos de los opioides, siendo leves o moderados.

Abstral

Es un fentanilo en comprimidos sublinguales. Fentanilo es un fármaco muy lipofílico, que se absorbe muy rápidamente a través de la mucosa oral y más lentamente, a través del tracto gastrointestinal. El fentanilo administrado por vía oral sufre efectos de primer paso hepático e intestinal.

Abstral es una formulación de comprimido sublingual de disolución rápida. La absorción rápida de fentanilo tiene lugar a los 30 min. La biodisponibilidad se estima alrededor del 70%. Las concentraciones plasmáticas medias máximas de fentanilo oscilan entre 0,2 y 1,3 ng/ml (tras la administración de 100 a 800 µg de Abstral) y se alcanzan entre 22,5 a 240 min.

Tabla 1

Strengths (µg)	50, 100, 200, 400	200, 400, 600, 800, 1.200, 1.600	100, 200, 400, 600, 800
Company	Nycomed	Ferrer	Cephalon
T _{máx} (min)	14	91	47
C _{máx} (ng/ml)	1,7	0,6	1,0
T _½ (h)	- 2	- 6	- 11
Tonset (min)	6-8	15-20	15
T. duration (min)***	89	60	60
Bioavailability (%)	100	- 50	- 65
	Fen	Actiq	Fentora

Aproximadamente, el 80-85% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas, principalmente a α 1-glicoproteína y en menor grado, a albúmina y lipoproteína. El volumen de distribución de fentanilo en fase estacionaria es de aproximadamente 3-6 l/kg.

Tras la administración, la semivida de eliminación principal de fentanilo es de, aproximadamente, 7 h.

En pacientes con dolor oncológico crónico con dosis de opioides de mantenimiento estables, Abstral ha demostrado inducir un alivio significativamente superior del DI en comparación con placebo, a partir de los 15 min de la administración, con una necesidad significativamente inferior del uso de terapia analgésica de rescate.

Bema

Bema Fentanilo™ consiste en un pequeño parche que se disuelve, formado por una película de polímero, formulado con fentanilo, para su aplicación en el interior de la mejilla. El parche de Bema se desintegra en la boca.

Tiene una biodisponibilidad del 70%, con una absorción a los 15 min, por lo que produce una rápida analgesia. Existen presentaciones de 200, 400, 600, 800 y 1200 µg, teniendo los parches un tamaño que varía desde 0,8 a 2 cm.

Fen

Fentanilo intranasal, que se aplica con un inhalador nasal. Es un medicamento en fase experimental y en los ensayos clínicos se observa que la vía nasal tiene una gran vascularización y su epitelio permite una absorción rápida de las drogas lipofílicas, por lo que aporta una serie de ventajas, como evitar primer paso metabólico, tiene rápido inicio de acción y corta duración, y es un método no invasivo.

Como observamos en la tabla 1, el fentanilo nasal tiene un comienzo muy rápido y una corta duración, por lo que la dosis a administrar es menor que en el caso del CFOT:

- Fentanilo nasal 50 µg se considera equivalente a Actiq® 200 µg.
- Fentanilo nasal 100 µg se considera equivalente a Actiq® 400 µg.

- Fentanilo nasal 200 µg se considera equivalente a Actiq® 800 µg.

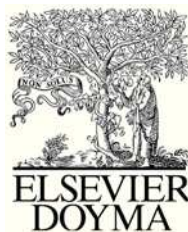
Comparado con morfina oral, el Fen tiene un inicio de acción más rápido y mejor formulación (los pacientes no necesitan tragar), mejor alivio del dolor, reducción de la intensidad del dolor en los primeros 5-20 min de un episodio de DI, menor duración de acción y menor número de efectos secundarios a opioides después del DI.

Creemos que los nuevos fármacos suponen un avance importante en el tratamiento del DI, al adaptarse mejor a las características de dicho dolor.

Bibliografía general

- Bonica JJ, Ventafridda V, Twycross R. Cancer pain: the management of pain. En: Bonica JJ, editor. Philadelphia: Lea&Febiger; 1990. p. 400-60.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (ACTIQ®) and morphine sulphate immediate release (MSIR). Pain 2001;91: 123-30.
- Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst. 1998;90:611-6.
- Gómez-Batiste et al. Breakthrough Pain J Pain Symptom Manage. 2002;24:45-52.
- Hanks GW. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer. 2001;84:587-93.
- Herrera J, et al. Aspectos actuales del tratamiento del dolor oncológico. Rev Soc Esp Dolor. 1995; Supl II:26-34.
- Mercadante, et al. Cancer. 2002;94:832-9.
- Organización Mundial de la Salud: Alivio del dolor en el cáncer. Ginebra, 1996.
- Portenoy RK. Symposium on breakthrough pain, 15th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society, November 14-17, 1996, Washington DC. [Abstract].
- Payne R, Coluzzi P, Hart L, Simmonds M, Lyss A, Rauck R, et al. Long-term safety of oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough cancer pain. J Pain Symptom Manage. 2001;22: 575-83.

- Portenoy RK. Fentanyl buccal tablets for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain*. 2006;22:805-11.
- Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millenium. *Drugs*. 2001;61:955-77.
- Simpson DM, Messina J, Xie F, Hale M. Fentanyl buccal tablet for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant adult patients with chronic neuropathic pain. *Clin Ther*. 2007;29:588-601.
- Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;25(1).



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Factores de riesgo de dolor postoperatorio grave

F. Caba Barrientos

Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

La percepción del dolor es un proceso complejo influido por una gran variedad de factores. En el caso del dolor agudo postoperatorio (DAP) el factor determinante, y obviamente necesario, es la cirugía.

El tipo de cirugía se considera el factor más importante que condiciona la intensidad y la duración del DAP¹ (tabla 1) y determina generalmente la estrategia analgésica inicial en los protocolos de actuación clínica. La incidencia de dolor moderado-grave en cirugías, como la cardíaca, abdominal u ortopédica, se ha referido tan alta como del 25 al 76%, lo cual se ha relacionado con un bajo grado de satisfacción². Por otro lado, la falta de un adecuado control del DAP afecta negativamente a la recuperación, dificultando o imposibilitando los programas de corta estancia³ y, a la vez, se ha relacionado con la presentación de delirium en el anciano⁴ y de dolor crónico posquirúrgico⁵. La realización de procedimientos cada vez menos invasivos ha disminuido la gravedad del DAP y ha facilitado la recuperación precoz tras la cirugía; sin embargo, a pesar de esta relación directa entre la intensidad del dolor y la magnitud de la agresión, se pueden encontrar grandes diferencias individuales⁶, lo que traduce la naturaleza compleja y multifactorial del dolor. La identificación de aquellos pacientes con alto riesgo de sufrir DAP grave permitiría adoptar las medidas preventivas y terapéuticas más agresivas para evitar sus consecuencias indeseables.

Junto al tipo de cirugía, en la literatura se han referido otros claros predictores de DAP grave y de elevado consumo de analgésicos, como la disminución de la edad⁷, el incremento de la duración de la cirugía⁸ o la ansiedad y la depresión preoperatorias⁹. Junto a los factores psicológicos, se han señalado además factores culturales o étnicos responsables de diferencias en la percepción del dolor postoperatorio y en el requerimiento de analgésicos¹⁰. Algunos factores, como el sexo femenino¹¹ o el incremento del IMC¹², se han relacionado también, pero su papel es más

discutible y controvertido, pues en numerosos estudios no parecen asociarse.

Debido a su naturaleza multifactorial, se han realizado estudios epidemiológicos que pretenden identificar de forma conjunta aquellos factores relativos a los pacientes, y aquellos circunstanciales, que se asocian con el DAP de intensidad grave. Análisis multivariados, como la regresión logística, establecen un modelo predictivo que discrimina de forma combinada qué factores, y en qué grado, son los principales determinantes del DAP. No obstante, una calibración o una capacidad discriminante baja del modelo estadístico indicarían un valor predictivo escaso y la suposición de que no han sido incluidas todas las variables predictoras importantes en el análisis.

En un reciente estudio sobre 342 pacientes, que abarcaba una amplia variedad de cirugías, se determinaron mediante regresión logística las variables pre e intraoperatorias que, de forma conjunta e independiente, se asociaron en la unidad de recuperación postanestésica (URPA) con el mayor DAP y las mayores necesidades de morfina en el postoperatorio inmediato¹. Éstas resultaron ser la anestesia general (OR = 3,96), la mayor utilización de opioides intraoperatorios (OR = 2,68) y la utilización de analgésicos preoperatorios (OR = 1,91). El análisis univariable reveló mayor ansiedad preoperatoria, mayor duración de la cirugía y mayor estancia en la URPA en los pacientes con DAP grave. En un estudio más amplio sobre 1.416 pacientes en cirugía con ingreso se identificaron como factores independientes predictores de DAP grave la edad, el sexo femenino, el nivel de dolor preoperatorio, el tamaño de la incisión quirúrgica y el tipo de cirugía¹³.

Es muy posible que existan factores individuales difíciles de detectar en una evaluación preoperatoria estándar y que tengan influencia en el DAP. Se han objetivado diferencias en el umbral del dolor ante estímulos térmicos¹⁴ o de otra naturaleza¹⁵, que han resultado tener un valor predictivo de

Tabla 1 Ejemplos de intervenciones quirúrgicas y la intensidad esperada del dolor postoperatorio

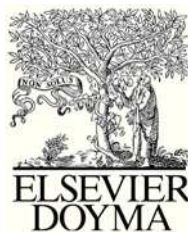
Leve	Moderada	Grave
Procesos menores urológicos y ginecológicos	Cirugía del disco intervertebral	Fusión espinal
RTU de próstata	Reparación de hernia inguinal	Artroplastia de rodilla
Extracción de material de osteosíntesis	Tiroidectomía	Cirugía renal
	Cirugía de la cadera	Laparotomía
	Apendicectomía	

la intensidad del DAP. De la misma forma, comienzan a aparecer evidencias que asocian diferentes genotipos con una mayor, o menor, sensibilidad al dolor¹⁶. Por el momento, los principales genes candidatos a poder afectar la percepción dolorosa frente a los estímulos nociceptivos son los relacionados con la expresión de la catecol-oxi-metil-transferasa (COMT) y del receptor opioide μ . La COMT regula los niveles de catecolaminas y encefalinas, y una baja actividad, genéticamente determinada, de esta enzima conduciría a la elevación de los niveles de epinefrina y norepinefrina en el SNC, así como a un dolor exagerado frente a estímulos como la cirugía. Por otro lado, algunos polimorfismos que afectan al gen que regula la expresión del receptor opioide μ , como el A188G, pueden afectar a la respuesta analgésica a los opioides¹⁷. Estudios iniciales en cirugía colorrectal indicaron una mayor tendencia en los pacientes portadores de esta variación genética hacia el mayor consumo postoperatorio de opioides en las primeras 24 h, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas¹⁸. Estudios posteriores, sin embargo, han relacionado una pobre respuesta al opioide y un mayor consumo postoperatorio de morfina en los homocigotos G118 tras la histerectomía abdominal¹⁹, la artroplastia total de rodilla²⁰ y la cesárea²¹.

En definitiva, sí existen claros factores que pueden determinar la intensidad del DAP, también existen importantes variaciones interindividuales que dificultan una exacta predicción de los pacientes que van a experimentar DAP grave. Una aproximación hacia la solución más efectiva del problema la constituyen hoy los análisis multivariados, que incluyen una buena parte de los factores capaces de influir decisivamente en la intensidad del DAP. No obstante, mientras no puedan ser incluidos todos, y teniendo en cuenta su heterogeneidad, los modelos deberían ser actualizados en el tiempo y para diferentes poblaciones.

Bibliografía

- Aubrun F, Valade N, Coriat P, et al. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008;106:1535-41.
- Myles PS, Williams DL, Hendrata M, et al. Patient satisfaction after anaesthesia and surgery: results of a prospective study of 10811 patients. *Br J Anaesth*. 2000;84:6-10.
- White PF, Kehlet H, Neal JM, et al. The role of the anesthesiologists in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg*. 2007;104:1380-96.
- Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. *Anesth Analg*. 1998;86:781-5.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf TJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367:1618-25.
- Nielsen ChS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain*. 2009;10:231-7.
- Macintyre PE, Jarvis DA. Age is the best predictor of postoperative morphine requirements. *Pain*. 1996;64:357-64.
- Mamie C, Berstein M, Morabia A, et al. Are there reliable predictors of postoperative pain? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48:234-42.
- De Cosmo G, Congedo E, Lai C, et al. Preoperative psychologic and demographic predictors of pain perception and tramadol consumption using intravenous patient-controlled analgesia. *Clin J Pain*. 2008;24:399-405.
- Tan EC, Lim Y, Teo YY, et al. Ethnic differences in pain perception and patient-controlled analgesia usage for postoperative pain. *J Pain*. 2008;9:849-55.
- Aubrun F, Salvi N, Coriat P, et al. Sex and age-related differences in morphine requirements for postoperative pain relief. *Anesthesiol*. 2005;103:156-60.
- Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, et al. Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy. *Pain*. 2001;90:261-9.
- Kalkman CJ, Visser K, Moen J, et al. Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*. 2003;105:415-23.
- Werner MU, Duun P, Kehlet H. Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiol*. 2004;100:115-9.
- Nielsen PR, Nørqaard L, Rasmussen LS, et al. Prediction of postoperative pain by an electrical pain stimulus. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:582-6.
- Stamer U, Zhang L, Stüber F. Impact of genetic variants on pain and analgesia. *Eur J Pain*. 2008; Supl 2:18-24.
- Romberg RR, Olofsen E, Bijl H, et al. Polymorphism of mu-opioid receptor gene (OPRM1:c.118A>G) does not protect against opioid-induced respiratory depression despite reduced analgesic response. *Anesthesiol*. 2005;102:522-30.
- Coulbault L, Beaussier M, Verstuyft C, et al. Environmental and genetic factors associated with morphine response in the postoperative period. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:316-24.
- Chou WY, Wang CH, Liu PH, et al. Human opioide receptor A118G polymorphisms affects intravenous patient-controlled analgesia morphine consumption after total abdominal hysterectomy. *Anesthesiol*. 2006;105:235-7.
- Chou WY, Yang I, Lu HF, et al. Association of mu-opioid receptor gene polymorphism (A118G) with variations in morphine consumption for analgesia after total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50:787-92.
- Sia AT, Lim Y, Lim EC, et al. A118G single nucleotide polymorphism of human mu-opioid receptor gene influences pain perception and patient-controlled intravenous morphine consumption after intrathecal morphine for postcesarea analgesia. *Anesthesiol*. 2008;109:520-6.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Indicadores de seguridad y eficacia en la UDA

J.M. Muñoz y Ramón

Unidad del Dolor, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Introducción

La mejora de la calidad en el sector sanitario público constituye un auténtico reto. La extensión de los programas globales de calidad a las diferentes áreas clínicas puede resultar metodológicamente difícil, por lo que es necesario diseñar un abordaje estructurado y sistemático. El concepto de mejora de la calidad total hace referencia a la monitorización, evaluación y mejora de la calidad del servicio sanitario de manera continua con los recursos disponibles.

El concepto de calidad asistencial puede tener significados diferentes para gestores, médicos y pacientes, pero todo programa de calidad debe incluir tres perspectivas: los estándares clínicos, la evaluación de la actividad y la satisfacción del cliente. Por ello, generalmente aquí se incluyen elementos diversos, como las auditorías clínicas, sistemas de detección de incidentes, establecimiento de estándares y encuestas de satisfacción.

La introducción de un programa de calidad implica necesariamente cuatro componentes:

- El análisis de la situación de partida.
- El desarrollo de la concienciación o cultura de la calidad.
- Identificación de indicadores y estándares representativos de la actividad analizada.
- Institucionalización del programa de calidad.

Estos principios generales son enteramente aplicables a unidades o servicios concretos, como pueden ser las unidades de dolor agudo (UDA). Este modelo asistencial para el tratamiento del dolor postoperatorio —y ocasionalmente el dolor agudo de otro origen— es ampliamente valorado por la comunidad científica, pero hay otros modelos asistenciales que pueden ser igualmente aceptables. En cualquier caso, previo a la implantación del plan de calidad articulado alre-

dedor de indicadores y estándares, es necesario disponer de información detallada de la situación asistencial de partida y a lo largo del tiempo, y de protocolos y guías de trabajo consensuadas.

Indicadores de calidad

Siguiendo el esquema clásico de Avedis Donabedian, podríamos hablar de tres áreas de análisis de la calidad de la asistencia¹:

- Análisis de la calidad de los medios: evaluación de la estructura.
- Análisis de la calidad de los métodos: evaluación del proceso.
- Análisis de la calidad de los resultados: evaluación de los resultados.

Se trata de una clasificación esencialmente didáctica que no supone en modo alguno una secuencia temporal de análisis. Es decir, cuando evaluamos la calidad de la asistencia, contemplaremos a un tiempo elementos de la estructura, del proceso y de los resultados. Para ello podemos recurrir a los indicadores, que nos ayudarán a objetivar lo subjetivo.

Utilizar indicadores supone previamente elaborar criterios de calidad, que podemos definir como aquellas condiciones deseables o indeseables que deben cumplir determinados aspectos relevantes de la atención sanitaria. Un indicador es una medida cuantitativa de la presencia/ausencia del criterio, que se expresa en forma de porcentaje (número de pacientes a los que ocurre un suceso/número de pacientes que tienen la condición). Para cada criterio elaboraremos el/los indicador/es correspondiente/es. Son criterios adecuados aquellos que han sido aceptados por los profesionales, que están basados en evidencias científicas, que son realistas y sencillos en su formulación.

Hay diversas clasificaciones de indicadores. La que se muestra a continuación recoge una metodología común en diversos hospitales dotados de UDA, pero cada hospital debe adoptar su propio modelo de calidad que contemple sus características organizativas.

Los indicadores elegidos deben ser representativos de la realidad asistencial y del impacto del programa. Los estándares a alcanzar deben ser pactados en función de la situación de partida y de la evolución de la asistencia. Los indicadores pueden agruparse de diversas formas:

- Indicadores de actividad.
- Indicadores de efectividad y eficacia.
- Indicadores de seguridad.
- Indicadores de satisfacción y confort.
- Indicadores de impacto.

Los indicadores y estándares pueden facilitar la implantación de un plan de calidad, pero deben revisarse constantemente para asegurar que responden a las necesidades para las que fueron diseñados.

Un problema frecuente de los programas de calidad basados en indicadores es que pueden acabar siendo un proceso más o menos complejo de recogida de datos sin mayores repercusiones en la práctica clínica. Para evitar este esfuerzo inútil, deben programarse periódicamente reuniones de los profesionales responsables del programa. El concepto de “mejora continua de la calidad” hace referencia justamente a esta cuestión.

Propuesta de indicadores básicos

Cada centro, en función de su infraestructura y actividad, puede disponer de sus propios indicadores y estándares de calidad. Sin embargo, se pueden proponer una serie de indicadores que podrían utilizarse en cualquier centro que disponga de una UDA, con los siguientes objetivos:

- Utilización de escalas de tratamiento del dolor.
- Confirmación de la existencia de protocolos analgésicos implementados por la UDA.
- Confirmación de que los enfermos con dolor intenso son tratados por la UDA.
- Confirmación de la eficacia de los tratamientos analgésicos.
- Confirmación de la seguridad de los tratamientos.
- Evaluación de la satisfacción de los usuarios.

A modo de ejemplo, se relaciona una serie de indicadores tomados de los programas de calidad del Hospital La Paz de Madrid, del Hospital Son Llàtzer de Mallorca y del Hospital del Mar de Barcelona²⁻⁴:

1. Indicadores de actividad o casuística:

- Volumen de pacientes atendidos en períodos concretos.
- Volumen de pacientes atendidos por la UDA en relación con el número de pacientes intervenidos.
- Media de pacientes seguidos diariamente por la UDA.

- Tiempo medio de duración de los tratamientos.
- Distribución porcentual de los principales tratamientos.
- Distribución de pacientes por especialidades y servicios.
- Utilización de medidas de evaluación del dolor.

2. Indicadores de efectividad y eficacia:

- Porcentaje de pacientes con dolor controlado en intervalos determinados.
- Tiempo medio de tratamiento para alcanzar el alivio del dolor.
- Porcentaje de pacientes con medición y registro de dolor mediante escala.
- Porcentaje de pacientes en que los protocolos analgésicos se han aplicado correctamente.

3. Indicadores de seguridad:

- Porcentaje de pacientes que presentan efectos secundarios de la medicación.
- Incidencia de eventos adversos potencialmente graves.
- Incidencia de eventos adversos graves.

4. Indicadores de satisfacción y confort:

- Porcentaje de pacientes satisfechos con tratamiento.
- Porcentaje de pacientes satisfechos con información.
- Porcentaje de pacientes satisfechos con el trato.
- Porcentaje de pacientes globalmente satisfechos.

5. Indicadores de impacto:

- Prevalencia de dolor agudo postoperatorio en el área quirúrgica.
- Evolución en la incidencia de complicaciones perioperatorias.
- Evolución de la estancia media perioperatoria.
- Estimación del impacto en utilización de recursos sanitarios y costes.

Los estándares elegidos para comparar los resultados procedentes del análisis de los indicadores deben ser fijados en función de la evidencia científica disponible y de los datos de partida, y a lo largo del tiempo en cada institución. A modo de ejemplo, en el anexo 1 se muestran los indicadores y estándares de la UDA del Hospital Universitario La Paz en Madrid.

Conclusiones

El proceso de mejora de la calidad en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio implica el análisis sistemático de la estructura, el proceso y los resultados del programa. Las UDA constituyen un modelo asistencial que puede responder a las necesidades planteadas. Los programas de calidad basados en el análisis de indicadores y estándares aportan una metodología adecuada siempre que partan del análisis correcto de la situación de partida y de la monitorización cuidadosa de la evolución de la asistencia a lo largo del

tiempo. Los indicadores elegidos deben ser representativos de la actividad desarrollada y los estándares deben ser fijados de acuerdo a la evidencia científica y la idiosincrasia de cada centro.

Bibliografía general

Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Memorial Fund Quarterly*. 1966;44:166-206.

Muñoz-Ramón JM, Valentín B, Criado A. Planificación y gestión en el dolor postoperatorio. En: Torres LM, editor. *Tratamiento del dolor postoperatorio*. Barcelona: Ergon; 2003. p. 329-46.

Esteve N, Rosario E, Giménez I, Montero F, Baena M, Ferrer A, et al. Seguridad y efectividad del tratamiento del dolor agudo postoperatorio: Seguimiento de 3.670 pacientes. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación*. 2008;55:541-7.

Trillo Urrutia L, García Álvarez J, Montes Pérez A. Tratamiento del dolor postoperatorio: de la unidad de dolor agudo al programa de gestión del dolor postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;5:335-7.

Anexo 1 Indicadores del Hospital Universitario La Paz²

INDICADORES Y ESTÁNDARES ASISTENCIALES

1.º Evaluación del dolor. Evaluación dolor postoperatorio: dolor como 5ª constante

- Evaluación del dolor con EN en los primeros 30 minutos del postoperatorio (estándar: 100%)

Indicador:

N.º de enfermos que han sido evaluados con la EN en los primeros 30 minutos
 ----- × 100
 N.º de enfermos intervenidos

- Evaluación del dolor en planta (estándar 100%)

Indicador:

N.º de enfermos que presentan registro de dolor en EN al menos en cada turno de enfermería
 ----- × 100
 N.º de enfermos intervenidos

2.º Cobertura de la asistencia:

- Todos los pacientes intervenidos en el hospital que presenten dolor postoperatorio moderado-intenso deben ser seguidos por la unidad de dolor agudo (estándar: 80%)

Indicador:

N.º de enfermos que presentan dolor postoperatorio moderado-intenso atendidos por la UDA
 ----- × 100
 N.º de enfermos que presentan dolor postoperatorio moderado-severo

3.º Efectividad de la atención clínica:

- Control del dolor postoperatorio tras la actuación médica: requisito de calidad asistencial (estándar: < 5%)

Indicador:

N.º de enfermos con una puntuación de > 4 en la EN tras 6 h de tratamiento pautado
 ----- × 100
 N.º de enfermos atendidos por la UDA

- Eficacia del control postoperatorio:

- ◆ % pacientes que en las primeras 24 h experimentan dolor: EN > 4 (estándar: < 7%)

Continúa

Indicador:

$$\frac{\text{N.º de enfermos que en las primeras 24 h experimentan dolor (EN > 4)}}{\text{N.º de enfermos atendidos por la UDA}} \times 100$$

- El número de complicaciones no esperadas debe ser mínimo (estándar: < 5%)

Indicador:

$$\frac{\text{N.º de enfermos incluidos atendidos por la UDA que complicaciones inesperadas}}{\text{N.º de enfermos atendidos por la UDA}} \times 100$$

4.º Efectos secundarios de la analgesia

- Efectos secundarios mayores o menores según la técnica utilizada (estándar: específico por proceso)

Indicador:

$$\frac{\text{N.º de enfermos atendidos por la UDA que presentan efectos secundarios}}{\text{N.º de enfermos atendidos por la UDA}} \times 100$$

- Náuseas y vómitos
- ♦ % pacientes de enfermos con náuseas y vómitos (estándar: < 25%)

Indicador:

$$\frac{\text{N.º de enfermos con náuseas y vómitos postoperatorios}}{\text{N.º de enfermos atendidos por la UDA}} \times 100$$

♦ Pacientes con antieméticos pautados o de rescate en el postoperatorio (estándar: 100%)

Indicador:

$$\frac{\text{N.º de enfermos que pueden recibir antieméticos en el postoperatorio}}{\text{N.º de enfermos atendidos por la UDA}} \times 100$$

5.º Estudio de las variaciones (incumplimiento de protocolos)

- Las variaciones deben ser mínimas, mayoritariamente derivadas del paciente y no sistemáticas

Indicador: Densidad de incidencia de variaciones:

$$\frac{\text{N.º total de variaciones}}{\text{N.º total de días de estancia generados por los pacientes incluidos en la vía}} \times 100$$

Estratificando por: variaciones derivadas del enfermo/de los profesionales/y de la institución
Estándares: ≈80-90% deben derivarse del enfermo

6.º Utilización de la medicación

- La analgesia recibida por los pacientes debe ajustarse a la planificada en los protocolos

Indicador:

Índice de utilización de la analgesia

N.º de enfermos con analgesia adecuada
 ----- × 100
 Total de enfermos atendidos por la UDA

Estándar: 100%

7.º Indicador de satisfacción

- Los enfermos deben estar satisfechos con la información y la atención recibidas

Indicador:

Índice de satisfacción (IS) con la información recibida sobre analgesia y control antiemético

Estándar satisfacción información: 100% (cirugía programada) 75% (cirugía urgencias)

IS con la atención recibida

IS con la mejoría de la ansiedad por la enfermedad

Estándar: IS > 90%

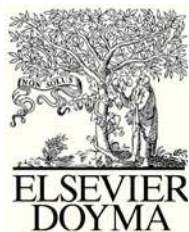
IS global

N.º de enfermos que contestan muy satisfechos o satisfechos en la encuesta
 ----- × 100
 N.º de enfermos atendidos por la UDA y que contestan

Estándar: > 95%

INDICADORES Y ESTÁNDARES DEL PLAN DE FORMACIÓN

- Residentes de último año que han recibido formación sobre el dolor durante la residencia: 100%.
- Residentes de cirugía que han recibido formación sobre el dolor postoperatorio en los últimos 2 años: 66%.
- Residentes que han tenido la oportunidad de asistir a cursos sobre tratamiento del dolor en los últimos 2 años: 100%.
- Enfermería de servicios quirúrgicos que ha recibido formación práctica en los últimos 5 años: 100%.
- Enfermería de servicios donde se utiliza vía epidural que ha recibido formación sobre ésta en los últimos 2 años: 66%.
- Enfermería que ha asistido a cursos sobre dolor: 100%.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Analgesia epidural versus analgesia i.v. en cirugía de columna

R. Rodríguez de la Torre

Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

La cirugía mayor de columna produce un dolor postoperatorio de carácter severo que persiste al menos durante los tres primeros días poscirugía. Bianconi et al¹ recogen un VAS alrededor de 73-9 (VAS de 0-100) durante las primeras 4 h después de la cirugía de espalda y esta puntuación va disminuyendo hasta aproximadamente 35 en el tercer día postintervención.

Debido a las características del dolor tras este tipo de cirugía es prioritario el uso de técnicas analgésicas adecuadas, pero existe controversia acerca del tratamiento "ideal", tanto para su prevención como para su tratamiento.

Clásicamente, el dolor de la cirugía de columna se ha tratado con analgesia endovenosa, sobre todo opioides, que constituyen uno de los pilares básicos en su tratamiento, ya sea mediante perfusión continua o con bolos de forma intermitente, pero la utilización de estos fármacos conlleva gran cantidad de efectos secundarios: náuseas, vómitos, íleo, estreñimiento, prurito, sedación, depresión respiratoria, etc. Por todo ello, hoy día se recomienda llevar a cabo una analgesia multimodal con el uso de diversos fármacos y técnicas locorregionales con diferentes mecanismos de acción para conseguir un efecto sinérgico y minimizar así los efectos adversos de las diversas vías de administración, buscando no solamente obtener una analgesia de calidad, sino contribuir a la recuperación más rápida del paciente, con los mínimos efectos indeseables, consiguiendo así disminuir la estancia media, aumentando la satisfacción del paciente y previniendo los cuadros de dolor crónico.

Una alternativa a la terapia sistémica con opioides es la utilización de analgesia regional a través de un catéter epidural implantado quirúrgicamente. Las infusiones a través de este catéter pueden incluir anestésicos locales, narcóticos o una combinación de ambos, pero el uso de este tipo de analgesia, en esta cirugía, hasta hace pocos años gozaba de poca popularidad, debido a los posibles riesgos asociados a su uso: mayor riesgo de infección en el sitio de implantación del catéter epidural, mayor riesgo de hema-

toma epidural y mayor dificultad para la realización de una valoración neurológica inmediatamente tras la finalización de la cirugía.

Los últimos estudios muestran que las complicaciones asociadas a la implantación de catéteres epidurales en este tipo de cirugía son raras. Cassidy et al² recogen un caso de infección de la cicatriz pero no lo atribuyen a la implantación del catéter durante la cirugía; Shaw et al³ recogen un caso de depresión respiratoria en un paciente de 16 años que previamente había recibido una perfusión por el catéter epidural y Joshi et al⁴ describen un caso de somnolencia por la asociación de opioides en la perfusión epidural.

Los efectos secundarios frecuentes asociados a la administración epidural de opioides, como náuseas, vómitos o prurito, han sido recogidos en diversos de estos trabajos. El prurito presenta una frecuencia del 7-43%, y las náuseas y los vómitos, del 14 y el 86%, respectivamente.

Además, teóricamente, la PCEA presenta múltiples ventajas frente a la PCA, entre las que destacamos: mejor control del dolor, una mejor analgesia, reduce el consumo de opioides, por tanto, aparece menor cantidad de efectos secundarios debido a la utilización de estos fármacos, con la ventaja de que el paciente puede movilizarse más tempranamente y también será dado de alta más precozmente.

Los resultados presentados por Van Boerum et al⁵ y Lowry et al⁶ muestran que en pacientes intervenidos de cirugía de escoliosis con analgesia epidural se les da el alta hospitalaria de manera más precoz, presentan menores niveles de dolor y mínimas complicaciones. También en un estudio prospectivo, Joshi et al⁴ evidencian que la analgesia epidural, en este tipo de cirugía, consigue un mejor control del dolor que la analgesia intravenosa, pero estos autores únicamente utilizaron fentanilo en la perfusión epidural. Kumar et al⁷ concluyen que la combinación de anestésicos locales y opioides en perfusión epidural proporciona una mejor analgesia en pacientes tras cirugía de espalda, comparada con la analgesia endovenosa con opioides.

Respecto a la bibliografía publicada sobre este tema, los primeros estudios realizados por Cohen et al⁸, en 1997, comparando PCAI de morfina con PCEA de morfina y bupivacaína para el tratamiento del dolor postoperatorio de este tipo de cirugía, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Aunque estos autores concluyen que no haber encontrado diferencias significativas entre las dos técnicas analgésicas puede deberse a la baja concentración de anestésico local utilizado en la perfusión epidural.

En 2003, Fisher et al⁹ realizaron un estudio doble ciego, prospectivo, en el que todos los pacientes tuvieron un catéter epidural en el mismo nivel donde se realizaba la fusión. Los resultados de este estudio no encuentran diferencias en el alivio del dolor entre los dos grupos, tampoco en la satisfacción del paciente y únicamente recoge un menor consumo de opioides en el grupo de la analgesia epidural, pero aparece menor cantidad de efectos secundarios en el grupo de analgesia endovenosa.

En 2005, Yoshimoto et al¹⁰ realizan un estudio con el objetivo de proporcionar una adecuada analgesia durante la intervención para que no se produzcan aumentos de la tensión y, por tanto, no aumente el sangrado; con unas condiciones analgésicas adecuadas, se conseguiría una hipotensión estable durante la cirugía. A los pacientes se les implantó un catéter epidural antes de la inducción, uno o dos niveles por encima del nivel de la intervención; se administró 15-20 ml de bupivacaína 0,5% y 1-3 mg de morfina y se retiró el catéter; no se administró ninguna dosis más epidural, durante ni después de la intervención. Como conclusión, la obtención de una analgesia adecuada se consigue con la combinación de la analgesia epidural con una anestesia general ordinaria (el VAS fue inferior en el grupo con perfusión epidural) y observaron cifras menores de tensión arterial media y menores pérdidas sanguíneas. Además, los pacientes con analgesia epidural no presentaron infección, hematoma epidural o una anestesia espinal inesperada.

En 2006, Schenk et al¹¹ llegan a la conclusión de que los pacientes del grupo epidural presentaron menor dolor, tanto en reposo como en movimiento, lo cual es muy importante para la rehabilitación; también se apreció que los pacientes de este grupo mostraron un índice de satisfacción mayor con este tratamiento. La implantación del catéter epidural al final de la cirugía, como se realizó en este estudio, no interfiere con la técnica quirúrgica y ha demostrado ser una técnica adecuada para el tratamiento del dolor. Destacan también el excelente control del dolor en el presente estudio y piensan que es debido, probablemente, a la alta concentración de ropivacaína utilizada, al alto volumen/minuto administrado y al uso concomitante de un opioide epidural.

Para finalizar, con este repaso de la literatura publicada hasta el momento sobre este tema, en 2008 Cata et al¹² realizan un estudio retrospectivo, observando una mejor analgesia postoperatoria en el grupo epidural (VAS de 4, frente al VAS de 5 en la analgesia intravenosa), un menor consumo de opioides (el 39 frente al 74% del grupo endovenoso). Por ello, llegan a la conclusión de que la analgesia epidural, en este tipo de cirugía, presenta ventajas sobre la clásica analgesia i.v., aunque reconocen las limitaciones del estudio por ser retrospectivo.

En resumen, el uso de analgesia epidural para el alivio del dolor postoperatorio tras cirugía de columna es controvertido y aunque los primeros estudios que se llevaron a cabo sobre este tema, por autores como Cohen, Amarnath, Shaw, etc., no llegaron a encontrar diferencias en cuanto a alivio del dolor y efectos secundarios entre los dos tipos de analgesia (intravenosa con opioides versus epidural), los estudios más recientes (Schenk, Cata, Yoshimoto) sí observan diferencias, como un mejor control del dolor con menos efectos secundarios en los pacientes con analgesia epidural. Indudablemente, se necesita ampliar el número de pacientes para poder determinar en definitiva el método más adecuado, sin olvidar la infraestructura con la que se cuenta para llevarlo a cabo.

Bibliografía

1. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, et al. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound installation after spine fusion surgery. *Anesth Analg*. 2004;98:166-72.
2. Cassady JF, Lederhass G, Cancel DD, et al. A randomized comparison of the effects of continuous thoracic epidural analgesia and intravenous patient-controlled analgesia after posterior spinal fusion in adolescents. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:246-53.
3. Shaw BA, Watson TC, Merzel DI, et al. The safety of continuous epidural infusion for postoperative analgesia in pediatric spine surgery. *J Pediatr Orthop*. 1996;16:374-7.
4. Joshi GP, McCarroll SM, O'Rourke K. Postoperative analgesia after lumbar laminectomy: epidural fentanyl infusion versus patient-controlled intravenous morphine. *Anesth Analg*. 1995;80:511-4.
5. Van Boerum DH, Smith JT, Curtin MJ. A comparison of the effects of patient-controlled analgesia with intravenous opioids versus epidural analgesia on recovery after surgery for idiopathic scoliosis. *Spine*. 2000;25:2355-7.
6. Lowry KJ, Tobias J, Kittle D, et al. Postoperative pain control using epidural catheters after anterior spinal fusion for adolescent scoliosis. *Spine*. 2001;26:1290-3.
7. Kumar RJ, Menon KV, Ranjith TC. Use of epidural analgesia for pain management after major spinal surgery. *J Orthop Surg*. 2003;11:67-72.
8. Cohen BE, Hartman MB, Wade JT, et al. Postoperative pain control after lumbar spinal fusion. Patient-controlled analgesia versus continuous epidural analgesia. *Spine*. 1997;22:1892-7.
9. Fisher C, Belanger L, Gofton E, Umedaly H, Noonan V, Abramson C, et al. Prospective randomized clinical trial comparing patient-controlled epidural analgesia after lumbar spinal fusion. *Spine*. 2003;8:739-43.
10. Yoshimoto H, Nagashima K, Sato S, Hyakumachi T, Yanagibashi Y, Masuda T. A prospective evaluation of anesthesia for posterior lumbar spine fusion: the effectiveness of preoperative epidural anesthesia with morphine. *Spine*. 2005;30:863-9.
11. Schenk M, Putzier M, Kugler B, Tohtz S, Voigt K, Schink T, et al. Postoperative analgesia after major spine surgery: patient-controlled epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia. *Anes Analg*. 2006;103:1311-7.
12. Cata J, Noguera E, Parke E, Ebrahim Z, Kurz A, Kalfas I. Patient-controlled epidural analgesia (PCEA) for postoperative pain control after lumbar spine surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20:256-60.
13. Schenk M, Putzier M, Kugler B, Tohtz S, Voigt K, Schink T, et al. Postoperative analgesia after major spine surgery: patient-controlled epidural analgesia versus patient-controlled intravenous analgesia. *Anes Analg*. 2006;103:1311-7.

14. Yoshimoto H, Nagashima K, Sato S, Hyakumachi T, Yanagibashi Y, Masuda T. A prospective evaluation of anesthesia for posterior lumbar spine fusion: the effectiveness of preoperative epidural anesthesia with morphine. *Spine*. 2005;8:863-9.
15. Blumenthal S, Borgeat A, Nadig M, Min K. Postoperative analgesia after anterior correction of thoracic scoliosis. *Spine*. 2006;15:1646-31.
16. Borgeat A, Blumenthal. Postoperative pain management following scoliosis surgery. *Curr Op Anesthesiol*. 2008;21:313-6.
17. Blumenthal S, Min K, Nadig M, Borgeat A. Double epidural catheter with ropivacaine versus intravenous morphine: a comparison for postoperative analgesia after scoliosis correction surgery. *Anesthesiol*. 2005;102:175-80.
18. Popping DM, Zahn P, Van H, Dasch R, Boche R, Pogatzki-Zahn E. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18925 consecutive patients between 1998 and 2006: a database analysis of prospectively raised data. *Pain*. 2008; 101:832-40.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Actualización en el manejo del dolor postoperatorio pediátrico

M.I. Fernández Jurado

Médico Adjunto del Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Infantil, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga, España

La edad pediátrica es muy corta en relación con la esperanza de vida media actual y sin embargo en esta etapa de la vida existen grandes diferencias de peso, tamaño y comportamiento en relación con la maduración y el desarrollo fisiológico y psicológico del niño. Conocer esta diversidad es fundamental para tratar con éxito y seguridad el dolor y, por tanto, no podemos hablar de manejo del dolor pediátrico en general.

El tratamiento del dolor agudo pediátrico plantea otros retos que incluyen la falta de altos niveles de evidencia y de una herramienta de medida universal del dolor que contribuya a no tratarlo de forma insuficiente por no saber valorarlo¹.

Se realizan estudios para mejorar continuamente y ayudar a adoptar medidas comunes y seguras para el tratamiento del dolor postoperatorio general y por áreas y edades como la pediátrica. Las Guías de Buena Práctica Clínica (Good Clinical Practice) realizadas por sociedades anestesiológicas de prestigio reconocido^{1,2} contribuyen eficaz y generosamente a ello aunando conocimientos con recomendaciones basadas en los grados de evidencia obtenidos de las revisiones de múltiples publicaciones y trabajos.

Es evidente que entre un gran prematuro de 600 g de peso y 26 semanas de gestación y un niño de 13 años con 80 kg de peso y más de 170 cm de talla, hay una inmensa diferencia no sólo en dosificación, sino en distribución y metabolismo. Un fármaco tiene que ser estudiado para cada grupo de edad del desarrollo pediátrico. Por esto, y por las limitaciones éticas impuestas a los estudios pediátricos, los altos niveles de evidencia son difíciles de alcanzar en los tratamientos de pediatría.

No obstante, los lineamientos básicos actuales¹⁻³ para el planteamiento general del abordaje del dolor agudo postoperatorio son válidos en pediatría:

- Requiere una adecuada planificación preintervención.
- El mejor tratamiento del dolor es la prevención. Tratar antes de que aparezca. Esto es más importante aún en los grupos preverbales o con problemas cognitivos.
- Es preciso tener flexibilidad para adaptar el tratamiento a cada paciente sin encasillar ni autointerpretar su dolor.
- La preparación psicológica del niño y de su entorno familiar es muy importante para el éxito del tratamiento del dolor agudo.
- Se debe utilizar analgesia multimodal: Usar varios fármacos o estrategias conjuntas para tratar el dolor es más eficaz y seguro que tratarlo con un solo fármaco.
- Se recomienda la utilización de anestésicos locales en la forma más conveniente, ya sea por infiltración o en bloqueos nerviosos regionales o centrales⁴. Los beneficios de la analgesia regional para niños incluyen seguridad y eficacia, sin aumentar el riesgo de la anestesia general. Un pequeño bloqueo regional es muy efectivo en niños para eliminar el dolor con los agentes y técnicas actuales. La infusión periférica continua puede ser una técnica de elección en el futuro en pediatría.
- En estas edades evitar la sedación y el bloqueo motor es aún más necesario, por lo cual la elección de la técnica, la concentración y el anestésico ha de ser muy cuidadosa. El niño sufre una gran ansiedad cuando no puede mover alguna parte de su cuerpo y esto puede ser peor que el mismo dolor. Es muy importante informar a los padres y al niño con entendimiento suficiente de lo que se le ha hecho y también vigilar atentamente los resultados de los bloqueos en los niños no verbales.
- Se recomienda realizar anestesia combinada: anestesia general y locorregional en la mayoría del rango de edad

pediátrica porque aumenta el confort y la seguridad. El niño puede no colaborar si sólo se le realiza un bloqueo nervioso y además sufrir un trauma psicológico que es fácil y seguro evitar.

- Adecuar el tratamiento del dolor a las técnicas de cirugía mayor ambulatoria (CMA). La CMA tiene un gran desarrollo y la técnica anestésica debe variar para obtener un despertar y alta precoz, sin dolor ni complicaciones y evitando las náuseas y los vómitos. El sevoflurano y el remifentanilo son muy recomendados en CMA.

El sevoflurano permite una gran estabilidad intraoperatoria y un despertar rápido, prescindiendo en muchos casos de relajantes musculares.

El remifentanilo se emplea ampliamente en la población pediátrica. Este opioide sintético tiene un perfil farmacocinético único que lo ha hecho muy popular y útil incluso en prematuros. No se acumula y es muy potente. Los neonatos y lactantes tienen mayor aclaramiento lo que produce beneficios adicionales en esta etapa de la vida.

El uso del remifentanilo, sin embargo, precisa una adecuada analgesia antes de su retirada por la corta duración y la hiperalgesia que puede producir.

En el neonato no se aconseja usar la morfina para realizar simples procedimientos molestos, como la aspiración endotraqueal, por los efectos secundarios que produce. Hay recomendaciones específicas de dosificación en la etapa neonatal.

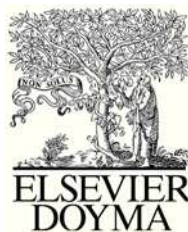
Estudios recientes y guías de buena práctica clínica indican también que:

- El tramadol asociado al paracetamol o a un AINE va ganando terreno y confianza en el tratamiento del dolor pediátrico agudo, demostrando ser tan efectivo como la morfina o la petidina para tratar el dolor moderado a severo y con menos efectos secundarios.
- La ketamina no ha demostrado su efectividad en la disminución del dolor.

- La codeína actúa principalmente al metabolizarse a morfina. Su utilización indiscriminada es objeto de controversia actualmente por su inesperada actuación individual dependiendo de una enzima, la CYP2D6, con significativa variación genética, por lo que la cantidad de codeína convertida en morfina es muy variable⁵.
- Los AINE deben ser utilizados con precaución en niños asmáticos y atópicos¹. El desketoprofeno ha desplazado al ketorolaco por producir menos efectos secundarios.
- El paracetamol es seguro en pediatría adaptando las dosis a la edad.
- La perfusión continua de los analgésicos es de elección. En nuestro medio, el uso de elastómeros está siendo de gran utilidad por su sencillo manejo, comodidad y seguridad. Los niños los aceptan y aumentan la seguridad de los padres. Sirven para el tratamiento continuo farmacológico del dolor, hematológico y oncológico.
- La música alivia el dolor, al parecer, en todas las edades pero la magnitud de estos beneficios es pequeña y, por tanto, su importancia clínica es incierta⁶.

Bibliografía

1. Journal compilation. Paediatr Anaesth. 2008;18 Suppl. 1: 1-78.
2. Postoperative pain management -good clinical practice. European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Disponible en: <http://www.esraeurope.org/>
3. Vidal MA, Torres LM. Estudio observacional PATHOS sobre el dolor postoperatorio leve o moderado. Comparación de los resultados de España frente a Europa. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2008;55:393-400.
4. Ivani G, Mossetti V. Regional anesthesia for postoperative pain control in children. Pediatr Drugs. 2008;10:107-14.
5. Madadi P, Koren G. Pharmacogenetic insights into codeine analgesia: implications to pediatric codeine use. Pharmacogenetics. 2008;9:1267-84. Disponible en: www.futuremedicine.com
6. Cepeda MS, Carr DB, Lau J, Alvarez H. Música para el alivio del dolor. Revisión Cochrane traducida, 2006.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Situación actual del tratamiento del dolor crónico con opioides

C. Margarit Ferri

Unidad del Dolor, Hospital General de Alicante, Alicante, España

Introducción

El uso de opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico ha sido controvertido a lo largo de la historia de la medicina. Desde las posiciones iniciales en los años setenta, donde no existía evidencia científica de su utilidad, unido a la perpetuación de mitos y falsas creencias relacionadas con aspectos como adicción y tolerancia, hemos evolucionado a una sólida experiencia ad hoc, combinada con una evidencia científica, que hoy día nos permite avalar el uso de estos fármacos dentro del arsenal terapéutico del tratamiento del dolor.

En los distintos estudios de prevalencia que se han realizado en Europa y Estados Unidos, se aprecia una falta de tratamiento del dolor en aquellos pacientes diagnosticados de dolor crónico. Además, el dolor en este tipo de pacientes es un dolor considerado moderado-grave (valorado con escalera visual analógica de más de 7 puntos). El abanico de posibilidades de tratamiento farmacológico que actualmente tenemos a nuestro alcance es múltiple y en continuo crecimiento e innovación (desde nuevas formulaciones, nuevas moléculas y nuevas indicaciones).

El tratamiento de los distintos tipos de dolor: musculoesquelético, neuropático, visceral, en pacientes oncológicos sigue siendo insuficiente en una proporción elevada de pacientes, para lo cual hemos de utilizar analgésicos de diferentes tipos, incluyendo los opioides en la mayoría de los esquemas terapéuticos.

Opioides en dolor crónico

Los opioides se usan desde hace más de un siglo en el tratamiento del dolor y son uno de los tratamientos más prescritos para abordar el dolor. Desde la experiencia

del tratamiento del dolor agudo, donde los opioides tienen un papel clave, y desde el abordaje del dolor oncológico, donde los opioides no sólo han demostrado eficacia y seguridad, sino una disminución de morbilidad en pacientes con dolor severo al ser tratados de forma precoz. Consecuentemente a todo esto se ha extrapolado su uso para tratar a pacientes aquejados de dolor crónico no oncológico. Este uso ha encontrado grandes dificultades de implantación y de desarrollo, debido en parte a:

- Dificultades burocráticas.
- Viejos mitos sobre uso y mal uso de opioides.
- Confusión de terminología como tolerancia y adicción.
- Falta de preparación para afrontar el manejo de opioides desde el médico prescriptor.

La valoración de un uso racional de opioides en pacientes con dolor crónico de distinta etiología se debería realizar en base a unas premisas consistentes:

1. Respuesta/eficacia de los opioides en tratamientos crónicos en pacientes con dolor crónico:

- Evidencia científica.
- Experiencia clínica.
- Eficacia en relación al tipo de opioide.

2. Seguridad a largo plazo en el uso de opioides valorada en relación con:

- Tipo de opioide usado (de acción corta o larga).
- Tipo de dolor.
- Comorbilidad y afección de esta en la valoración global de la eficacia en términos de calidad de vida.

- Efectos adversos y estrategias de actuación.
- Aparición de tolerancia analgésica y/o a efectos secundarios.
- Definición de posibilidades reales de mal uso/adicción a opioides de pacientes con dolor crónico no oncológico.

Existe evidencia científica del uso de opioides en dolor crónico no oncológico evaluado en revisiones sistemáticas como las de Chou, Kalso, Bloodworth y Trescot, donde podríamos establecer una evidencia global Ib o IIb.

La eficacia media de respuesta referida a la disminución de la escalera visual analógica es de, aproximadamente, el 30%.

Se han realizado estudios, tanto en pacientes con dolor neuropático como en dolor musculoesquelético y visceral, incluyendo a pacientes con dolor crónico oncológico y pacientes no oncológicos. Se han utilizado moléculas diferentes, con perfiles farmacológicos y vías de administración diferentes (tanto vía oral como transdérmica).

En cuanto al uso de los opioides a largo plazo, es un tema que preocupa a los investigadores, dado que en el caso de inicio de una prueba de tratamiento con opioides en un paciente con dolor, en el caso de que sea positiva, este tratamiento se prolongara sine die. A pesar de los mitos establecidos con el uso de opioides, la Sociedad Canadiense del Dolor establece que hasta ahora no existe un daño permanente de un órgano secundario al uso terapéutico apropiado de un tratamiento con opioides. La literatura científica es amplia en señalar afecciones inmunológicas, pero la relación de estos cambios en la fisiología de la inmunidad todavía no se ha relacionado con ningún cambio clínico relevante. Otro dato importante del uso a largo plazo ha sido la falta de asociación de afectación motora fina o la alteración cognitiva en los pacientes tomadores de opioides a largo plazo.

Diferencias de respuesta en los distintos tipos de dolor

El concepto de un único dolor, al igual que el de un único tipo de opioide, ha quedado obsoleto, pasando a un modelo más dinámico que incluya variabilidad de respuesta según sujeto, situación clínica, exposición previa a opioides, tipo de opioides y tipo de dolor o mecanismos mantenedores del dolor. Además, la utilización de fármacos dentro de esquemas de abordaje multimodal (p. ej., dolor neuropático, opioides en combinación con fármacos neuromoduladores

como antidepresivos y antiepilépticos) nos permite elaborar respuestas sinérgicas frente al dolor con el fin de mejorar el dolor, buscando menor comorbilidad.

Dolor musculoesquelético

El tratamiento del dolor en estos pacientes debe ser medido no sólo en función de disminución del dolor en sí mismo, sino en incremento de la actividad física que condiciona globalmente una mejoría de la calidad de vida. Existen múltiples estudios en patología osteoarticular que han evaluado su eficacia, tanto frente a placebo como frente a abordajes clásicos, como el uso combinado de antiinflamatorios no esteroideos y terapia física.

Dolor visceral

Probablemente sea el dolor que menos estudios ha recibido, pero en cambio ha sido uno de los grandes cambios en los esquemas terapéuticos tradicionales. Hemos pasado de un uso contraindicado en algunos dolores viscerales a una indicación clara en pautas combinadas con neuromoduladores.

Dolor neuropático

Si hay un tipo de dolor en el cual la respuesta a los opioides ha avanzado claramente, éste es el dolor neuropático. La utilización de forma combinada de antidepresivos y antiepilépticos, junto con opioides, ha propiciado un mejor control analgésico y una mejoría de la calidad de vida. Hoy día hemos pasado de la clásica falta de respuesta a opioides, que era una característica definitoria del dolor neuropático, a su uso en segunda línea o incluso en primera (dado que algunos opioides presentan NNT y NNH más favorables que otros fármacos).

Conclusión

Los opioides son una alternativa eficaz en el tratamiento del dolor de cualquier origen, con una respuesta modulada por el tipo de dolor y la molécula usada. Han demostrado seguridad y buena tolerabilidad a largo plazo. Por tanto, los pacientes se beneficiarían al menos de un ensayo terapéutico con opioides para el tratamiento de su patología álgica.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Hidromorfona

J. Pérez Cajaraville

Unidad del Dolor, Clínica de Navarra, España

La hidromorfona o dihidromorfinona o dimorfona es un derivado semisintético de la morfina. Fue sintetizada por primera vez en Alemania, en 1924, por Knoll, comercializándose el 1926. Agonista de los receptores μ , mostrando una afinidad débil por los receptores κ . La analgesia ocurre como consecuencia de la unión de la hidromorfona a los receptores μ del SNC. Aunque las estimaciones varían (de 2 a 10 veces), parece ser que la hidromorfona oral es aproximadamente 5 veces más potente (por peso) que la morfina, y tiene una duración del efecto más corto. La hidromorfona en nuestro país en formulación especial de liberación prolongada que permite su administración una sola vez al día. También existen formulaciones de liberación rápida de hidromorfona en otros países.

Propiedades farmacocinéticas

Entre 6 y 8 h después de la administración oral de hidromorfona de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas alcanzan una amplia meseta, relativamente plana, que perdura hasta aproximadamente 24 h después de la administración. Esto demuestra que la hidromorfona se libera de la forma farmacéutica de una manera constante, con una absorción continuada del medicamento a lo largo del tubo digestivo durante aproximadamente 24 h. Estos datos son consistentes con la administración una vez al día. La biodisponibilidad media absoluta de la hidromorfona contenida oscila entre el 22 y el 26 % según laboratorio. La unión a proteínas plasmáticas es baja (< 30%). La vía principal de metabolización es la glucuronización y el metabolito principal es hidromorfona 3-glucurónido, el cual sigue en plasma una evolución en el tiempo similar a hidromorfona. A diferencia de la morfina, no se produce 6-glucurónido. Se ha demostrado una farmacocinética lineal para la forma de liberación prolongada, en un intervalo de dosis de 4 a 64 mg, con un aumento en las concentraciones plasmáticas ($C_{\max}$) y en la exposición total (AUC) proporcional a la dosis.

La insuficiencia hepática reduce el metabolismo de primer paso de la hidromorfona, de tal forma que en los sujetos con disfunción hepática moderada, se observan niveles plasmáticos de hidromorfona 4 veces más altos. Además, la insuficiencia renal afecta a la farmacocinética de la hidromorfona y la de sus metabolitos hidromorfona 3-glucurónido y 3-sulfato. La insuficiencia renal da lugar a un aumento de la biodisponibilidad de hidromorfona en 2 y 4 veces en pacientes con deterioro moderado y grave, respectivamente. Hay también cambios sustanciales en la cinética de eliminación de hidromorfona 3-glucurónido para el grupo de insuficiencia renal grave, aunque la hemodiálisis es eficaz en reducir los niveles plasmáticos, tanto de hidromorfona como de sus metabolitos. En los ensayos clínicos con pastillas de liberación prolongada (hidromorfona HCl), los efectos secundarios más comunes fueron estreñimiento, náuseas y vómitos. Estos efectos se controlan mediante la reducción de la dosis y el empleo de laxantes o antieméticos apropiados.

Sistema OROS

El término liberación modificada define a las especialidades farmacéuticas que se han diseñado de tal forma que se ha modificado el lugar o la velocidad a la que es liberado el principio activo. Habitualmente, se utiliza la expresión "formas retard" para englobar diferentes sistemas de liberación, aunque estrictamente estas formas solamente corresponden a las de liberación retardada. Bajo la denominación liberación modificada se agrupan diferentes sistemas:

1. Liberación retardada: el fármaco es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico.
2. Liberación controlada: el fármaco se libera gradualmente en el tiempo a una velocidad limitada por el sistema de liberación, alargándose el efecto terapéutico. Estas formas incluyen:

- Formas de liberación prolongada: el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para producir su efecto, y después de manera lenta, no necesariamente constante, manteniendo la concentración eficaz durante más tiempo. Entre ellas, matrices, microcápsulas, etc.
- Formas de liberación sostenida: estos sistemas consiguen que el fármaco se libere a una velocidad constante, disminuyendo la fluctuación de los niveles plasmáticos de medicamento. Dentro de estas están las llamadas bombas osmóticas (sistema OROS): el fármaco y un agente osmótico se introducen en una membrana semipermeable. Cuando penetra el agua, el principio activo disuelto es liberado de forma controlada a través de un pequeño orificio realizado con láser.

Existe una variante que es el llamado sistema OROS *push-pull*; Constituido por un compartimento superior que sirve de reservorio del fármaco y otro inferior que actúa como núcleo osmótico. Entre ambos se encuentra una membrana flexible. Por un efecto osmótico, el medio externo penetra en la cámara superior, disolviendo o dispersando el fármaco, mientras que en el compartimento inferior se crea una presión sobre la membrana flexible que determina la salida del principio activo al exterior a través de un orificio.

Esta variante del sistema OROS suele emplearse para aquellos fármacos muy poco solubles en agua y que se encuentren micronizado, como por ejemplo el diclofenaco o la hidromorfona.

Evidencia científica

Literatura médica sobre hidromorfona existe ampliamente en las más de 1.200 publicaciones en los últimos 8 años. Si nos centramos a hidromorfona liberación ORS *push-pull*, encontramos vía PubMed únicamente 14 artículos en los últimos 7 años, distribuyéndose como siguen:

Autor	Número
División investigación laboratorio farmacéutico	5
Wallace et al (San Diego Medical Center)	5
Otros autores	4
Revisión Cochrane	1
Tema publicación	Número
Dosis equivalencia/conversión	4
Perfil farmacocinético	5
Eficacia y tolerabilidad	3
Perfil económico	1
Calidad de sueño	1

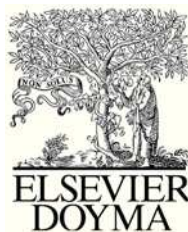
Conclusiones

En la revisión Cochrane del 2008 se evalúan 43 estudios (2.725 sujetos) utilizando hidromorfona para dolor agudo y crónico. El 50% de los estudios obtuvieron una puntuación de calidad baja y la mayoría se referían a hidromorfona por vía parenteral, y ninguno valoró la hidromorfona OROS.

Los estudios incluidos en esta revisión eran variados en términos de calidad y metodología. Sin embargo, la mayoría demostró que la hidromorfona es un analgésico potente, que los efectos clínicos de la hidromorfona parecen estar relacionados a las dosis y que el perfil de efectos adversos de la hidromorfona es similar al de otros agonistas de los receptores mu opiáceos.

Bibliografía general

- Conley R, et al. Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS), an advanced oral delivery form. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1879-92. Review.
- Drover DR, et al. Input characteristics and bioavailability after administration of immediate and a new extended-release formulation of hydromorphone in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2002;97:827-36.
- Hale M, et al. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther.* 2007;29:874-88.
- Hanna M, et al. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care.* 2008;7:17.
- Palangio M, et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:355-68.
- Sabatowski R, et al. Pharmacotherapy of chronic, non-tumour related pain. Efficacy, tolerability and patient benefit of an oral osmotic system with hydromorphone. *MMW Fortschr Med.* 2007;149 Suppl 3:119-24.
- Sathyan G, et al. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:297-305.
- Sathyan G, et al. Pharmacokinetic investigation of dose proportionality with a 24-hour controlled-release formulation of hydromorphone. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:3.
- Sathyan G, et al. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release OROS formulation of hydromorphone in the presence and absence of food. *BMC Clin Pharmacol.* 2007;7:2.
- Wallace M, et al. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Int Med Res.* 2008;36:343-52.
- Wallace M, et al. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127). *Curr Med Res Opin.* 2007;23:981-9.
- Wallace M, et al. Once-daily OROS hydromorphone for the management of chronic nonmalignant pain: a dose-conversion and titration study. *Int J Clin Pract.* 2007;61:1671.
- Ward A, et al. Modeling the economic and health consequences of managing chronic osteoarthritis pain with opioids in Germany: comparison of extended release oxycodone and OROS hydromorphone. *Curr Med Res Opin.* 2007.
- Yang M, et al. Mapping MOS Sleep Scale scores to SF-6D utility index. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2269-82.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Evaluación del impacto del empleo de la hidromorfona administrada en dosis única diaria mediante tecnología Push-Pull® (Jurnista®) sobre la calidad de vida en pacientes con dolor crónico no oncológico

A. Perucho

Unidad del Dolor, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Cuando queremos cuantificar la idoneidad o eficacia contra el dolor crónico de un analgésico, existe consenso acerca de no limitar esta valoración a un solo parámetro que mida únicamente su eficacia frente al dolor.

Existen efectos secundarios de los analgésicos, que no podemos desvincular de su eficacia si queremos que nuestra valoración y la del paciente mantengan una relación directa con su bienestar.

Existen otras acciones terapéuticas añadidas de los analgésicos, no relacionadas con la antinocicepción que, en bastantes casos, cuando hablamos de tratamientos analgésicos, pueden incluso sumarse a su eficacia percibida por el paciente con dolor.

Es por este motivo que, progresivamente, en todos los estudios en donde se evalúa la eficacia de un nuevo producto se emplea el concepto de calidad de vida (Quality of Life).

El concepto de calidad de vida (QOL) es un concepto muy amplio en el que influyen muchos factores como la edad del paciente, la salud, las relaciones personales y su capacidad de mantenerlas.

La satisfacción subjetiva del paciente y su bienestar físico y psicológico son parámetros esenciales en la mayoría de las definiciones de la calidad de vida.

En un estudio multicéntrico aleatorizado abierto de dosis repetidas de 6 semanas en el que participaron 207 pacientes con lumbalgia crónica la administración de hidromorfona en dosis única diaria mediante el sistema de liberación osmótica *push-pull* se asoció con una mejoría de la calidad de vida evaluada mediante el SF-36 en los componentes físico y mental con respecto al período basal (Wallace, 2007).

En otro estudio multicéntrico abierto con grupos paralelos y administración repetida durante 6 semanas con 138 pacientes con dolor crónico secundario a artrosis, el empleo de Jurnista® añadido al tratamiento previo con AINE mejoró las puntuaciones totales del WOMAC (índice de artrosis de las universidades de Western Ontario y McMaster), así como las puntuaciones de las subescalas de esta variable asociadas a dolor, rigidez y funcionalidad física (Hale, 2007).

Una dimensión importante dentro del bienestar psicológico y físico del paciente con dolor es su capacidad de disfrutar de un adecuado descanso nocturno.

La mayoría de los pacientes con artrosis, o con lumbalgia mecánica sufren incrementos del dolor relacionados con el movimiento. Este dolor se padece incluso de noche, durante el período de descanso nocturno cuando el paciente cambia inconscientemente de posición durante el sueño. Este problema sucede incluso si el paciente toma hipnóticos para inducir o mantener el sueño.

El resultado de estos despertares continuos es un deficiente descanso y el sufrimiento psicológico de un paciente que no es capaz de mitigar su sufrimiento ni en reposo.

La falta de descanso nocturno influye dramáticamente en la percepción de la calidad de vida percibida de los pacientes con dolor:

- Se incrementan los efectos secundarios centrales durante el día de los analgésicos y neuromoduladores y se incrementan las sensaciones de apatía, ansiedad, irritabilidad e inutilidad por una significativa reducción en la capacidad para realizar sus tareas diarias (Wilson, 2002) y depresión (Sayar, 2002).

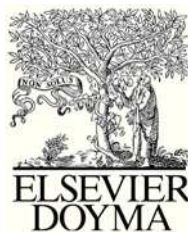
- Todas estas sensaciones disminuyen el umbral de percepción del dolor, lo que cierra un circuito retroalimentado y en espiral hacia un sufrimiento cada vez más intenso (Affleck, 1996).
- A pesar de la alta prevalencia de insomnio en la población general, este problema está acrecentado en los pacientes que padecen dolor crónico (Wilson, 1998), ya que entre el 50 y el 70% de los pacientes remitidos a unidades de dolor crónico sufren alteraciones del sueño (Wilson, 2002).
- La calidad del sueño se mide valorando aspectos como la facilidad para conciliar el sueño, el número de veces que el paciente se despierta durante la noche o la sensación de un mal descanso nocturno.
- El tratamiento con Jurnista® a los pacientes que padecían dolor crónico de origen osteoarticular y dolor lumbar se asoció con una mejoría en varios parámetros de la calidad de vida relacionados con la salud, consiguiendo una reducción muy significativa ($p < 0,001$), tanto en los trastornos del sueño, como en la cantidad de horas de sueño (Wallace, 2007).
- La mejoría en la calidad del sueño suele realizarse empleando la escala MOS (Medical Outcomes Study Sleep Measure) para la evaluación del sueño dividida en dos índices: I (dormir hasta la mañana siguiente, despertarse con la sensación de falta de aire o dolor de cabeza, tener dificultades para iniciar el sueño, despertarse durante el período de sueño y tener dificultades para dormirse otra vez, tener dificultades para mantenerse despierto durante el día y dormir las horas necesarias requeridas por el paciente) y II (los 6 ítems del índice I y tres más: tiempo necesario para conciliar el sueño, sensación de sueño agitado y sensación de somnolencia o mareo diurnos).
- El índice I de la escala de MOS para la evolución del sueño mejoró significativamente en el grupo tratado con

Jurnista® respecto al grupo tratado con oxicodona de liberación prolongada (Hale, 2007).

En definitiva, en los estudios prospectivos aleatorizados controlados o comparativos frente a otros agonistas opiáceos de amplia y reconocida eficacia, en pacientes que padecen lumbalgia crónica o dolor osteoarticular relacionado con la presencia de artrosis, el sistema de liberación controlada en unidosis diaria de hidromorfona (Jurnista®) proporciona una mejora importante de la calidad de vida y del sueño en estos pacientes.

Bibliografía general

- Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996;68:363-8.
- Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thippawong. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *J Clin Ther*. 2007;29:874-88.
- Wallace M, Skowronski R, Khanna S, Tudor IC, Thippawong J. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127). *Curr Med Res Opin*. 2007;23:981-9.
- Wallace M, Rauck RL, Moulin D, Thippawong J, Khanna S, Tudor IC. Once-daily OROS hydromorphone for the management of chronic nonmalignant pain: a dose-conversion and titration study. *Int J Clin Pract*. 2007;61:1671-6.
- Wilson KG, Eriksson MY, D'Eon JL, Mikail SF, Emery PC. Major depression and insomnia in chronic pain. *Clin J Pain*. 2002;18:77-83.
- Wilson KG, Watson ST, Currie SR. Daily diary and ambulatory activity monitoring of sleep in patients with insomnia associated with chronic musculoskeletal pain. *Pain*. 1998;75:75-84.



REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



MESA REDONDA. NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

Utilidad clínica de la hidromorfona

V. Mayoral Rojals

Unidad de Dolor, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

La hidromorfona, que fue introducida en la práctica clínica en los años veinte, ha sido utilizada extensivamente y recomendada en guías clínicas de dolor agudo postoperatorio, crónico oncológico y no oncológico (Quigley and Wiffen, 2003, Jacox et al, 1994, Pergolizzi et al, 2008). Hasta la fecha, ha mostrado su eficacia en más de 200 ensayos clínicos en una amplia variedad de tipos de dolor, vías de administración y diversos comparadores además de placebo, como son la morfina, oxicodona, buprenorfina y fentanilo (Wirz et al, 2008a, Wirz et al, 2008b).

do y efectos secundarios tolerables, utilizando una *ratio* de 5:1, solamente 1 de cada 4 pacientes requirió ajuste de dosis añadidos consiguiéndose una adecuada dosificación en el 94% de los pacientes en 3,6 días (Wallace et al, 2008). Sea cual sea la dosificación escogida, la maniobra de rotación opioide requiere de un control frecuente del paciente en los primeros 15 días y unas instrucciones, tanto para analgesia inadecuada como para el exceso de dosis usualmente acompañada de sedación (Gordon et al, 2005, Gammaitoni et al, 2003).

Dosificación inicial y rotación opioide

Jurnista®, la formulación de hidromorfona Push-Pull que nos ocupa, se encuentra disponible en las siguientes dosificaciones de 4, 8, 16 y 32 mg (SmP, Jurnista®). En su dosificación más baja, asumiendo una *ratio* de conversión a morfina de 5:1 para pacientes con dosis estables de opioides (Palangio et al., 2002), equivaldría a 20 mg de morfina oral diaria o 12 g/h de un parche transdérmico de fentanilo. La presentación de 4 mg parece adecuada como dosificación inicial, más en cuanto no está disponible la formulación de hidromorfona de liberación rápida que permita una titulación previa.

En los casos de rotación opioide, se mantendrán las pautas habituales que tienen en cuenta la tolerancia cruzada incompleta, el tiempo previo de tratamiento opioide, dosis, causa de la rotación (ineficacia frente a efectos secundarios). Una actitud conservadora en la rotación por efectos secundarios intolerables pero dolor controlado, sería reducir la dosis equianalgésica después de la conversión a la dosis equivalente diaria de morfina, en un 30-50%. Si la causa de la rotación es el control inadecuado del dolor con el opioide previo, se aceptaría una dosis 5:1 como la detallada previamente o incluso un pequeño aumento de la dosis en un 10-20%. En un estudio de rotación a hidromorfona Push-Pull en pacientes con dolor controla-

Dolor crónico oncológico

En una revisión de sus aplicaciones clínicas en dolor oncológico, publicada en 2001 (Sarhill et al, 2001), y que ya incluía estudios de la hidromorfona de liberación retardada, se analizó el perfil de efectos secundarios, que fue similar al de la morfina, con la excepción de menor incidencia de náuseas y vómitos, sedación y prurito. Sin embargo, dichas conclusiones están extraídas de rutas de administración diferentes de la oral, como son la intravenosa y la epidural.

Estas ventajas de la hidromorfona, por lo que respecta al perfil de efectos secundarios gastrointestinales en su administración oral, fueron exploradas como objetivo primario en dos estudios abiertos frente a la vía transdérmica (n = 174 pac) con buprenorfina o fentanilo (Wirz et al, 2008a) y morfina (n = 100 pac) en pacientes con dolor oncológico (Wirz et al, 2008b). La incidencia de náuseas y vómitos fue del 21 y el 33%, respectivamente, y para todos los fármacos en global sin que se mostrase tolerancia. La severidad y la frecuencia de náuseas, vómitos y estreñimiento fueron superiores para morfina a pesar de que el grupo de hidromorfona recibía dosis equianalgésicas superiores (Wirz et al, 2008b). Sorprendentemente, la severidad del estreñimiento, definido como > 3 días sin deposiciones, fue mayor en la vía transdérmica (fentanilo 22%, buprenorfina 21%)

que con hidromorfona (2%), siendo equiparable el uso de laxantes (Wirz et al, 2008a).

En un estudio previo, cruzado a doble ciego, en el que se comparó con oxicodona de liberación retardada, los 31 pacientes que concluyeron el estudio y que recibieron ambos tipos de medicación mostraron similares niveles de control del dolor y perfil de efectos secundarios, a excepción de una mayor somnolencia con el uso de oxicodona y dos casos de alucinaciones durante el tratamiento con hidromorfona (Hagen and Babul, 1997).

Finalmente, y por lo que respecta a la formulación Push-Pull, en un estudio doble ciego tras el periodo de titulación en el que se valoraron la equivalencia y no inferioridad respecto a morfina de liberación retardada (MLR, c/12h) (Hanna et al, 2008), Jurnista® mostró una ligera superioridad respecto a morfina en la principal variable estudiada que fue "el peor dolor experimentado en las últimas 24 h", variable del inventario breve de dolor. El perfil de efectos secundarios fue diferente entre los comparadores con una mayor incidencia de vómitos (el 22,1 frente al 9,1%), náuseas (el 29 frente al 19%) y somnolencia (el 14 frente al 10,4%) en el grupo MLR. En este estudio, al contrario que el comentado previamente (Wirz et al, 2008b), la incidencia de estreñimiento fue superior en el grupo hidromorfona, tanto en la fase de titulación (el 23,2 frente al 10,9%) como de mantenimiento contra MLR (el 39 frente al 22,1%), probablemente por el uso de definiciones diferentes y por ser un objetivo secundario en este estudio.

Dolor crónico no oncológico

No es hasta la fase de desarrollo de Jurnista® que aparecen estudios de hidromorfona en pacientes con dolor crónico no oncológico (Wallace and Thipphawong, 2007). Su utilidad clínica y no inferioridad respecto a otros opioides se basa en tres estudios abiertos, que incluyen variadas patologías incluyendo dolor neuropático y somático (n = 331 pac) (Palangio et al, 2002); artrosis de rodilla y cadera (n = 138 pac) (Hale et al, 2007), y dolor lumbar (n = 207 pac) (Wallace et al, 2007).

El primero de los estudios (Palangio et al, 2002), donde también se incluyó a enfermos oncológicos, evaluó la rotación a Jurnista® de diferentes opioides, partiendo de una dosis mínima y estable durante 3 días de un equivalente de morfina > 45 mg/d y menos de 3 dosis de rescate de su opioide previo. Tras un periodo de rotación, cuya titulación podía durar hasta 21 días para conseguir los mismos criterios de estabilidad, se continuaba con una fase de mantenimiento de 14 días con Jurnista®. La estabilización en la rotación se consiguió en aproximadamente 3 de cada 4 pacientes y, en un 70% de ellos, se necesitaron menos de 2 cambios de titulación. Los resultados de eficacia mostraron, tanto en el grupo de "intención de tratar" como los que finalizaron el estudio, un mejoría significativa de la severidad del dolor y las variables de calidad de vida o función respecto a la fase previa a la rotación. El espectro de efectos secundarios observado (78% de los pacientes, el 12% abandonó el estudio) fue el esperado para un fármaco opioide, destacando un 21% de náuseas (12% vómitos), 17% estreñimiento y cefalea, 15% somnolencia, 14,5% inestabilidad y 8,7% de astenia.

El estudio de Hale et al (Hale et al, 2007), que valoraba el uso de Jurnista® en dolor debido a artrosis de cadera o rodilla no suficientemente controlado con AINE, es en realidad un estudio de no inferioridad frente a oxicodona de liberación retardada, fármaco con estudios previos donde muestra eficacia en esta patología. Los instrumentos de valoración incluyeron escalas categóricas de dolor (0-3) y alivio de dolor (0-4), escalas de función WOMAC y calidad de sueño MOS. Tras un periodo de 14 días de estabilización y titulación, los pacientes fueron seguidos durante 28 días más en la fase de mantenimiento con ambos fármacos. De los 138 pacientes incluidos en el análisis de seguridad, sólo 83 completaron el estudio, la mayoría por efectos secundarios, sin que existiesen diferencias entre los dos grupos, lo que demuestra la dificultad de tratamiento de este grupo de población con comorbilidades, edad o intolerancias múltiples. Ambos fármacos mostraron una similar eficacia en el alivio del dolor (2,3 puntos) y escala de WOMAC. De los que completaron el estudio, 2 de cada 3 puntuaron ambos fármacos como bueno a excelente. Se encontraron diferencias significativas en la escala de sueño, que se comentarán en otra ponencia.

El estudio de Wallace et al (Wallace et al, 2007), con una duración de 6 semanas, tuvo un diseño similar al de Palangio et al, con un periodo de estabilización del opioide previo seguido de rotación a Jurnista®. Solamente 131 de los 209 pacientes incluidos inicialmente completaron el estudio, de nuevo un hecho habitual en este grupo heterogéneo y complicado de pacientes. Los parámetros de eficacia, función y calidad de vida (BPI, SF-36, ECD) mejoraron en los pacientes que completaron el estudio, el 63% de los cuales valoró el tratamiento como bueno-muy bueno-excelente, mientras esta valoración era menor (31,6%) con el tratamiento previo.

Conclusiones

La hidromorfona es un opioide conocido en países anglosajones que ahora llega a nuestro país en una formulación novedosa enteral, que ha mostrado suficiente evidencia clínica en el tratamiento del dolor crónico. Se incorpora al espectro de opioides disponibles con un buen perfil de rotación o como inicio de terapia.

Bibliografía general

- Gammaitoni AR, Fine P, Alvarez N, McPherson ML, Bergmark S. Clinical application of opioid equianalgesic data. *Clin J Pain*. 2003;19:286-97.
- Gordon DB, Stevenson KK, Griffie J, Muchka S, Rapp C, Ford-Roberts K. Opioid equianalgesic calculations. *J Palliat Med*. 2005;2:209-18.
- Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain. *Cancer*. 1997;79:1428-37.
- Hale M, Tudor I, Khanna S, Thipphawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-

- label, noninferiority analysis. *Clin Therapeutics*. 2007;29:874-88.
- Hanna M, Thippawong J, Group TS. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care*. 2007;7:17.
- Jacox A, Carr DB, Payne R. New clinical-practice guidelines for the management of pain in patients with cancer. *N Engl J Med*. 1994;330:651-5.
- Palangio M, Northfelt DW, Portenoy RK, Brookoff D, Doyle RT, Dornseif BE, et al. Dose conversion and titration with a novel, once-daily, OROS osmotic technology, extended-release hydromorphone formulation in the treatment of chronic malignant or nonmalignant pain. *J Pain Symp Manag*. 2002;23:355-68.
- Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain practice. J World Instit Pain*. 2008;8:287-313.
- Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *J Pain Symp Manag*. 2003;25:169-78.
- Sarhill N, Walsh D, Nelson KA. Hydromorphone: pharmacology and clinical applications in cancer patients. *Supportive care in cancer. J Multinat Assoc Supp Care Cancer*. 2001;9:84-96.
- Wallace M, Skowronski R, Khanna S, Tudor I, Thippawong J. Efficacy and safety evaluation of once-daily OROS hydromorphone in patients with chronic low back pain: a pilot open-label study (DO-127). *Curr Med Res Opin*. 2007;23:981-89.
- Wallace MS, Rauck RL, Moulin D, Thippawong J, Khanna S, Tudor IC. Conversion from standard opioid therapy to once-daily oral extended-release hydromorphone in patients with chronic cancer pain. *J Int Med Res*. 2008;36:343-52.
- Wallace MS, Thippawong J. Clinical Trial Results with OROS® Hydromorphone. *J Pain Symp Manag*. 2007;33:25-32.
- Wirz S, Maria W, Schenk M, Schroeck A, Schaefer N, Mueller M, et al. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: A prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain (London)*. 2008^a.
- Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J, Less nausea, emesis, and constipation comparing hydromorphone and morphine? A prospective open-labeled investigation on cancer pain. *Supportive care in cancer. J Multinat Assoc Support Care Cancer*, 2008b;16:999-1009.