

*RECOMENDACIÓN. Revisar simultáneamente los dos archivos en word (Audio y Texto). La numeración de los títulos corresponde al número de la página en el módulo de estudio.*

## Introducción

Tratamiento del Dolor Crónico

Bienvenido al curso sobre:

Tratamiento Multimodal del Dolor Crónico

Médico responsable del contenido

Este curso ha sido desarrollado por:

Autor: Dr. Reinhard Sittl, Departamento de Anestesiología y Tratamiento del Dolor, Universidad de Eriangen-Nuremberg, Alemania

Coordinadores: Dr. Miguel Ángel Ruiz Ibán  
Dr. César Margarit Ferri

Comité Coordinador: Dr. José De Andrés Ibáñez  
Dr. Antonio Herreros  
Dr. Manuel Lubián López  
Dr. César Margarit Ferri  
Dra. Concepción Pérez Hernández  
Dr. Domingo Ruiz Hidalgo  
Dr. Miguel Ángel Ruiz Ibán  
Dr. Jesús Tornero Molina

## 1. Objetivos

Al completar este módulo el alumno debe haber aumentado su conocimiento sobre:

- La fisiología del dolor y los mecanismos involucrados en la cronificación del dolor
- Los diferentes aspectos y tipos del dolor
- Los mecanismos endógenos de modulación involucrados en el dolor agudo y crónico
- La importancia de un tratamiento precoz y eficaz del dolor en la prevención del dolor crónico
- La importancia de identificar los mecanismos involucrados en el dolor crónico para hacer el mejor diagnóstico individual
- Los mecanismos de acción de los principales analgésicos
- Las razones para combinar medicamentos analgésicos en el tratamiento del dolor crónico
- Cómo optimizar el uso de las combinaciones analgésicas en el tratamiento del dolor crónico

## 2. Planteamiento farmacológico orientado según el mecanismo del tratamiento del dolor

Este módulo está enfocado en los planteamientos orientados según el mecanismo para el tratamiento del dolor crónico.

El dolor crónico es una enfermedad multifactorial que precisa un planteamiento multimodal de tratamiento y el objetivo ideal es ser capaz de medir los síntomas y signos, definir el dolor experimentado, tratar los mecanismos del dolor y así permitir a los pacientes disfrutar de una reducción del dolor.<sup>1,2,3,4,5</sup>

Idealmente, los tratamientos deben ser seleccionados de acuerdo con la comprensión del tipo y el modelo del dolor experimentado, con una evaluación completa del fenómeno doloroso, y conociendo muy bien la fisiopatología del síndrome doloroso.<sup>6</sup>

No obstante, el diagnóstico basado en el mecanismo del dolor puede ser difícil debido a que los signos y síntomas del paciente no siempre identifican mecanismos claros

<sup>1</sup> Woolf CJ, et al. Anesthesiology 2001;95:241-9

<sup>2</sup> Woolf CJ, et al. Lancet. 1999;353:1959-64

<sup>3</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>4</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>5</sup> Argoff CE, et al. Pain Med. 2009 Jul;10:S53-66

<sup>6</sup> Woolf CJ, et al. Lancet. 1999;353:1959-64

A pesar de esto, el médico debe intentar definir el tipo de dolor que el paciente está experimentando, si es dolor nociceptivo, dolor neuropático, dolor relacionado con enfermedades inflamatorias, o dolor sin un estímulo o lesión claros, o una combinación de diferentes tipos de dolor.

Una mayor comprensión de los mecanismos del dolor es importante para desarrollar un planteamiento del tratamiento orientado según el mecanismo y optimizar la selección de la forma farmacológica del tratamiento.

Es importante que el objetivo del tratamiento sea realista consiguiendo la reducción del dolor más que su erradicación.

Los médicos deben recordar que los cambios en la experiencia del dolor del paciente pueden conseguirse mediante el uso del tratamiento multimodal que incluye tanto terapias farmacológicas como no farmacológicas.

Este módulo estará enfocado a los tratamientos farmacológicos y su papel y lugar en el tratamiento del dolor orientado según el mecanismo.

### 3. Vías de transmisión del dolor

El dolor es un fenómeno dinámico y las vías de transmisión del dolor desde la periferia al cerebro pueden ser moduladas en todos los niveles del sistema nervioso central. Hay dos categorías principales de dolor: dolor nociceptivo y dolor neuropático. El dolor nociceptivo está causado por respuestas a los estímulos nocivos y asociado con daño tisular, mientras que el dolor neuropático está relacionado con una lesión previa en el sistema nervioso y puede ser periférico o central. La nocicepción puede estar modulada en varios niveles del sistema nervioso. Un tercer tipo de dolor es el dolor funcional, en el cuál no hay un daño nervioso evidente. Todos los tipos de dolor son procesados por el sistema nervioso.<sup>7,8,9,10,11,12,13,14,15,16</sup>

Las señales nociceptivas del dolor son transducidas y transmitidas, desde la periferia al cerebro, moduladas dentro del sistema nervioso, y por último percibidas como dolor en el cerebro.

Existen tanto vías ascendentes como descendentes del dolor y moduladores y mediadores endógenos clave de la señalización y procesamiento del dolor que influyen en el procesamiento y la percepción del dolor.

El conocimiento de las vías normales del dolor es importante para comprender la fisiopatología del dolor y el potencial de la intervención terapéutica para controlar y manejar los diferentes tipos de dolor.

### 4. Procesamiento de las señales dolorosas

La transducción es el proceso mediante el cual las fibras del dolor nociceptivas, reconocen una señal del daño tisular y lanza un potencial de acción en respuesta a los estímulos y mediadores que indican una lesión o daño.<sup>17,18,19</sup>

La señal dolorosa es transmitida desde la periferia a la médula espinal.

Dos tipos de fibras nerviosas sensitivas están implicadas en la transmisión del dolor: Las fibras nerviosas A delta que son rápidas y recubiertas por una fina capa de mielina y las fibras C que son lentas y no mielinizadas.

En el asta dorsal de la médula espinal tiene lugar el arco reflejo que permite la activación directa de las neuronas motoras para provocar una retirada del miembro que se ve afectado por el estímulo que le provoca dolor

La señal dolorosa pasa por medio de transmisión sináptica excitadora, en la que están implicados neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P, a las neuronas de segundo orden que transmiten los estímulos dolorosos hacia el cerebro por las vías espinotalámicas ascendentes.

La modulación de las señales dolorosas puede suceder tanto a niveles periféricos como centrales, actuando tanto para inhibir como aumentar la transmisión y la percepción de las señales dolorosas.<sup>20,21,22,23,24,25,26,27,28,29</sup>

<sup>7</sup> Yeung JC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1980;215::626-32

<sup>8</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

<sup>9</sup> Heinricher MM, et al. Brain Res Rev. 2009;60:214-25

<sup>10</sup> Heinricher MM, et al. Pain. 2001;92:129-38

<sup>11</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1994;63:279-88

<sup>12</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1992;48:533-43

<sup>13</sup> Costigan M, et al. J Pain. 2000;71:217-21

<sup>14</sup> Benarroch EE. Neurology. 2008;71:217-21

<sup>15</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>16</sup> Millan MJ. Prog Neurobiol. 2002;66:355-474

<sup>17</sup> Yeung JC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1980;215::626-32

<sup>18</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

<sup>19</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>20</sup> Yeung JC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1980;215::626-32

<sup>21</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

<sup>22</sup> Heinricher MM, et al. Brain Res Rev. 2009;60:214-25

<sup>23</sup> Heinricher MM, et al. Pain. 2001;92:129-38

<sup>24</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1994;63:279-88

<sup>25</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1992;48:533-43

En la periferia, las sustancias que pueden desencadenar o intensificar el dolor son .las prostaglandinas, la sustancia P, la histamina y la bradiquinina.

La percepción de los estímulos dolorosos es procesada en la región somatosensorial de la corteza cerebral, con posibles influencias también sobre otras regiones cerebrales.

Existen vías descendentes, desde las áreas corticales y subcorticales, las cuales colaboran a la respuesta a las señales dolorosas entrantes, modulando la experiencia del dolor.<sup>30,31,32,33,34,35,36</sup>

Las respuestas son enviadas desde la sustancia gris periacueductal o PAG en el cerebro medio al asta dorsal.

Seleccione cada punto para visitar los pasos involucrados en el procesamiento de las señales dolorosas

1. La transducción es el proceso mediante el cual las fibras nociceptivas reconocen una señal del daño tisular y lanzan un potencial de acción en respuesta a los estímulos y mediadores que indican una lesión o daño.
2. La señal dolorosa es transmitida desde la periferia a la médula espinal. Dos tipos de fibras nerviosas sensitivas están implicadas en la transmisión del dolor: Las fibras nerviosas A delta que son rápidas y recubiertas por una fina capa de mielina y las fibras C que son lentas y no mielinizadas.
3. En el asta dorsal de la médula espinal tiene lugar el arco reflejo que permite la activación directa de las neuronas motoras para provocar una retirada del miembro que se ve afectado por el estímulo que le provoca dolor
4. La señal dolorosa pasa por medio de transmisión sináptica excitadora, en la que están implicados neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P, a las neuronas de segundo orden que transmiten los estímulos dolorosos hacia el cerebro por las vías espinotalámicas ascendentes.
5. La modulación de las señales dolorosas puede suceder tanto a niveles periféricos como centrales, actuando tanto para inhibir como para aumentar la transmisión y la percepción de las señales dolorosas. En la periferia, las sustancias que pueden desencadenar o intensificar el dolor son las prostaglandinas, la sustancia P, la histamina y la bradiquinina.
6. La percepción de los estímulos dolorosos es procesada en la región somatosensorial de la corteza cerebral, con posibles influencias también sobre otras regiones cerebrales.
7. Existen vías descendentes, desde las áreas corticales y subcorticales, las cuales colaboran a la respuesta a las señales dolorosas entrantes, modulando la experiencia del dolor.
8. Las respuestas son enviadas desde la sustancia gris periacueductal o PAG en el cerebro medio al asta dorsal.

## 5. Modulación endógena del dolor y mediadores del dolor

El dolor es una experiencia sensorial en el que participan factores como la emoción, la distracción, la expectativa, y el estrés. El procesamiento del dolor puede ser modulado en muchos niveles a lo largo de las vías normales de señalización del dolor.<sup>37,38,39,40,41,42,43,44,</sup>

El cerebro responde a la llegada de señales dolorosas y modula la experiencia del dolor a través del sistema descendente de transmisión.

Las respuestas enviadas desde la sustancia gris periacueductal del cerebro medio (PAG) al asta dorsal de la médula espinal permiten la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, serotonina o 5-HT y endorfinas desde los espacios interneuronales.

Las endorfinas realizan sus acciones inhibitoras sobre la señalización y la percepción del dolor por medio de su unión a los receptores opioides en las neuronas aferentes presinápticas tanto en el asta dorsal como en el cerebro, inhibiendo la liberación de

<sup>26</sup> Costigan M, et al. J Pain. 2000;71:217-21

<sup>27</sup> Benarroch EE. Neurology. 2008;71:217-21

<sup>28</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>29</sup> Millan MJ. Prog Neurobiol. 2002;66:355-474

<sup>30</sup> Yeung JC, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1980;215:626-32

<sup>31</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

<sup>32</sup> Heinricher MM, et al. Brain Res Rev. 2009;60:214-25

<sup>33</sup> Heinricher MM, et al. Pain. 2001;92:129-38

<sup>34</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1994;63:279-88

<sup>35</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1992;48:533-43

<sup>36</sup> Benarroch EE. Neurology. 2008;71:217-21

<sup>37</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

<sup>38</sup> Heinricher MM, et al. Brain Res Rev. 2009;60:214-25

<sup>39</sup> Heinricher MM, et al. Pain. 2001;92:129-38

<sup>40</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1994;63:279-88

<sup>41</sup> Heinricher MM, et al. Neuroscience. 1992;48:533-43

<sup>42</sup> Costigan M, et al. J Pain. 2000;71:217-21

<sup>43</sup> Benarroch EE. Neurology. 2008;71:217-21

<sup>44</sup> Millan MJ. Prog Neurobiol. 2002;66:355-474

neurotransmisores excitadores.<sup>45,46,47,48,49,50</sup> Al mismo tiempo también actúan a nivel postsináptico causando la hiperpolarización de la membrana, y reduciendo así la probabilidad de excitación neuronal.

Las vías noradrenérgicas inhiben la señalización del dolor mientras que la serotonina o 5-HT puede inhibir o facilitar la señalización del dolor.

La noradrenalina activa los receptores alfa-2 en la membrana postsináptica provocando la inhibición de la transmisión del dolor. El resultado de la modulación descendente supone una retroalimentación negativa sobre la señalización y la percepción del dolor.<sup>51,52</sup>

No obstante, está demostrado que la modulación descendente es bi-direccional de forma que la sensación de dolor puede ser aumentada o disminuida bajo la influencia de las células llamadas “On” y “Off” situadas en la médula rostral ventromedial (RVM). El control inhibitorio procedente del sistema PAG-RVM suprime principalmente las entradas nociceptivas mediadas por las fibras C, preservando la información sensorial-discriminativa que es conducida más rápidamente por las fibras A.

Una lesión puede alterar el balance entre la facilitación y la inhibición del procesamiento del dolor, y se cree que la facilitación descendente neta de la señalización del dolor es un factor implicado en el desarrollo del dolor crónico.<sup>53</sup>

## 6. Cronificación del dolor

El dolor crónico supone un gran problema para los pacientes, afectando su calidad de vida y la movilidad, el sueño, el apetito, el humor y la capacidad funcional.<sup>54,55,56,57,58,59,60,61</sup>

El dolor crónico es una enfermedad por sí misma que presenta componentes físicos, psicológicos, y sociales. Los factores de riesgo para que el dolor se haga crónico son variables, reflejando el impacto de los factores individuales del paciente, las influencias del entorno, y los factores psicosociales. El dolor agudo no adecuadamente tratado puede también conducir al desarrollo de dolor crónico.<sup>62</sup>

El dolor crónico a menudo tiene un componente neuropático y los mecanismos subyacentes incluyen la sensibilización periférica y central a través de la cual la función y la estructura de las neuronas y las vías implicadas en la transmisión del dolor están alteradas y cambiadas.<sup>63,64,65,66,67,68,69,70</sup>

En el dolor crónico, estos cambios significan que la señalización del dolor se desacopla de los acontecimientos causantes y la intensidad del dolor ya no se relaciona con el estímulo que lo originó.

Podemos intentar prevenir la cronificación del dolor actuando a dos niveles: en primer lugar mediante medidas que interfieran o interrumpan la transmisión, el procesamiento y la percepción del dolor, y en segundo lugar mediante el tratamiento precoz adecuado del dolor agudo pueden ayudar a prevenir la cronificación del dolor.

La prevención de la sensibilización es muy importante en este sentido.

<sup>45</sup> Heinricher MM, et al. *Brain Res Rev.* 2009;60:214-25

<sup>46</sup> Heinricher MM, et al. *Pain.* 2001;92:129-38

<sup>47</sup> Heinricher MM, et al. *Neuroscience.* 1994;63:279-88

<sup>48</sup> Heinricher MM, et al. *Neuroscience.* 1992;48:533-43

<sup>49</sup> Costigan M, et al. *J Pain.* 2000;71:217-21

<sup>50</sup> Millan MJ. *Prog Neurobiol.* 2002;66:355-474

<sup>51</sup> Heinricher MM, et al. *Brain Res Rev.* 2009;60:214-25

<sup>52</sup> Millan MJ. *Prog Neurobiol.* 2002;66:355-474

<sup>53</sup> Heinricher MM, et al. *Brain Res Rev.* 2009;60:214-25

<sup>54</sup> Becker N et al. *Pain.* 1997;73:393-400

<sup>55</sup> Stucky CL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:11845-6

<sup>56</sup> Scholz J, et al. *Nat Neurosci.* 2002;5 Suppl:1062-7

<sup>57</sup> Latremoliere A, et al. *J Pain.* 2009;10:895-926

<sup>58</sup> Rothstein D, et al. *Internist (Berl).* 2009;50:1161-8

<sup>59</sup> Costigan M, et al. *J Pain.* 2000;71:217-21

<sup>60</sup> Marchand S *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:285-309

<sup>61</sup> Tracey I, et al. *J Pain.* 2009;10:1113-20

<sup>62</sup> Becker N et al. *Pain.* 1997;73:393-400

<sup>63</sup> Becker N et al. *Pain.* 1997;73:393-400

<sup>64</sup> Stucky CL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:11845-6

<sup>65</sup> Scholz J, et al. *Nat Neurosci.* 2002;5 Suppl:1062-7

<sup>66</sup> Latremoliere A, et al. *J Pain.* 2009;10:895-926

<sup>67</sup> Rothstein D, et al. *Internist (Berl).* 2009;50:1161-8

<sup>68</sup> Costigan M, et al. *J Pain.* 2000;71:217-21

<sup>69</sup> Marchand S *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:285-309

<sup>70</sup> Tracey I, et al. *J Pain.* 2009;10:1113-20

## 7. Inflamación

La neurobiología del dolor crónico implica una serie de procesos celulares y moleculares, con inflamación y sensibilización tanto periférica como central que juegan un papel en la alteración del procesamiento y la percepción del dolor.<sup>71,72,73,74,75,76,77,78,79</sup>

El dolor se puede convertir en crónico como resultado del daño tisular y de la inflamación local. Si la inflamación no se trata adecuadamente, el entorno de los nociceptores puede alterarse bajo la influencia de mediadores inflamatorios que producen sensibilización al dolor.

Es importante recordar que las neuronas involucradas en el procesamiento del dolor presentan plasticidad, es decir, las neuronas pueden modificar sus propiedades, su perfil químico, su conducta, y sensibilidad, en respuesta al entorno y las circunstancias.

En el dolor crónico, los cambios resultantes de los procesos de sensibilización periférica y central contribuyen a la hiperalgesia y a la cronificación del dolor.

## 8. Sensibilización periférica

La sensibilización periférica implica un proceso colectivo de inflamación neurogénica.<sup>80,81,82,83,84</sup>

Las respuestas inflamatorias a la lesión o daño tisular implican la liberación de una serie de mediadores que directamente activan y/o sensibilizan los nociceptores e inician la señalización del dolor.

La inflamación en los tejidos afecta al entorno local. La síntesis de prostaglandinas, la liberación de bradiquinina e histamina, los cambios en la permeabilidad vascular y el pH tisular, y la liberación de mediadores locales y neurotransmisores puede conducir a la estimulación de nociceptores silentes y a la sensibilización de nociceptores, amplificando sus respuestas a los estímulos inductores de dolor y haciendo sensibles a los nociceptores a estímulos normalmente no nocivos.

Las fibras aferentes C reaccionan a los estímulos liberando neuropéptidos como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina o CGRP y neuroquinina A.

Estos neuropéptidos contribuyen a la inflamación local, aumentando la permeabilidad capilar y la vasodilatación, y facilitando la degranulación de los mastocitos y otros procesos que perpetúan la inflamación neurogénica.

El resultado de estas acciones de sensibilización periférica es amplificar y aumentar la transmisión en las neuronas nociceptivas aferentes de forma que aparece hiperalgesia o alodinia.

## 9. Sensibilización central

La sensibilización central es otro proceso a través del cual el dolor puede hacerse crónico en respuesta a la excitación continua de las neuronas medulares y supramedulares involucradas en el procesamiento del dolor.<sup>85,86,87,88,89,90,91,92,93</sup>

La sensibilización central se produce por cambios en las propiedades de las neuronas en el sistema nervioso central, y la percepción del dolor ya no se relaciona con estímulos periféricos nocivos.

En la sensibilización central están implicados múltiples procesos celulares<sup>94</sup>, caracterizados por la alteración funcional de las neuronas nociceptivas. Las neuronas pueden desarrollar actividad espontánea o si la actividad espontánea está ya presente aumentar la intensidad de la misma; pueden también activarse ante un umbral menor o experimentar un alargamiento de las zonas

<sup>71</sup> Woolf CJ. *Ann Intern Med.* 2004;140:441-51

<sup>72</sup> Woolf CJ, et al. *Science.* 2000;288:1765-9

<sup>73</sup> Stucky CL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:11845-6

<sup>74</sup> Scholz J, et al. *Nat Neurosci.* 2002;5 Suppl:1062-7

<sup>75</sup> Latremoliere A, et al. *J Pain.* 2009;10:895-926

<sup>76</sup> Rothstein D, et al. *Internist (Berl).* 2009;50:1161-8

<sup>77</sup> Costigan M, et al. *J Pain.* 2000;71:217-21

<sup>78</sup> Marchand S *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:285-309

<sup>79</sup> Tracey I, et al. *J Pain.* 2009;10:1113-20

<sup>80</sup> Woolf CJ. *Ann Intern Med.* 2004;140:441-51

<sup>81</sup> Woolf CJ, et al. *Science.* 2000;288:1765-9

<sup>82</sup> Stucky CL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:11845-6

<sup>83</sup> Marchand S *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:285-309

<sup>84</sup> Tracey I, et al. *J Pain.* 2009;10:1113-20

<sup>85</sup> Woolf CJ. *Ann Intern Med.* 2004;140:441-51

<sup>86</sup> Woolf CJ, et al. *Science.* 2000;288:1765-9

<sup>87</sup> Stucky CL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:11845-6

<sup>88</sup> Scholz J, et al. *Nat Neurosci.* 2002;5 Suppl:1062-7

<sup>89</sup> Latremoliere A, et al. *J Pain.* 2009;10:895-926

<sup>90</sup> Costigan M, et al. *Annu Rev Neurosci.* 2009;32:1-32

<sup>91</sup> Costigan M, et al. *J Pain.* 2000;71:217-21

<sup>92</sup> Marchand S *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:285-309

<sup>93</sup> Heinricher MM, et al. *Brain Res Rev.* 2009;60:214-25

<sup>94</sup> Latremoliere A, et al. *J Pain.* 2009;10:895-926

nociceptivas.<sup>95</sup> Todo ello contribuye a la hipersensibilidad al dolor. La activación de los receptores NMDA y los cambios plásticos juegan un papel importante en esta sensibilización.

En el asta dorsal de la médula espinal se encuentran receptores NMDA que normalmente no resultan estimulados por el glutamato. Sin embargo, tras recibir estimulaciones repetidas a través de las vías ascendentes del dolor, llamadas vías excitadoras del dolor, se produce una activación mantenida de los receptores NMDA y un aumento de la densidad de estos receptores, obteniendo como resultado de todo ello una activación persistente y amplificada de estos receptores.

En el dolor crónico se altera el papel de los moduladores fisiológicos del procesamiento del dolor<sup>96</sup>, con el papel del sistema opioide, o activado por endorfina, reducido, y adquiere mayor relevancia el sistema monoaminérgico, mediado por la noradrenalina y la serotonina.

## 10. Inhibición noradrenérgica y opioide del dolor reducida

La inhibición noradrenérgica a través de la unión de la noradrenalina a los receptores alfa 2 puede ser bloqueada, de forma que el efecto final de la liberación de serotonina a nivel de la vía descendente produzca facilitación del dolor en lugar de la inhibición del mismo.

En el dolor crónico podemos también encontrar una menor expresión de los receptores opioides mu en las neuronas del asta dorsal, y por lo tanto, estas neuronas son menos sensibles al efecto de los opioides.<sup>97,98,99,100,101</sup>

## 11. Práctica – Pregunta 1

¿Cuál de estos procesos celulares y moleculares no están involucrados en la cronificación del dolor?

*Seleccione su(s) respuesta(s) y luego seleccione CORREGIR*

- Sensibilización periférica y central
- Hipersecreción
- Producción de nuevos sitios receptores sobre las neuronas sensitivas
- Cambios en la concentración iónica intracelular

Perfecto. Su respuesta es correcta

No es correcto. La respuesta correcta se muestra en la pantalla.

## 12. Dolor crónico en la práctica clínica

La comprensión de los mecanismos del dolor y de los procesos subyacentes de la cronificación del dolor es importante para el manejo clínico del dolor crónico.<sup>102,103,104,105,106,107,108</sup>

El dolor nociceptivo, El dolor nociceptivo, el dolor neuropático, y la hipersensibilidad al dolor deben ser evaluados, y tratados cada uno de forma diferente.

Tenga en cuenta que la hipersensibilidad al dolor está relacionada con una entrada normal del dolor o con un procesamiento anormal del mismo. Se denomina dolor funcional o disfuncional.

Cuando se evalúa a un paciente con dolor crónico debemos tener en cuenta su naturaleza multidimensional, contemplando factores biológicos, sociales y psicológicos. Una buena comunicación médico-paciente será muy importante para el diagnóstico, ya que el paciente nos ayudará a definir qué tipo de dolor experimenta.<sup>109</sup>

<sup>95</sup> Latremoliere A, et al. J Pain. 2009;10:895-926

<sup>96</sup> Heinricher MM, et al. Brain Res Rev. 2009;60:214-25

<sup>97</sup> Latremoliere A, et al. J Pain. 2009;10:895-926

<sup>98</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>99</sup> Costigan M, et al. J Pain. 2000;71:217-21

<sup>100</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

<sup>101</sup> Heinricher MM, et al. Brain Res Rev. 2009;60:214-25

<sup>102</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>103</sup> Haanpaää ML, et al. Am J Med. 2009;122:S13-21

<sup>104</sup> Bennett M. pain. 2001;92:S13-21

<sup>105</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>106</sup> Freynhagen R, et al. Curr Med Res Opin. 2006;22:529-37

<sup>107</sup> Melzac R, et al. In: McMahon SB, Koltzenburg M (editors). Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5<sup>th</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2005

<sup>108</sup> Bouhassira D, et al. Pain. 2005;114:29-36

<sup>109</sup> Haanpaää ML, et al. Am J Med. 2009;122:S13-21

Los antecedentes del paciente, la exploración física y las pruebas diagnósticas apropiadas pueden ayudar a determinar la gravedad del dolor. En la evaluación del dolor pueden utilizarse una serie de herramientas que pueden ayudar a distinguir el tipo predominante del dolor experimentado por los pacientes.

Estas incluyen la evaluación de Leeds de síntomas y signos neuropáticos, o LANSS, escala de 4 preguntas de dolor neuropático o escala DN4, y el cuestionario PAINDETECT de dolor, que son utilizadas para evaluar el dolor neuropático, y el cuestionario de dolor de McGill.

La determinación del tipo de dolor aporta información para tomar decisiones con respecto al tratamiento orientado según el mecanismo.<sup>110</sup>

### 13. Dolor Nociceptivo

El dolor nociceptivo es habitualmente un dolor transitorio que se percibe como respuesta a estímulos o lesiones de alta intensidad o nocivos.<sup>111,112,113,114</sup>

El dolor nociceptivo suele servir para proteger. Señala un daño tisular real o potencial. El dolor nociceptivo suele servir para proteger. Señala un daño tisular real o potencial o puede ser visceral.

En el dolor nociceptivo, generalmente no existe lesión o inflamación del sistema nervioso, y la sensación dolorosa es de tipo punzante o quemante en respuesta a estímulos como agresión mecánica o química o frío o calor nocivos. Las situaciones clínicas que facilitan la aparición de dolor nociceptivo son aquellas que implican fuerzas mecánicas anormales como la artrosis, daños de órganos como la angina de pecho.<sup>115</sup>

Este tipo de dolor que implica lesión e inflamación locales responde bien a los medicamentos analgésicos clásicos como los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como por ejemplo los antiinflamatorios no esteroideos o AINES y el paracetamol, y a los opioides.<sup>116,117,118,119</sup>

*(Las animaciones están basadas en figuras de Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32. Utilizadas con permiso)*

### 14. Historia de un caso – artrosis

El Sr. Bode es un varón de 65 años de edad con artrosis, que ha visitado recientemente al médico.

Eche un vistazo a la información sobre los antecedentes del Sr. Bode y luego mire este video para recomendar medicación basada en las experiencias de dolor del paciente.

Doctor: - Qué tal Señor Bode cómo se encuentra?

Paciente: - Hola Doctor, me alegro de conseguir una cita con Ud tan pronto porque tengo dolores bastante fuertes.

Doctor: - Y dígame, ¿cómo describiría esos dolores?

Paciente: - Es peor en la cadera izquierda. Un poco en la derecha también, pero no me duele tanto. Es principalmente aquí fuera, en la ingle izquierda. Aunque lo siento un poco también en el muslo. El dolor es, a menudo, leve e insistente pero a veces es punzante, sobre todo cuando me he movido mucho.

Doctor: - ¿Y cómo es cuando está en reposo y en movimiento?

Paciente: - Cuando no me muevo no siento mucho el dolor pero al mínimo esfuerzo, cuando me muevo, enseguida empieza a doler. Y cuando me levanto por la mañana, a menudo mis caderas están entumecidas y pasa bastante tiempo hasta que puedo moverme con normalidad. Pero supongo que es porque mis caderas están ya muy desgatadas.

Doctor: -¿Cómo es de agudo su dolor en movimiento y en reposo en una escala del 0 al 10, si 0 es ausencia de dolor y 10 es un dolor tan fuerte que es imposible de soportar?

Paciente: -Sí, ya conozco ese tipo de escalas. Cuando las articulaciones no están muy forzadas, diría que es 2. Cuando las forzó un poco y me muevo, me duele bastante y subo el dolor a 7 y a veces a 8. Pero, intolerable hasta el 10, yo diría que no se llega nunca. Siempre me paro antes.

¿Qué tipo de tratamiento recomendaría al Señor Bode?

<sup>110</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>111</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>112</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>113</sup> Woolf CJ, Salter MW. Science. 2000;288:1765-9

<sup>114</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

<sup>115</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>116</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>117</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>118</sup> Woolf CJ, Salter MW. Science. 2000;288:1765-9

<sup>119</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

Seleccione su(s) respuesta(s) y luego seleccione **CORREGIR**

- 1. Diclofenaco más un opioide débil
- 2. Diclofenaco más un opioide fuerte
- 3. Diclofenaco más cortisona
- 4. Infiltración local
- 5. Otro

Es correcto. Diclofenaco y un opioide débil deben ser recomendados para el Señor Bode.

Es incorrecto. Diclofenaco y un opioide débil deben ser recomendados para el Señor Bode.

## 15. Dolor inflamatorio

El dolor inflamatorio, como el que se asocia a la inflamación articular de la artritis reumatoide, es un dolor espontáneo asociado con la inflamación tisular y con la hipersensibilidad al dolor en respuesta al daño tisular y/o la inflamación.<sup>120,121,122,123</sup>

El dolor inflamatorio implica amplificación sensorial y es provocado por estímulos de baja y alta intensidad.

Además de por la inflamación articular, el dolor inflamatorio puede aparecer como una respuesta al trauma tisular y tras la cirugía. Aunque el dolor inflamatorio puede disminuir cuando se resuelve la inflamación,.. Este tipo de dolor puede implicar tanto sensibilización periférica como central, y su cronificación se caracteriza por hiperalgesia y alodinia.

*(Las animaciones están basadas en figuras de Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32. Utilizadas con permiso)*

## 16. Dolor Neuropático

El dolor neuropático es un estado de hipersensibilidad al dolor en asociación con daño o lesión del sistema nervioso.

<sup>124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134</sup>

El dolor neuropático implica la amplificación sensorial y es producido por estímulos de baja y alta intensidad.

Los síntomas del dolor neuropático han sido descritos como un dolor espantoso al tacto, como una sensación de quemazón, o de alfileres y agujas, o de aplastamiento continuo, o de bandas de dolor quemante. El dolor neuropático es una expresión de plasticidad anormal, que implica sensibilización periférica o central en el sistema nociceptivo lo que provoca una enfermedad neural con fenotipos complejos.<sup>135</sup>

El dolor neuropático puede ser de naturaleza central o periférica. Está relacionado con lesiones o enfermedades que producen traumas sobre nervios o sobre tejido nervioso, como son las neuropatías tóxicas y metabólicas, por ejemplo la neuropatía diabética, e infecciones virales como el SIDA, otras recurrencias de infección por herpes zoster o neuralgia postherpética.

El dolor neuropático puede también estar relacionado con lesiones o enfermedades como accidente cerebrovascular, lesión medular y esclerosis múltiple.

Al menos un 20 a 35% de las personas con lumbalgia crónica padecen un componente de dolor neuropático y la gravedad de la lumbalgia se relaciona estrechamente con este componente.

En el dolor neuropático existe una respuesta desproporcionadamente grande a los estímulos y una mayor excitabilidad del sistema ascendente de transmisión del dolor.

Fisiopatológicamente, el dolor neuropático presenta características típicas del dolor crónico y está asociado con características de sensibilización como es la expresión reducida de los receptores opioides en las neuronas presinápticas del asta dorsal, cambios en el

<sup>120</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>121</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>122</sup> Woolf CJ, Salter MW. Science. 2000;288:1765-9

<sup>123</sup> Costigan M, Woolf CJ. J pain. 2000;1:35-44

<sup>124</sup> Santiago-Figueroa J, Kuffler DPet. P R Health Sci J. 2009;28:289-300

<sup>125</sup> Sindrup SH, et al. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005;96:399-409

<sup>126</sup> Liu ZY, et al. Neuroscience. 2002;112:399-407

<sup>127</sup> Freynhagen R, et al. Curr Med Res Opin. 2006;22:529-37

<sup>128</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>129</sup> Baron R. Nat Clin Pract Neurol. 2006;2:95-106

<sup>130</sup> Torrance N, et al. J Pain. 2006;7:281-9

<sup>131</sup> Woolf CJ, Salter MW. Science. 2000;288:1765-9

<sup>132</sup> Baron R. Handb Exp Pharmacol. 2009;194:3-30

<sup>133</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>134</sup> Dworkin RH, et al. Arch Neurol. 2003;60:1524-34

<sup>135</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

diámetro de la fibra neuronal, y aumento del número de canales de ion sodio y de la actividad en las neuronas que procesan las señales del dolor.

Se cree que el mantenimiento del dolor neuropático implica un descenso de la facilitación del dolor desde la médula rostral ventromedial o RVM aunque el equilibrio entre inhibición y facilitación en el sistema descendente está alterado, de forma que la inhibición noradrenérgica está reducida, mientras que los receptores para la 5-HT están aumentados.

Estos mecanismos subyacentes del dolor neuropático explican por qué los fármacos analgésicos como los opioides, antidepresivos y anticonvulsivantes son a menudo más eficaces contra el dolor neuropático,

La serotonina induce una antinocicepción difusa y poco localizada aunque dependiendo del tipo de estímulo y del área estimulada, pueden observarse respuestas excitatorias. Así pues, los intentos analgésicos con agonistas serotoninérgicos, suelen tener escasa eficacia analgésica.

*(Las animaciones están basadas en figuras de Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32. Utilizadas con permiso)*

## 17. Historia de un caso – Dolor Neuropático

Tres meses después, el dolor del Señor Bode ha disminuido mucho. Se solicitó un examen radiológico de la coxartrosis para establecer si existe indicación de cirugía. Los hallazgos radiológicos tras la exploración muestran una coxartrosis pronunciada. Fue recomendada cirugía de cadera. La operación será realizada en un plazo de 3 meses; sin embargo, el Doctor Pfeiffer ha recomendado un medicamento adicional.

Da un vistazo a este video del Señor Bode y el Doctor Tanner en el segundo día después de la intervención. Después de que haya visto el video, identifique el diagnóstico para la neuralgia postraumática del Señor Bode.

Doctor: - Buenos días Señor Bode. ¿Qué tal está de esos dolores hoy?

Paciente: - El dolor de la cadera casi ha desaparecido, pero lo curioso es que ahora a veces tengo dolor en el pie, es un dolor que quema, como un calambrazo, incluso rozándolo mínimamente, es muy desagradable; también siento el pie muy débil.

¿Cuál es el posible diagnóstico?

Seleccione su(s) respuesta(s) y seleccione CORREGIR

- 1. Síndrome compartimental
- 2. Neuralgia del nervio peroneo superficial
- 3. Neuralgia del nervio femoral
- 4. Trombosis venosa profunda
- 5. Polineuropatía diabética
- 6. Otro

Perfecto, su respuesta es correcta.

Es incorrecto. La respuesta correcta se muestra en la pantalla.

El dolor descrito por el Sr Bode tiene características diferentes al dolor que experimentaba antes. En especial, la naturaleza quemante y la hipersensibilidad conocida como hiperalgesia, sugieren la presencia de dolor neuropático. Este podría haber sido inducido por la tensión ejercida sobre el nervio ciático durante la intervención. Se precisará una consulta en Neurología para clarificar la situación.

## 18. Hipersensibilidad dolorosa

La hipersensibilidad al dolor puede producirse por un procesamiento anormal del dolor o por entradas nociceptivas normales, y esta hipersensibilidad se describe en la literatura bien como dolor disfuncional o dolor funcional.<sup>136,137,138,139,140</sup>

El dolor disfuncional o funcional implica amplificación sensorial y es evocado por estímulos de baja y alta intensidad. No obstante, puede estar presente incluso en ausencia de estímulos. El dolor disfuncional o funcional está asociado también con una reducción

<sup>136</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>137</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>138</sup> Chong YY, Ng BYet. Ann Acad Med Singapore. 2009;38:967-73

<sup>139</sup> Friesberg F. J Clin Psychol. [Epub ahead of print 2010 Feb 22].

<sup>140</sup> Clauw DJ. Am J Med. 2009;122:S3-13

de los sistemas de inhibición del dolor.

La fibromialgia, cuando existe un dolor músculo-esquelético generalizado para el cuál no hay una causa establecida, es un ejemplo de este tipo de hipersensibilidad.<sup>141,142,143</sup>

Otro ejemplo de dolor disfuncional, que implica amplificación periférica es la Eritermalgia primaria. Este tipo de dolor aparece en situaciones en las cuales no hay inflamación detectable ni daño aparente del sistema nervioso y está caracterizado por un equilibrio alterado de la excitación y la inhibición en los circuitos centrales del procesamiento del dolor.

Las características de este dolor pueden ser similares a las del dolor neuropático implicando una suma temporal y progresiva de aumento del dolor en respuesta a estímulos repetidos y un umbral reducido del dolor.

Los pacientes con este tipo de dolor a menudo presentan fatiga, somnolencia, problemas gástricos e infecciones urinarias.

*(Las animaciones están basadas en figuras de Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32. Utilizadas con permiso)*

## 19. Objetivos en el tratamiento del dolor crónico

Los mecanismos subyacentes del dolor crónico pueden ser multifactoriales y reflejar una variedad de cambios fisiológicos en la señalización y la percepción del dolor.

El dolor crónico a menudo comprende un elemento nociceptivo y uno neuropático entre otros.

Ejemplos de dolor crónico cuya naturaleza es multifactorial son la lumbalgia crónica y el dolor oncológico por metástasis óseas e infiltración nerviosa.<sup>144,145</sup>

En contraste al dolor agudo que se relaciona con daño tisular y sirve como una función protectora, el dolor crónico persiste tras su función como sistema de alarma y tras la curación tisular.<sup>146,147,148</sup>

Por lo tanto, los objetivos del tratamiento del dolor crónico son diferentes de los del tratamiento del dolor agudo. En particular, no es realista poner como objetivo la desaparición total del dolor y, en su lugar, el objetivo debe ser la reducción del dolor. Los objetivos del tratamiento del dolor crónico necesitan ser individualizados y acordados por el paciente y el médico.<sup>149</sup>

Los objetivos deben incluir la reducción del dolor y cambios en la experiencia del dolor.

Esto se consigue mejor por medio de una combinación de estrategias de enfrentamiento del problema y el uso de tratamientos que tengan como objetivo el supuesto mecanismo subyacente del dolor.

El consenso de los objetivos terapéuticos debe ser individualizado y debe tomar en cuenta no solo revertir y prevenir la cronificación del dolor, sino también la restauración del control y la modulación normales del procesamiento del dolor. Los objetivos del tratamiento incluyen la mejoría de la calidad de vida y facilitar a los pacientes una función mejorada a todos los niveles. Laboral, física y social.<sup>150</sup>

El tratamiento multimodal, orientado según el mecanismo que comprende tanto los tratamientos no farmacológicos como farmacológicos del dolor ofrece el mejor planteamiento para manejar el dolor crónico.

## 20. Visión general del tratamiento del dolor

La elección de la medicación analgésica para tratar el dolor debe reflejar el mecanismo y tipo de dolor y su potencial para la modulación.<sup>151,152,153,154,155,156,157,158,159,160</sup>

<sup>141</sup> Chong YY, Ng BYet. Ann Acad Med Singapore. 2009;38:967-73

<sup>142</sup> Friesberg F. J Clin Psychol. [Epub ahead of print 2010 Feb 22].

<sup>143</sup> Clauw DJ. Am J Med. 2009;122:S3-13

<sup>144</sup> Baron R, Binder A. Orthopade. 2004;33:568-75

<sup>145</sup> Banning A, et al. Pain. 1991. 1991;45:45-8

<sup>146</sup> Costigan M, et al. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32

<sup>147</sup> Woolf CJ, MannionR, et al. Lancet. 199;535:1959-64

<sup>148</sup> Woolf CJ, Max MBet. Anesthesiology. 2001;95:241-9

<sup>149</sup> Clark TS. Prc (Bayl Univ Med Cent). 2000; 13:240-3

<sup>150</sup> Clark TS. Prc (Bayl Univ Med Cent). 2000; 13:240-3

<sup>151</sup> D`Mello R, Dickenson AHet. Br J Anaesth. 2008;101:8-16

<sup>152</sup> Bannister K, et al. Neurotherapeutics. 2009;6:703-12

<sup>153</sup> Millan MJ. Neurobiol. 2002;66:355-474

<sup>154</sup> Woolf CJ. Ann Intern Med. 2004;140:441-51

<sup>155</sup> Costigan M, Woolf C Jet. J Pain. 2000;1:35-44

<sup>156</sup> Raffa R. Clin Rheumatol. 2006;25:59-15

<sup>157</sup> Varrassi G, et al. Curr Med Res Opin. 2010;26:1231-24

<sup>158</sup> Pertusi RM. J A, Osteopath Assoc. 2004; 104:S19-24

<sup>159</sup> Namaka M, et al. Consult Pharm. 2009;24:885-902

<sup>160</sup> Marchand S Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:285-309

La señalización y procesamiento del dolor agudo son reguladas principalmente por el sistema opioide. No obstante, el dolor crónico está a menudo asociado a un componente neuropático y con sensibilización central que conduce a un papel reducido del sistema opioide y a un aumento de la contribución de la influencia del sistema monoaminérgico sobre las vías y la percepción del dolor. Mientras que los fármacos analgésicos que ejercen sus acciones sobre la inflamación local y en sitios que afectan la nocicepción periférica, como son los AINEs y el paracetamol, tienen un papel en el tratamiento del dolor agudo y el control del dolor nociceptivo, la elección del analgésico para el dolor crónico debe de estar basada en una evaluación del posible mecanismo de cronificación del dolor y del tipo de dolor que experimenta el paciente.

Los opioides, antidepresivos, anticonvulsivantes, paracetamol y AINEs pueden todos actuar para modular la señalización del dolor. Los opioides son eficaces principalmente en el tratamiento del dolor nociceptivo y son solo parcialmente eficaces en el alivio del dolor neuropático.

Dentro del grupo de fármacos antidepresivos, pueden ser utilizados en el tratamiento del dolor los antidepresivos tricíclicos o ATC, los inhibidores de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina (5-HT) y otros neurotransmisores. Además de sus acciones antidepresivas (que sólo se aprecian a dosis terapéuticas más altas de las utilizadas en el tratamiento del dolor), los ATCs son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, en donde estos fármacos están recomendados como tratamiento de primera línea para el síndrome de dolor regional complejo y para la cefalea tensional.

Otro grupo de fármacos antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina o ISRN, tienen efectos analgésicos que son principalmente debidos a la inhibición de la recaptación de noradrenalina. La selectividad de los ISRN contribuye a un perfil de tolerabilidad mejorado y a un menor riesgo de efectos secundarios relacionados con sus acciones en los receptores no implicados en las vías del dolor.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS no son tan eficaces en el tratamiento del dolor como lo son los ISRN.

Los anticonvulsivantes inhiben la excitación neuronal y estabilizan las membranas nerviosas por medio del bloqueo de canales de ión.

La principal indicación analgésica de los anticonvulsivantes es el tratamiento del dolor neuropático.

## 21. Razones para la farmacoterapia orientada según el mecanismo

Farmacológicamente, el dolor crónico rara vez es controlado con el uso de un solo tipo de fármaco analgésico. Por el contrario se emplea una combinación de fármacos, que actúan sobre diferentes mecanismos.<sup>161,162,163,164</sup>

Mediante la combinación de fármacos, es posible alcanzar un grado de efecto aditivo o incluso una sinergia entre fármacos que consigue un mayor efecto analgésico.

La razón para combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción es que estos agentes juntos actúan sobre múltiples mecanismos en el dolor crónico, dirigiéndose tanto sobre los componentes nociceptivos como neuropáticos del dolor.

El tratamiento farmacológico orientado según el mecanismo del dolor crónico reconoce la importancia de la modulación opioidérgica y monoaminérgica en el procesamiento y la percepción del dolor.

Se sabe que la combinación de opioides y antidepresivos, o inhibidores de la recaptación de monoamina, ofrece eficacia analgésica. Por ejemplo, aunque los opioides ofrecen una actividad analgésica potente contra los componentes del dolor nociceptivo su eficacia contra el dolor neuropático es menor, por lo que se necesitarían dosis más altas de fármaco para conseguir analgesia.

Sin embargo, la combinación de un opioide con un fármaco antidepresivo o un anticonvulsivante ofrece una actividad contra los componentes del dolor neuropático, y puede alcanzar un alivio del dolor crónico que ningún fármaco conseguiría por sí solo.

## 22. Razones para combinar fármacos analgésicos

En la práctica, existen beneficios y limitaciones para todas las formas de medicación analgésica. No obstante, por medio de la combinación de fármacos es posible no sólo alcanzar un grado de sinergia entre fármacos de forma que la analgesia conseguida sea más eficaz sino que también se limitan los efectos secundarios de los fármacos solos.<sup>165, 166,167,168,169</sup>

El uso de fármacos con más de un mecanismo de acción ofrece el potencial de analgesia sinérgica. Además, los fármacos pueden ser seleccionados con perfiles farmacocinéticos complementarios. El uso de dos o más fármacos en combinación flexible, cada uno a

<sup>161</sup> Varrassi G, et al. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1231-24

<sup>162</sup> Raffa RB. *JClin Pharm Ther.* 2001;26:257-64

<sup>163</sup> Raffa R. *Clin Rheumatol.* 2006;25:S9-15

<sup>164</sup> Gottschalk A, Smith DSet. *Am Fam Physician.* 2001;63:1979-84

<sup>165</sup> Varrassi G, et al. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1231-45

<sup>166</sup> Raffa RB. *JClin Pharm Ther.* 2001;26:257-64

<sup>167</sup> Raffa R. *Clin Rheumatol.* 2006;25:S9-15

<sup>168</sup> Gottschalk A, Smith DSet. *Am Fam Physician.* 2001;63:1979-84

<sup>169</sup> Kehlet H, et al. *Anesth Analg.* 1993;77:1048-56

dosis menores que las necesarias si se emplearán solos, puede reducir el riesgo de efectos secundarios relacionados con el tratamiento.

Seleccione cada ejemplo para aprender sobre como la terapia de combinación puede ser utilizada en pacientes ancianos y pacientes con enfermedades cardiovasculares.

#### **Adultos Mayores.**

Los pacientes con dolor crónico frecuentemente son adultos mayores o tienen otras enfermedades que requieren tratamientos farmacológicos además de la medicación analgésica. El uso de medicación concomitante aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas. Combinando fármacos analgésicos potencialmente se reduce la dosis necesaria de analgésico y es posible escoger los tratamientos a medida del perfil y de los riesgos de cada paciente.

#### **Pacientes con enfermedades cardiovasculares.**

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares que reciben terapia anticoagulante no deberían ser candidatos para la medicación analgésica basada en AINEs debido al aumento de riesgo de sangrados asociado a los AINEs. Así mismo, los fármacos que inhiben la síntesis de prostaglandinas, como los AINEs, pueden interferir con los efectos hipotensores de los inhibidores de la ECA.

Para el éxito del tratamiento del dolor crónico, la buena comunicación entre el médico y el paciente es de vital importancia, por lo que el clínico debe estar bien informado no sólo sobre el nivel de dolor del paciente sino también sobre su estado funcional y la existencia de efectos secundarios. El médico entonces estará en una buena posición para prescribir una medicación a medida de las necesidades individuales del paciente consiguiendo así un tratamiento óptimo del dolor y reduciendo también el riesgo de entrar en el llamado Circulo Vicioso del tratamiento analgésico.

### **23. El círculo vicioso en el tratamiento farmacológico del dolor crónico**

Es importante tener presente el Circulo Vicioso del tratamiento farmacológico del dolor crónico que puede prevalecer en el tratamiento de éste.<sup>170</sup>

Si el efecto analgésico es insuficiente y la dosis de analgésico es aumentada comienza el círculo vicioso. Por lo tanto, cuando la dosis de analgésico es aumentada para conseguir un mejor control del dolor, esto puede conducir a un aumento de los efectos secundarios relacionados con el fármaco que pueden ser intolerables para los pacientes.

La solución de reducir la dosis de fármaco para manejar los efectos secundarios no deseados puede hacer menos eficaz el tratamiento en términos de analgesia. El círculo entonces se repite y el resultado es un paciente con dolor crónico que continua siendo subtratado, con la complicación añadida de una mala tolerabilidad y posible abandono del tratamiento.

### **24. Métodos para la combinación de fármacos analgésicos**

Los métodos de combinación de tratamientos incluyen el uso de combinaciones flexibles de fármacos esto es, dos fármacos separados se toman juntos, combinaciones fijas de fármacos, o el uso de un solo fármaco pero con más de un mecanismo de acción.

Seleccione cada método para saber cómo pueden ser combinados los fármacos analgésicos

#### **Un solo fármaco con más de un mecanismo de acción**

Un sólo fármaco analgésico, como es tapentadol, tiene más de un mecanismo de acción analgésica. Tapentadol es un nuevo fármaco analgésico que actúa a nivel central y que combina dos mecanismos de acción en una sola molécula: agonista del receptor opioide  $\mu$  (MOR) e inhibidor de la recaptación de noradrenalina (NRI)

Es el primero de una nueva clase farmacológica que ha sido recientemente denominada como "MOR-NRI" esto es, agonista del receptor opioide e inhibidor de la recaptación de noradrenalina

Tapentadol ha mostrado tener una amplia eficacia analgésica en dolor agudo y crónico, así como en dolor nociceptivo y neuropático. Tapentadol también tiene un buen índice eficacia-tolerabilidad, y un bajo potencial de interacciones farmacológicas.<sup>171</sup>

Tapentadol no tiene una actividad 5-HT clínicamente importante lo que reduce la posibilidad de efectos pronociceptivos como los que se aprecian con los fármacos que afectan a la recaptación de 5-HT o serotonina.

#### **Combinaciones flexibles de fármacos**

<sup>170</sup> Varrassi G, et al. Curr Med Res Opin. 2010;26:1231-45

<sup>171</sup> Filitz J, et al. Pain. 2008;136:262-70

Las “combinaciones flexibles de fármacos” incrementan el número de pastillas que toma el paciente y pueden asociarse a riesgo de interacción farmacológica así como disponer de perfiles farmacocinéticos no complementarios.

### Combinaciones fijas de fármacos

Las limitaciones y riesgos asociados con las combinaciones flexibles de fármacos pueden atenuarse mediante el uso de combinaciones fijas de fármacos. Con las preparaciones de combinaciones fijas, dos o más fármacos analgésicos son formulados para facilitar la administración de medicaciones múltiples y para asegurar farmacocinéticas complementarias.

Ejemplos de dichas combinaciones son las formulaciones de codeína-paracetamol y tramadol-paracetamol.<sup>172,173,174</sup>

Las combinaciones fijas de fármacos también tienen la ventaja de reducir el potencial de efectos secundarios, por ejemplo, la combinación de oxicodona y naloxona ha reducido el riesgo de estreñimiento relacionado con los opioides versus el tratamiento sólo con oxicodona.

## 25. Conclusión

En este módulo, usted ha aprendido que:

- El dolor crónico es de naturaleza multifactorial.
- Cuando el dolor cambia de agudo a crónico, existen cambios en el procesamiento del dolor y la modulación de la señalización del dolor.
- La sensibilización periférica y central juega un papel en la cronificación del dolor.
- El dolor crónico a menudo comprende varios componentes, incluyendo tanto al dolor nociceptivo como al dolor neuropático, y en ocasiones hipersensibilidad, esto es, dolor disfuncional o funcional.
- Para el tratamiento de una enfermedad multimodal es necesario un planteamiento multimodal.
- El tratamiento farmacológico es una parte clave del planteamiento multimodal.
- La combinación de la terapia multimodal utilizada debe estar basada en los mecanismos subyacentes de la enfermedad.
- Los factores que influyen en el éxito del tratamiento farmacológico se deben tomar en cuenta cuidadosamente.
- El planteamiento orientado al mecanismo del tratamiento del dolor, hecho a la medida del paciente, ofrece la mejor oportunidad para la reducción y el control del dolor.

## 26. Práctica – Pregunta 2

Identifique las características del dolor nociceptivo y del dolor neuropático

Característica	Dolor nociceptivo	Dolor neuropático
1. Puede sentirse incluso con estímulo no doloroso o sin estímulo		✓
2. Implica daño o lesión del sistema nervioso		✓
3. Implica daño local y responde bien a los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como son los AINEs y el paracetamol	✓	
4. Está asociado con alodinia y/o hiperalgesia		✓

Perfecto. Su respuesta es correcta

No es correcto. La respuesta correcta se muestra en la pantalla.

## 27. Práctica – Pregunta 3

¿Cuál de los siguientes son beneficios potenciales de la combinación de analgésicos con diferentes mecanismos de acción para tratar el dolor crónico?

Seleccione su(s) respuesta(s) y luego selección **CORREGIR**

*Potencial reducido para efectos secundarios en comparación con el tratamiento con dosis altas de un solo fármaco*

<sup>172</sup> Tzschentke TM, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2007;323:265-76

<sup>173</sup> Filitz J, et al. Pain. 2008;136:262-70

<sup>174</sup> Wade WE, Spruill WJ. Clin Ther. 2009;31:2804-18

- Efectos analgésicos sinérgicos*
- Potencial aumentado para interacciones farmacológicas*
- Perfiles farmacocinéticos complementarios*

Perfecto. Su respuesta es correcta.

No es correcto. La respuesta correcta se muestra en la pantalla

**28. Fin**