

Venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático

A. Alcántara Montero

Unidad del Dolor Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz. España

Alcántara Montero A. Venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático. Rev Soc Esp Dolor 2018;25(2):94-105.

ABSTRACT

Introduction: Venlafaxine was the first the first serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant to authorized in Spain. Although there is no indication in the data sheet in the treatment of neuropathic pain, there are clinical practice guidelines in which venlafaxine appears in the first or second line of treatment.

Development: Following a literature search, this article summarizes the most relevant pharmacological data of venlafaxine, as well as the specific literature of this drug in neuropathic pain.

Conclusions: Venlafaxine is a safe and well tolerated drug for the symptomatic treatment of neuropathic pain. Although the current evidence is quite encouraging (at doses of at least 150 mg/day), further research is needed to extend these findings, particularly when is compared to other possible pharmacological agents.

Key words: Antidepressants, neuropathic pain, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, neuropathy, diabetic polyneuropathy, venlafaxine.

RESUMEN

Introducción: La venlafaxina fue el primer antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina autorizado en España. Aunque no tiene indicación en ficha

técnica en el tratamiento del dolor neuropático, hay guías de práctica clínica en las que la venlafaxina aparece en primera o segunda línea de tratamiento.

Desarrollo: Tras una búsqueda bibliográfica, en este artículo se resumen los datos farmacológicos más relevantes de la venlafaxina, así como la bibliografía específica de este fármaco en dolor neuropático.

Conclusiones: La venlafaxina es un fármaco seguro y bien tolerado para el tratamiento sintomático del dolor neuropático. Aunque la evidencia actual es bastante alentadora (en dosis de al menos 150 mg/día), son necesarias nuevas investigaciones para ampliar estos hallazgos, particularmente cuando se compara con otros posibles agentes farmacológicos.

Palabras clave: Antidepresivos, dolor neuropático, inhibidor recaptación serotonina noradrenalina, neuropatía, poli-neuropatía diabética, venlafaxina.

INTRODUCCIÓN

Se define el dolor neuropático como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial a nivel periférico o central (1). Por su elevada intensidad, cronicidad, capacidad de alterar de forma importante la calidad de vida del paciente y por el alto coste que genera, representa un problema sociosanitario de gran envergadura que atañe a un grupo importante de población (5-8 %) (2-4). A esto se le suma la frecuente comorbilidad, en forma de alteraciones del sueño, cansancio o pérdida de concentración, y que puede afectar considerablemente el estado de ánimo, la personalidad y las

relaciones familiares y sociales del paciente. Ello, junto a la dificultad en el tratamiento, bien por falta de respuesta analgésica o por mala tolerabilidad a los analgésicos utilizados, complica el cuadro clínico (5,6). Diferentes publicaciones refieren, además, que la mayoría de estos pacientes se encuentran infratratados, lo que aumenta el coste sanitario y la frustración de los profesionales y los pacientes (7).

El diagnóstico es prioritario para iniciar un adecuado tratamiento y, aunque no sea dificultoso, requiere un mínimo de tiempo y experiencia. La frecuente y florida sintomatología neurológica, expresando tanto en sintomatología positiva (parestias, disestesias, hiperalgesia, alodinia) como negativa (hipoestesia, paresia) del sistema nervioso, tiene que hacer sospechar un cuadro de dolor neuropático. Hoy en día la disponibilidad de algunos cuestionarios fáciles específicos para el dolor neuropático periférico ha ayudado en este sentido (8).

La venlafaxina fue el primer antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina autorizado en España (año 1995). Está indicada en el tratamiento de episodios depresivos mayores, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico (con o sin agorafobia) y prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (9). Aunque no tienen indicación en ficha técnica en el tratamiento del dolor neuropático, hay guías en las que la venlafaxina aparece en primera o segunda línea de tratamiento (6,10-17). Posteriormente fueron autorizados en España otros antidepresivos del mismo grupo farmacológico, como duloxetina, solo indicada para el tratamiento del dolor neuropático periférico diabético en adultos, y desvenlafaxina, sin indicación en dolor neuropático.

El mecanismo de acción antidepresiva de la venlafaxina se asocia con la potenciación de la actividad de los neurotransmisores en el sistema nervioso central (18). Tanto la venlafaxina como su metabolito activo o-desmetilvenlafaxina (ODV) son potentes inhibidores de la recaptación neuronal de serotonina y noradrenalina y débiles de la recaptación de dopamina. Venlafaxina y ODV no tienen, *in vitro*, una afinidad significativa por los receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfa1-adrenérgicos. Su actividad farmacológica en estos receptores, según hipótesis, está asociada con los diversos efectos anticolinérgicos, sedativos y cardiovasculares observados con otros psicotrónicos. La venlafaxina y ODV no poseen actividad inhibidora de la monoaminoxidasa (MAO) (19).

La absorción de la venlafaxina es amplia (92 %) y no se modifica por las comidas, es metabolizada en el hígado y ODV es el único metabolito principal. La principal vía de eliminación de la venlafaxina y sus metabolitos es la excreción renal: aproximadamente el 87 % de la dosis se recupera en la orina dentro de las 48 horas como venlafaxina sin cambios (5 %), ODV no conjugada (29 %), ODV conjugada (26 %) y otros metabolitos menores inactivos (27 %).

La unión proteica plasmática de la venlafaxina es del 27 ± 2 %, con concentraciones entre 2,5 a 2215 ng/ml, y de ODV es de 30 ± 12 %, con concentraciones entre 100 y 500 ng/ml, valores que desechan la inducción de interacciones con la venlafaxina. Las concentraciones plasmáticas en estado estable de la venlafaxina y ODV se lograron dentro de los 3 días de la terapia con dosis múltiples.

La cinética del fármaco y su metabolito es lineal con dosis diarias de 75 a 450 mg. La depuración plasmática de la venlafaxina y ODV en estado estable es en promedio de $1,3 \pm 0,6$ y $0,4 \pm 0,2$ l/h/kg, respectivamente; y el volumen de distribución en estado estable es $7,5 \pm 3,7$ y $5,7 \pm 1,8$ l/kg, respectivamente.

La vida media de eliminación de la venlafaxina y ODV es de 5 ± 2 y 11 ± 2 horas, respectivamente. La edad y el sexo no requieren ajustes en la dosis de la venlafaxina. La enfermedad hepática altera la farmacocinética de la venlafaxina y su metabolito activo prolongando la vida media de eliminación de la venlafaxina un 30 y un 60 %, respectivamente, y disminuyendo su depuración cerca de un 50 y un 30 %, respectivamente, en los pacientes cirróticos. En estos pacientes se requiere ajuste de dosis, siendo recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 50 % en los pacientes con deterioro hepático moderado.

Dado que se evidencia una marcada variación individual en el índice de depuración plasmática entre los pacientes cirróticos, puede ser necesario reducir la dosis más allá del 50 %, y que la misma sea individualizada para cada paciente. La enfermedad renal también prolonga un 50 % la vida media de eliminación de la venlafaxina y reduce su depuración un 24 % en los pacientes con compromiso renal. En pacientes en diálisis, las vidas medias de eliminación de la venlafaxina y de ODV se prolongan en un 180 y un 142 % respectivamente, mientras que el aclaramiento se reduce cerca del 57 y el 56 % respectivamente, comparados con los valores de sujetos normales. Por consiguiente, los pacientes con compromiso renal requieren ajustes de dosis, recomendándose que la dosis diaria total se reduzca en un 25 % en aquellos pacientes con alteraciones de la función renal de leve a moderada. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, es recomendable que la dosis diaria total se reduzca en un 50 % que la misma no sea administrada hasta que se termine la sesión (4 horas). En los ancianos, no se recomiendan ajustes de dosis. Sin embargo, como con cualquier antidepresivo, debe administrarse con precaución cuando se está individualizando la dosis. Se deben tomar cuidados especiales durante el aumento de la misma (9,20). En la Tabla I se incluye un resumen de las principales características farmacocinéticas de la venlafaxina.

Las investigaciones indican que la venlafaxina inhibe la recaptación de serotonina en dosis bajas (menos de 100 mg/día), mientras que la recaptación de noradrenalina aumenta en el rango de dosis de 100 a 375 mg/día. Además, la venlafaxina tiene una afinidad 30 veces mayor para la inhibición de la recaptación de serotonina en comparación con noradrenalina (21).

TABLA I
PERFIL FARMACOCINÉTICO DE LA VENLAFAXINA (ADAPTADA DE LAS CITAS 9 Y 20)

<i>Biodisponibilidad</i>	42 ± 15 %
<i>Unión a proteínas plasmáticas</i>	27 ± 2 % (compuesto original), 30 ± 12 % (metabolito activo, desvenlafaxina)
<i>Metabolismo</i>	Hepática (~50 % del compuesto original se metaboliza en el primer paso por el hígado)
<i>Vida media</i>	5 ± 2 horas (compuesto original para preparaciones de liberación inmediata), 15 ± 6 horas (compuesto original para las preparaciones de liberación prolongada), 11 ± 2 horas (metabolito activo)
<i>Excreción</i>	Renal (87 %, 5 % como fármaco inalterado y el 29 % como desvenlafaxina y el 53 % como otros metabolitos)

Los datos de la literatura sugieren que la venlafaxina es eficaz para el tratamiento del dolor neuropático a dosis de 150 mg/día o mayores (22). Por consiguiente, la venlafaxina en este contexto clínico ha demostrado ser una opción para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático.

El perfil de efectos adversos de la venlafaxina debe tenerse en cuenta. Anomalías de la conducción cardíaca e hiponatremia han sido descritas en un pequeño número de pacientes. La hipertensión es también un efecto secundario de la venlafaxina, por lo que la presión arterial debe ser controlada en los pacientes tratados con este fármaco. Además, debe reducirse la dosis de venlafaxina de forma progresiva y lenta durante unas semanas cuando el tratamiento vaya a ser suspendido para evitar el síndrome de discontinuación o retirada (6).

En este contexto, decidimos realizar esta revisión con el objetivo principal de proporcionar información actualizada sobre la eficacia de la venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático.

DESARROLLO

Realizamos una búsqueda bibliográfica en diciembre de 2016 en:

- MEDLINE.
- EMBASE.
- The Cochrane Library.
- Las bases de datos del CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) que agrupa las bases de datos DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) y HTA (*Health Technology Assessment Database*).
- U.S. National Guidelines Clearinghouse.
- Tripdatabase.
- New Zealand Guidelines Group.
- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (GuiaSalud).
- Fisterra.

Los términos utilizados en la búsqueda bibliográfica fueron: “*venlafaxine and pain*”, “*venlafaxine XR and pain*”,

“*venlafaxine and neuropathic pain*”, “*venlafaxine and neuropathy*”, “*SNRI and neuropathic pain*”, “*SNRI and neuropathy*”, “*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor and neuropathic pain*”, “*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor and neuropathy*”.

Se tuvieron en cuenta solo los artículos científicos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, la evaluación del dolor neuropático era el principal indicador del tratamiento con venlafaxina, monoterapia solo con venlafaxina, estudios y ensayos clínicos (ensayos controlados aleatorizados, ciegos o no ciegos, prospectivos, retrospectivos y transversales) escritos en inglés que informaran del resultado de la analgesia utilizando una escala para así analizar de forma objetiva la respuesta clínica provocada por la venlafaxina. Los criterios de exclusión fueron: omitir revisiones, informes de series de casos o casos clínicos, estudios no humanos (modelos animales), estudios no escritos en inglés, que utilizaran venlafaxina como terapia complementaria, para el tratamiento del dolor no neuropático o para un trastorno médico no relacionado con dolor.

Incluimos 13 artículos que cumplieran dichos criterios. Utilizamos unos “niveles de evidencia” prácticos y fáciles de usar, ya empleados en otras revisiones (Tabla II) (23).

De los 13 artículos, 11 presentaban un nivel II y dos artículos un nivel III de evidencia. Los resultados de estos estudios se resumen en las Tablas III y IV (24-36).

TABLA II
NIVELES DE EVIDENCIA UTILIZADOS EN ESTA REVISIÓN

<i>Nivel I</i>	Metanálisis o revisiones sistemáticas
<i>Nivel II</i>	Uno o más ensayos controlados aleatorizados bien diseñados
<i>Nivel III</i>	Estudios retrospectivos, ensayos abiertos, estudios piloto
<i>Nivel IV</i>	Anécdotas, informes de casos, experiencia clínica, etc.

TABLA III
SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE VENLAFAXINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CON NIVEL II DE EVIDENCIA INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

<i>Autor del estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Comparador</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>	<i>Dosis de venlafaxina</i>	<i>Escala</i>	<i>Principales resultados</i>
Tasmuth y cols. (24)	2002	Dolor neuropático postquimioterapia por cáncer de mama	Placebo	15	18,75 mg	EVA y EVV	<ul style="list-style-type: none"> El alivio del dolor fue significativamente mejor durante el tratamiento con venlafaxina ($p < 0,05$) vs. placebo. Dos pacientes tuvieron menos del 50 % de disminución en la intensidad del dolor, y 11 pacientes tuvieron al menos un 50 % de alivio del dolor. La intensidad máxima del dolor fue significativamente ($p < 0,05$) más baja con la dosis máxima de venlafaxina tolerada (37,5 mg o 75 mg) en comparación con placebo No hubo diferencias significativas entre la intensidad del dolor o el alivio del dolor entre los tratamientos con venlafaxina y placebo
Sindrup y cols. (25)	2003	Polineuropatía dolorosa (cerca de la mitad con polineuropatía diabética)	Imipramina y placebo	32	225 mg	NRS	<ul style="list-style-type: none"> Las puntuaciones individuales de dolor durante la semana 4 fueron menores con venlafaxina (80 % de la puntuación basal, $p = 0,006$) que con placebo. Las puntuaciones individuales de dolor para el dolor paroxístico, dolor constante y el dolor evocado por la presión mostraron un patrón similar, mientras que el dolor evocado al tacto no fue efectivo para venlafaxina Tampoco hubo diferencias significativas entre venlafaxina e imipramina, 150 mg ($p = 0,44$). El NNT fue 2,7 (IC del 95 % = 1,8 a 5,5) para imipramina y 5,2 (IC del 95 % = 2,2 a 5,9) para venlafaxina
Forssell y cols. (26)	2004	Dolor facial atípico	Placebo	30	75 mg	EVA	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencias significativas en la reducción de la intensidad del dolor entre venlafaxina y el placebo ($p = 0,64$). La diferencia en el alivio del dolor entre venlafaxina y placebo no alcanzó significación estadística (0,079)
Rowbotham y cols. (27)	2004	Neuropatía diabética dolorosa	Placebo	244	75 mg y 150-225 mg	EVA-Intensidad del dolor y EVA-Alivio del dolor	<ul style="list-style-type: none"> Después de 6 semanas, el porcentaje de reducción desde la situación basal en la escala EVA-Intensidad del dolor fue de 27 % (placebo), 32 % (75 mg) y 50 % (150-225 mg, $p < 0,001$ vs. placebo). La media de la puntuación en la escala EVA-alivio del dolor en el grupo 150-225 mg de venlafaxina fue significativamente mayor que en el grupo placebo en la semana 6 (44 vs. a 60 mm, $p < 0,001$). La dosis más alta de venlafaxina XR fue también significativamente más efectiva que venlafaxina XR 75 mg en la semana 6 ($p = 0,006$)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE VENLAFAXINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CON NIVEL II DE EVIDENCIA INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

<i>Autor del estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Comparador</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>	<i>Dosis de venlafaxina</i>	<i>Escala</i>	<i>Principales resultados</i>
Yucel y cols. (28)	2005	Dolor neuropático	Placebo	55	75 mg y 150 mg	EVA	Las puntuaciones en la EVA disminuyeron significativamente en comparación con las mediciones realizadas en la situación basal en todos los grupos ($p < 0,009$ en el placebo, $p = 0,001$ en los grupos de venlafaxina XR 75 mg y 150 mg, respectivamente). La disminución en la intensidad del dolor fue más pronunciada en ambos grupos de venlafaxina XR 75 y 150 mg
Jia y cols. (29)	2006	Neuropatía diabética dolorosa	Carbamazepina	66	50 mg	Escala numérica de la intensidad del dolor, 11 puntos escala Likert	<ul style="list-style-type: none"> Venlafaxina en comparación con carbamazepina (100 mg/día). Los resultados mostraron que venlafaxina fue superior a carbamazepina en la reducción de la intensidad del dolor en todos los puntos temporales, con una reducción aparente de 6,8 a 2,2 en la intensidad media del dolor después de 14 días con venlafaxina Venlafaxina fue superior a carbamazepina en la mejora de las puntuaciones en la intensidad media del dolor a los 5, 7, 10, y 14 días en el análisis por protocolo ($p = 0,02$, $p = 0,03$, $p = 0,003$ y $p = 0,001$, respectivamente)
Kadiroglu y cols. (30)	2008	Neuropatía periférica diabética dolorosa	Control (Vitamina B1 y B6)	30	75 mg-150 mg	Versión corta del cuestionario de McGill y Escala numérica analógica	La severidad del dolor mejoró en el grupo de venlafaxina al final de la segunda semana comparado con el control (había una diferencia significativa en la severidad del dolor entre los grupos). Esta significación estadística continuó en las semanas 4 y 8 en la mejora del dolor. En el grupo de tratamiento, las puntuaciones fueron $8,5 \pm 5,2$ y $3,1 \pm 1,6$ ($p < 0,001$) en el cuestionario de McGill y en la escala numérica analógica, respectivamente, al final del estudio (8 semanas). En el grupo placebo, los resultados fueron $20,5 \pm 7,0$ y $5,5 \pm 1,6$ ($p < 0,001$) en el cuestionario de McGill y en la escala numérica analógica, respectivamente, al final del estudio (8 semanas)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE VENLAFAXINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CON NIVEL II DE EVIDENCIA INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Autor del estudio	Año	Diagnóstico	Comparador	Tamaño de la muestra	Dosis de venlafaxina	Escala	Principales resultados
Amr y cols. (31)	2010	Síndrome del dolor post-mastectomía	Gabapentina	150	37,5 mg	EVA a las 4, 12 y 24 horas en el primer día postoperatorio, diariamente desde el segundo al día 10 postoperatorio, y EVA 6 meses después	<ul style="list-style-type: none"> - La puntuación EVA después del movimiento fue significativamente reducida en el grupo de venlafaxina en el octavo ($p = 0,0002$), noveno y décimo día después de la cirugía ($p < 0,0001$) en comparación con el grupo control. Las puntuaciones de la EVA en reposo no difirieron entre los grupos (en comparación con gabapentina 300 mg/día) durante los primeros 10 días postoperatorios - La incidencia de dolor quemante fue significativamente disminuido en el grupo de venlafaxina en comparación con el grupo de control ($p = 0,0018$); sin embargo, no hubo diferencia significativa en comparación con el grupo de gabapentina ($p = 0,143$). Además, la sensación punzante o de pinchazo fue significativamente reducida en el grupo de venlafaxina en comparación con los grupos control y gabapentina ($p = 0,003$ y $p = 0,028$, respectivamente)
Durand y cols. (32)	2012	Neurotoxicidad aguda inducida por oxaliplatino	Placebo	20	50 mg 1 h antes de la perfusión de oxaliplatino y 37,5 mg cada 12 h desde el día 2 hasta el día 11	NPSI y NRS	Basado en la NRS, el alivio completo fue más frecuente en el brazo de venlafaxina en comparación con placebo: 31,3 vs. 5,3 % ($p = 0,03$). Del mismo modo, hubo más pacientes que experimentaron significativamente un alivio en el brazo de venlafaxina: 68,8 vs. 26,3 %. En el NPSI se detectó una actividad clínicamente significativa en el brazo de venlafaxina a la sensación de alfileres y agujas ($p < 0,001$)

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE VENLAFAXINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CON NIVEL II DE EVIDENCIA INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

<i>Autor del estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Comparador</i>	<i>Tamaño de la muestra</i>	<i>Dosis de venlafaxina</i>	<i>Escala</i>	<i>Principales resultados</i>
Razazian y cols. (33)	2014	Neuropatía diabética	Pregabalina, carbamazepina y placebo	86	150 mg	EVA y BPI (11 puntos escala Likert)	<ul style="list-style-type: none"> - La puntuaciones media de la EVA en situación basal (74,5) y al final (46,6) demostraron reducción significativa ($p = 0,0001$) para el grupo de venlafaxina - El análisis de las puntuaciones medias de dolor indicaron una superioridad significativa de pregabalina (150 mg/día) sobre carbamazepina (400 mg/día) y venlafaxina tanto al inicio como en el día 14. En el día 35, en el grupo de pregabalina fue 33,4 vs. 46,6 en el grupo de venlafaxina ($p = 0,0001$) - No hubo diferencias estadísticamente significativas entre carbamazepina y venlafaxina en las puntuaciones medias de dolor ($p = 1,00$). Una proporción estadísticamente significativa de los pacientes tratados con pregabalina fueron respondedores (reducción $\geq 50\%$ en la puntuación media de dolor desde la situación basal hasta el final del estudio) comparados con pacientes que recibieron carbamazepina y venlafaxina ($p = 0,004, 0,001$)
Richards y cols. (34)	2015	Lesión de la médula espinal	Placebo	123	Una dosis inicial de 37,5 mg. 75 mg en la semana 1 hasta 150 mg a la semana 3 y 225 mg en la semana 6	0-10 en la escala numérica del dolor y BPI	<p>Venlafaxina XR no obtuvo un beneficio consistente en los individuos con lesión de la médula espinal. Las puntuaciones en la intensidad del dolor fueron 5,6, 5,1 y 6,5 en situación basal, a las 6 semanas y 12 semanas, respectivamente. Si se compara con placebo: 6,5, 5,5 y 5,1, respectivamente ($p = 0,899$), no hubo significación clínica</p>

EVA: Escala Analógica Visual. EVV: Escala de Valoración Verbal. NRS: Numeric Rating Scale. NNT: número necesario a tratar. XR: Extended release. NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory. BPI: Brief Pain Inventory.

TABLA IV
SÍNTESIS DE LOS ESTUDIOS DE VENLAFAXINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO CON NIVEL III
DE EVIDENCIA INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN

Autor del estudio	Año	Tipo de estudio	Diagnóstico	Comparador	Tamaño de la muestra	Dosis de venlafaxina	Escala	Principales resultados
Eardley y cols. (35)	2010	Prospectivo, abierto, no aleatorizado	Polineuropatía	Placebo	43	75 mg y 150 mg	EVA	Venlafaxina mostró una mejora significativa en las puntuaciones de la EVA después de 3 y 6 meses de tratamiento ($36,5 \pm 7,8$) y ($27,7 \pm 9,5$), respectivamente, basado en ANOVA cuando se compara con placebo. Esto es mejor que los $46,0 \pm 7,6$ basal
Kus y cols. (36)	2016	Retrospectivo, casos- controles	Neuropatía aguda inducida por oxaliplatino y taxano	Placebo	84	75 mg	NRS	La proporción de pacientes que experimentaron alivio de la neuropatía aguda, sensación de alfileres y agujas, fue significativamente más alto en el brazo de venlafaxina en todos los grupos: $53,5\%$ ($n = 45$) vs. $0,0\%$ en las 3 visitas. Fue $58,3\%$ ($n = 49$) en la segunda y $45,2\%$ ($n = 38$) en la tercera visita ($p < 0,001$) para el grupo de venlafaxina comparado con el grupo control

EVA: Escala Analógica Visual. ANOVA: Análisis de varianza. NRS: Numeric Rating Scale.

Se revisaron un total de 13 estudios: once de los estudios fueron aleatorizados controlados, uno fue prospectivo y otro de casos y controles retrospectivo. De los 13 estudios revisados, 11 tuvieron un grupo placebo como comparador. De estos 11 estudios, nueve que compararon la venlafaxina con placebo mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la reducción del dolor neuropático, y los otros dos estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas. También hubo cuatro estudios que investigaron la venlafaxina *versus* otro fármaco, ensayos cara a cara (*head to head*). Tres de estos estudios no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre venlafaxina, imipramina, gabapentina y pregabalina (Sindrup y cols., Amr y cols., y Razazian y cols., respectivamente). Uno de los estudios, Jia y cols., comparó la venlafaxina con carbamazepina y proporcionó evidencia de que la venlafaxina era superior en el tratamiento del dolor neuropático. Los resultados de este estudio mostraron que la venlafaxina, en comparación con la carbamazepina, producía una reducción significativa de la intensidad del dolor en los días 5, 7, 10, y 14 ($p = 0,02$, $p = 0,03$, $p = 0,003$ y $p = 0,001$, respectivamente) (29).

DISCUSIÓN

El dolor neuropático es un problema clínico importante e incapacitante, con numerosas opciones de tratamiento farmacológico disponibles. Su manejo constituye un reto para los profesionales sanitarios (37). Si bien hay otros fármacos disponibles, la venlafaxina es, a veces, pasada por alto y, basándonos en los resultados de esta revisión, podría ser utilizada más ampliamente para el tratamiento del dolor neuropático, a pesar de no tener indicación en su ficha técnica.

Es evidente, a partir de los estudios analizados, que la venlafaxina es un fármaco eficaz para el tratamiento del dolor neuropático, ya sea agudo o crónico. Richard y cols. discutieron por qué la venlafaxina no es tan eficaz para el tratamiento del dolor neuropático asociado a una lesión de la médula espinal en comparación con otras entidades clínicas que también cursan con este tipo de dolor. Afirmaron que en las personas con lesión de la médula espinal hay una actividad neuronal espontánea anormal en las neuronas del asta dorsal por encima y por debajo del nivel de lesión, lo cual justificaría en la literatura que este tipo de dolor responda mejor a los agentes que interactúan sobre la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio, como gabapentina. Por lo tanto, las diferencias en la fisiopatología del dolor subyacente serían una razón para la probable ineficacia de la venlafaxina. Sin embargo, es evidente que la mayoría de la bibliografía sobre la venlafaxina y dolor neuropático está centrada en síndromes de dolor neuropático periférico, como la neuropatía diabética (34). En el otro

estudio, que no mostró ninguna reducción del dolor con la venlafaxina, Forssell y cols. sugirieron algunas posibles explicaciones para la falta de eficacia en el dolor facial atípico. Una sugerencia fue que la dosis no era lo suficientemente alta (solo 75 mg/día) y tal vez se necesitarían dosis más altas (150-225 mg/día). Los autores también sugirieron que la heterogeneidad del diagnóstico de dolor facial atípico podría haber confundido los hallazgos, ya que no existen unos criterios diagnósticos unificados y definidos de dolor facial atípico (26).

No obstante, cabe señalar también que, en comparación con otros fármacos, la venlafaxina no funcionó mejor, al margen del trabajo de Jia y cols., donde se obtuvo una respuesta más sólida con la venlafaxina en comparación con la carbamazepina. Razazian y cols. demostraron que la venlafaxina era inferior a pregabalina (46,6 y 34,4, respectivamente) en la reducción del dolor neuropático, así como que una proporción estadísticamente significativa de pacientes tratados con pregabalina, fueron mejores respondedores comparados con la venlafaxina ($p = 0,004$) (33). No solo venlafaxina era inferior a pregabalina con respecto a eficacia, ya que la venlafaxina tuvo significativamente más efectos adversos comparados con carbamazepina y pregabalina, siendo el número de pacientes que abandonaron el estudio significativamente mayor ($p = 0,01$) (33).

Sindrup y cols. estudiaron la venlafaxina en comparación con imipramina, y no encontraron ninguna diferencia estadística en eficacia entre ambos fármacos. Mientras que el NNT (número necesario para tratar) para la imipramina fue de 2,7 (en comparación con 5,2 para la venlafaxina), los autores señalaron que el intervalo de confianza de imipramina fue bastante amplio (25). Amr y cols. también investigaron la venlafaxina “cara a cara” con gabapentina. Como se mencionó, no hubo diferencias entre la venlafaxina y el comparador gabapentina en términos de eficacia, a excepción del alivio del dolor después del movimiento ($p < 0,0001$). Además, no hubo diferencias en los efectos secundarios entre la venlafaxina y gabapentina, ambos grupos presentaron náuseas, vómitos, mareos y somnolencia (31).

A pesar de esto, en general los estudios que compararon la venlafaxina con el placebo en esta revisión demuestran las propiedades analgésicas neuropáticas de venlafaxina y sugieren que los profesionales sanitarios involucrados en el manejo del dolor neuropático deberían considerar este agente. Sin embargo, los estudios que compararon la venlafaxina con otros agentes demostraron que no había ninguna ventaja para el uso de este medicamento.

Una revisión Cochrane publicada en 2010 sobre el uso de antidepresivos en dolor neuropático concluyó que la venlafaxina era eficaz en el tratamiento del dolor neuropático con un NNT de 3,1 para alcanzar un alivio al menos moderado. El NNH (número necesario de pacientes que hay que tratar para que 1 paciente sufra un evento adverso) para efectos adversos mayores (que hacían retirar a un

paciente de un estudio) fue de 16,2 (38).

Otra revisión Cochrane más reciente y específica sobre la venlafaxina para el dolor neuropático en adultos, la cual evaluó solo seis ensayos aleatorizados doble ciego, concluye que la evidencia de la eficacia de la venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático es pequeña y que algunos estudios tienen un riesgo de sesgo considerable (21). Nuestra revisión incluyó cinco ensayos más debido al hecho de que dos de los ensayos aleatorizados controlados fueron publicados después de esta revisión Cochrane (Razazian y cols., y Richards y cols.). Otro ensayo aleatorizado controlado no fue ciego (Kadiroglu y cols.), por eso tampoco fue incluido en la revisión Cochrane de Gallagher y cols., ya que en la misma solo se incluían estudios ciegos. Kadiroglu y cols. analizaron la respuesta al dolor en dos escalas separadas, la versión corta del cuestionario de McGill y la escala numérica analógica, durante un periodo de ocho semanas (30). La intensidad del dolor mejoró en gran medida en dos semanas, y esta tendencia continuó a las cuatro y ocho semanas del estudio. Este estudio concluyó que la tasa de reducción en la intensidad del dolor fue del 53 % en el grupo de la venlafaxina en comparación con el 22 % en el grupo control ($p < 0,05$) (30). En consecuencia, consideramos estos resultados como relevantes para ser incluidos en esta revisión.

Otros dos estudios (Amr y cols., y Durand y cols.) fueron ensayos aleatorizados controlados que informaron de resultados tras 10 días de tratamiento con venlafaxina. Gallagher y cols. solo incluyeron en su revisión estudios con resultados después de, al menos, 14 días de tratamiento con la venlafaxina. Amr y cols. estudiaron 150 sujetos con venlafaxina, la cual después de 10 días mostró una reducción significativa en la sensación de quemazón comparado con el control ($p = 0,0018$), así como en la sensación de dolor punzante en comparación con el control y la gabapentina ($p = 0,003$ y $p = 0,028$, respectivamente) (31). Durand y cols. también mostraron alivio total del dolor con la venlafaxina en comparación con placebo, 31,3 vs. 5,3 % ($p = 0,03$), así como una mejora significativa ($p < 0,001$) en la sensación de alfileres y agujas en pacientes con neurotoxicidad aguda inducida por quimioterapia (32). Si bien estos dos estudios investigaron la respuesta a corto plazo (solo 10 días de tratamiento), estos datos pueden ser relevantes para los clínicos que estén interesados en el manejo de pacientes con dolor neuropático agudo, como ajustes en el postoperatorio inmediato.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que hay efectos secundarios asociados con la venlafaxina que los clínicos debemos conocer. Hay ciertos estudios que han supervisado específicamente los efectos secundarios. Forssell y cols. informaron que la incidencia de efectos adversos fue similar en el grupo de la venlafaxina y en el placebo, pero los participantes que tomaron venlafaxina reportaron mayor boca seca y sudoración en comparación con el grupo place-

bo (26). Rowbotham y cols. reportaron que las náuseas, la dispepsia, la sudoración y la somnolencia fueron los efectos adversos más comunes en los pacientes que tomaron venlafaxina. Los mismos autores dan pruebas de que el 10 % del grupo placebo, el 9 % del grupo venlafaxina 75 mg y el 12 % del grupo venlafaxina 150 a 225 mg tuvieron un efecto adverso grave (27). Finalmente, Jia y cols. revisaron los efectos secundarios que afectaron al 10 % de los participantes, y que incluyeron molestias gastrointestinales leves, mareos y somnolencia (29).

La bibliografía muestra que el perfil de efectos adversos de la venlafaxina a dosis de 75 mg/día es muy similar a la de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (trastornos gastrointestinales, disfunción sexual). Sin embargo, a mayor dosis los pacientes son más propensos a experimentar efectos adversos secundarios a la inhibición de la recaptación de noradrenalina (aumento de la sudoración, taquicardia, hipertensión y sequedad de la boca) (39). La hipertensión con el uso de la venlafaxina es dependiente de la dosis, con una prevalencia del 0 % con 75 mg diarios, hasta el 13 % cuando a un paciente se le prescribe más de 300 mg/día (40).

Además de los efectos adversos, existen interacciones medicamentosas que deben ser consideradas. La venlafaxina, como se ha comentado, es principalmente metabolizada a través del hígado (isoenzimas 2D6, 3A3/4) y, por lo tanto, se pueden producir interacciones medicamentosas, así como ser metabólicamente susceptible al polimorfismo genético (2D6) (41). Interacciones comunes incluyen: aumento de los efectos tóxicos de los depresores del SNC, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores del CYP2D6 e inhibidores del CYP3A4; sus efectos pueden ser disminuidos por los inductores del CYP3A4 y, debido al riesgo de crisis hipertensiva, está absolutamente contraindicada con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (9).

Los estudios revisados tienen varias limitaciones. En primer lugar, los tamaños de las muestras en algunos de los estudios son relativamente pequeños. En segundo lugar, hay variabilidad en la selección de pacientes; a pesar de que todos tienen dolor neuropático, es evidente que existen variaciones en el tipo de dolor neuropático que, por lo tanto, podrían afectar a los resultados. También hay variabilidad en la metodología de la investigación utilizada, así como los métodos de evaluación (diferentes escalas de calificación del dolor). En tercer lugar, existen incoherencias entre los estudios respecto a las dosis utilizadas, lo que podría influir en los resultados, ya que es difícil informar de hallazgos concluyentes con la variación de las dosis de medicación empleadas. Cuarto, hay variación en el tiempo en que se administró la venlafaxina, así como en el periodo de seguimiento que varía de un estudio a otro, siendo otra inconsistencia al informar los resultados de los estudios. Por último, cabe señalar que la bibliografía en esta área específica es bastante limitada, con solo 13 estudios disponibles para el análisis y pocos datos empíricos.

CONCLUSIONES

La venlafaxina, aunque no tiene indicación, es un fármaco seguro y bien tolerado para el tratamiento sintomático del dolor neuropático y, aunque la evidencia actual es sugestiva de su eficacia, es necesario seguir investigando para ampliar estos hallazgos. A pesar de que pueda no ser beneficiosa sobre otros fármacos alternativos, hay datos que demuestran que la venlafaxina debe considerarse como un agente de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático, como así se recoge en algunas guías de práctica clínica.

En la Tabla V se resume el mecanismo de acción, dosis, principales efectos adversos y precauciones del uso de la venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático.

TABLA V
MECANISMO DE ACCIÓN, DOSIS, PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS Y PRECAUCIONES DEL USO DE VENLAFAXINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO (ADAPTADA DE LAS CITAS 9, 24-36 Y 42)

<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Dosis según ficha técnica</i>	<i>Principales efectos secundarios</i>	<i>Precauciones</i>
Inhibición selectiva de la recaptación de serotonina y noradrenalina	– No indicado en ficha técnica para dolor neuropático – Algunos autores recomiendan 37,5 mg una vez o dos veces al día e incrementar 75 mg cada semana. La dosis máxima estudiada en ensayos clínicos en dolor neuropático es de 225 mg al día	– Náuseas, pérdida de apetito, hipertensión arterial, sedación, insomnio, ansiedad, boca seca, hiperhidrosis, estreñimiento – Ocasionalmente alteraciones en el electrocardiograma	Se recomienda monitorizar la tensión arterial. Considerar riesgo-beneficio en pacientes con riesgo elevado de arritmia cardiaca grave o prolongación del QTc

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630-5.
- Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Tou-boul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136(3):380-7.
- Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18(6):350-4.
- Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain* 2010;149(2):338-44. DOI: 10.1016/j.pain.2010.02.034.
- Emery PC, Wilson KG, Kowal J. Major depressive disorder and sleep disturbance in patients with chronic pain. *Pain Res Manag* 2014;19(1):35-41.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3 Suppl):S3-14. DOI: 10.4065/mcp.2009.0649.
- Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Vilardaga I, Rejas J. Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig* 2009;29(7):441-50. DOI: 10.2165/00044011-200929070-00002.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807-19. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
- Venlafaxina MedP EU-FT [Internet] [consultado el 13 de abril de 2017]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62401/FT_62401.pdf.
- Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Guidelines, February 2017 [consultado el 13 de abril de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
- Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152(1):14-27. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, García-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17(8):1010-8. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
- González- Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(8):445-67.
- Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin(Barc)* 2009;133(16):629-36. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.05.029.
- Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19(6):328-35.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76(20):1758-65. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182166e6e.
- Montgomery SA. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectrums* 2008;13(7 suppl 11):27-33.
- Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001;35(5):557-9.
- Holliday SM, Benfield P. Venlafaxine. A review of its pharmacology and therapeutic potential in depression. *Drugs* 1995;49(2):280-94.
- Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD011091. DOI: 10.1002/14651858.CD011091.pub2.
- Sansone RA, Sansone LA. Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont)* 2008;5(12):16-9.
- Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013;14(2):180-229. DOI: 10.1111/pme.12033.
- Tasmuth T, Härtel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6(1):17-24.
- Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60(8):1284-9.
- Forsell H, Tasmuth T, Tenovuo O, Hampf G, Kalso E. Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial. *J Orofac Pain* 2004;18(2):131-7.
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind, placebo controlled study. *Pain* 2004;110(3):697-706.
- Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005;9(4):407-16.
- Jia H-Y, Li Q-F, Dian-Ping S, An Z-M, Yu-Ping L, Ran X-W, et al. Effects of venlafaxine and carbamazepine for painful peripheral diabetic neuropathy: a randomized, double-blind and double-dummy, controlled multi-center trial. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine* 2006;6:321-7.
- Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22(4):241-5. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.010.
- Amr YM, Yousef AA. Evaluation of efficacy of the peri-operative administration of venlafaxine or gabapentin on acute and chronic post-mastectomy pain. *Clin J Pain* 2010;26(5):381-5. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3181cb406e.

32. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2012;23(1):200-5. DOI: 10.1093/annonc/mdr045.
33. Razazian N, Baziyar M, Moradian N, Afshari D, Bostani A, Mahmoodi M. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences (Riyadh)* 2014;19(3):192-8.
34. Richards JS, Bombardier CH, Wilson CS, Chiodo AE, Brooks L, Tate DG, et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: a randomized, controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(4):680-9. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.11.024.
35. Eardley W, Toth C. An open-label, non-randomized comparison of venlafaxine and gabapentin as monotherapy or adjuvant therapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy. *J Pain Res* 2010;3:33-49.
36. Kus T, Aktas G, Alpak G, Kalender ME, Sevinc A, Kul S, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer* 2016;24(5):2085-91. DOI: 10.1007/s00520-015-3009-x.
37. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006;6(1):22-6.
38. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(12):1372-3. DOI: 10.1136/jnnp.2008.144964.
39. Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(5):503-9.
40. Stein G, Wilkinson G. *Seminars in General Adult Psychiatry*. London: RCP Psychiatry Publications; 2007. p. 89.
41. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: A pharmacological comparison. *Innov Clin Neurosci* 2014;11(3-4):37-42.
42. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42(Suppl 1):i1-57. DOI: 10.1093/ageing/afs200.