

Rev Soc Esp Dolor
2017; 24(1): 47-56

Fibromialgia y niveles de vitamina D

DOI: 10/20986/resed.2016.3444/2016

Sr. Director:

La fibromialgia que se define como un síndrome de crónico con dolor muscular generalizado de etiología desconocida alcanza una incidencia, según el estudio EPISER de la Sociedad Española de Reumatología, del 2-4 % de la población española.

El papel de calcifediol en la percepción del dolor crónico es un tema ampliamente discutido. Se han recogido los niveles de vitamina D en una cohorte de pacientes derivados a consulta de reumatología con sospecha de fibromialgia. Los niveles de vitamina D fueron insuficientes en un 66,68 % de estos pacientes. Como conclusión se puede destacar la necesidad de más estudios para valorar el rol del calcifediol en relación con el dolor.

El interés por la vitamina D se ha incrementado debido al aumento de la detección de insuficiencia de vitamina D en la población general, asociado a un mejor conocimiento del papel de la vitamina D en el contexto de patologías reumáticas. Los estudios recogen la elevada frecuencia de niveles séricos bajos de calcifediol observados en pacientes con dolor agudo y fibromialgia (FM), si bien no se ha publicado ningún ensayo controlado aleatorio sobre el tema. Nuestro objetivo es relacionar los niveles de vitamina D en pacientes con sospecha de fibromialgia.

Realizamos un estudio descriptivo recogiendo los niveles de 25-OH-vitamina D en pacientes remitidos a la consulta de Reumatología con sospecha de fibromialgia por parte de su médico de Atención Primaria (AP).

Se solicitó en la primera visita a Reumatología niveles de 25-OH-vitamina D a aquellas pacientes que habían sido derivadas desde AP con sospecha de fibromialgia. Se registraron los siguientes datos: nivel basal de 25-OH-vitamina D, criterios de diagnóstico ACR 2010 de fibromialgia: Wide Pain Index (WPI) y síntomas somáticos parte I y II (SS score). El periodo observado es de 6 meses.

Se recogieron un total de 30 pacientes de los cuales el 96 % eran mujeres y el 4 % hombres. De los pacientes derivados, un 76 % cumplía criterios ACR 2010 para fibromialgia. Los niveles de vitamina D se recogen en la Tabla I.

En los pacientes con niveles por debajo de 30 ng/ml se inició tratamiento con suplementos orales de vitamina D, indicando nueva revisión a los 6 meses.

TABLA I

Niveles Vit D (ng/ml)	% de pacientes
> 30	16,66
20-30	16,66
< 20	66,68

Conclusiones

La hipovitaminosis en pacientes con sospecha y/o diagnóstico definitivo de fibromialgia fue del 66,68 %.

La asociación entre la fibromialgia y la deficiencia de vitamina D es motivo de controversia en la literatura, ya que los estudios son contradictorios, algunos con problemas metodológicos, lo que lleva a más preguntas que respuestas. En nuestro caso hemos observado una incidencia importante de deficiencia/insuficiencia de vitamina D en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. Son necesarios más estudios que valoren el papel de la suplementación y la reposición del déficit de vitamina D en la evolución del dolor.

M. S. Moreno García, P. S. del Río-Martínez¹, y
P. Baltanás Rubio²

Servicio de Reumatología. Hospital Reina Sofía de Tudela. Navarra. ¹Servicio de Reumatología y ²Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza

Correspondencia: Marina Soledad Moreno García
marinasoledadmorenogarcia@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Hsiao MY, Hung CY. Is Serum Hypovitaminosis D Associated with Chronic Widespread Pain Including Fibromyalgia? *Pain Physician* 2015;18:E877-E887.
- von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain Medicine* 2014;15:1609-18. DOI: 10.1111/pme.12454.
- Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med J* 2011;32(9):925-9.
- Daniel D, Pirota MV. Fibromyalgia - should we be testing and treating for vitamin D deficiency? *Aust Fam Physician* 2011;40(9):712-6.
- Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in fibromyalgia: a causative or confounding biological interplay? *Nutrients* 2016;8(6). pii: E343. DOI: 10.3390/nu8060343.

Eficacia y tolerabilidad de dosis bajas de oxycodona/naloxona de liberación prolongada para el dolor crónico no oncológico en pacientes ancianos con y sin deterioro cognitivo

DOI: 10/20986/resed.2016.3460/2016

Sr. Director:

El dolor crónico es frecuente en las personas de edad avanzada. Afecta a un 60% de las personas mayores de 65 años y reduce la funcionalidad entre el 45-80% de los residentes en centros geriátricos (1). El dolor de origen músculo-esquelético aumenta con la edad. En particular, el dolor relacionado con artropatías degenerativas (por ejemplo la artrosis) aumenta de manera exponencial hasta al menos los 90 años de edad (2). De hecho, el dolor crónico es predominantemente nociceptivo en los adultos de edad avanzada, pero también es frecuente el dolor neuropático o mixto (3). El dolor crónico aumenta los costes y el uso de recursos sanitarios y, en particular en los ancianos, tiene una repercusión importante en la calidad de vida, ya que reduce las actividades sociales y aumenta los trastornos del sueño, la depresión, la ansiedad, el deterioro cognitivo, la desnutrición y el riesgo de caídas (2,4).

Los analgésicos opioides son un tratamiento eficaz para el dolor crónico y también se recomiendan para los pacientes ancianos con dolor moderado-intenso o dolor que reduce la funcionalidad y la calidad de vida, y se deben administrar como parte de una estrategia integral del abordaje del dolor (4). Las principales barreras para el uso de opioides en los pacientes ancianos son el temor a los acontecimientos adversos (AA) relacionados con estos medicamentos y la preocupación por el desarrollo de dependencia (4). Las dudas relativas a la posible relación causal de los opioides en el deterioro cognitivo también contribuyen a la reticencia a prescribir estos fármacos. Los AA inducidos por los opioides que se notifican con más frecuencia son el estreñimiento, la sedación, la depresión respiratoria, las náuseas y vómitos y el delirium (3). A diferencia de la mayoría de los AA, que se resuelven con el uso prolongado de opioides debido al desarrollo de tolerancia, el estreñimiento es persistente y es una causa frecuente de reducción de la dosis o abandono del tratamiento (5). En los pacientes ancianos, el estreñimiento puede ser un problema incluso más importante, ya que la predisposición a la disfunción intestinal aumenta con la edad (4,6).

Para prevenir o disminuir la disfunción intestinal inducida por los opioides se ha desarrollado una nueva formulación oral, de liberación prolongada, que combina oxycodona (un opioide potente) y naloxona (un antagonista opioide) (7). La justificación del desarrollo de la combinación de oxycodona y naloxona de liberación prolongada (OXN-LP) se basó en el hecho de que la naloxona oral,

debido a su muy baja biodisponibilidad, antagoniza predominantemente los receptores de los opioides en el tubo digestivo, por lo cual previene la disfunción intestinal inducida por oxycodona sin afectar a su efecto analgésico a nivel central (6,8).

Recientemente se han publicado 2 estudios que han investigado la eficacia analgésica y la tolerabilidad de OXN-LP en pacientes ancianos no tratados previamente con opioides potentes (naïve a opioides potentes) (9,10).

El estudio de Guerrero y cols. fue un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico y de 4 semanas de duración, y se llevó a cabo en el Instituto Santa Margherita, Pavía (Italia), un centro especializado en rehabilitación física de personas de edad avanzada. Para poder participar en el estudio, los pacientes tenían que cumplir los criterios siguientes: edad ≥ 70 años, dolor crónico (≥ 3 meses de duración) de diversas causas no oncológicas y de carácter moderado a intenso (puntuación de la escala de valoración numérica [EVN] ≥ 4) a pesar del tratamiento analgésico (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], paracetamol solo o en combinación con dosis bajas de codeína o tramadol), no tratados previamente con opioides del III escalón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y ausencia de contraindicaciones para utilizar oxycodona. Se excluyó a los pacientes con cualquiera de lo siguiente: incapacidad para tomar medicación oral, metástasis cerebrales sintomáticas, enfermedad psiquiátrica conocida, deterioro cognitivo o demencia que impidiesen evaluar adecuadamente el dolor (puntuación < 18 en el Miniexamen del estado mental [MMSE; rango 0-30], en el que unas puntuaciones más bajas indican un deterioro cognitivo más grave), enfermedad pulmonar obstructiva crónica de carácter grave u otra enfermedad respiratoria con hipoxemia y/o hipercapnia, íleo paralítico, insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $\geq 1,5$ mg/dl), insuficiencia renal moderada o grave (filtración glomerular < 30 ml/minuto según la fórmula de Cockcroft-Gault), o hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes de la medicación del ensayo. Médicos entrenados en el tratamiento del dolor atendieron a los pacientes al principio del estudio cuando se inició la administración de OXN-LP (T0) y a los 7 días (T7), 14 días (T14) y 28 días (T28) de tratamiento. Se investigaron también todos los AA u otros inconvenientes relacionados con la medicación y se ajustó en consecuencia la dosis diaria de OXN-LP (9).

El tratamiento con opioides se inició después de la visita T0, según las recomendaciones de prescripción para los pacientes de edad avanzada (4,6), y se suspendieron los analgésicos previos. La combinación OXN-LP oral se inició en una dosis baja (5/2,5 mg dos veces al día). Después de 7 días, en caso de analgesia insuficiente, se podía aumentar la dosis diaria de OXN-LP a 15/7,5 mg y finalmente hasta 20/10 mg después de 14 días (la do-

sis diaria máxima de OXN-LP que estaba prevista en el presente estudio). Para controlar el dolor durante este periodo y en cualquier momento a lo largo del estudio, se indicó a todos los pacientes que tomaran una dosis de paracetamol 500 mg como rescate a demanda cuando no consiguiesen un control satisfactorio del dolor [definido como una puntuación en la escala de intensidad del dolor (“dolor actual”) ≥ 5]. En caso de que los pacientes tomaran fármacos adyuvantes y otros medicamentos utilizados para tratar cualquier otra enfermedad subyacente, éstos se mantuvieron sin variar sus dosis (9).

La intensidad del dolor –principal variable de eficacia– se determinó con una EVN de 0 a 10 administrada verbalmente (en la que 0 = sin dolor, 1-3 = dolor leve, 4-6 = dolor moderado y 7-10 = dolor intenso) en reposo, en movimiento, diurno y nocturno, y los valores de la EVN correspondientes se calcularon como la media de los últimos 7 días. La evaluación en T0 también incluyó: 1) la evaluación del estado cognitivo con el MMSE; 2) el funcionamiento diario, evaluado mediante el índice de Barthel (la puntuación máxima que se puede obtener, 100, indica que el paciente puede realizar todas las actividades de forma independiente); 3) la interferencia del dolor en la vida del paciente, según su valoración y evaluada mediante la interferencia del dolor combinada de 7 ítems incluida en el formulario abreviado del cuestionario breve del dolor (BPI-SF; actividad general, capacidad para andar, trabajo normal, estado de ánimo, disfrute de la vida, sueño y relaciones con otras personas) con una EVN de 11 puntos para cada ítem, que varía entre 0 = sin interferencia y 10 = interferencia completa; y 4) el estreñimiento, ya fuese espontáneo o inducido por opioides, y la función intestinal en los últimos 7 días, evaluada mediante el índice de función intestinal (BFI). El BFI es una medición de la función intestinal general validada como herramienta reproducible que detecta variaciones clínicamente significativas del estreñimiento, con puntuaciones que varían entre 0 (sin síntomas) y 100 (síntomas muy intensos). En los pacientes con dolor crónico, la función intestinal normal se define como un valor del BFI ≤ 29 , y una variación ≥ 12 puntos del valor del BFI representa una variación clínicamente significativa de la intensidad del estreñimiento. Las variables de eficacia se evaluaron también en los puntos temporales T7, T14 y T28, y la evaluación del funcionamiento diario se repitió en T28. Se hicieron evaluaciones de la seguridad en el momento basal y en los puntos temporales T7, T14 y T28 registrando la presencia y la intensidad (en una EVN cumplimentada verbalmente de 0-10, en la que 0 = ausencia y 10 = intensidad extrema) de síntomas relacionados habitualmente con el tratamiento con opioides (náuseas, sequedad de boca, mareo, somnolencia, temblor y prurito) y cualquier otro AA relacionado con el tratamiento que se produjese o empeorase de intensidad y/o frecuencia después de la primera toma de OXN-LP (9).

Resultados del estudio de Guerriero y cols.: de 53 pacientes incluidos (media de $81,7 \pm 6,2$ años [rango, 70-92 años]), 52 (98,1%) completaron los 28 días de estudio. 38 pacientes (71,7%) alcanzaron la variable primaria de eficacia (disminución $\geq 30\%$ del dolor medio con respecto al momento basal sin deterioro de la función intestinal) en T28. OXN-LP mejoró significativamente el dolor (puntuación de la EVN - 3,26; $p < 0,0001$) así como la necesidad diaria de paracetamol de rescate (del 86,8 % en el momento basal al 40,4 % en T28; $p < 0,001$), y disminuyó la repercusión del dolor en las actividades cotidianas (formulario abreviado del cuestionario breve del dolor de $6,2 \pm 1,5$ a $3,4 \pm 2,1$; $p < 0,0001$). OXN-LP también mejoró significativamente las actividades de la vida diaria (índice de Barthel de $53,3 \pm 14,1$ a $61,3 \pm 14,3$; $p < 0,01$). No se observaron alteraciones del estado cognitivo ni de la función intestinal. OXN-LP fue bien tolerada; sólo un paciente (1,9%) abandonó el tratamiento por somnolencia. En la mayoría de los 52 pacientes restantes, las dosis de OXN-LP no variaron a lo largo del periodo de observación; la dosis diaria media de equivalente de oxidona al final del estudio era de $14,1 \pm 5,2$ mg [mediana 10 (rango 5-20 mg)] (9).

El estudio de *Petró y cols.*, con algunas características similares al estudio anteriormente comentado, fue un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de OXN-LP en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) con dolor crónico y deterioro cognitivo leve-moderado (MMSE 15 y 24 puntos/máximo 30 puntos) de 45 días de duración (T45). Los pacientes reclutados en el estudio vivían en 2 residencias de mayores y centros de Alzheimer del Norte de Italia (10).

Los criterios de inclusión fueron: edad > 65 años, deterioro cognitivo leve-moderado (Mini MMSE 15-24 / 30), dolor moderado-severo que no responde a paracetamol y/o AINE, y no tratados previamente con opioides del III escalón de la OMS. Los criterios de exclusión fueron: incapacidad para tragar los comprimidos, enfermedad psiquiátrica conocida o activa, cáncer, hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes de la medicación del ensayo, depresión respiratoria grave con hipoxemia y/o hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva severa, asma bronquial grave, íleo paralítico, insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $\geq 1,5$ mg/dl), insuficiencia renal moderada o grave (filtración glomerular < 30 ml/minuto según la fórmula de Cockcroft-Gault) y contraindicaciones para los opioides (10).

El tratamiento con OXN-PLP se inició en T0 (línea de base), interrumpiéndose los analgésicos que previamente tomaban los pacientes incluidos en el estudio. Se mantuvieron coadyuvantes (antidepresivos y antiepilépticos) y otros medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades subyacentes, sin ningún cambio en sus dosis. Las dosis de inicio de OXN-LP se determinaron individualmente para cada paciente de acuerdo con las nece-

sidades del paciente y la terapia analgésica anterior. En pacientes naïve a opioides, OXN-LP se inició a una dosis baja (OXN-LP 5/2,5 mg una o 2 veces al día) de acuerdo con las recomendaciones actuales para el tratamiento con opioides en personas mayores (4,6). En los pacientes que habían recibido previamente opioides débiles, la dosis inicial OXN-LP se determinó utilizando tablas de conversión convencionales de dosis de opioides. Después de 3 días, si la analgesia era insuficiente, se podía aumentar la dosis diaria de OXN-LP mediante la adición de un comprimido de 5/2,5 mg de OXN-LP una o dos veces al día. En las siguientes visitas, las dosis de OXN-LP podrían ser valoradas de acuerdo a las necesidades del paciente. La dosis máxima de OXN-LP permitida en este estudio fue de 20/10 mg dos veces al día para ser alcanzada después de la visita T15. En cualquier momento durante el estudio, si el control del dolor con OXN-LP era insuficiente, paracetamol oral (500 mg una o dos veces al día) se podía administrar como medicación de rescate (10).

La variable principal de eficacia fue la reducción en la intensidad del dolor $\geq 30\%$ desde la visita basal (T0) hasta 15 días después del inicio del tratamiento con OXN, valorado mediante la EVN o la escala de valoración del dolor en demencia avanzada (PAINAD). Otras evaluaciones incluyeron: funcionalidad en las actividades de la vida diaria mediante el índice de Barthel, el inventario neuropsiquiátrico (NPI), la función intestinal (BFI) y los efectos adversos (10).

Los signos y síntomas físicos del dolor son los mismos en un paciente con demencia avanzada que en cualquier otra persona que está sufriendo. Estos signos y síntomas pueden incluir desasosiego o agitación, muecas faciales, gemidos y respiración alterada. Los signos y síntomas conductuales, como la resistencia a los cuidados y la emisión de sonidos articulados durante las actividades asistenciales, pueden ser mecanismos protectores desencadenados por el dolor y las molestias que el paciente no puede verbalizar. La escala PAINAD ayuda a identificar estos comportamientos como posibles indicadores del dolor, para que se pueda intervenir adecuadamente. Este instrumento contempla aspectos no verbales y de respuesta vegetativa. Está compuesta por cinco elementos: respiración, vocalización-verbalización negativa, expresión facial, lenguaje corporal y capacidad de alivio (consolabilidad). Se puntúa cada elemento de la escala, y las puntuaciones totales pueden ser de 0 (sin dolor) a 10 (dolor intenso), equivalentes a las de la EVN, con los siguientes puntos de corte: 1-3 (dolor leve), 4-6 (dolor moderado) y 7-10 (dolor intenso).

El NPI permite obtener información sobre la psicopatología en pacientes con trastornos cerebrales. Incluye 12 ítems y está diseñado para ser completada por el profesional sobre la base de una entrevista semiestructurada. Cada ítem cuenta con una pregunta filtro inicial que identifica la presencia del síntoma en el último mes. En caso de respuesta afirmativa, la entrevista se dirige a una serie de pregun-

tas adicionales que permiten obtener información sobre la frecuencia y sobre la gravedad del síntoma. La puntuación para cada ítem es el valor resultante de multiplicar la frecuencia por la intensidad, y la puntuación total del NPI es el resultado de sumar las puntuaciones de todos los síntomas. El rango oscila de 0 hasta un máximo de 144, de forma que a mayor valor, más severa es la psicopatología.

Resultados del estudio de Petró y cols.: el análisis incluyó a 53 pacientes (edad media 83,0 años, con una puntuación media del MMSE 18,6) con dolor severo (mediana NRS/PAINAD 6) y un deterioro sustancial en la funcionalidad (media del índice de Barthel 32,2). La artrosis fue la causa más frecuente del dolor (47,2%), seguida por las fracturas óseas (35,8%). Además, los pacientes presentaban síntomas neuropsiquiátricos de moderada intensidad (delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, trastornos del sueño, trastornos de la conducta alimentaria, etc.). Se alcanzó el objetivo primario del estudio en el 92,4 %, OXN-LP redujo significativamente la media de la intensidad del dolor desde la visita basal hasta el final del estudio (escala NRS: $6,6 \pm 1,0$ vs. $2,3 \pm 1,1$; $p < 0,0001$ y escala PAINAD: $6,9 \pm 1,6$ vs. $0,9 \pm 0,8$; $p < 0,0001$). OXN-LP produjo mejoras sustanciales desde T0 a T45 en la funcionalidad (media del índice de Barthel $32,2 \pm 16,8$ vs. $53,7 \pm 23,9$; $p < 0,0001$) y en los síntomas neuropsiquiátricos reportados (media NPI $25,5 \pm 27,3$ vs. $8,8 \pm 9,0$; $p < 0,0001$). OXN-LP fue bien tolerada y no empeoró la función intestinal (10).

Discusión

El dolor suele estar insuficientemente reconocido en la población geriátrica debido a las numerosas enfermedades concomitantes crónicas y a los problemas sensoriales, cognitivos y psicológicos. Las personas de edad avanzada son reacias a consultar al médico por el dolor a causa de la idea imperante de que el dolor se asocia inevitablemente al envejecimiento, pero también por el temor de los pacientes a los tratamientos y los efectos secundarios relacionados (1).

Los dos estudios anteriormente presentados son los primeros que abordan específicamente la eficacia y la tolerabilidad de OXN-LP en ancianos con dolor crónico de carácter moderado a intenso no controlados suficientemente con AINE y/o paracetamol ni con analgésicos del II escalón de la OMS (opioides débiles). El alivio del dolor observado en ambos estudios fue clínicamente relevante y sustancial (9,10). Estos dos trabajos además añaden datos que indican que el uso de opioides potentes (III escalón de la escalera de la OMS) en dosis bajas es una opción válida para el tratamiento del dolor moderado a intenso no controlado suficientemente con paracetamol y/o AINE, y que es factible saltarse el II escalón de la OMS, como recomiendan las directrices

actuales sobre el tratamiento del dolor en las personas de edad avanzada (4). Según las guías actuales, el tratamiento con opioides debe iniciarse en la dosis más baja posible, aumentarse con lentitud y adaptarse meticulosamente en función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente (3,4).

El estreñimiento es el AA más frecuente y persistente inducido por los opioides y, en los pacientes de edad avanzada, que tienen una incidencia mayor de disfunción intestinal, el estreñimiento provocado por los opioides es una complicación frecuente que debe preverse. Esto se refleja en las guías actuales, que recomiendan el uso de laxantes o OXN-LP oral para prevenir y tratar el estreñimiento (4). El tratamiento con OXN-LP no empeoró la disfunción intestinal de los pacientes incluidos en estos dos estudios (9,10).

El deterioro de la función cognitiva, posiblemente inducido por el tratamiento a largo plazo con opioides, es otro problema importante al tratar el dolor crónico en el anciano. Los datos disponibles indican que la función cognitiva y el comportamiento no se alteran de manera significativa en los pacientes que toman dosis estables de opioides, si bien el incremento de la dosis puede originar disfunción cognitiva (4). Según los resultados de estos estudios, el tratamiento con OXN-LP en dosis bajas no afectó negativamente al estado cognitivo y conductual global de la población del estudio (9), mejorando incluso algunos síntomas asociados a la demencia en pacientes con deterioro cognitivo (10).

A pesar de las limitaciones de estos estudios (diseño observacional, falta de un grupo de control, pequeño número de pacientes registrados y el breve periodo de tratamiento), los criterios de inclusión utilizados eran relativamente simples (es decir, pacientes con dolor crónico moderado a intenso no tratados previamente con opioides potentes), y reflejan una situación de tratamiento de la práctica real en un contexto que, en nuestra opinión, refleja con precisión el tratamiento real de los pacientes de edad avanzada con dolor crónico moderado a intenso atendidos por médicos en su consulta.

Conclusiones

Los resultados de estos estudios prospectivos y abiertos indican que OXN-LP en dosis bajas puede ser eficaz y bien tolerada en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con dolor crónico moderado a intenso con una respuesta insuficiente a paracetamol y/o AINE u opioides débiles. Aparte de su eficacia, estos datos señalan que cabe considerar a OXN-LP en dosis bajas como una opción analgésica

segura en esta población frágil y justifican más investigaciones mediante estudios aleatorizados y controlados.

A. Alcántara Montero y A. González Curado
Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20:23-57.
2. Gibson SJ, Lussier D. Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Med* 2012;13Suppl 2:S23-6. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x.
3. Chai E, Horton JR. Managing pain in the elderly population: Pearls and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:409-17. DOI: 10.1007/s11916-010-0148-0.
4. Abdulla A, Bone M, Adams N, Elliott AM, Jones D, Knaggs R, et al. Evidence-based clinical practice guidelines on management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42:151-3. DOI: 10.1093/ageing/afs199.
5. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2008.00495.x.
6. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-46. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.
7. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:161-6. DOI: 10.1517/13543784.2013.752460.
8. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:48-53.
9. Guerriero F, Sgarlata C, Marcassa C, Ricevuti G, Rollone M. Efficacy and tolerability of low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic nononcological pain in older patients. *Clin Interv Aging* 2015;10:1-11. DOI: 10.2147/CIA.S72521.
10. Petrò E, Ruffini E, Cappuccio M, Guerini V, Belotti G, Fascendini S, et al. Low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic pain in elderly patients with cognitive impairment: An efficacy-tolerability pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:559-69. DOI: 10.2147/NDT.S98511.

Dolor: el tratamiento posible

DOI: 10/20986/resed.2016.3468/2016

Sr. Director:

Desde una perspectiva biopsicosocial, en la experiencia de dolor y en su tratamiento interrelacionarían factores cognitivos, afectivos, sensoriales, conductuales, biológicos y/o socioculturales, que no se comprenderían de una forma excluyente. A continuación se describirán los diferentes tratamientos del dolor en la actualidad.

1. *Tratamientos etiológicos o sintomáticos:*

- a) *Tratamientos farmacológicos:* éstos se basan en la escala de analgesia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En el primer escalón estarían los analgésicos; en el segundo los opiáceos débiles; en el tercero los opiáceos potentes y en el cuarto los métodos quirúrgicos.
- b) *Neuromodulación quirúrgica:* éste se divide en neuroestimulación eléctrica e implantables de administración de medicamentos. Su uso es seguro, pero es escaso su empleo por su un gran coste y su eficacia a largo plazo no es conocida.

2. *Tratamientos psicológicos:*

- a) *Terapia de educación en neurociencia:* la red neural del dolor formada por la corteza premotora, hipocampo, amígdala, cerebelo, corteza sensorial, corteza cingulada anterior o corteza frontal (1), se activa cuando la información procesada se percibe como una situación amenazante junto con la activación de mapas mentales cuyo efecto puede ser negativo o positivo. Esta terapia intentaría alterar las cogniciones y creencias a través de la enseñanza básica de la neurofisiología y neurobiología causante de la experiencia del dolor, mostrándose eficaz (2).
- b) *Terapia de aceptación y compromiso (ACT):* aceptar el dolor como parte de los episodios de la historia personal del paciente.
- c) *Técnicas por condicionamiento operante:* modifican las conductas asociadas al dolor, ya sea para reducirlas o eliminarlas como para restablecer conductas evitadas.

3. *Técnicas cognitivas-conductuales:* modifican los aspectos atencionales, evaluativos, motivacionales y sensoriales de la experiencia del dolor. Son las más empleadas por su eficacia.

4. *Tratamientos fisiológicos:*

- a) *Retroalimentación:* conocer las respuestas fisiológicas hacia diferentes estímulos para controlar y modificar esas respuestas.
- b) *Relajación:* romper el proceso de tensión-dolor-tensión producido cuando se experimenta dolor.

- c) *Mindfulness:* aceptar el dolor para reducir la evitación del mismo a través de un mayor control del paciente de sus procesos atencionales.

V. Juárez Ramos^{1,2} y P. C. Martínez Suárez¹¹Universidad Nacional de Educación,²Universidad de Granada

Correspondencia: Verónica Juárez Ramos
veronica.juarez@unae.edu.ec

BIBLIOGRAFÍA

1. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ* 2001;65:1378-82.
2. Puentedura EJ, Louw A. A neuroscience approach to managing athletes with low back pain. *Phys Ther Sport* 2012;13:123-33. DOI: 10.1016/j.ptsp.2011.12.001.

Cannabis en el tratamiento del dolor: consideraciones clínicas y de investigación

DOI: 10/20986/resed.2016.3472/2016

Sr. Director:

La planta cannabis, también llamada marihuana, ha sido usada como medicina desde hace milenios (1).

Los cannabinoides son prometedores como agentes terapéuticos, particularmente como analgésicos, pero su desarrollo y uso clínico se ha complicado por el reconocimiento de su origen botánico, el cannabis, el cual es reconocido como una sustancia de uso indebido. Aunque la investigación sobre sistemas cannabinoides endógenos y los posibles productos farmacéuticos cannabinoides está aumentando poco a poco, ha habido un interés social intenso en la fabricación a base de hierbas disponibles (planta) de cannabis para uso medicinal.

La legalidad del cannabis o regulación legal del cannabis, referida al uso del cannabis como sustancia adictiva, ha sido y es objeto de debate y controversia desde hace décadas. Prácticamente todos los países tienen leyes concernientes al cultivo, posesión, venta y consumo de cannabis. Los productos no psicoactivos (por ejemplo, fibra y semillas) son legales en muchos países, y en ellos las autoridades pueden dar licencia para el cultivo orientado a dichos fines. La hierba, sin embargo, es una sustancia controlada en casi todo el mundo, aunque existen excepciones por motivos médicos (Figura 1) (2).

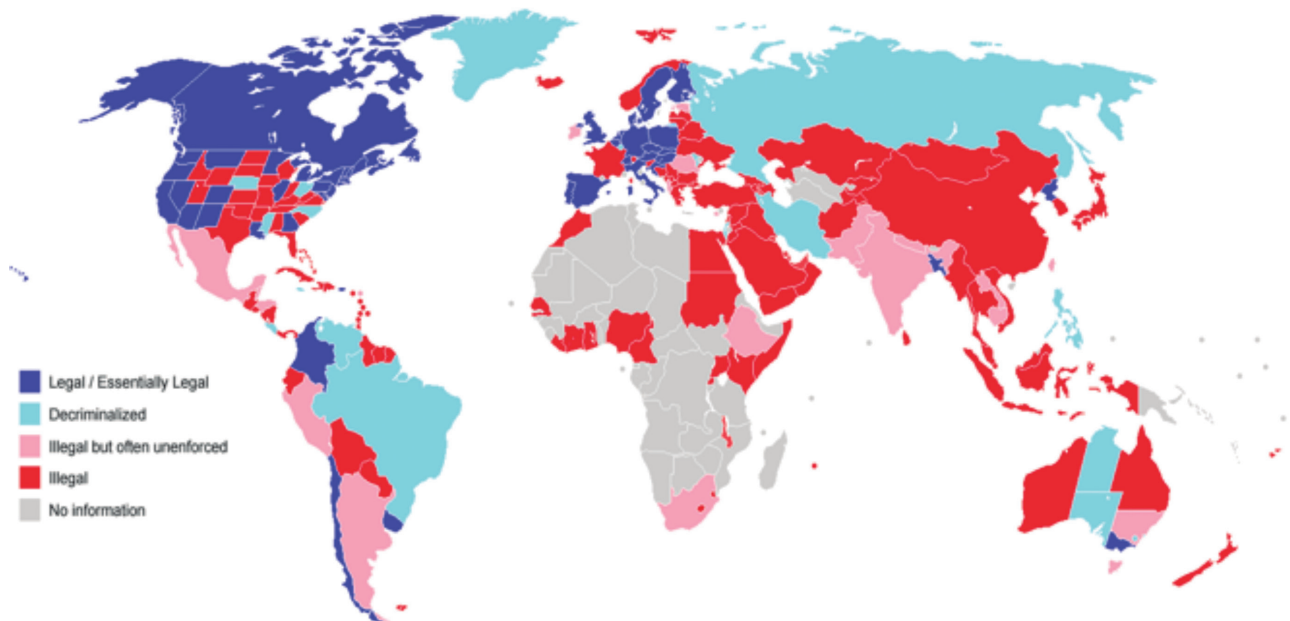


Fig. 1. Legislación sobre el uso clínico (con fines médicos) del cannabis a nivel mundial (tomado cita 2). *Azul: legal/esencialmente legal. *Azul claro: despenalizada. *Rosa: ilegal, pero a menudo no aplicado. *Rojo: ilegal. *Gris: sin información.

Sea o no apoyado el uso clínico de la hierba de cannabis, todos los profesionales sanitarios nos podemos encontrar con pacientes que opten por utilizar el cannabis y, por lo tanto, necesitamos estar preparados para asesorarles sobre los aspectos clínicos relacionados con su uso, a pesar de la evidencia limitada disponible. Se necesita más investigación sobre el cannabis para determinar mejor los efectos a nivel de salud individual y pública, y para avanzar en la comprensión del potencial farmacéutico de los cannabinoides como medicamentos.

Recientemente se acaba de publicar en la revista *The Journal of Pain* un artículo realizado por la Sociedad Americana del Dolor (American Pain Society- APS) que revisa los problemas de investigación y clínicos relacionados con la hierba de cannabis para apoyar a los clínicos en el asesoramiento y el cuidado de los pacientes que consumen cannabis (3).

Algunas recomendaciones clínicas claves de este artículo son las siguientes (3):

- Estar al tanto de las leyes federales y la aplicación actual.
- Del mismo modo, ser conscientes y trabajar dentro de las leyes estatales.
- Apoyarse en datos concretos, no en mensajes comerciales.
- Aconsejar a los pacientes sobre las variedades de cannabis y extractos, en comparación con los medicamentos cannabinoides.
- Aconsejar a los pacientes sobre las vías de administración.

Los autores de estas recomendaciones sugieren que los pacientes que consumen cannabis deben ser manejados con un paradigma similar al de los opioides, incluyendo el establecimiento de objetivos claros de tratamiento, la detección de riesgo de mal uso, la adicción y la desviación de consumo, el asesoramiento sobre los riesgos y beneficios individualizados, y considerando un entendimiento y acuerdo por escrito (3).

La evidencia más fuerte en términos de los beneficios terapéuticos de la hierba de cannabis, específicamente los cannabinoides, sugiere efectos analgésicos, con una larga lista de otros posibles beneficios, incluyendo la actividad anticonvulsiva, espasticidad, dolor central, disfunción urinaria, ansiedad y trastorno de estrés postraumático, alivio de la migraña y de la enfermedad inflamatoria intestinal (4,5).

El problema es que la mayoría de los beneficios no están bien estudiados, a excepción de la indicación de la FDA (*Food and Drug Administration*) como antieméticos contra las náuseas asociadas a la quimioterapia y la emaciación asociado con el VIH (6).

Muchos consideran la hierba de cannabis como una alternativa muy necesaria para los opioides, con muy poca o ninguna posibilidad de sobredosis y tasas relativamente bajas de la adicción. Un estudio reciente publicado en la revista *JAMA Internal Medicine*, de hecho, mostró tasas más bajas de mortalidad por sobredosis de opioides en los estados con leyes que permiten el uso de la marihuana medicinal (7).

Sin embargo, los argumentos que se oponen al uso clínico de la hierba de cannabis son igualmente convincentes: la do-

sis adecuada es incierta, sin supervisión federal de la pureza o el contenido, los niveles de ingredientes activos no pueden ser conocidos, y existe la preocupación de que el aumento de la disponibilidad clínica de la hierba de cannabis pueda conducir a un aumento del mal uso y daño asociado. Así, se han reportado varios efectos adversos potenciales graves, como riesgo de taquicardia e hipotensión ortostática, incluyendo series de casos en la literatura de personas que sufren un infarto de miocardio a la hora del uso de la marihuana (5).

Este artículo también examina los obstáculos y las oportunidades de ampliar la investigación sobre los efectos en la salud de esta planta y los cannabinoides, y el documento recoge recomendaciones detalladas sobre esta temática, incluyendo las siguientes (3):

- Aumentar la financiación federal para la investigación relacionada con el alivio del dolor por el cannabis.
- Aumentar la investigación dirigida al cannabis y a los cannabinoides herbarios, incluyendo la ampliación de las condiciones en los estudios de dolor y el apoyo a la realización de ensayos clínicos de mayor escala (fase 3).
- Dar mayor facilidad a las restricciones regulatorias que impiden la investigación del cannabis.
- Mejorar el acceso al cannabis de alta calidad para la investigación con diversas cepas y derivados con diferentes proporciones de contenido de cannabinoides.
- Estimular a los estados para recopilar datos a nivel individual y de la población para avanzar en la comprensión de los resultados de salud individuales y los efectos de salud pública de la disponibilidad del cannabis.

Los autores destacaron, por último, que sin control de la dispensación y la calidad de la producción de cannabis, los beneficios medicinales están altamente comprometidos (3).

Si los pacientes pudieran utilizar legalmente el cannabis como una modalidad terapéutica, se requerirán fuentes de alta calidad de grado medicinal de cannabis con un estricto control de la calidad y de los componentes. Hasta que eso ocurra, la línea entre el cannabis medicinal y lúdico seguirá siendo borrosa.

A. Alcántara Montero y A. González Curado
Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero
 a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry* 2001;178:107-15.
2. Wikipedia. La enciclopedia libre, 2016 [Internet]. Legalidad del cannabis [consultado el 21 de mayo de 2016]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Legalidad_del_cannabis
3. Savage SR, Romero-Sandoval A, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain* 2016;17:654-68. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.02.007.
4. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014;82:1556-63. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000363.
5. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:2456-73. DOI: 10.1001/jama.2015.6358.
6. Marinol® (Dronabinol) [Internet] [consultado 21 Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>.
7. Bachhuber MA, Saloner B, Cunningham CO, Barry CL. Medical cannabis laws and opioid analgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Intern Med* 2014;174:1668-73. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.4005.

Reflexiones sobre el uso de opioides en dolor lumbar

DOI: 10/20986/resed.2016.3479/2016

Sr. Director:

El dolor lumbar es un problema de salud muy frecuente y la causa principal de discapacidad en todo el mundo (1,2). Si bien las directrices clínicas fomentan la prescripción de analgésicos simples, como el paracetamol o los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en muchos pacientes con dolor lumbar se prescriben opioides (3,4).

En los Estados Unidos más de la mitad de las personas tratadas habitualmente con analgésicos opioides tienen dolor lumbar crónico (4). En Australia, los tres medicamentos más comúnmente recetados para este problema son los analgésicos opioides o combinaciones de estos fármacos: oxicodona (11,7 %), tramadol (8,2 %) y la combinación paracetamol-codeína (12,1 %) (5).

A pesar de la generalización del uso de los analgésicos opioides para los pacientes con dolor lumbar, se mantiene la incertidumbre sobre 3 temas centrales que deben guiar la prescripción racional de estos medicamentos para el tratamiento de esta patología. Dos revisiones sistemáticas recientes de alta calidad han demostrado que, debido a la falta de ensayos, existen dudas respecto a la eficacia de los analgésicos opioides para los pacientes con dolor lumbar agudo (6) y también cuando estos medicamentos se utilizan a largo plazo para el dolor lumbar crónico (7). También

hay incertidumbre en cuanto a la dosificación óptima de los analgésicos opioides ya que, hasta donde sabemos, no ha habido una evaluación sistemática de cómo la dosis de estos medicamentos pueden influir en el tamaño de cualquier efecto del tratamiento para las personas con dolor lumbar (8,9). Por otro lado, la capacidad de estos pacientes con dolor lumbar para tolerar los analgésicos opioides no está bien estudiada. Muchos ensayos excluyen a los participantes que no toleran o responden adecuadamente a los analgésicos opioides en las fases de pre-aleatorización y aleatorización, por lo que la estimación de la eficacia del tratamiento proviene sólo de una proporción de participantes que se incluyeron en los ensayos clínicos para recibir analgésicos opioides.

Recientemente se ha publicado en la revista *JAMA Internal Medicine* una revisión sistemática y metanálisis sobre la eficacia, tolerabilidad y efectos dosis-dependientes de los analgésicos opioides en dolor lumbar. Los objetivos de esta revisión sistemática fueron: evaluar la eficacia de los analgésicos opioides en el tratamiento del dolor lumbar, investigar el efecto de la dosis de los opioides y el diseño de los estudios sobre el efecto en el tratamiento, y cuantificar la interrupción del tratamiento (debido a los eventos adversos y la falta de eficacia) y la pérdida de pacientes durante las fases de aleatorización y seguimiento en ensayos clínicos aleatorios (ECA) (10).

La medida de resultado primario fue el dolor. Para medir los resultados de dolor y discapacidad utilizaron una escala común de 0 a 100, de forma que diferencias con más de 20 puntos se consideraron de importancia clínica (10).

De 20 ECA incluidos en esta revisión de diferentes fuentes de datos (Medline, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, y PsycINFO) con analgésicos opioides (con un total de 7.925 participantes), 13 ensayos (3.419 participantes) evaluaron los efectos a corto plazo de los opioides sobre el dolor lumbar crónico, y no se encontraron ensayos controlados con placebo que incluyeran pacientes con dolor lumbar agudo. En la mitad de estos 13 ensayos, al menos el 50 % de los participantes los abandonaron debido a acontecimientos adversos o falta de eficacia. Hay pruebas de moderada calidad de que los analgésicos opioides reducen el dolor a corto plazo; *mean difference* (MD), -10,1 (IC del 95 %, -12,8 a -7,4). La meta-regresión reveló 12,0 puntos de mayor alivio del dolor por cada aumento de 1 unidad logarítmica de dosis equivalente de morfina ($p = 0,046$). El alivio del dolor clínicamente importante no se observó dentro del rango de dosis evaluadas (40,0 a 240,0 mg equivalentes de morfina por día) (10).

Los autores de esta revisión concluyen que los analgésicos opioides proporcionan un alivio moderado del dolor a corto plazo en pacientes con dolor lumbar crónico, pero el efecto no es probable que sea clínicamente importante dentro de las dosis recomendadas por las guías. La evidencia sobre la eficacia a largo plazo es insuficiente, mientras que

la eficacia de los analgésicos opioides en el dolor lumbar agudo es desconocida (10).

Las últimas guías de prescripción de opioides aconsejan no sobrepasar de 200 mg de equivalentes de morfina por día para disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con los opioides, como la depresión respiratoria potencialmente mortal. Las dosis más altas de los analgésicos opioides también se han asociado con el abuso y la dependencia, hiperalgesia, y cambios hormonales clínicamente significativos (11).

Para nosotros, según esta revisión, los opioides tienen un resultado favorable para el dolor lumbar crónico, pero el efecto es pequeño. Dosis más altas de opioides ofrecerían un aumento muy pequeño en el alivio del dolor con más posibilidades de experimentar efectos secundarios, por lo que la escalada de dosis debería hacerse con precaución, valorando de forma periódica el balance riesgo-beneficio.

A. Alcántara Montero y A. González Curado
Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
3. Deyo RA, Smith DH, Johnson ES, Donovan M, Tillotson CJ, Yang X, et al. Opioids for back pain patients: primary care prescribing patterns and use of services. *J Am Board Fam Med* 2011;24:717-27. DOI: 10.3122/jabfm.2011.06.100232.
4. Hudson TJ, Edlund MJ, Steffick DE, Tripathi SP, Sullivan MD. Epidemiology of regular prescribed opioid use: results from a national, population-based survey. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:280-8. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2007.10.003.
5. Williams CM, Maher CG, Hancock MJ, McAuley JH, McLachlan AJ, Britt H, et al. Low back pain and best practice care: a survey of general practice physicians. *Arch Intern Med* 2010;170:271-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.507.
6. Deyo RA, Von Korff M, Duhkoop D. Opioids for low back pain. *BMJ* 2015;350:g6380. DOI: 10.1136/bmj.g6380.

7. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I, et al. The effectiveness and risks of longterm opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:276-86. DOI: 10.7326/M14-2559.
8. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD004959.
9. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: an update of the Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014;39:556-63. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000249.
10. Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, Day R, McLachlan AJ. Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016;176:958-68. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.1251.
11. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med* 2014;160:38-47. DOI: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00732.