



# RESED Revista de la Sociedad Española del Dolor



## EDITORIAL

Nueva imagen y organización editorial de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*

## AVANCES EN DOLOR

Micro ARN: ¿una nueva vía para el manejo del dolor neuropático?

El uso de opioides en los adultos mayores. Un tema a tener en cuenta

## ORIGINALES

Efectos del tratamiento multimodal en pacientes con síndrome de dolor regional complejo tipo 1 con, al menos, seis meses de evolución: un estudio descriptivo

Dexmedetomidina *versus* lidocaína endovenosa en el control de dolor irruptivo y la funcionalidad en pacientes con canal lumbar estrecho

Factores psicosociales en el dolor crónico oncológico: un estudio delphi

Proyecto ADAPTA: adecuación del tratamiento en dolor irruptivo oncológico

## REVISIÓN

Influencia de los factores psicosociales en la experiencia de dolor musculoesquelético: una revisión de la literatura

## ARTÍCULO ESPECIAL

Oxitocina y dolor crónico en humanos







# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

### JUNTA DIRECTIVA DE LA SED

**Presidente:**

Dr. J. A. Micó Segura

**Presidente Pasado:**

Dr. D. Contreras de la Fuente

**Secretario:**

Dr. V. Mayoral Rojals

**Tesorero:**

Dr. J. J. Pérez Cajaraville

**Vocales:**

Dr. M. A. Camarés Álvarez

Dra. M. A. Canós Verdecho

Dr. A. Carregal Rañó

Dr. R. Cobos Romana

Dr. C. Margarit Ferri

Dr. E. Ortega Ladrón de Cegama

Dra. C. Pérez Hernández

Dr. J. Vidal Fuentes

**Director Revista de la SED:**

Dr. Javier Vidal Fuentes

**REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR**

Órgano Oficial de Expresión de la Sociedad Española del Dolor. Fundada en 1994, por la Sociedad Española del Dolor.

Las reseñas de esta revista se publican periódicamente en: Embase/Excerpta Medica, Scirus, Scopus, IME, Serline, Biomed, Cuiden y Scielo.

Secretaría de la SED: [secretaria@sedolor.es](mailto:secretaria@sedolor.es)

Correspondencia científica: DR. JAVIER VIDAL FUENTES

Unidad de Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor Clínico de Medicina UAH. e-mail: [jvidalf@ser.es](mailto:jvidalf@ser.es)

© 2019 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2019 INSPIRA NETWORK.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la Ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos de Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

LOPD: De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de INSPIRA NETWORK. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a: INSPIRA NETWORK c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: [manuel.santiago@inspiranetwork.com](mailto:manuel.santiago@inspiranetwork.com)

SUSCRIPCIONES: INSPIRA NETWORK. c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: [manuel.santiago@inspiranetwork.com](mailto:manuel.santiago@inspiranetwork.com)  
6 números al año + suplementos. Tarifa suscripción anual: Profesional: 104,50 €; Empresa e Institución: 385,00 €. Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR. Núm. 134-R-CM. ISSN 1134-8046. Depósito Legal: M-26411-1994.



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

### Editor Jefe / Editor in Chief:

**Javier Vidal Fuentes**

Unidad de Dolor Reumático. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara

### Redactora Jefe / Editora Adjunta / Managing Editor:

**Concepción Pérez Hernández**

Unidad del Dolor, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX), Madrid

### Editor Jefe pasado / Editor in Chief past:

**Luis Miguel Torres Morera**

Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor, Hospital Puerta del Mar, Cádiz

### Editores Asociados / Associate Editors:

#### Ciencias básicas:

**Enrique J. Cobos del Moral**

Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria Granada (Ibs.Granada). Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento

#### Farmacología:

**Carlos Goicoechea García**

Cátedra de Farmacología, Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid

#### Epidemiología:

**Inmaculada Failde Martínez**

Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz

#### Clínica:

**Luz Cánovas Martínez**

Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Orense

#### Imagen:

**Alejandro Ortega Romero**

Unidad del Dolor, Servicio de Anestesiología, Hospital ASEPEYO Coslada, Madrid

#### Intervencionismo:

**David Abejón Gonzalez**

Departamento de Unidad de Tratamiento del Dolor. Grupo QuirónSalud. Universidad Europea de Madrid

### Comité Editorial:

#### Acupuntura

**E. Calderón** (Servicio de Anestesia. Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

**R. Cobos** (Clínica del Dolor. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)

#### Básica

**F. Cerveró** (Director. The Alan Edwards Centre for Research on Pain Professor of Anesthesiology. Faculties of Medicine and Dentistry McGill University. Montreal, Canadá)

#### Cáncer

**O. de León** (Vice-Chair for Clinical Affairs and Professor of Anesthesiology [Tenure Track]. Department of Anesthesiology and Professor of Medicine at the University at Buffalo. School of Medicine and Biomedical Sciences. Chief of the Division of Pain Medicine and Professor of Oncology at Roswell Park Cancer Institute. Buffalo, NY, EE. UU.)

#### Cefaleas

**J. A. Pareja** (Unidad del Sueño. Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid)

**M. C. B. Wilson** (Director. Unidad de Cefaleas. Universidad de Florida. EE. UU.)

#### Dolor Crónico

**D. Contreras** (Unidad del Dolor. Hospital General de Jaén)

**J. de Andrés** (Servicio de Anestesia y Dolor. Hospital General de Valencia)

**R. Gálvez** (Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada)

**N. C. Godínez** (Clínica del Dolor. Hospital General de México)

**J. Herrera** (Unidad del Dolor. Hospital Universitario Valme, Sevilla)

**C. Margarit** (Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante)

**A. Montero** (Servicio de Anestesiología. Hospital Arnau de Vilanova, Lérida)

**F. Neira** (Servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz)

**J. L. Ortega** (Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz)

**C. Pérez** (Unidad del Dolor. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid)

**A. Pernia** (Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

**F. Rodríguez** (Servicio de Anestesia. Hospital de Jerez, Cádiz)

**J. L. Rodríguez** (Unidad del Dolor. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife)

**I. Velázquez** (Unidad del Dolor. Hospital de Guadix, Granada)

#### Dolor vascular

**R. Arregui** (Servicio de Neurocirugía. Hospital MAZ, Zaragoza)

#### Educación

**C. Muriel** (Departamento de Cirugía. Universidad de Salamanca)

#### Epidemiología

**J. Almenara** (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cádiz)

**I. Failde** (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cádiz)

**A. Salazar** (Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz)

**Farmacología**

**A. Gómez** (Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga)

**C. Martínez** (Departamento de Farmacología. Universidad de Extremadura, Badajoz)

**J. A. Micó** (Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz)

**M. Saldaña** (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

#### Fisioterapia

**R. García** (Servicio de Fisioterapia. Servicio Andaluz de Salud, Cádiz)

**R. Torres** (Departamento de Fisioterapia. Universidad de Valencia)

#### Historia

**C. Márquez** (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital SAS La Línea, Cádiz)

#### Intervencionismo

**D. Abejón** (Unidad del dolor. Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid)

**J. de Andrés** (Unidad de Dolor y Anestesia. Hospital Universitario La Paz, Madrid)

**J. C. Flores** (Servicio de Medicina del Dolor. CAIDBA. Centro de Atención Integral del Dolor B.A. Buenos Aires, Argentina)

**M. L. Franco** (Unidad del Dolor. Clínica Praxis. Bilbao, Vizcaya)

**J. Insausti** (Unidad del Dolor. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid)

**V. Mayoral** (Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor Crónico. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona)

**M. L. Padilla** (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario José María Morales Meseguer, Murcia)

**R. Plancarte** (Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, México)

**M. J. Rodríguez** (Unidad del Dolor. HU Carlos Haya, Málaga)

**J. M. Trinidad** (Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

**M. Vallejo** (Departamento de la Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)

**Neurocirugía**

**J. A. López** (Servicio de Neurocirugía y Clínica del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

**F. Robaina** (Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria)

**R. Ruiz** (Institut de Columna Vertebral. Clínica del Dolor de Barcelona)

#### Orofacial

**J. L. de la Hoz** (Dolor Orofacial. Universidad San Pablo CEU, Madrid)

**Paliativos**

**W. Astudillo** (Servicio de Neurología y Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bidebieta. La Paz. San Sebastián)

**S. González** (Departamento de Fisiología Humana. Universidad de Málaga)

**A. Pascual** (Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Sant Pau, Barcelona)

#### Postoperatorio

**R. de la Torre** (Servicio de Anestesiología. Hospital Regional de Málaga)

**A. Martínez** (Servicio de Anestesiología. Complejo Hospitalario Universitario de Granada)

**A. Montes** (Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar, Barcelona)

#### Primaria

**E. Blanco** (Centro de Salud Periurbana Norte, Salamanca)

#### Psicología

**M. I. Comeche** (Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)

**J. Deus** (Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Barcelona)

**J. Elorza** (Departamento de Psiquiatría. Universidad de Cádiz)

**J. Miró** (Departamento de Psicología. Universidad Rovira i Virgili, Barcelona)

**V. Monsalve** (Unidad del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario, Valencia)

**P. Montoya** (Departamento de Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca)

**B. Ojeda** (Departamento de Psicología. Observatorio del Dolor, Barcelona)

#### Regional

**D. Benitez** (Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

#### Rehabilitación

**P. Fanolosa** (Unidad del Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario La Fe, Valencia)

#### Reumatología

**J. Vidal** (Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Guadalajara)



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

VOLUMEN 26, N.º 1 ENERO-FEBRERO 2019

### SUMARIO

---

<b>EDITORIAL</b>	1	Nueva imagen y organización editorial de la <i>Revista de la Sociedad Española del Dolor</i> <i>Comité Editorial</i>
------------------	---	---

---

<b>AVANCES EN DOLOR</b>	2	Micro ARN: ¿una nueva vía para el manejo del dolor neuropático? <i>E. J. Cobos</i>
	4	El uso de opioides en los adultos mayores. Un tema a tener en cuenta <i>I. Failde</i>

---

<b>ORIGINALES</b>	6	Efectos del tratamiento multimodal en pacientes con síndrome de dolor regional complejo tipo 1 con, al menos, seis meses de evolución: un estudio descriptivo <i>A. Tabach Apraiz, M. Lorena Oyanadel, H. Gutiérrez Espinoza y D. Bueno Buker</i>
	14	Dexmedetomidina versus lidocaína endovenosa en el control de dolor irruptivo y la funcionalidad en pacientes con canal lumbar estrecho <i>N. Guillén Ramírez, M. Jiménez Olvera, M. A. Morales Águila, J. C. Arista Villanueva, R. D. Vallejo Estrella, A. Reding-Bernal y C. D. López López</i>
	21	Factores psicosociales en el dolor crónico oncológico: un estudio Delphi <i>S. Expósito-Vizcaíno, D. Burjalés-Martí y J. Miró</i>
	31	Proyecto ADAPTA: adecuación del tratamiento en dolor irruptivo oncológico <i>C. Álamo, L. Cabezón-Gutiérrez y grupo de trabajo del Proyecto ADAPTA*</i>

---

<b>REVISIÓN</b>	44	Influencia de los factores psicosociales en la experiencia de dolor musculoesquelético: una revisión de la literatura <i>I. Cuyul Vásquez y F. Araya-Quintanilla</i>
-----------------	----	---

---

<b>ARTÍCULO ESPECIAL</b>	52	Oxitocina y dolor crónico en humanos <i>X. Palacios-Espinosa, A. M. Gómez-Carvajal, J. S. Botero-Meneses y L. Palacios-Sánchez</i>
--------------------------	----	---

---

<b>CARTAS AL DIRECTOR</b>	59	¿Necesitan nuestros pacientes opioides y benzodiacepinas de forma concomitante? <i>A. Alcántara Montero y A. González Curado</i>
	60	Nueva indicación del parche de capsaicina 8 %: neuropatía diabética periférica dolorosa <i>A. Alcántara Montero y A. González Curado</i>
	61	Fibromialgia y reorganización cortical. ¿Qué dice la evidencia? <i>F. Araya Quintanilla y M. J. Muñoz Yáñez</i>
	62	En respuesta al artículo "Bloqueo más radiofrecuencia térmica de los nervios espláncnicos. A propósito de un caso" <i>M. L. Franco Gay</i>

---



---

**RESED****Revista de la Sociedad Española del Dolor**

---

VOLUME 26, N.º 1 JANUARY-FEBRUARY 2019

**CONTENTS**

---

<b>EDITORIAL</b>	1	New image and new editorial organization in <i>Revista de la Sociedad del Dolor</i> <i>Comité Editorial</i>
<b>ADVANCES IN PAIN</b>	2	Micro RNAs: A new way for the management of neuropathic pain? <i>E. J. Cobos</i>
	4	The use of opioids in older adults <i>I. Failde</i>
<b>ORIGINALS</b>	6	Effects of multimodal treatment in patients with complex regional pain syndrome type 1 with, at least, 6 months of evolution: a descriptive study <i>A. Tabach Apraiz, M. Lorena Oyanadel, H. Gutiérrez Espinoza and D. Bueno Buker</i>
	14	Dexmedetomidine versus endovenous lidocaine in breakthrough pain control and functionality in patients with lumbar stenosis <i>N. Guillén Ramírez, M. Jiménez Olvera, M. A. Morales Águila, J. C. Arista Villanueva, R. D. Vallejo Estrella, A. Reding-Bernal and C. O. López López</i>
	21	Psychosocial factors in chronic cancer pain: a Delphi study <i>S. Expósito-Vizcaino, D. Burjalés-Martí and J. Miró</i>
	31	Project adapta: adequacy of treatment in breakthrough cancer pain <i>C. Álamo, L. Cabezón-Gutiérrez and grupo de trabajo del Proyecto ADAPTA*</i>
<b>REVIEW</b>	44	Influence of psychosocial factors in the experience of musculoskeletal pain: a literatura review <i>I. Cuyul Vásquez and F. Araya-Quintanilla</i>
<b>SPECIAL ARTICLE</b>	52	Oxytocin and chronic pain in humans <i>X. Palacios-Espinosa, A. M. Gómez-Carvajal, J. S. Botero-Meneses and L. Palacios-Sánchez</i>
<b>LETTERS OF DIRECTOR</b>	59	Do our patients need opioids and benzodiazepines concurrently? <i>A. Alcántara Montero and A. González Curado</i>
	60	New indication of capsaicin 8 % patch: painful diabetic peripheral neuropathy <i>A. Alcántara Montero and A. González Curado</i>
	61	Fibromyalgia and cortical reorganization. What does the evidence say? <i>F. Araya Quintanilla and M. J. Muñoz Yáñez</i>
	62	In response to the article "Radio frequency thermal and splanchnics nerves block. A case report" <i>M. L. Franco Gay</i>

---



**RESED**

**Revista de la Sociedad Española del Dolor**

EDITORIAL

DOI: 10.20986/resed.2019.3728/2019

## ***Nueva imagen y organización editorial de la Revista de la Sociedad Española del Dolor***

En este primer número del 2019, la *RESED*, la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, cambia el formato y diseño de la portada y de los artículos, dentro de la estrategia de adaptación, actualización y mejoras en la calidad global editorial. Asimismo, parte de la estructura y composición del Comité Editorial ha cambiado, con la creación de la figura del Editor Ajunto, que recae en la persona de la Dra. Concepción Pérez, y el cargo de Editores Asociados con el nombramiento de responsables de 6 áreas científicas que recaen en el Profesor Enrique J. Cobos (Ciencias Básicas), el Profesor Carlos Goicoechea (Farmacología), la Profesora Inmaculada Failde (Epidemiología), la Dra. Luz Cánovas (Clínica), el Dr. Alejandro Ortega (Imagen) y el Dr. David Abejón (Intervencionismo).

Esta nueva composición y estructura editorial crea un equipo de trabajo que aúna experiencia, competencia, ideas, ilusión y motivación para potenciar la *RESED*, y que comparte la misión y visión de intentar alcanzar los objetivos de visibilidad y calidad científica y editorial deseables. La exigencia para alcanzar las metas por parte de los organismos y Agencias Nacionales e Internacionales de evaluación e indexación son elevadas y requieren tiempo y dedicación, así como una adaptación de todos los procesos editoriales. Asimismo, es esencial la contribución científica de los revisores, de los autores y de los lectores, que esperamos sea creciente, ofreciéndoles un espacio de divulgación y creación científica en la Medicina del Dolor en todas sus dimensiones. La *RESED* es una de las revistas más importantes de habla hispana en esta área de conocimiento, y abierta también al mundo anglosajón, recibiendo y publicando artículos en inglés. Por ello, tenemos el interés de que *RESED* sea un lugar de encuentro y acogida, confortable y amigable, y que potencie los intereses y el prestigio de todos los que quieren contribuir con su participación y aportaciones.

Por último, hemos incluido una nueva sección, a cargo de los Editores Asociados, denominada *Avances en dolor*, que incluye comentarios sobre artículos actuales de especial relevancia e interés científicos, con el fin de aumentar el valor y el conocimiento en el campo del dolor.

Una parte importante del impacto de *RESED* como órgano de expresión científica de la SED depende de la calidad de sus contenidos y de la gestión editorial en proceso de cambios, pero también de la proyección, de la imagen y de la Difusión que pueda tener y se pueda implementar. En este sentido, el Comité editorial y la propia Junta de la Sociedad Española del Dolor hemos promovido un cambio de imagen que sea atractivo y que ayude a transmitir el compromiso con los valores éticos y científicos, formativos, divulgativos y sociales de la SED y de la Medicina del Dolor.

Deseamos y esperamos que una parte de los avances en la Medicina del Dolor sean una contribución de la *RESED* y de todos los que buscan o se reflejan en ella.

Comité Editorial



## ***Micro ARN: ¿una nueva vía para el manejo del dolor neuropático?***

E. J. Cobos

*Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias, (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada.  
Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/  
Universidad de Granada.*

El dolor neuropático es el resultado de una lesión o trastorno del sistema somatosensorial (1). Se estima que la prevalencia del dolor neuropático en la población general está en el rango de 6,9 a 10 % (2), y se espera que aumente en el futuro (1). Además, el manejo clínico de este tipo de dolor es muy complicado, por lo que el tratamiento del dolor neuropático es sin duda una gran necesidad clínica (3). Para el desarrollo de nuevas terapias frente al dolor neuropático, es absolutamente necesario incrementar nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de este tipo de dolor, para lo cual es imprescindible la realización de ensayos preclínicos en el roedor.

La gran explosión en la investigación en biología molecular ha incrementado nuestro conocimiento de la fisiología y de la fisiopatología de muchas enfermedades de manera exponencial en las últimas décadas. Los micro ARN son un grupo de moléculas de ARN de un tamaño muy pequeño (19-25 nucleótidos), los cuales están altamente conservados y no codifican para ninguna proteína (revisado en Hydrbring y Badalian-Verly [4]). Hace años se pensaba que eran un residuo evolutivo sin ningún tipo de función. Sin embargo, la evolución no suele dejar las cosas al azar, y dos estudios independientes publicados en el año 1993 demostraron que estas moléculas minúsculas de ARN interactúan con ARN mensajeros específicos para silenciarlos (bien incrementando su degradación o bloqueando la síntesis proteica), y tienen un papel sumamente importante en la regulación fisiológica celular (5,6).

Estos micro ARN son tan pequeños y tan estables que, aunque se puedan producir en sitios anatómicamente muy diversos, se pueden detectar en muestras de plasma, tanto en animales de experimentación como en pacientes (revisado en Hydrbring y Badalian-Verly [4]). En un trabajo publicado recién-

temente en *Science Translational Medicine* (7), realizado en Cantabria por el grupo de investigación de la Dra. Hurlé, demuestran que, tras la lesión del nervio ciático en el roedor, el micro ARN 30c-5p (miR-30c-5p) incrementa su presencia en el asta dorsal de la médula espinal y en los ganglios de las raíces dorsales correspondientes. El incremento de la presencia de este micro ARN es medible también en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma de los roedores. La función biológica de este ARN de pequeño tamaño es inhibir la expresión del factor de crecimiento transformante  $\beta 1$  (o TGF- $\beta 1$ , de sus siglas en inglés) (7). Esta última molécula juega un papel relevante frenando la hipersensibilidad sensorial que acompaña a la lesión nerviosa (8). Por lo tanto, los autores sugieren que el incremento en la producción del miR-30c-5p podría estar relacionado con los síntomas neuropáticos de los roedores, a través de la disminución de las acciones del TGF- $\beta 1$ .

Uno de los muchos logros del trabajo de Tramullas y cols., 2018, es demostrar la presencia del miR-30c-5p en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con neuropatía inducida por un proceso isquémico crónico, lo que abre la posibilidad de que este micro ARN juegue el mismo papel fisiopatológico tanto en roedores como en humanos.

Se piensa que interferir con las acciones de los micro ARN podría tener interés terapéutico. En los últimos años se ha incrementado en gran medida el número de patentes de micro ARN sintéticos, o de sus respectivas secuencias inhibitorias, con potencial terapéutico, llegando en una búsqueda reciente a aproximadamente 4000 patentes en EE. UU. y 2000 patentes europeas (9). De hecho, hay varias de estas moléculas en desarrollo clínico en la actualidad, principalmente con indicación de uso antineoplásico (9). Los autores

del trabajo Tramullas y cols., bajo la hipótesis de que el incremento en la producción del miR-30c-5p tras el daño nervioso podría promover las manifestaciones dolorosas de la neuropatía en el roedor, usan un inhibidor sintético de este micro ARN y consiguen restaurar la funcionalidad del TGF- $\beta$ 1, para así aliviar la alodinia neuropática de los animales durante varias semanas. Este estudio, junto con otras investigaciones recientes focalizadas en discernir el papel de los micro ARN en el dolor neuropático en el roedor (10), abren la puerta al posible desarrollo de este tipo de moléculas como una herramienta terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático.

Además del posible uso terapéutico de los micro ARN, se ha propuesto que estas moléculas puedan tener utilidad como biomarcadores de la progresión de diversas enfermedades. Esto se ha estudiado en particular profundidad en procesos cancerosos (4). No todas las personas con una lesión nerviosa desarrollan dolor neuropático, y en la actualidad no es posible predecir la susceptibilidad de desarrollar este tipo de dolor (11). Puesto que el dolor es una experiencia subjetiva, por definición, no se puede medir objetivamente. Sin embargo, disponer de un "biomarcador del dolor neuropático" indicador de los procesos fisiopatológicos involucrados en el curso de la enfermedad podría tener una gran utilidad en la aplicación de terapias para prevenir el establecimiento de dolor persistente. En el estudio de Tramullas y cols. (7) se muestra que existe una correlación entre los niveles del miR-30c-5p y la intensidad del dolor neuropático en la cohorte de pacientes humanos estudiados, lo que abre la posibilidad de que existan micro ARN (quizás este micro ARN en particular) que pudieran ser biomarcadores adecuados para este tipo de patología tan incapacitante.

En resumen, aunque queda todavía mucho trabajo por delante, este tipo de estudios, de gran calidad y profundidad científica, muestran una nueva vía para la prevención o el tratamiento del dolor neuropático que merece sin duda un seguimiento de cerca en los años venideros. Es, por supuesto, necesario impulsar la investigación preclínica para incrementar nuestro conocimiento en la fisiopatología y los mecanismos íntimos del desarrollo del dolor crónico, con el fin último de desarrollar nuevas herramientas para mejorar el manejo clínico del mismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. 2017. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.
2. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014;155(4):654-662. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, Mc Nicol 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.
4. Hydbring P, Badalian-Very G. Clinical applications of microRNAs. *F1000Res*. 2013;2:136. DOI: 10.12688/f1000research.2-136.v3.
5. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene lin-14 by lin-4 mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell* 1993;75(5):855-62.
6. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993;75(5):843-54.
7. Tramullas M, Frances R, de la Fuente R, Velategui S, Carcellen M, Garcia R, et al. MicroRNA-30c-5p modulates neuropathic pain in rodents. *Sci Transl Med*. 2018;10(453). pii: eaa06299. DOI: 10.1126/scitranslmed.aa06299.
8. Lantero A, Tramullas M, Pilar-Cuellar F, Valdizan E, Santillan R, Roques BP, et al. TGF-beta and opioid receptor signaling crosstalk results in improvement of endogenous and exogenous opioid analgesia under pathological pain conditions. *J Neurosci*. 2014;34(15):5385-95. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4405-13.2014.
9. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Doss CGP, Lee SS. Therapeutic miRNA and siRNA: Moving from Bench to Clinic as Next Generation Medicine. *Mol Ther Nucleic Acids* 2017;8:132-43. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.06.005.
10. Wang Z, Liu F, Wei M, Qiu Y, Ma C, Shen L, et al. Chronic constriction injury-induced microRNA-146a-5p alleviates neuropathic pain through suppression of IRAK1/TRAF6 signaling pathway. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):179. DOI: 10.1186/s12974-018-1215-4.
11. Costigan M, Belfer I, Griffin RS, Dai F, Barrett LB, Coppola G, et al. Multiple chronic pain states are associated with a common amino acid-changing allele in KCNS1. *Brain* 2010;133(9):2519-27. DOI: 10.1093/brain/awq195.



## ***El uso de opioides en los adultos mayores. Un tema a tener en cuenta***

I. Failde

*Catedrática Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cádiz*

Los opioides son fármacos considerados esenciales para el control del dolor de moderado a intenso, especialmente en pacientes con dolor crónico oncológico. A pesar de sus ventajas, en los últimos años hemos asistido a una alerta sanitaria esencialmente en EE. UU., motivada por las elevadas cifras de uso indebido, abuso, adicción y mortalidad relacionadas con la prescripción y el consumo de estos fármacos. En España, la prescripción y uso de opioides ha aumentado entre 2008 y 2015 (1), aunque las cifras no alcanzan los niveles de otros países de Europa o EE. UU. (2).

El dolor crónico es muy prevalente en la población de adultos mayores; sin embargo, su tratamiento adecuado es un reto en esta población altamente vulnerable. El tratamiento del dolor con opioides en pacientes mayores ha sido objeto de debate desde hace algunos años, a pesar de que en EE. UU. se ha mostrado que el 25 % de los consumidores de opioides de larga duración eran mayores de 65 años, y su uso prolongado se ha asociado con hospitalizaciones por sobredosis (3). Asimismo, la relación riesgo-beneficio de estos fármacos ha sido cuestionada en estos pacientes debido a la frecuente comorbilidad que sufren, su habitual polifarmacia y a los mayores potenciales efectos adversos de estos fármacos. Sin embargo, son muy escasos los estudios que analizan el uso prolongado de opioides en este grupo de pacientes y los riesgos asociados a su utilización.

Oh GY y cols., en este estudio, investigan patrones de uso de opioides en mayores de 65 años, y analizan los factores que predicen la trayectoria de consumo a lo largo de 10 años de seguimiento. Los autores encuentran cuatro patrones según la trayectoria del consumo: *mínimo, discontinuo, incidente-crónico y prevalente crónico*,

marcando la diferencia entre estos dos últimos el hecho de que mientras los primeros inician el consumo más o menos al cuarto año del estudio para luego continuarlo, en los segundos el uso es crónico y desde el inicio del estudio. Los autores observan estos mismos patrones en los consumidores de cualquier tipo de analgésicos opioide, en los que la prevalencia de consumo es del 3,8 %, y en los usuarios de opioides potentes, en los que la prevalencia es del 2,4 %. Entre los factores predictores de uso crónico de opioides potentes, el sexo femenino, la mayor edad, la raza negra, vivir en comunidad o en centros de cuidados, eran los más importantes. De igual manera, el consumo de antidepresivos, ansiolíticos o hipnóticos también fueron predictores de uso crónico de opioides de cualquier tipo, incluidos los opioides potentes. Los autores, basándose en estudios previos (4) en los que se muestra que el uso previo de benzodiazepinas es un factor de riesgo de uso prolongado de opioides, llaman la atención sobre la necesidad de evaluar los potenciales riesgos de esta asociación en adultos. Asimismo, y a pesar de que sus resultados son consistentes con otros estudios, cuestionan el mayor riesgo de uso prolongado de estos fármacos con la polifarmacia, atribuyendo esta circunstancia al seguimiento más estricto que con frecuencia se realiza en los pacientes polimedcados y con más comorbilidades.

Los autores de este trabajo, como conclusión, resaltan el desproporcionado uso de opioides en los participantes más vulnerables (por ejemplo mujeres, ancianos, con múltiples comorbilidades y polifarmacia), la necesidad de realizar estudios en este colectivo y de desarrollar guías basadas en la evidencia para el uso de opioides en pacientes mayores.

[Oh G, Abner EL, Fardo DW, Freeman PR, Moga DC. Patterns and predictors of chronic opioid use in older adults: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(1):e0210341. DOI: 10.1371/journal.pone.0210341]

La atención del dolor en los pacientes de más edad debe ser una prioridad en la atención sanitaria, y la evaluación de las ventajas y los riesgos asociados al tratamiento con opioides debe ser un tema a considerar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Asuntos Sociales e Igualdad; 2017.
2. Birke H, Kurita GP, Sjøgren P, Højsted J, Simonsen MK, Juel K, et al. Chronic non-cancer pain and the epidemic prescription of opioids in the Danish population: trends from 2000 to 2013. *Acta Anaesthesiol Scand* 2016;60(5):623e633. DOI: 10.1111/aas.12700.
3. Steinman MA, Komaiko KD, Fung KZ, Ritchie CS. Use of opioids and other analgesics by older adults in the United States, 1999-2010. *Pain Med*. 2015;16(2):319-27. DOI: 10.1111/pme.12613.
4. Lalic S, Gisev N, Bell JS, Korhonen MJ, Ilomaki J. Predictors of persistent prescription opioid analgesic use among people without cancer in Australia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1267-78. DOI: org/10.1111/bcp.13556.



## ***Efectos del tratamiento multimodal en pacientes con síndrome de dolor regional complejo tipo 1 con, al menos, seis meses de evolución: un estudio descriptivo***

A. Tabach Apraiz<sup>1</sup>, M. Lorena Oyanadel<sup>2</sup>, H. Gutiérrez Espinoza<sup>2,3</sup> y D. Bueno Buker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Clínico Universidad de Chile. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Hospital Clínico San Borja Arriarán. <sup>3</sup>Escuela Kinesiología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Las Américas. Santiago, Chile

### **ABSTRACT**

**Objetivos:** The main objective of this work is to describe the changes in pain after a multimodal treatment scheme in patients with Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS 1), with more than 6 months of evolution, who enter treatment at the Physical Medicine and Rehabilitation Service of the San Borja Arriarán Clinical Hospital.

**Material and method:** Series of cases of patients with suspicion or diagnosis of CRPS 1 who were admitted for management to the Non-Oncological Chronic Pain Unit, who underwent pain assessments through the Visual Analogue Scale (VAS) and the Chronic Pain Grade Questionnaire, functionality of the upper extremity (UE) with Quick DASH and the Lower Extremity Functional Scale Functional Scale for lower extremities (LE), at the time of admission and in follow-up after two months of multimodal management by an interdisciplinary team.

**Results:** The sample consisted of 14 patients, 6 had a compromise of UE and 8 of LE, in a greater percentage of women, with an average time for the diagnosis of 14.6 months and average time of evolution at the time of admission of 19.8 months. After the treatment, the VAS showed a statistically and clinically significant decrease (2.2 cm with a DS of 2.1 [p = 0.0018]). The variable Quick DASH showed a reduction of 20.5 points with a DS of 20.2 (p = 0.0558) and the variable LEFS an increase of 13.9 points with a DS of 20.8 (p = 0.1008), both differences are not statistically significant but both with Minimal Clinically Important Difference relevant. Moderate correlation was demonstrated but it is not statistically significant between the time of evolution and the intensity of the pain presented by the patients prior to the start of the multimodal treatment.

### **RESUMEN**

**Objetivos:** El objetivo principal del presente trabajo es describir los cambios en el dolor posterior a esquema de tratamiento multimodal en pacientes con síndrome de dolor regional complejo tipo 1 (SDRC 1), con más de seis meses de evolución, que ingresan a control en Servicio de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Clínico San Borja Arriarán.

**Material y método:** Series de casos de pacientes con sospecha o diagnóstico de SDRC 1 que ingresan para manejo a la Unidad de Dolor Crónico no Oncológico (UCDNO), a los se les realizaron evaluaciones de dolor a través de la Escala Visual Analógica (EVA) y del Cuestionario para la Graduación del Dolor Crónico, funcionalidad de la extremidad superior (EESS) con Quick DASH y la Escala Funcional de la Extremidad Inferior (Lower Extremity Functional Scale [LEFS]) para extremidades inferiores (EELI), al momento del ingreso y en seguimiento a los dos meses de manejo multimodal por equipo interdisciplinario.

**Resultados:** La muestra se compuso de 14 pacientes: 6 tuvieron compromiso de EESS y 8 de EELI, en mayor porcentaje fue de mujeres, con un tiempo promedio para el diagnóstico de 14,6 meses y tiempo promedio de evolución al momento del ingreso de 19,8 meses. Posterior al tratamiento la EVA mostró una disminución estadística y clínicamente significativa (2,2 cm con una DS de 2,1 [p = 0,0018]). La variable Quick DASH mostró una reducción de 20,5 puntos con una DS de 20,2 (p = 0,0558) y la variable LEFS un incremento de 13,9 puntos con una DS de 20,8 (p = 0,1008), ambas diferencias no son estadísticamente significativas pero ambas con diferencias clínicas mínimamente importantes relevantes. Se demostró correlación moderada pero que no es estadísticamente significativa entre el

*Conclusions:* The multimodal interventions guided by Physiatrist in an interdisciplinary team in the management of the CRPS allowed to demonstrate, after a period of follow-up, clinically significant changes in pain reduction and improvement in functionality, with a decrease also in aspects of associated disability.

**Key words:** Complex regional pain syndrome type 1, multimodal treatment, chronic pain, visual analogue scale.

tiempo de evolución y la intensidad del dolor que presentan los pacientes al momento de la primera evaluación.

*Conclusiones:* Las intervenciones multimodales guiadas por Fisiatra en un equipo interdisciplinario en el manejo del SDRC permitieron demostrar, después de un periodo de seguimiento, cambios clínicamente significativos en disminución del dolor y mejoría en funcionalidad, con disminución también en aspectos de discapacidad asociada.

**Palabras clave:** Síndrome de dolor regional complejo tipo 1, tratamiento multimodal, dolor crónico, escala visual analógica.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es una condición clínica caracterizada por dolor continuo en una extremidad asociado a cambios sensitivos, vasomotores, sudomotores, motores y cambios distróficos, con una progresión variable en el tiempo. Aunque predomina el dolor como síntoma central, se acompaña de disfunción de la extremidad, compromiso de la calidad de vida y estrés psicológico (1,2). Puede dividirse en dos tipos, el tipo 1 que ocurre posterior a un estímulo nocivo en ausencia de lesión nerviosa, y el tipo 2 que cursa posterior a lesión nerviosa (3,4).

Su etiología es desconocida, sin embargo se postula que los mecanismos asociados se relacionan a activación inmune disfuncional, sensibilización nociceptiva, disfunción autonómica y con alteraciones en neuroplasticidad (5,6). Habitualmente se ha asociado a un trauma de una extremidad, ocurre hasta en el 7 % de los pacientes que han cursado con fractura o cirugía de una extremidad (7). Sin perjuicio de lo anterior, en un 10 % de los casos no se reconoce una lesión o evento desencadenante asociado (8). Su incidencia es relativamente baja, entre 5,5 y 26 por cada 100.000 habitantes por año (9). Hasta la fecha, no existen exámenes que sirvan como "gold standard" para confirmar el diagnóstico, por lo tanto este es fundamentalmente clínico.

Los criterios para el diagnóstico del SDRC o criterios de Budapest (2010) (3) se presentan en la Tabla I.

Respecto a la percepción del dolor, más del 90 % de los pacientes lo refieren como constante y diario, de intensidad severa al inicio del cuadro y moderada en el curso crónico (9). La mayoría de los casos resuelve dentro del primer año de evolución, no obstante un porcentaje persiste en el tiempo cursando con dolor de difícil manejo. Un 15 % cursa con dolor y discapacidad física a los 5 años, impactando en su capacidad funcional y laboral (1). La sintomatología tiende a empeorar en la medida en que el cuadro se prolonga en el tiempo (10), se ha reportado un promedio de hasta 3,9 años desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico (11), con consecuencias en la calidad de vida, desempeño laboral y social.

El diagnóstico precoz y el inicio del tratamiento interdisciplinario en etapas tempranas de la enfermedad son

considerados fundamentales para evitar los problemas secundarios al desuso de la extremidad afectada y las consecuencias psicológicas de vivir con dolor crónico no diagnosticado (12,13). Idealmente el diagnóstico debe ser realizado por especialistas en dolor y/o en programas de rehabilitación (13). Basado en las recomendaciones de las revisiones y sistemáticas y guías clínicas de práctica clínica, el manejo terapéutico del SDRC 1 debe incluir intervenciones interdisciplinarias. El objetivo principal es restaurar la funcionalidad, a través de educación y rehabilitación física con movilización gradual de la extremidad, hidroterapia, terapia de espejos e ingeniería motora (6,14-16). Se debe abordar además aspectos psicológicos y el alivio del dolor (5,13). Una gran variedad de alternativas farmacológicas se han descrito para el tratamiento del SDRC: antiinflamatorios, inmunomoduladores, anticonvulsivantes neuro-moduladores, antidepresivos y ansiolíticos antagonistas NMDA, opioides, bifosfonatos y calcitonina (17,18). Otras alternativas de manejo, como la infusión de inmunoglobulinas (19) y el Estimulador de Médula Espinal (EME) (7,16), podrían ser una alternativa para casos refractarios. En cuanto al pronóstico, los seguimientos a largo plazo muestran que el dolor y la disfunción de la extremidad persiste muchos años después de haber realizado el diagnóstico, siendo el compromiso motor y la limitación de rangos articulares aquellos que se mantienen más a largo plazo (10).

Debido a la gran cantidad de tratamientos e intervenciones existentes, sumado a las complicaciones y pronóstico del SDRC, se hace necesario conocer el efecto de las intervenciones terapéuticas en nuestra población, ya que los aspectos culturales así como la disponibilidad y oportunidad de tratamiento podrían influir en los resultados. Actualmente no existen estudios nacionales publicados que evalúen la respuesta ante un tratamiento multimodal, es así como nuestra principal hipótesis al respecto es que el tratamiento multimodal reduce el dolor en los pacientes con SDRC. El objetivo principal del presente trabajo es describir los cambios en el dolor posterior a un esquema de tratamiento multimodal en pacientes con SDRC 1, con más de seis meses de evolución, que ingresan al Servicio de Medicina Física y Rehabilitación (SMFRh) del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA). Como objetivos

**TABLA I**  
**CRITERIOS DE BUDAPEST PARA DIAGNÓSTICO DE SDRC**

1. Dolor continuo, desproporcionado al evento desencadenante	
2. Reporte de, al menos, un síntoma en tres de las cuatro siguientes categorías:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensitivo: reporte de hiperestesia</li> <li>- Vasomotor: reporte de diferencia de temperatura y/o cambios en el color de la piel y/o asimetría del color de la piel</li> <li>- Sudor/edema: reporte de edema y/o cambios o asimetría en la sudoración</li> <li>- Motor/tróficos: reporte de disminución de rango de movimiento y/o difusión motora (debilidad, temblor, distonía) y/o cambios tróficos (uñas, pelo, piel)</li> </ul>
3. Al menos un signo en dos o más de las siguientes categorías:	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensitivo: evidencia de hiperalgesia o alodinia</li> <li>- Vasomotor: evidencia de asimetría en la temperatura y/o cambios o asimetría en el color de la piel</li> <li>- Sudor/edema: evidencia objetiva de edema y cambios y/o asimetría en la sudoración</li> <li>- Motor/tróficos: evidencia de disminución de rango de movimiento y/o disfunción motora y/o cambios tróficos</li> </ul>
4. Ningún otro diagnóstico que explique mejor los signos y síntomas	

secundarios nos hemos planteados describir los cambios en funcionalidad posterior al tratamiento y determinar si existe correlación entre el tiempo de evolución y la severidad del dolor al momento del ingreso.

## MATERIALES Y MÉTODO

El presente estudio descriptivo de serie de casos fue realizado en la Unidad de Dolor Crónico no Oncológico (UCDNO) del SMFRh del HCSBA, bajo la aprobación del comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Central de Santiago de Chile. Durante el año 2017, a través de una estrategia de muestreo no probabilística, se reclutaron 14 pacientes con SDRC 1 de, al menos, seis meses de evolución. El diagnóstico clínico fue realizado por médico fisiatra basado en los criterios de Budapest (3), el cual se complementó con estudios de laboratorio, radiológicos y de electrodiagnóstico en los casos que fue necesario realizar el diagnóstico diferencial.

Todos los pacientes aceptaron y firmaron el consentimiento informado, después se les realizó dos evaluaciones, una previa y la otra a los dos meses de tratamiento multimodal. En ellos se evaluó: dolor con la Escala Visual Analógica (EVA) y con el Cuestionario para la Graduación del Dolor Crónico (CGDC), funcionalidad de la extremidad superior (EES) utilizando el Quick DASH y la Escala Funcional de la Extremidad Inferior (Lower Extremity Functional Scale [LEFS]) para extremidades inferiores (EII). Todos los pacientes ingresados completaron su evaluación de ingreso y de seguimiento a los dos meses, por lo que no se consignaron pérdidas. Se incluyeron pacientes:

- Mayores de 18 años que cumplieron con los criterios de diagnóstico clínico recomendados por la IASP para SDRC tipo 1 (3).

- Ingresaron a control por fisiatra con, al menos, seis meses de evolución de la enfermedad.
- Aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

Se excluyeron pacientes que, a pesar de cumplir criterios para SDRC 1 e ingresar a control por médico fisiatra, no cumplieran los criterios de edad (2 pacientes) y de curso temporal de la enfermedad (2 pacientes).

## Intervención

Todos los pacientes fueron evaluados por médico fisiatra del SMFRh de manera inicial y durante su seguimiento hasta el alta. Según el criterio médico, se realizaron derivaciones a distintos profesionales (traumatología, anestesia, psicología, etc). Respecto al tratamiento farmacológico, todos los pacientes tuvieron acceso a los medicamentos disponibles en el SMFRh: anticonvulsivantes neuromoduladores (pregablina), opioides (tramadol, tapentadol liberación inmediata/prolongada, buprenorfina), bifosfonatos (alendronato) antidepresivos selectivos recaptación serotonina/noradrenalina (sertralina, fluoxetina, duloxetina), antiinflamatorios/inmunomoduladores (corticoides, vitamina C, celecoxib, paracetamol). La mayoría de las intervenciones indicadas fueron bloqueos periféricos seriados. En las intervenciones no farmacológicas todos los pacientes recibieron entre 8-12 sesiones de kinesioterapia. También se contó con acceso a terapia ocupacional para optimizar el desempeño en actividades de la vida diaria, activación y funcionalidad de extremidades superiores. En algunos pacientes además se indicaron terapias complementarias como flores de Bach, terapia pránica y sintergética.

Los casos de pacientes con mala respuesta al manejo inicial fueron presentados a reunión de equipo para análisis y redefinición del plan de intervención. El equipo de trabajo estuvo compuesto por fisiatra, psiquiatra, kinesiólogo (fisioterapeuta), terapeuta ocupacional, químico farmacéutico y asistente social.

### Medidas de resultado

Una vez confirmado el diagnóstico y cumpliendo con los criterios de inclusión a los pacientes se les evaluó las siguientes medidas de resultado. Para la valoración de la intensidad del dolor se utilizó la EVA, que es un método de valoración unidimensional, simple y reproducible, que se recomienda incluirlo en la evaluación de todos los pacientes con dolor crónico (20). Para la valoración multidimensional del dolor se ocupó el cuestionario para la graduación del dolor crónico (CGDC) (21), validado en Chile, y que consiste en siete preguntas autoaplicadas. Las primeras tres preguntas evalúan intensidad de dolor (actual, habitual y el peor) en los últimos seis meses usando una escala Likert de 11 puntos (0: "sin dolor", 10: "peor dolor que existe"). Las últimas tres preguntas evalúan las limitaciones en las actividades diarias, sociales, familiares y trabajo, usando una escala Likert de 11 puntos (0: "sin interferencia", 10: "imposibilitado"). Los resultados del cuestionario clasifican el dolor crónico en cuatro grados jerárquicos según intensidad y discapacidad asociada (Tabla II) (22,23). Para evaluar la funcionalidad de las EESS se utilizó el Quick DASH (24), que consiste en un cuestionario autoadministrado que permite evaluar la discapacidad percibida por el paciente para realizar diversas actividades a través de 11 ítems valorados de 1 a 5, con valores crecientes en función de la intensidad de los síntomas (25) (versión en español para Chile [www.dash.iwh.on.ca/available-translations](http://www.dash.iwh.on.ca/available-translations)). Se utilizó además la escala funcional de la EEl (LEFS) (26,27), cuestionario utilizado para evaluar el deterioro funcional de las EEl por patologías tanto agudas como crónicas musculoesqueléticas.

### Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados e ingresados al programa Excel para su tabulación; después se realizó el

**TABLA II**  
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN GRADOS JERÁRQUICOS PARA EL CGDC

<i>CGDC: clasificación del dolor crónico en 4 grados jerárquicos según intensidad y discapacidad asociada</i>	
Grado I	Baja discapacidad – baja intensidad
Grado II	Baja discapacidad – alta intensidad
Grado III	Alta discapacidad – limitación moderada
Grado IV	Alta discapacidad – limitación severa

análisis estadístico con el programa Stata 11.0 SE. Las variables cuantitativas se presentan como promedio y desviación estándar, y las cualitativas como número y porcentaje, para determinar los test estadísticos a utilizar en el análisis de los datos primero se evaluó la distribución normal con el test Shapiro-Wilk. Para realizar la comparación de los datos pre y postratamiento multimodal para las variables EVA, CGDC intensidad, Quick DASH y LEFS se ocupó el t-test o el test de Mann-Whitney para muestras dependientes según resultado de la evaluación de normalidad, con un nivel de significancia estadística de 0,05. Las variables CGDC discapacidad y grado de CGDC se presentan en forma descriptiva como porcentaje pre y post tratamiento. Además, se ocupó el coeficiente de correlación de Pearson (CCP) para determinar si existe correlación entre el tiempo de derivación y la intensidad del dolor que presentan los pacientes previo al inicio del tratamiento multimodal.

### RESULTADOS

Los resultados de las características basales del grupo estudiado se presentan en la Tabla III.

En todos los casos se objetivó un evento desencadenante; en 7 (50 %) de los pacientes cursó posterior a cirugía, y en el grupo restante se asoció a injuria de la extremidad.

**TABLA III**  
CARACTERÍSTICAS POBLACIÓN EVALUADA

<i>Edad (media ± DE)</i>	55 ± 10,2 años
<i>Sexo (F: M)</i>	11 (78,57 %); 3 (21,43 %)
<i>Escolaridad</i>	BI: 5 (35,71 %); BC: 2 (14,29 %); MI: 0 (0 %); MC: 3 (21,43 %); SI: 1 (7,1 %); SC: 3 (21,43 %)
<i>Extremidad comprometida (S: I)</i>	6 (42,9 %); 8 (57,1 %)
<i>Tiempo de evolución (Media ± DE)</i>	19,8 ± 19,3 meses
<i>Oportunidad diagnóstica (Media ± DE)</i>	14,3 ± 16 meses

DE: desviación estándar. BC: básica completa. BI: básica incompleta. MI: media incompleta. MC: media completa. SI: superior incompleta. SC: superior completa. S: superior. I: inferior.

La descripción de tratamiento farmacológico y terapéutico previo y posterior al ingreso se muestra en la Tabla IV. Además, el 48,86 % ingresó a terapias complementarias y solo tres pacientes (21,43 %) confirmaron tabaquismo activo.

Las variables EVA, CGDC intensidad, Quick DASH y LEFS presentaron distribución normal, por lo que se realizó un análisis t-test para comparar estas variables pre y postratamiento, resultados que se muestran en la Tabla V. Para las variables intensidad del dolor, la EVA mostró una reducción de 2,2 cm con una DS de 2,1 ( $p = 0,0018$ ) y la variable CGDC intensidad una reducción de 14,8 puntos con una DS de 17,5 ( $p = 0,0077$ ), ambas diferencias son estadísticamente significativas. En

el caso de las evaluaciones funcionales, la variable Quick DASH mostró una reducción de 20,5 puntos con una DS de 20,2 ( $p = 0,0558$ ) y la variable LEFS un incremento de 13,9 puntos con una DS de 20,8 ( $p = 0,1008$ ), ambas diferencias no son estadísticamente significativas.

Los resultados de las variables CGDC discapacidad y grado de CGDC pre y postratamiento se describen en las Tablas VI y VII.

El CCP fue de 0,40 ( $p = 0,1472$ ), lo que se interpreta como una moderada fuerza de asociación, cuya dirección es directamente proporcional, pero que no es estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución y la intensidad del dolor que presentan los pacientes previo al inicio del tratamiento multimodal.

**TABLA IV**  
FÁRMACOS E INDICACIÓN DE TERAPIAS PREVIO Y POSTERIOR AL INGRESO A UDCNO

	<i>Previo</i>	<i>Posterior</i>
<i>Uso de neuromodulador</i>	6 (42,86 %)	13 (92,86 %)
<i>Uso de opioides</i>	9 (64,29 %)	13 (92,86 %)
<i>Kinesiología</i>	10 (71,43 %)	14 (100 %)
<i>Terapia ocupacional</i>	3 (21,43 %)	8 (57,14 %)

**TABLA V**  
VARIABLES EVALUADAS AL INGRESO Y A LOS DOS MESES DE MANEJO MULTIMODAL

	<i>Ingreso</i>	<i>60 días</i>	
<i>EVA</i>	7,57 (DE 2,15)	5,57 (DE 2,41)	( $p = 0,0018$ )
<i>CGDC Intensidad</i>	82,82 (DE 14,43)	68,05 (DE 15,88)	( $p = 0,0077$ )
<i>Quick Dash</i>	72,01 (DE 12,02)	54,55 (DE 16,25)	( $p = 0,0558$ )
<i>LEFS</i>	17,87 (DE 7,43)	31,75 (DE 20,57)	( $p = 0,1008$ )

**TABLA VI**  
PORCENTAJE DE CAMBIOS EN PUNTAJE CGDC DISCAPACIDAD ENTRE PERIODOS PRE Y POSTRATAMIENTO

		<i>Puntaje CGDC discapacidad postintervención</i>						
		0	1	2	3	4	5	6
<i>Puntaje CGDC discapacidad inicial</i>	2	-	1 (100 %)	-	-	-	-	-
	4	2 (66,67 %)	-	-	1 (33,33 %)	-	-	-
	5	-	-	-	1 (100 %)	-	-	-
	6	1 (11,11 %)	1 (11,11 %)	1 (11,11 %)	2 (22,22 %)	2 (22,22 %)	1 (11,11 %)	1 (11,11 %)

**TABLA VII**  
**PORCENTAJE DE CAMBIOS EN GRADO CGDC ENTRE PERIODOS PRE Y POSTRATAMIENTO**

		<i>Grado de CGDC postintervención</i>			
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>Grado de CGDC inicial</i>	<i>2</i>	-	1 (100 %)	-	-
	<i>3</i>	-	2 (66,67 %)	1 (33,33 %)	-
	<i>4</i>	1 (10 %)	2 (20 %)	5 (50 %)	2 (20 %)

**DISCUSIÓN**

El tiempo de evolución de los síntomas hasta el ingreso al SMFRh fue de 19,8 meses, lo que es inferior al tiempo promedio de evolución al momento de la consulta en niveles terciarios de salud (25-27 meses) (28,29), pero muy superior a lo reportado en otras series con derivación a clínicas reumatológicas (tres meses) (30). El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación diagnóstica fue en promedio de 14,3 meses, superior al tiempo promedio de seis meses descrito por Shenker y cols. (31). El diagnóstico e inicio del tratamiento debe ser lo más precoz posible. Shenker y cols. mostraron una remisión del 80 % de los síntomas en pacientes con SDRC tratados dentro del primer año, mejorando además los resultados a largo plazo (31). El retraso en el diagnóstico también predispone a los pacientes a ingresar a niveles secundarios o terciarios de salud para el manejo terapéutico. No obstante, la derivación tardía por sospecha o diagnóstico confirmado a la UDCNO no es un hecho aislado de nuestra realidad local y se repite en distintas revisiones (28,29,32,33). Esto pone de manifiesto la complejidad del diagnóstico y la necesidad de tener equipos formados, con el fin de evitar las consecuencias catastróficas y discapacitantes asociadas al dolor crónico.

Uno de nuestros objetivos fue determinar si existe una relación directamente proporcional entre el tiempo de evolución y la intensidad del dolor, los resultados de nuestro estudio corroboran esta hipótesis; a pesar de la fuerza de esta asociación, no fue estadísticamente significativa, que podría explicarse por aspectos metodológicos como el tamaño muestral, y la naturaleza de la variable estudiada, ya que el dolor es una experiencia multidimensional, la cual no depende solo del curso temporal de la enfermedad. El 80 % de los pacientes con SDRC cursan con discapacidad severa después de un año de evolución (34), estableciendo la necesidad de una mirada biopsicosocial abordada por un equipo interdisciplinario que permita un manejo exitoso (35).

El predominio del género femenino es similar a lo reportado por otros estudios en la literatura (4,5), la edad promedio de muestra fue 55,1 años, similar a lo descrito por Pendon y cols. (30). Hubo mayor compromiso de las EEl, y en todos los casos se identificó un evento desencadenante como trauma o procedimiento quirúrgico. El compromiso de EESS determina la imposibilidad de usar la mano apropiadamente, influenciando

negativamente el desempeño en actividades de autocuidado, tareas domésticas y laborales. En el caso del compromiso de EEl la limitación de la movilidad influye negativamente en la de calidad de vida (36,37).

En relación al manejo farmacológico previo, menos de la mitad tenían prescrito neuromoduladores a pesar de que todos cursaban un cuadro de dolor crónico con al menos seis meses de evolución, y cerca del 65 % utilizaban opioides débiles como tramadol. Estos resultados son similares a los descritos por Lunden y cols. (32), donde solo un 50 % de los pacientes había recibido un tratamiento farmacológico habitualmente utilizado en el manejo del dolor neuropático, pero con mayor cobertura que lo descrito por DE Mos y cols. (38). El 71,4 % de los pacientes había realizado kinesioterapia previa al ingreso y solo el 21,4 % terapia ocupacional, datos comparativamente más bajos que lo reportado en otros estudios (9,30). Este factor también pudo haber incidido en la intensidad del dolor y funcionalidad al momento del ingreso. Ambas terapias son un pilar fundamental en la mejoría de la función en pacientes con SDRC (14,15) sobre todo en pacientes con SDRC 1 de evolución prolongada (> a 12 meses) (14).

La EVA promedio al ingreso era de 7,52, intensidad mayor que lo descrito por Galer y cols., quien reportó un promedio de 5,9 cm de dolor al ingreso en pacientes con 39 meses de evolución al momento de la evaluación en centro multidisciplinario (39), pero similar al estudio retrospectivo de Choi y cols. (28), con una intensidad promedio de 8,0 cm en un tiempo de evolución de 27 meses. Después de las intervenciones interdisciplinarias se observó una disminución clínicamente significativa en la intensidad del dolor, tanto a través de la EVA (2,2 cm) como de la variable CGDC Intensidad, considerando lo descrito como una diferencia clínica mínimamente importante (DCMI) en el EVA de 1,5 cm. (40). Asimismo hubo una reducción en el ítem discapacidad del CGDC con un 75 % de los pacientes disminuyendo al menos dos puntos, y un 50 % que disminuyó al menos la mitad de su puntaje de discapacidad asociada. Pensamos que estos cambios están dados fundamentalmente por la optimización del manejo farmacológico, la incorporación de intervenciones no farmacológicas, el trabajo por distintos profesionales con experiencia en manejo de dolor y el énfasis en la educación respecto a los distintos componentes del cuadro clínico. Nuestros resultados en el manejo del dolor son más bajos, comparado con otros centros de manejo especializado (28); pensamos que la diferencia

pudo estar en el uso de alternativas de manejo como bloqueos simpáticos, infusiones de ketamina o EME, a las que no tuvo acceso nuestra población. Pese a esto, igual se mostraron resultados clínicos y estadísticamente significativos en el manejo del dolor, discapacidad y funcionalidad. Otro punto a destacar es que en la revisión de Choi y cols., un 32 % de los pacientes empeoraron o no tuvieron mejoría en el dolor, lo que no se observó en nuestro estudio.

En el caso de las evaluaciones funcionales, las variables Quick DASH y LEFS, los cambios no fueron estadísticamente significativos, pero se obtuvieron diferencias de 8 puntos en el Quick Dash y de 9 puntos en el LEFS, consideradas como DCMI (26,41).

El impacto del manejo realizado por equipos interdisciplinarios en SDRC, similar a lo descrito por McCormick y cols. (42), muestra cambios clínicamente significativos en percepción de discapacidad, movilidad, manejo del estrés emocional y aceptación del dolor crónico. Si bien es cierto, la reducción en la intensidad del dolor es modesta en este estudio y discrepa de los resultados significativos en función física y mental, se presume que sería en contexto de derivación a nivel terciario con múltiples fracasos previos al tratamiento. Esto demuestra, similar a lo mostrado por nuestro estudio, que las intervenciones por equipo interdisciplinario tienen impacto positivo en muchas áreas involucradas en la percepción y vivencia del dolor.

### Limitaciones

Las mayores limitaciones del presente estudio se relacionan con el tamaño de la muestra, dado que fue en un periodo acotado de tiempo. No obstante, con la creación de la UCDNO y con el trabajo de sensibilización al respecto del diagnóstico y manejo del SDRC, ha aumentado la pesquisa y diagnóstico en etapas tempranas. En cuanto a las limitaciones metodológicas, al ser estudio descriptivo no se contó con grupo control, tampoco se ocupó una estrategia de muestreo aleatorizado para la selección de los pacientes y no existe cegamiento de ninguno de los participantes del estudio. Tampoco se consideró realizar un seguimiento para evaluar los resultados a largo plazo.

### CONCLUSIONES

El plan de intervenciones multimodales guiados por fisiatra en un equipo interdisciplinario en el manejo del SDRC permitió que después de un periodo de seguimiento se observarían cambios clínicamente significativos en dolor y funcionalidad, con disminución también en aspectos de discapacidad asociada, que esperamos se replique no solo en esta patología sino también en otras que cursan con dolor crónico y discapacidad en el Sistema Público de Salud en Chile.

### AGRADECIMIENTOS

Al SMFRh del HCSBA y en especial a Luz María y Ruth por todas sus gestiones y apoyo.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Turner-Stokes L, Goebel A. Complex regional pain syndrome in adults: concise guidance. *Clin Med* 2011;11(6):596-600.
2. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RS, Richardson K, Swan M, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines. *Pain Med* 2013;14(2):180-229. DOI: 10.1111/pme.12033.
3. Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome—significant progress in understanding. *PAIN* 2015;156:S94-103. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460344.54470.20.
4. Ratti C, Nordio A, Resmini G, Murena L. Post-traumatic complex regional pain syndrome: clinical features and epidemiology. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporos Miner Metab Skelet Dis* 2015;12(Suppl 1):11-6. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.3s.011.
5. Rockett M. Diagnosis, mechanisms and treatment of complex regional pain syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27(5):494-500. DOI: 10.1097/ACO.000000000000114.
6. Smart KM, Wand BM, O'Connell NE. Physiotherapy for pain and disability in adults with complex regional pain syndrome (CRPS) types I and II. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2016 Oct 20]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010853.pub2>.
7. Bruehl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ* 2015;h2730.
8. Oaklander AL, Horowitz SH. The complex regional pain syndrome. *Handb Clin Neurol* 2015;131:481-503. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00026-3.
9. Sharma A, Agarwal S, Broatch J, Raja SN. A Web-Based Cross-Sectional Epidemiological Survey of Complex Regional Pain Syndrome. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34(2):110-5. DOI: 10.1097/AAPOb013e3181958f90.
10. Bean DJ, Johnson MH, Kydd RR. The outcome of complex regional pain syndrome type 1: a systematic review. *J Pain* 2014;15(7):677-90. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.01.500.
11. Breivik H, Stubhaug A. Importance of early diagnosis of complex regional pain syndrome (CRPS-1 and CRPS-2): Delayed diagnosis of CRPS is a major problem. *Scand J Pain* 2016;11:49-51. DOI: 10.1016/j.sjpain.2015.11.009.
12. Vertli M, Bachmann L, Weiner S, Brunner F. Prognostic factors in complex regional pain syndrome 1: A systematic review. *J Rehabil Med* 2013;45(3):225-31. DOI: 10.2340/16501977-1103.
13. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, British Psychological Society, British Orthopaedic Association, College of Occupational Therapists, et al., editors. *Complex regional pain syndrome: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians; 2012.
14. Méndez-Rebolledo G, Gatica-Rojas V, Torres-Cueco R, Albornoz-Verdugo M, Guzmán-Muñoz E. Update on the effects of graded motor imagery and mirror therapy on complex regional pain syndrome type 1: A systematic review. *J Back*

- Musculoskelet Rehabil 2017;30(3):441-9. DOI: 10.3233/BMR-150500.
15. Veizi IE, Chelimsky TC, Janata JW. Chronic Regional Pain Syndrome: What Specialized Rehabilitation Services Do Patients Require? *Curr Pain Headache Rep* 2012;16(2):139-46. DOI: 10.1007/s11916-012-0253-3.
  16. Freedman M, Greis AC, Marino L, Sinha AN, Henstenburg J. Complex Regional Pain Syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2014;25(2):291-303. DOI: 10.1016/j.pmr.2014.01.003.
  17. Wertli MM, Kessels AG, Perez RS, Bachmann LM, Brunner F. Rational pain management in complex regional pain syndrome 1 (CRPS 1)—a network meta-analysis. *Pain Med* 2014;15(9):1575-89. DOI: 10.1111/pme.12466.
  18. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD009416. DOI: 10.1002/14651858.CD009416.pub2.
  19. Xu J, Yang J, Lin P, Rosenquist E, Cheng J. Intravenous Therapies for Complex Regional Pain Syndrome: A Systematic Review. *Anesth Analg* 2016;122(3):843-56. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000999.
  20. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1988;18(4):1007-19.
  21. Ferrer-Peña R, Gil-Martínez A, Pardo-Montero J, Jiménez-Penick V, Gallego-Izquierdo T, La Touche R. Adaptation and Validation of the Spanish Version of the Graded Chronic Pain Scale. *Reumatol Clínica Engl Ed* 2016;12(3):130-8. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.07.003.
  22. Kaur M, Mehta S. Chronic Pain Grade Questionnaire. *J Physiother* 2013;59(1):60. DOI: 10.1016/S1836-9553(13)70153-X.
  23. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain* 1992;50(2):133-49.
  24. Gummesson C, Ward MM, Atroshi I. The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (QuickDASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:44.
  25. Kennedy CA, Beaton DE, Smith P, Van Eerd D, Tang K, Inrig T, et al. Measurement properties of the QuickDASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) outcome measure and cross-cultural adaptations of the QuickDASH: a systematic review. *Qual Life Res* 2013;22(9):2509-47. DOI: 10.1007/s11136-013-0362-4.
  26. Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, Riddle DL. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. *North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network. Phys Ther* 1999;79(4):371-83.
  27. Cruz-Díaz D, Lomas-Vega R, Osuna-Pérez MC, Hita-Contreras F, Fernández ÁD, Martínez-Amat A. The Spanish lower extremity functional scale: a reliable, valid and responsive questionnaire to assess musculoskeletal disorders in the lower extremity. *Disabil Rehabil* 2014;36(23):2005-11. DOI: 10.3109/09638288.2014.890673.
  28. Choi YS, Lee MG, Lee HM, Lee CJ, Jo JY, Jeon SY, et al. Epidemiology of Complex Regional Pain Syndrome: A Retrospective Chart Review of 150 Korean Patients. *J Korean Med Sci* 2008;23(5):772-5. DOI: 10.3346/jkms.2008.23.5.772.
  29. Mailis-Gagnon A, Lakha SF, Allen MD, Deshpande A, Harden RN. Characteristics of complex regional pain syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic by community physicians, assessed by the Budapest clinical diagnostic criteria. *Pain Med* 2014;15(11):1965-74. DOI: 10.1111/pme.12584.
  30. Pendón G, Salas A, García M, Pereira D. Complex Regional Pain Syndrome Type 1: Analysis of 108 Patients. *Reumatol Clínica Engl Ed* 2017;13(2):73-7. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.03.010.
  31. Shenker N, Goebel A, Rockett M, Batchelor J, Jones GT, Parker R, et al. Establishing the characteristics for patients with chronic Complex Regional Pain Syndrome: the value of the CRPS-UK Registry. *Br J Pain* 2015;9(2):122-8. DOI: 10.1177/2049463714541423.
  32. Lunden LK, Kleggetveit IP, Jørnum E. Delayed diagnosis and worsening of pain following orthopedic surgery in patients with complex regional pain syndrome (CRPS). *Scand J Pain* 2016;11:27-33. DOI: 10.1016/j.sjpain.2015.11.004.
  33. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 1999;80(3):539-44.
  34. Tajerian M, Clark JD. New Concepts in Complex Regional Pain Syndrome. *Hand Clin* 2016;32(1):41-9. DOI: 10.1016/j.hcl.2015.08.003.
  35. Hruschak V, Cochran G. Psychosocial and environmental factors in the prognosis of individuals with chronic pain and comorbid mental health. *Soc Work Health Care* 2017;56(7):573-87. DOI: 10.1080/00981389.2017.1326074.
  36. Kemler MA, de Vet HC. Health-related quality of life in chronic refractory reflex sympathetic dystrophy (complex regional pain syndrome type I). *J Pain Symptom Manage* 2000;20(1):68-76.
  37. van Velzen GAJ, Perez RSGM, van Gestel MA, Huygen FJPM, van Kleef M, van Eijs F, et al. Health-related quality of life in 975 patients with complex regional pain syndrome type 1: *Pain* 2014;155(3):629-34. DOI: 10.1016/j.pain.2013.12.017.
  38. DE Mos M, Huygen FJPM, VAN DER Hoeven-Borgman M, Dieleman JP, Stricker BHC, Sturkenboom MCJM. Referral and treatment patterns for complex regional pain syndrome in the Netherlands. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53(6):816-25. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01927.x.
  39. Galer BS, Henderson J, Perander J, Jensen MP. Course of symptoms and quality of life measurement in Complex Regional Pain Syndrome: a pilot survey. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(4):286-92.
  40. Ostelo RWJG, Deyo RA, Stratford P, Waddell G, Croft P, Von Korff M, et al. Interpreting change scores for pain and functional status in low back pain: towards international consensus regarding minimal important change. *Spine* 2008;33(1):90-4. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31815e3a10.
  41. Mintken PE, Glynn P, Cleland JA. Psychometric properties of the shortened disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand Questionnaire (QuickDASH) and Numeric Pain Rating Scale in patients with shoulder pain. *J Shoulder Elbow Surg* 2009;18(6):920-6. DOI: 10.1016/j.jse.2008.12.015.
  42. McCormick ZL, Gagnon CM, Caldwell M, Patel J, Kornfeld S, Atchison J, et al. Short-Term Functional, Emotional, and Pain Outcomes of Patients with Complex Regional Pain Syndrome Treated in a Comprehensive Interdisciplinary Pain Management Program. *Pain Med Malden Mass* 2015;16(12):2357-67. DOI: 10.1111/pme.12817.



## ***Dexmedetomidina versus lidocaína endovenosa en el control de dolor irruptivo y la funcionalidad en pacientes con canal lumbar estrecho***

N. Guillén Ramírez<sup>1</sup>, M. Jiménez Olvera<sup>1</sup>, M. A. Morales Águila<sup>1</sup>, J. C. Arista Villanueva<sup>1</sup>, R. O. Vallejo Estrella<sup>1</sup>, A. Reding-Bernal<sup>2</sup> y C. O. López López<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Clinica del Dolor*, <sup>2</sup>*Dirección de investigación* y <sup>3</sup>*Servicio de Rehabilitación. Hospital General de México“ Dr. Eduardo Liceaga”.* Ciudad de México, México

### **ABSTRACT**

**Introduction:** The pain is a reason for absenteeism labour, especially breakthrough pain secondary to narrow lumbar canal. Dexmedetomidine is an analgesic, act by inhibiting the release of substance P in the nociceptive pathway and blocks the aspartate and glutamate receptors. On the other hand, lidocaine also prevents and relieves pain by interrupting neuroconduction, binding to its specific receptor within the sodium channels.

**Objective:** To evaluate the analgesic efficacy of dexmedetomidine versus lidocaine in intravenous perfusion as a treatment for breakthrough pain secondary to narrow lumbar canal.

**Material and methods:** Controlled clinical trial, randomized, triple-blind, performed at the HGM pain clinic, two groups of patients with diagnosis of breakthrough pain secondary to narrow lumbar canal were evaluated; group one was treated with dexmedetomidine (0.3 mcg/kg) and the other group was treated with lidocaine (2 mg/kg) in intravenous infusion. Measurement of pain intensity and sedation status was made before starting the treatment and after 30, 60 and 120 minutes. The functionality of the patients was also assessed through the Oswestry disability index before and seven days after treatment. Secondarily evaluated the effect of treatments on vital signs.

**Results:** There was not any statistically significant difference in the reduction of pain intensity at 120 minutes between patients treated with dexmedetomidine (EVA  $1.29 \pm 1.63$ ) compared with those who were treated with lidocaine (EVA  $1 \pm 1.19$ ,  $p = 0.594$ ), it was observed that at the end of drugs perfusion, dexmedetomidine produced greater sedation, unlike lidocaine

### **RESUMEN**

**Introducción:** El dolor es un motivo de ausentismo laboral, en especial el dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho. La dexmedetomidina como analgésico actúa inhibiendo la liberación de sustancia P en la vía nociceptiva y bloquea los receptores de aspartato y glutamato. Por otro lado, la lidocaína también previene y alivia el dolor mediante la interrupción de la neuroconducción, uniéndose a su receptor específico dentro de los canales de sodio.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia analgésica de la dexmedetomidina versus lidocaína en perfusión endovenosa como tratamiento del dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho.

**Material y métodos:** Ensayo clínico controlado, aleatorizado, triple ciego, realizado en la clínica del dolor del HGM, se evaluaron dos grupos de pacientes con diagnóstico de dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho; un grupo tratado con dexmedetomidina (0,3 mcg/kg) y otro grupo tratado con lidocaína (2 mg/kg) en perfusión endovenosa. Se realizó medición de la intensidad del dolor y el estado de sedación antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a los 30, 60 y 120 minutos. También se evaluó la funcionalidad de los pacientes a través del índice de discapacidad de Oswestry antes y a los siete días del tratamiento. Se evaluó de forma secundaria el efecto de los tratamientos sobre los signos vitales.

**Resultados:** No hubo diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la intensidad del dolor a los 120 minutos entre los pacientes tratados con dexmedetomidina (EVA  $1,29 \pm 1,63$ ) comparados con los tratados con lidocaína (EVA  $1 \pm 1,19$ ,  $p = 0,594$ ). Se observó que al final de la perfusión de los fármacos, la dexmedetomidina produjo mayor sedación a diferencia de la lidocaína ( $p = 0,003$ ). Ambos tratamientos mejoran la funcionalidad

( $p = 0.003$ ), both treatments improved functionality in all patients without having a statistically significant difference between treatments ( $p = 0.508$ ), they were not observed depressant effects on vital signs.

*Conclusions:* Dexmedetomidine and lidocaine are just as equally effective for the treatment of breakthrough pain, with onset of action in the first 30 minutes after the infusion started until the next 2 hours, no adverse drug events were observed at the recommended doses.

**Key words:** Breakthrough pain, dexmedetomidine, lidocaine, narrow lumbar canal.

en todos los pacientes sin haber diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos ( $p = 0,508$ ) no se observaron efectos depresores sobre los signos vitales.

*Conclusiones:* La dexmedetomidina y la lidocaína son igual de eficaces para el tratamiento del dolor irruptivo, con inicio de acción en los primeros 30 minutos de iniciada la perfusión hasta las siguientes 2 horas. No se observaron eventos adversos medicamentosos a las dosis recomendadas.

**Palabras clave:** Dolor irruptivo, dexmedetomidina, lidocaína, canal lumbar estrecho.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es un síntoma que el ser humano ha experimentado desde tiempos muy remotos. Se describe de manera diferente dependiendo el área anatómica afectada, el mecanismo que lo desencadena y la experiencia previa de dolor (1). Es un problema para quien lo padece, ya que repercute en su vida familiar, social y es uno de los principales motivos de ausentismo laboral (2). El dolor lumbar es referido por un gran porcentaje de la población adulta, con predominio en los mayores de 45 años, descrito como una sensación desagradable dentro de un área anatómica que inicia a nivel de la última apófisis espinosa torácica y termina inferiormente a nivel del primer proceso espinoso sacro, limitado lateralmente por líneas tangenciales a los bordes laterales de los erectores espinales lumbares (3,4). Es un síntoma de etiología multifactorial, puede ser secundario a canal lumbar estrecho con irradiación a uno o ambos miembros pélvicos, condicionando discapacidad al comprometer estructuras nerviosas (5). Las principales causas del canal lumbar estrecho son de origen degenerativo y de forma secundaria por hipertrofia del ligamento amarillo, desarrollo de osteofitos o abombamiento de los discos intervertebrales. (6). Puede clasificarse en aguda cuando se experimenta por primera vez, con duración menor a seis semanas y crónica cuando es mayor a este periodo (7). Sin embargo, el dolor lumbar crónico secundario a canal lumbar estrecho puede desencadenar cuadros de dolor irruptivo (8), caracterizados por periodos transitorios de dolor intenso e incontrolado (9). Se presenta hasta en un 70 % de pacientes con dolor crónico no oncológico, con intensidad máxima a los 10 minutos y de duración incluso mayor a una hora, deteriorando la calidad de vida de quien lo padece (10), aun cuando el paciente emplee opioides como parte de su tratamiento (11).

Ante un cuadro de dolor irruptivo se debe considerar la intervención de un equipo multidisciplinario, incluyendo un especialista en dolor, siendo necesaria una valoración inicial minuciosa y evaluar de forma periódica si hay respuesta adecuada al tratamiento (12, 13). El tratamiento estándar del dolor irruptivo son los opioides, pero su uso es controversial, ya que pueden generar adicción y efectos

colaterales severos (14). Son la primera opción terapéutica siempre y cuando el paciente esté previamente tratado con dichos fármacos (15). En muchas ocasiones el dolor irruptivo es tratado por el médico general el cual, al tener uso limitado de los opioides, desconoce la adecuada titulación de las dosis, reportándose efectos adversos e incluso la muerte al emplearlos de manera errónea (16). Se ha sugerido emplear fármacos diferentes a los opioides para el manejo del dolor irruptivo y así evitar complicaciones; tales fármacos son los antiinflamatorios no esteroideos, corticoesteroides, antiepilépticos,  $\alpha 2$  agonistas (dexmedetomidina), anestésicos locales (lidocaína) y sustancias líticas que han mostrado reducir la frecuencia y duración de estos episodios (17-19). La dexmedetomidina es un  $\alpha 2$  agonista con efecto analgésico, ansiolítico, sedativo y simpaticolítico, actúa inhibiendo la liberación de sustancia P en la vía nociceptiva y bloquea los receptores de aspartato y glutamato; hasta el momento no existen estudios que documenten su utilidad en el manejo del dolor irruptivo (20,21). Por otro lado, tenemos a los anestésicos locales como la lidocaína, a la cual se le ha encontrado utilidad como adyuvante en el tratamiento del dolor de gran intensidad, en donde otras opciones terapéuticas han fallado o cuando no se ha alcanzado el objetivo analgésico, previene y alivia el dolor mediante la interrupción de la neuroconducción, uniéndose a su receptor específico dentro de los canales de sodio (22-24). Es importante recordar que el paciente que vive con dolor crónico aunado a episodios de dolor irruptivo tiene limitaciones que se pueden traducir en discapacidad (1). Se ha observado que no en todos los pacientes los hallazgos radiográficos y pruebas de laboratorio se correlacionan con la clínica reportada, por lo cual se han empleado diversas escalas de medición como el índice de discapacidad de Oswestry para evaluar el grado de afectación que la lumbalgia por canal lumbar estrecho puede generar (25).

## OBJETIVO

Comparar la eficacia analgésica de la dexmedetomidina por vía endovenosa *versus* lidocaína por vía endovenosa en el tratamiento del dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho.

## METODOLOGÍA

Después de la evaluación y aprobación del comité de investigación y ética del Hospital General de México (HGM) "Dr. Eduardo Liceaga", y previa autorización de los pacientes a través de la firma del consentimiento informado, se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, triple ciego. Se evaluaron pacientes derechohabientes a la clínica del dolor del HGM, con un rango de edad entre los 40 y 80 años, los cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión: canal lumbar estrecho corroborado por resonancia magnética nuclear (RMN), episodio de dolor irruptivo (intensidad en la Escala Visual Análoga [EVA] mayor a 6 y con menos de 60 minutos de evolución), que pudieran trasladarse en los primeros 30 minutos de iniciado el cuadro a la clínica del dolor del HGM sin la ingesta de analgésicos de ningún tipo (AINE, opioides, neuromoduladores). Se excluyeron pacientes con antecedente de alergia a alguno de los fármacos en estudio, cardiopatas, con hipotensión arterial, demencia, embarazo, alteraciones mentales y antecedentes de crisis convulsivas, se eliminaron a los pacientes que no desearon continuar en el estudio y los que presentaron complicaciones hemodinámicas durante el tratamiento.

El estudio fue realizado de marzo de 2014 a junio de 2016, en el cual se asignó a los pacientes en dos grupos a través de una tabla de números aleatorios; un grupo con 14 pacientes, los cuales fueron tratados con dexmedetomidina por vía endovenosa a dosis de 0,3 mcg/kg diluidos en 250 ml de solución salina al 0,9 % en perfusión continua durante dos horas y otro grupo de 15 pacientes tratados con lidocaína a dosis de 2 mg/kg diluidos en 250 ml de solución salina al 0,9 % en perfusión por vía endovenosa en el mismo periodo de tiempo.

Se registraron los datos generales de los pacientes en un formato establecido que incluía: sexo, edad, talla, peso e índice de masa corporal (IMC). Previo a la perfusión de los fármacos en estudio se les explicó a los pacientes el uso de la EVA y se hizo un registro basal (a la llegada del paciente) y posteriormente a los 30, 60 y 120 minutos de los signos vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno por oximetría de pulso y tensión arterial media (FC, FR, SpO<sub>2</sub>, TAM, respectivamente), también se documentaron los valores basales y durante la perfusión de los fármacos en estudio de la intensidad del dolor (EVA 0 = sin dolor, EVA 10 = máximo dolor), el porcentaje en el índice de discapacidad de Oswestry (inicial, previa perfusión de medicamentos y final, una semana posterior al tratamiento, el cual consta de 10 apartados con seis posibles respuestas cada uno, donde las puntuaciones abarcan porcentajes que van desde 0-20 %, el cual indica una limitación funcional mínima, hasta un porcentaje mayor a 80 %, indicando una limitación funcional máxima) y la puntuación en la escala de sedación de Ramsay (con 6 clasificaciones, donde 1 representa a un paciente ansioso, agitado e inquieto y 6 un paciente sin respuesta considerado el máximo grado de sedación). El médico responsable de administrar el tratamiento, los médicos encargados de recabar los resultados y los pacientes desconocieron el tratamiento empleado hasta el final del estudio. Durante el tiempo de perfusión de los fármacos en estudio

se mantuvo al paciente con monitoreo básico el cual constaba de electrocardiografía continua (ECG), SpO<sub>2</sub>, FR, FC y tensión arterial no invasiva (TANI), se contó con oxígeno suplementario el cual estuvo disponible en caso de que fuera necesario (SpO<sub>2</sub> menor del 92 % y Ramsay mayor a 3).

## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para todas las variables calculando medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas, frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Mediante la prueba de T de Student para muestras independientes, se valoró el efecto del tratamiento en el manejo del dolor, el nivel de sedación, la funcionalidad y los signos vitales entre ambos grupos. Para valorar el efecto de los tratamientos de forma individual, se realizó prueba de T de Student para muestras relacionadas, considerando estadísticamente significativo un valor de  $p = 0,05$  para todas las pruebas. Todo el análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 22 para Windows.

## RESULTADOS

Se incluyeron 29 pacientes en el presente estudio con una edad de  $66,31 \pm 11,14$  años, la mayoría los pacientes fueron del sexo femenino 86,2 % ( $n = 25$ ) y solo el 13,8 % ( $n = 4$ ) fueron hombres, el peso fue de  $67,90 \pm 10,74$  kilogramos, talla de  $1,51 \pm 0,090$  metros e IMC de  $29,43 \pm 4,68$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables antropométricas entre los grupos como se muestra en la Tabla I. La distribución de pacientes en porcentaje por grupo de tratamiento fue la siguiente, en el grupo de dexmedetomidina del 48,3 % ( $n = 14$ ) contra el 51,7 % ( $n = 15$ ) perteneciente al grupo de lidocaína. Se realizó una evaluación inicial donde se valoró la intensidad del dolor con la EVA, el estado de sedación con la escala de Ramsay, la funcionalidad con el índice de discapacidad de Oswestry y signos vitales previa a la administración de los medicamentos sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento (Tabla I).

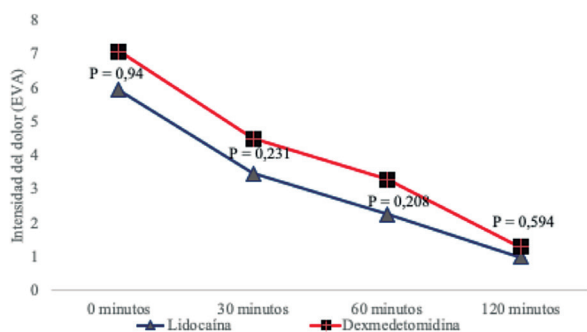
Se buscó el efecto analgésico de ambos tratamientos empleados observando disminución de la intensidad del dolor en ambos grupos, con descensos estadísticamente significativos del dolor durante el seguimiento, sin embargo, no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento ( $p = 0,594$ ), observando igual beneficio en el total de pacientes, se observó que la dexmedetomidina tiene un efecto analgésico constante durante todo el periodo de seguimiento (120 minutos) mientras que la lidocaína alcanza su máximo efecto analgésico solo hasta los primeros 60 minutos del seguimiento (Figura 1).

Dado que el nivel de sedación es una variable importante al emplear este tipo de tratamientos, se realizó un seguimiento del estado de sedación en ambos grupos observando que al ingreso todos los pacientes se encontraban conscientes y cooperadores en una clasificación en la escala de Ramsay de  $1,79 \pm 0,412$ , sin diferencia estadística entre los grupos, conforme se

**TABLA I**  
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS EN EL TOTAL DE PACIENTES Y SU DISTRIBUCIÓN POR GRUPO DE TRATAMIENTO

Variable		Total (n = 29)	Dexmedetomidina (n = 14)	Lidocaína (n = 15)	Valor -p
Sexo (%)	Femenino	25 (86,2)	11 (78,6)	14 (93,3)	0,249*
	Masculino	4 (13,8)	3 (21,4)	1 (6,7)	
Edad en años		66,31 (11,14)	64,57 (11,271)	67,97 (11,158)	0,265**
Peso en kilogramos		67,90 (10,74)	70,78 (10,32)	65,22 (10,77)	0,167**
Talla en metros		1,51 (0,090)	1,54 (0,921)	1,49 (0,0838)	0,021**
Índice de masa corporal		29,43 (4,68)	29,39 (4,44)	29,47 (5,05)	1,30**
Ramsay		1,79 (0,412)	1,71 (0,469)	1,87 (0,352)	0,091**
EVA		6,48 (1,82)	7,07 (1,97)	5,93 (1,53)	0,396**
Oswestry inicial		50,07 (12,92)	53,79 (12,29)	46,60 (12,93)	3,33**
Frecuencia cardiaca		67,48 (6,50)	66,86 (8,14)	68,07 (4,71)	1,21**
Tensión arterial media		91,59 (11,38)	91,36 (12,08)	91,80 (11,12)	2,87**
Frecuencia respiratoria		17,59 (1,32)	17,50 (1,28)	17,67 (1,39)	0,361**
Oximetría de pulso		92,45 (3,20)	92,29 (3,87)	92,60 (2,55)	0,660**

La distribución por sexo se presenta en porcentaje (%) y los datos para variables continuas se presentan como medias (DE). \* Se realizó prueba de Chi cuadrado para variables cualitativas. \*\* Se realizó la prueba T de Student para variables continuas.



**Fig. 1.** Intensidad del dolor por grupo de tratamiento durante el tiempo de infusión, evaluado mediante la escala visual análoga (EVA). Se evaluaron los dos tratamientos mediante el método de ANOVA de un factor y se consideró que los tratamientos tuvieron diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fue < 0,05.

fueron evaluando en los intervalos de tiempo descritos (30, 60 y 120 minutos), se observó que hasta los 60 minutos la lidocaína tenía una puntuación ligeramente más alta en la escala de sedación, sin haber diferencia estadísticamente significativa con respecto

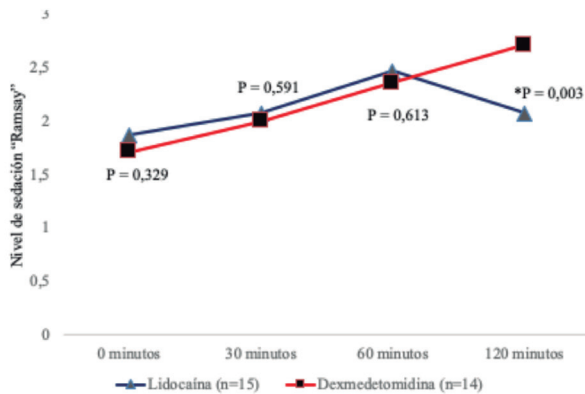
a la dexmedetomidina (2,47 vs. 2,36,  $p = 0,613$ ), sin embargo al final del seguimiento, es decir a los 120 minutos, el efecto sedativo de la lidocaína disminuyó, a diferencia de la dexmedetomidina, observando que su efecto sedativo se mantiene e incluso aumenta a medida que se prolonga el tiempo de perfusión, con una diferencia estadísticamente significativa al compararla con la lidocaína ( $p = 0,003$ ) (Figura 2).

Además, se evaluó la funcionalidad de los pacientes, para lo cual se aplicó el índice de discapacidad de Oswestry al inicio del estudio y 7 días posteriores a la administración de los medicamentos, observando que ambos fármacos mejoran la funcionalidad en los pacientes reflejado con mejores puntajes ( $p = 0,000$ ), sin embargo, no se encontró que hubiera diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos ( $p = 0,508$ ) (Figura 3).

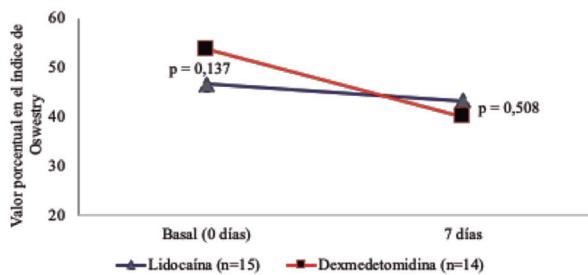
Como parte de la vigilancia durante la perfusión de los medicamentos se monitorizaron sus efectos sobre los signos vitales, sin observar diferencias estadísticamente significativas entre los valores reportados al inicio y durante el tiempo de seguimiento en ninguno de los medicamentos, ni entre los tratamientos (Figura 4).

## DISCUSIÓN

El dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho continúa siendo un motivo frecuente de consulta, ya que



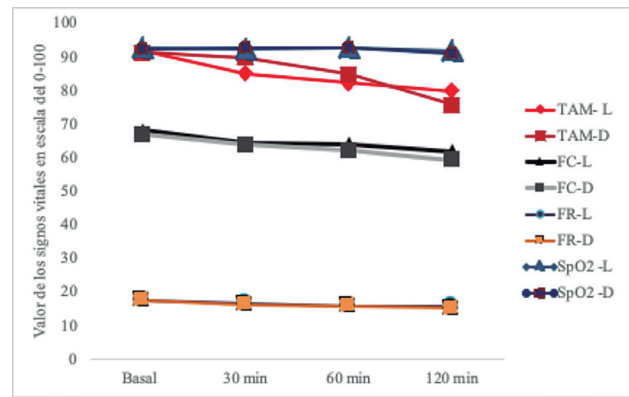
**Fig. 2.** Nivel de sedación valorado mediante la escala de Ramsay durante el tiempo de perfusión de cada uno de los tratamientos. Se evaluó la media de cada uno de los tratamientos mediante la técnica estadística de ANOVA de un factor y se consideró que hubo diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de  $*p < 0,05$ .



**Fig. 3.** Puntuación del índice de funcionalidad de Oswestry: basal (antes de iniciar el tratamiento) y a los 7 días postratamiento. Se evaluó la media del valor reportado en el total de pacientes por grupo de tratamiento mediante la prueba estadística T de Student para variables independientes y se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

tiene alta prevalencia en la población con dolor crónico de tipo no oncológico y puede ocasionar discapacidad en la persona que lo padece, el objetivo del tratamiento debe ser la rápida recuperación y la mejoría de los síntomas (3).

Nuestro estudio es el primero que describe a la dexmedetomidina y a la lidocaína como tratamiento alternativo del dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho. Existen reportes donde se han empleado a los  $\alpha$  2 agonistas, como la dexmedetomidina para el tratamiento del dolor oncológico de difícil control, demostrando que este tipo de fármacos pueden reducir las dosis de opioide para producir analgesia



**Fig. 4.** Comportamiento de la dexmedetomidina (D) vs. lidocaína (L) sobre los signos vitales durante el tiempo de perfusión. Se evaluó la media de los valores reportados de los signos vitales durante el tiempo de perfusión de cada uno de los tratamientos mediante la prueba estadística T de Student.

en cuadros de dolor agudo oncológico y no oncológico, incluso cuando la terapia con estos o cualquier otro adyuvante analgésico y el manejo intervencionista del dolor han mostrado resultados poco favorables. Además de tener un rápido inicio de acción, presenta cierto margen de seguridad para su uso fuera del ámbito hospitalario incluso a dosis superiores (0,7 mcg/kg/h) a las utilizadas en nuestro estudio (26). Por otro lado, la lidocaína por vía endovenosa se ha descrito como un analgésico dosis-dependiente, siendo de utilidad para el tratamiento del dolor neuropático, oncológico, dolor agudo postoperatorio, dolor central y por desaferentación, aunque no figura como el tratamiento de elección para episodios de dolor agudo, si es de utilidad como adyuvante en el manejo multimodal del dolor, cuando los opioides han sido ineficaces o los efectos indeseables de estos no son tolerados. Puede producir analgesia por un tiempo superior al de su administración, acelera la recuperación y acorta el tiempo de estancia intrahospitalaria de los pacientes con dolor agudo e intenso, también ha mostrado resultados favorables en el tratamiento del dolor resistente a otras opciones terapéuticas (27,28). Se han reportado que dosis de 1,5 a 5 mg/kg/h por vía intravenosa reducen la intensidad del dolor lumbar radicular hasta por 21 días, lo cual la hace una opción terapéutica para el manejo del dolor agudo (29).

En este estudio ambos fármacos mostraron ser eficaces en el tratamiento del dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho, con resultados similares a los reportados en otros estudios donde se emplearon para manejar diversos tipos de dolor, observando reducción en la intensidad del dolor en todos los pacientes, desde los primeros 30 minutos de perfusión, con efecto analgésico hasta el final del seguimiento, haciendo de ambos fármacos una opción para el manejo del dolor irruptivo que se suman a la terapéutica actual.

La dexmedetomidina, además de sus propiedades analgésicas, ha sido utilizada ampliamente en otros campos de la medicina por su efecto sedante, que permite tener una respuesta rápida del paciente a los estímulos del medio. A diferencia de otros fármacos con poder sedativo como el midazolam, la dexmedetomidina no ha presentado efectos adversos postsedación, sus propiedades farmacológicas hacen que sea una alternativa más para el manejo de los pacientes con dolor agudo e intenso sin presentar eventos adversos importantes, siempre y cuando se administre a las dosis descritas (30).

Se ha observado que la lidocaína a dosis bajas resulta segura y eficaz para el manejo del dolor. La presencia de efectos secundarios que se han descrito (mareo, vértigo, disartria, parestesia periorbitaria, insomnio, xerostomía, taquicardia, temblor, sabor metálico, diplopía e incoordinación) se deben a una sensibilidad previa al fármaco o por su acumulación plasmática hasta dosis tóxicas, aun así, estas complicaciones son menores y predecibles comparada a los efectos ocasionados por otros analgésicos opioides y no opioides (28,31). Sin embargo, en un reporte de caso, donde se utilizó una dosis de lidocaína en bolo intravenoso de 1 mg/kg, seguida de una perfusión intravenosa a 2 mg/kg durante 2 horas, se reportó sedación profunda asociada a debilidad muscular en el total de pacientes ( $n = 8$ ), lo cual hizo sospechar una posible toxicidad, por lo que se sugiere mantener un monitoreo del estado de conciencia a través del BIS (32).

En este estudio, en relación con la literatura consultada, coincidimos en el efecto sedativo de la dexmedetomidina, el cual es directamente proporcional a la dosis y al tiempo de administración, al utilizarla a dosis menores a las descritas por otros autores observamos que su efecto depresor sobre el nivel de conciencia es mínimo, lo que permite tener un estado alerta en todos los pacientes durante el tiempo de seguimiento y alcanzar nuestro objetivo terapéutico. Por otro lado, la lidocaína a pesar de tener efecto sedativo en nuestro grupo de pacientes, este efecto no deseado del medicamento no se perpetúa más allá de los 60 minutos del seguimiento, estos resultados difieren a lo reportado en otros estudios (32).

El dolor irruptivo, además de generar sufrimiento, ocasiona incapacidad funcional que limita las actividades de la vida diaria de quien lo padece. No se ha hecho ninguna revisión en la cual se incluya a la lidocaína o dexmedetomidina como parte del tratamiento farmacológico por vía intravenosa para mejorar los síntomas y la funcionalidad en pacientes con dolor irruptivo secundario a estenosis del canal lumbar; solo se ha reportado que al asociar estos fármacos como coadyuvantes al tratamiento de elección se puede optimizar la analgesia y reducir la frecuencia e intensidad de estos episodios, además de que se disminuyen los efectos tóxicos del resto de los fármacos que forman parte del tratamiento (15,18,33,34). Se ha descrito el uso de los anestésicos locales y los  $\alpha 2$  agonistas por vía peridural y el uso de parches de lidocaína por vía tópica reportando mejoría analgésica y en la capacidad funcional en pacientes con dolor irruptivo, pero ninguno enfocado a dolor por canal lumbar estrecho (35,36).

En nuestro estudio observamos que ambos tratamientos mejoraron las puntuaciones en el índice de Oswestry al final del seguimiento (7 días) y, aunque se reportan mejores puntajes con dexmedetomidina, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos.

La dexmedetomidina, al actuar sobre los receptores  $\alpha 2$  agonistas ubicados en el cerebro y médula espinal, inhibe la descarga neuronal, produciendo hipotensión y bradicardia, con escasa repercusión sobre la frecuencia respiratoria manteniendo la pendiente de la curva en respuesta al CO<sub>2</sub> aunque se genere una sedación considerable (19).

En un estudio donde se evaluó la eficacia analgésica de la lidocaína por vía intravenosa a diferentes dosis (1 a 5 mg/kg/h) para el tratamiento del dolor neuropático en etapa aguda, se observó que en el total de los pacientes los valores reportados de la frecuencia cardíaca y la presión arterial permanecieron estables y dentro de rangos normales, en el registro electrocardiográfico no se observaron variaciones en el trazo (31).

En el presente trabajo encontramos resultados similares a los reportados por otros autores en cuanto a los efectos secundarios de la dexmedetomidina y la lidocaína sobre los signos vitales, documentando que, a dosis bajas además de obtener una adecuada analgesia, mantenemos mínimos cambios sobre los valores basales de la FC, FR, SpO<sub>2</sub>, además de que no se observaron alteraciones electrocardiográficas.

Unas de las limitaciones de este estudio fue el tamaño de la muestra y la proporción entre hombres y mujeres, lo cual pudiera condicionar algún tipo de sesgo al no poder evaluar de forma equitativa la frecuencia e intensidad del dolor por género, tampoco se pudo evaluar el tipo de actividad laboral y las limitaciones que el dolor irruptivo generaba. La desventaja de este estudio radica en la incapacidad de determinar la diferencia en el efecto analgésico y sedante entre los medicamentos que sometieron a prueba, sin embargo, ambos tratamientos cumplen con lo esperado para el manejo del dolor irruptivo ayudando al paciente a recuperar su funcionalidad. Es probable que este problema se resuelva al incrementar el tamaño de muestra y realizar un manejo más minucioso de otras variables que podrían modificar el resultado.

## CONCLUSIONES

La analgesia reportada en los pacientes tratados con dexmedetomidina y lidocaína es similar, con inicio de acción rápido y cuyo efecto analgésico se mantiene hasta terminada la perfusión. El efecto sedativo de los tratamientos fue muy semejante ambos grupos con menor efecto sedante a largo plazo con el uso de lidocaína, a pesar de ello es posible emplear estos fármacos con cierto margen de seguridad fuera del entorno hospitalario.

Tanto la dexmedetomidina como la lidocaína mejoran la funcionalidad de los pacientes que cursan con dolor irruptivo secundario a canal lumbar estrecho durante los primeros 7 días postratamiento, lo cual se podría traducir en mayor tiempo de analgesia independientemente del tiempo que dure la perfusión intravenosa de estos fármacos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del personal médico del Hospital General de México, para poder llevar a cabo este trabajo de investigación, así como a los pacientes por su colaboración durante todo el estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Muriel C, Llorca G. Máster del dolor: Módulo 1. Tema 1. Conceptos generales en dolor. pp. 1-14. Disponible en <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%201.pdf>
- Herrero V, López-González AA, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García LM, Terradillos García MJ, Aguilar Jiménez E. Dolor en la población laboral y su interferencia en actividades de la vida diaria. *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(2):64-74.
- IASP. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain, second edition (revised). [https://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/PART\\_IC.pdf](https://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/ClassificationofChronicPain/PART_IC.pdf)
- Waterman B, Belmont P, Schoenfeld A. Low back pain in the United State: incidence and risk factors for presentation in the emergency setting. *Spine J* 2012;12(1):63-70. DOI: 10.1016/j.spinee.2011.09.002.
- Backstrom K, Whitman J, Flynn T. Lumbar spinal stenosis-diagnosis and management of the aging spine. *Manual Therapy* 2011;16(4):208-317. DOI: 10.1016/j.math.2011.01.010.
- Rosales L, Manzur D, Miramontes V, Alpizar A, Reyes AA. Conducto lumbar estrecho. *Medigraphic* 2006;4(2):101-10.
- Casser H, Seddigh S, Rauschmann M. Acute lumbar back pain. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113(13):223-34. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0223.
- Aréchiga-Ornelas G, Mille-Loera JE, Ramírez Guerrero A. Abordaje multimodal para el manejo del dolor agudo. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2010;33(1):18-21.
- Farrar JT, Messina J, Xie F, Portenoy RK. A novel 12-week study, with three randomized, double-blind placebo-controlled periods to evaluate fentanyl buccal tablets for the relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with noncancer-related chronic pain. *Pain Med* 2010;11(9):1313-27. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2010.00939.x.
- Smith H. A comprehensive review of rapid-onset opioids for breakthrough pain. *CNS Drugs* 2012;26(6):509-35. DOI: 10.2165/11630580-000000000-00000.
- Fine PG, Messina J, Xie F, Rathmell J. Long-term safety and tolerability of fentanyl buccal tablet for the treatment of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain: an 18-month study. *J Pain Symptom Manage* 2010;40(5):747-60. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2010.02.009.
- McCarberg BH. The treatment of breakthrough pain. *Pain Med* 2007;8(1):S8-S13.
- Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, et al. American Pain Society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management American Pain Society quality of care task force. *Arch Intern Med* 2005;165(14):1574-80.
- Ma K, Jiang W, Zhou G, Du DP. The efficacy of oxycodone for management of acute pain episodes in chronic neck pain patients. *Int J Clin Pract* 2008;62(2):241-7.
- Escobar Álvarez Y, Biete i Solà A, Camba Rodríguez M, Gálvez Mateos R, Mañas Rueda A, Rodríguez Sánchez CA, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor irruptivo oncológico: recomendaciones de consenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2013;20(2):61-8.
- Watson M. Back to the future, current trends in breakthrough pain treatments. *Indian J Palliat Care* 2011;17(1):26-8. DOI: 10.4103/O973-1075.76237.
- Cánovas L, Rodríguez AB, Castro M, Pérez L, López C, Román R. Tratamiento del dolor irruptivo. *Rev Soc Esp Dolor* 2012;19(6):318-24.
- Ballester I, García S. Dolor oncológico de difícil control y papel del fentanilo intranasal con pectina, tratamiento del dolor irruptivo. *Med Paliat* 2015;22(1):15-9.
- Carrillo-Torres O, Medina-Hernández P. Entendiendo el concepto de dolor refractario a opioides. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2017;40(4):90-102.
- Mato M, Pérez A, Otero J, Torres LM. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002;49(8):407-20.
- Carrillo-Torres O, Pliego-Sánchez MG, Gallegos-Allier MM, Santacruz-Martínez LC. Utilidad de la dexmedetomidina en diversos contextos en la medicina actual. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2014;37(1):27-34.
- Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83(1):11-25.
- Murillo M. Infusiones de anestésicos locales para el tratamiento del dolor crónico. *Dol Clin Ter* 2002;1(7):11-6.
- Hernández-Bernal E. Lidocaína intravenosa como anestésico de base en neurocirugía. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2011;34(1):S133-S137.
- Alcántara-Bumbiedro S, Flórez-García MT, Echávarry-Pérez C, García-Pérez F. Escala de incapacidad por dolor lumbar de Oswestry. *Rehabilitación* 2006;40(3):150-8. DOI: 10.1016/S0048-7120(06)74881-2.
- Roberts SB, Wozencraft CP, Coyne JP, Smith TJ. Dexmedetomidine as an adjuvant analgesic for intractable cancer pain. *J Palliat Med* 2011;14(3):371-3. DOI: 10.1089/jpm.2010.0235.
- Pasero C. Intravenous lidocaine for acute pain treatment. *J Perianesth Nurs*. June 2011;26(3):166-9. DOI: 10.1016/j.jopan.2011.03.002.
- Golzari S, Soleimanpour H, Mahmoodpour A, Safari S, Ala A. Lidocaine an pain management in the emergency department: A review article. *Anesth Pain Med* 2014;4(1):e15444. DOI: 10.5812/aapm.15444.
- Tanen DA, Shimada M, Danish DC, Dos Santos F, Makela M, Riffenburgh RH. Intravenous lidocaine for the emergency department treatment of acute radicular low back pain, a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2014;47(1):119-24. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.12.014.
- Hilliard N, Brown S, Mitchinson S. A case report of dexmedetomidine used to treat intractable pain and delirium in a tertiary palliative care unit. *Palliat Med* 2015;29(3):278-81. DOI: 10.1177/0269216314556923.
- Tremont-Lukast I, Hutson P, Backonja MM. A randomized, double-masked, placebo-controlled pilot trial of extended IV lidocaine infusion for relief of ongoing neuropathic pain. *Clin J Pain* 2006;22(3):266-71.
- Szmuk P, Farrow-Gillespie A, Sheeran P, Ezri T. The sedative effect of high dose lidocaine. *Anesth Analg* 2007;104(6):1613; author reply 1613-4.
- Lee SY, Kim TH, Oh JK, Lee SJ, Park MS. Lumbar stenosis: a recent update by review of literature. *Asian Spine J* 2015;9(5):818-28. DOI: 10.4184/asj.2015.9.5.818.
- Velázquez I. El dolor irruptivo, ¿solo oncológico? *Rev Soc Esp Dolor* 2016;23(1):3-5.
- Daeninck P, Gagnon B, Gallagher R, Henderson JD, Shir Y, Zimmermann C, et al. Canadian recommendations for the management of breakthrough cancer pain. *Curr Oncol* 2016;23(2):96-108.
- Yousefshahi F, Predescu O, Asenjo JF. The efficacy of systemic lidocaine in the management of chronic pain: A literature review. *Anesth Pain Med* 2017;7(3): e44732. DOI: 10.5812/aapm.44732.



## ***Factores psicosociales en el dolor crónico oncológico: un estudio Delphi***

S. Expósito-Vizcaíno<sup>1,4</sup>, D. Burjalés-Martí<sup>5</sup> y J. Miró<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. <sup>2</sup>Cátedra de Dolor Infantil URV-Fundación Grünenthal. Unidad para el estudio y tratamiento del dolor (ALGOS). <sup>3</sup>Centre de Recerca en Avaluació i Mesura del Comportament. <sup>4</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili. <sup>5</sup>Universitat Rovira i Virgili. <sup>6</sup>Departamento de Psicología, Universitat Rovira i Virgili. Tarragona, España.

### **ABSTRACT**

*Background and objectives:* Chronic cancer pain is a complex experience that results from the interaction of multiple factors. Identifying which factors play an important role in shaping this experience would reduce its effects.

The main objective of this study was to identify which factors are related to the chronification of cancer pain, in the opinion of a group of experts. And secondarily, to explore which factors might act as protectors.

*Material and methods:* A multidisciplinary group of experts in oncology from various fields was invited. The Delphi methodology was used as a way to reach consensus among the participating experts.

*Results:* Two rounds were enough to reach consensus. A total of 22 experts participated in both rounds. The main risk factors were the oncological process, a poorly controlled pain, and psychological factors, particularly pain catastrophic thinking. Among the main protective factors there were: social support, early pain treatment, optimism, and adherence to treatment.

*Conclusions:* This study contributes to identifying the main factors that can contribute to the chronification of cancer pain, and also provides information on potential protectors. If confirmed by future research, these results can help develop specific diagnostic tools to help identify people at risk, as well as create preventive programs.

**Key words:** Cancer, chronic cancer pain, risk factors, catastrophizing, Delphi method.

### **RESUMEN**

*Antecedentes y objetivos:* El dolor crónico oncológico es una experiencia compleja que resulta de la interacción de múltiples factores. Identificar qué factores juegan un papel importante en la configuración de esta experiencia permitiría reducir sus efectos.

El objetivo fundamental de este trabajo era identificar qué factores están relacionados con la cronificación del dolor oncológico, a juicio de un grupo de expertos. Y de forma secundaria, se trataba de explorar qué factores podrían actuar de protectores.

*Material y método:* Se invitó a un grupo multidisciplinar de expertos en oncología. Se utilizó la metodología Delphi como forma de llegar al consenso entre los expertos participantes.

*Resultados:* Dos rondas fueron suficientes para alcanzar el consenso. Un total de 22 expertos participaron en ambas rondas. Los principales factores de riesgo identificados fueron: el proceso oncológico, el dolor mal controlado y los factores psicológicos, particularmente el catastrofismo. Entre los factores protectores destacaron: soporte social, tratamiento precoz del dolor, personalidad optimista y adherencia al tratamiento.

*Conclusiones:* Este estudio contribuye a identificar los principales factores que pueden contribuir a la cronificación del dolor oncológico, también aporta información sobre potenciales protectores. Si se confirman por investigaciones futuras, estos resultados pueden ayudar a desarrollar instrumentos diagnósticos específicos con los que identificar las personas en situación de riesgo, así como a crear programas preventivos.

**Palabras clave:** Cáncer, dolor crónico oncológico, factores de riesgo, catastrofismo, método Delphi.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente, nueve millones de personas son diagnosticadas de cáncer cada año en el mundo (1), y el dolor es uno de sus principales problemas (2,3). En efecto, la Organización Mundial de la Salud estima que un tercio de los pacientes con cáncer experimentan dolor en las fases iniciales de la enfermedad, entre el 50 y el 70 % de los casos el dolor estará presente en los estadios intermedios, y entre el 75 y el 90 % de ellos en las fases más avanzadas (4). Más aún, los estudios con supervivientes de cáncer sitúan la prevalencia de dolor crónico entre un 30 y un 60 % (5), con indicaciones de una alta morbilidad y graves repercusiones en su calidad de vida (6). Los trabajos disponibles no permiten dilucidar, con precisión, los factores que determinan la aparición del dolor o su impacto en estos pacientes (7,8). Tampoco existe un consenso acerca de qué factores son los responsables del dolor crónico oncológico, y así es difícil plantear acciones eficientes para prevenir o mitigar su impacto en la vida de los pacientes. Aunque existe una literatura abundante sobre factores relacionados con el dolor crónico, en general se trata de estudios que analizan dominios específicos y de forma aislada, como la influencia de variables psicológicas, por ejemplo la depresión (9) o factores fisiopatológicos, como el estudio del sistema DNIC (*Diffuse Noxious Inhibitory Controls*) (10). Y lo que es peor: abundan los resultados contradictorios. Por ejemplo, mientras algunos trabajos apuntan al tipo de cirugía empleada como uno de los factores responsables del dolor crónico oncológico (11), otros no observan relación alguna entre técnica quirúrgica y la persistencia del dolor (12).

Identificar qué factores son responsables de la cronificación del dolor, especialmente aquellos que sean modificables, permitiría optimizar los recursos sanitarios desarrollando tratamientos específicos con los que mitigar el impacto del dolor, acaso prevenirlo, y ayudar a mejorar la calidad de vida de estas personas y la de sus familiares.

El objetivo de este estudio era identificar los factores de riesgo de cronificación del dolor oncológico más importantes, a juicio de los expertos. Como objetivo secundario, y de forma exploratoria, también se indagó acerca de los factores que pudieran actuar como protectores del impacto del dolor crónico oncológico en la vida de estas personas.

## MÉTODO

Para identificar los factores predictores de dolor crónico oncológico se utilizó la metodología Delphi, que implica seleccionar un grupo de expertos a los que se consulta a través de cuestionarios en un proceso iterativo hasta alcanzar el consenso en las respuestas (13). Las encuestas son anónimas para evitar las influencias de unos participantes sobre otros (14). En la Figura 1 se presentan las diferentes etapas del procedimiento.

### Participantes: el panel de expertos

El grupo de expertos que participaron en este estudio estaba constituido por profesionales con formación

y experiencia en dolor oncológico. Siguiendo las sugerencias de experiencias anteriores parecidas concluidas con éxito (15), para participar en este estudio, los expertos debían cumplir uno u otro de los siguientes criterios: 1) un mínimo de 2 años de experiencia clínica en dolor oncológico; y 2) contar con actividad investigadora activa y por un mínimo de dos años. En el apartado de resultados se presenta información específica de los participantes en el panel.

### Factores predictores de dolor crónico oncológico

Se creó una primera lista de factores predictores a partir de 2 fuentes de información. Primero, se realizó una revisión de la literatura consultando las bases de datos Medline/Pubmed, Cinhal, IME, Google Académico y Scopus de las publicaciones aparecidas sobre dolor crónico. Como estrategia de búsqueda se utilizó una combinación de las palabras clave siguientes: *cancer*, *chronic pain*, *predictive factors* y *Delphi poll*, utilizando los operadores booleanos NOT, AND y OR para filtrar o ampliar los artículos en función de los resultados obtenidos. A través de esta revisión bibliográfica se identificaron un total de 165 artículos de los que se derivaron 42 posibles predictores. Esta primera lista fue remitida al panel de expertos con el fin de que fuese complementada o modificada según su criterio (Tabla I). Estos factores fueron definidos operativamente para su correcta identificación.

### Factores protectores de dolor crónico oncológico

La consulta sobre los factores protectores se realizó mediante pregunta abierta: "¿cuáles considera usted que podrían ser factores protectores respecto del dolor crónico? Enumere, por favor, los principales aspectos que considere ejercerían un efecto preventivo o protector." Esta pregunta y la información relacionada se sucedieron durante la segunda ronda.

### Procedimiento: rondas Delphi

El procedimiento exige realizar tantas rondas de preguntas como sea necesario hasta alcanzar el consenso (esto es, la estabilidad en las respuestas) entre los expertos (16). En este estudio, y como se hecho en trabajos anteriores con parecidos objetivos (15), se estableció la estabilidad cuando el ítem había sido identificado como un factor predictor por un número igual o superior al 75 % de los participantes. Dos rondas fueron suficientes. En general, los estudios que utilizan esta metodología alcanzan el consenso con dos rondas de preguntas, aunque puede variar entre dos y cinco (13).

### Ronda 1

La primera ronda de preguntas contaba con una primera parte en la que se solicitaban datos de carácter sociodemográfico: profesión, especialidad, años de experiencia, tipo de actividad (clínica, investigadora o

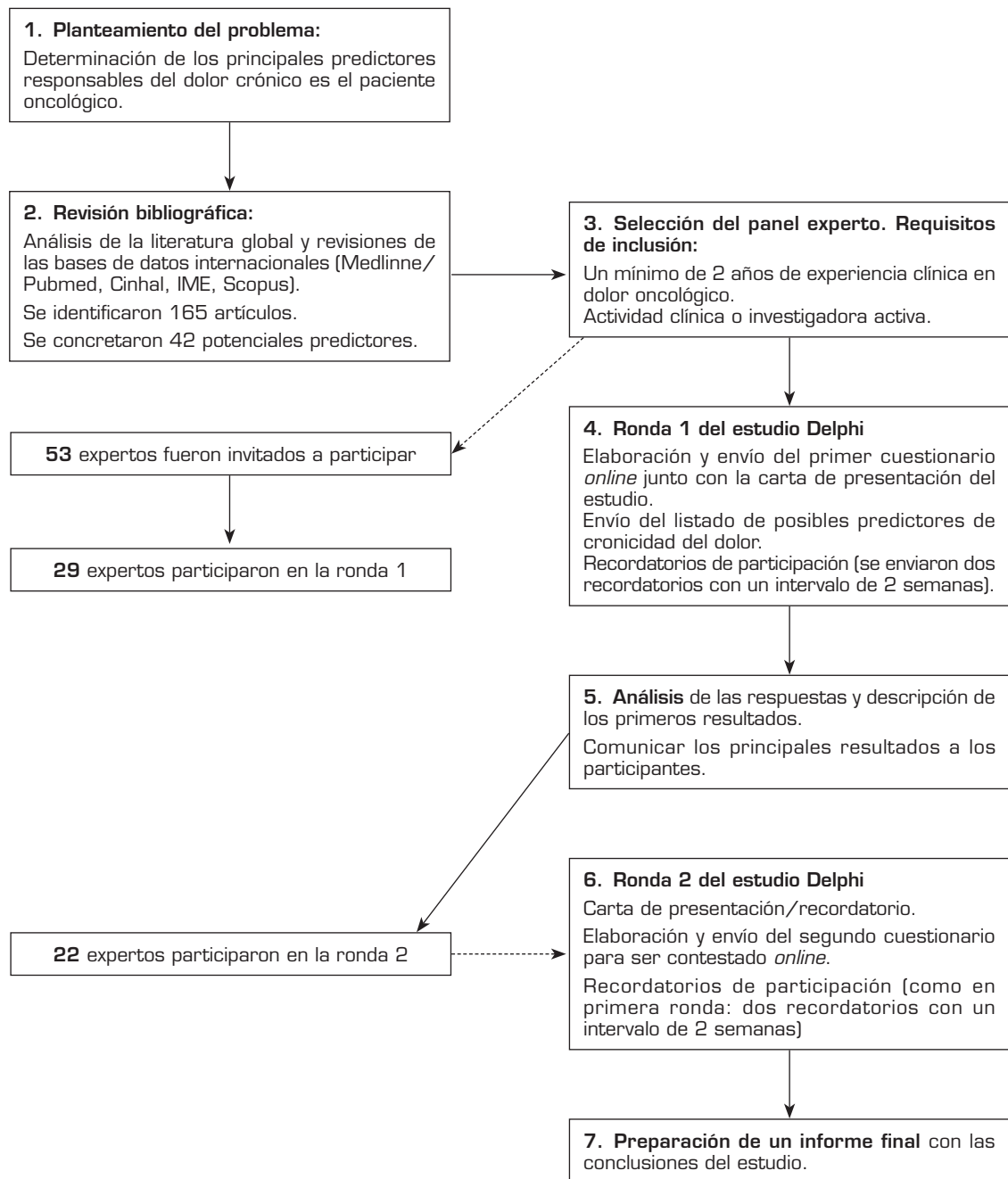


Fig. 1. Pasos del estudio Delphi.

ambas), sexo y edad. Y una segunda parte en la que los expertos debían dar respuesta a las preguntas siguientes: 1) ¿qué factores, según su experiencia y conocimientos, considera que influyen en la aparición de dolor crónico en pacientes con cáncer?; 2) ¿cuáles de las siguientes categorías de factores (biológicos,

emocionales, cognitivos, conductuales) considera que tienen una mayor influencia en la aparición de dolor crónico oncológico?, y 3) ¿considera que la naturaleza o tipo de dolor influye en el riesgo de dolor crónico? Si la respuesta es afirmativa, por favor indique qué tipo de dolor considera que tiene mayor riesgo de cronicidad.

TABLA I  
RELACIÓN DE ÍTEMS DE LA ENCUESTA

Ítems de cronicidad	n.º (%) de participantes que consideran el ítem como factor predictor de dolor crónico oncológico	
	Ronda 1 (n = 29)	Ronda 2 (n = 22)
1. Proceso oncológico, progresión o infiltración	15 (52)	22 (100)
2. Dolor mal controlado	11 (38)	22 (100)
3. Neurotoxicidad	10 (34)	18 (82)
4. Intensidad del dolor	7 (24)	17 (77)
5. Ansiedad	9 (31)	21 - 7 (95-32)
6. Depresión	7 (24)	20 - 2 (91-9)
7. Catastrofismo	8 (27)	19 - 15 (86-68)
8. Miedo	7 (24)	
9. Incumplimiento terapéutico	6 (21)	
10. Secuelas quirúrgicas	6 (21)	
11. Radioterapia	6 (21)	
12. Soledad	4 (14)	
13. Falta de soporte social/familiar	4 (14)	
14. Antecedentes de dolor de difícil manejo	3 (10)	
15. Duración del dolor	3 (10)	
16. Estrategias de afrontamiento/Actitud ante el dolor	3 (10)	
17. Obtención o beneficio afectivo o emocional	3 (10)	
18. Miedo a la recidiva	2 (7)	
19. Edad	2 (7)	
20. Experiencias previas	2 (7)	
21. Tipo de dolor	2 (7)	
22. Dolor neuropático	22 (76)	7 (32)
23. Dolor mixto	7 (24)	4 (18)
24. Dolor visceral	2 (7)	—
25. Factores añadidos de estrés	25 (86)	
26. Personalidad depresiva	24 (82)	
27. Dificultad para afrontar el dolor	21 (72)	
28. Personalidad ansiosa/Tendencia a somatizar	20 (68)	
29. Características del dolor (tipo, n.º) dolor agudo mal controlado o falta de tratamiento precoz	19 (65)	
30. Catastrofismo	18 (62)	
31. Dolor constante, creencia de dolor permanente, miedo	17 (59)	
32. Bajo cumplimiento de la terapia analgésica	16 (55)	
33. Ganancia emocional	15 (52)	
34. Episodios recurrentes de dolor agudo e historial familiar de dolor crónico		

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)  
RELACIÓN DE ÍTEMS DE LA ENCUESTA

Ítems de cronicidad	n.º (%) de participantes que consideran el ítem como factor predictor de dolor crónico oncológico.	
	Ronda 1 (n = 29)	Ronda 2 (n = 22)
35. Consulta a numerosos médicos, creencias y expectativas, sensibilidad central o periférica, factores genéticos o vulnerabilidad individual, neuroticismo	14 (48) 13 (45)	
36. Personalidad inestable, falta de creencia por parte de los profesionales	11 (38)	22 (100)
37. Dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo junto con los factores psicosociales	23 (79)	22 (100)
38. Tipo de cirugía	18 (62)	22 (100)
39. Cirugía más invasiva	16 (55)	
40. Intensidad del dolor agudo postoperatorio	15 (52)	
41. Sufrir cuatro o más intervenciones quirúrgicas	14 (48)	
42. Otros: poco apoyo a nivel sanitario/automedicación/falta de educación/miedo a los efectos adversos de los fármacos por el paciente o familia, adicción.../focalización de la atención en el dolor/indefensión/contingencias conductuales (refuerzo/castigo)/obtención de beneficio económico debido al dolor/insomnio/antecedentes familiares/episodios recurrentes de dolor/género/predisposición o factores orgánicos/dolor total	1 (3)	

**Nota:** La ansiedad, depresión y catastrofismo fue evaluada inicialmente con un consenso del 95, 91 y 86 %, respectivamente, al analizarse junto a otros factores psicológicos o emocionales. Al replantearse la cuestión para determinar consenso entre los 3 principales predictores los resultados fueron: 32, 9 y 68 %, respectivamente. El dolor neuropático, el dolor mixto y el dolor visceral obtuvieron en una primera ronda un grado de acuerdo del 76, 24 y 7 %, respectivamente. Se replanteó la cuestión proporcionando una opción alternativa (dolor neuropático y mixto con similar riesgo de cronicidad) en base a las sugerencias por parte de los expertos y las diferencias de criterios entre ellos. De este modo se obtuvo un acuerdo del 32 % para dolor neuropático, 18 % para dolor mixto, mientras que el 41 % de los expertos concluía que tenían riesgo similar. Un 9 % de los expertos no se definió en sentido alguno en esta pregunta.

Un total de 53 expertos fueron invitados a participar. A los que aceptaron, se les solicitaba que contestaran la encuesta vía *online* en un plazo de 3 semanas y se enviaron 2 recordatorios. La tarea requería unos 30 minutos para completarse. Los resultados fueron analizados para verificar el porcentaje de acuerdo en las respuestas de los participantes; consistió en un análisis descriptivo, con cálculo de frecuencias y porcentajes para las diferentes variables del estudio.

### Ronda 2

Dos meses después de iniciar la primera ronda, se informó a los expertos de los resultados de la primera, y se volvió a someter a su consideración la lista de potenciales predictores, añadiendo aquellos que estos aportaron y que no estaban en la lista original. Las preguntas se respondían mediante la elección de opción única manifestando su "acuerdo" o "desacuerdo" o "sí"/"no" sobre el ítem planteado, solicitando la justificación de su elección. En esta ronda se planteaba la pregunta específica relacionada con los factores protec-

tores. Nuevamente, para fomentar la participación, se enviaron dos recordatorios durante las cuatro semanas en las que esta fase estaba activa.

### Análisis de los datos

Se utilizó la estadística descriptiva para describir la muestra. Para realizar el cálculo de frecuencias y porcentajes se utilizó el programa de IBM SPSS versión 15.0 para Windows.

## RESULTADOS

### Ronda 1

Un total de 53 expertos fueron invitados a participar. Aunque el grupo inicial de expertos contaba con un mayor número de mujeres, el porcentaje final de participantes fue parecido (59 % mujeres vs. 41 % hombres). La Tabla II recoge las características de los participantes. El grupo de expertos participantes era

TABLA II  
CARACTERÍSTICAS DEL PANEL DE EXPERTOS EN CADA RONDA

	Ronda 1		Ronda 2	
<i>n.º de participantes invitados:</i> 53	Aceptaron participar: n = 29		Aceptaron participar: n = 22	
<i>Profesión</i>	N	%	N	%
<i>Medicina</i>	11	38	8	36
<i>Enfermería</i>	10	34	6	27
<i>Psicología</i>	8	28	8	36
<b>Especialidad:</b>				
<b>Medicina</b>				
<i>Hematología</i>	3	10	2	9
<i>Oncología/paliativos</i>	5	17	4	18
<i>Neurología</i>	2	7	2	9
<i>Anestesia</i>	1	3		
<b>Enfermería</b>				
<i>Hematología</i>	2	7	2	9
<i>Oncología/Paliativos</i>	8	27	4	18
<b>Psicología clínica</b>	8	28	8	36
<i>Rango de edad (media y desviación)</i>	28-68 (X = 44,5 años, SD = 11,22)		28-57 (X = 44 años, SD = 10,43)	
<b>Sexo</b>				
<i>Hombres</i>	10	34	9	41
<i>Mujeres</i>	19	66	13	59
<i>Años de experiencia: rango(media y desviación)</i>	4-43 (X = 18,17, SD = 11,38)		4-34 (X = 17 años, SD = 9,92)	
<b>Actividad</b>				
<i>Clínica</i>	15	52	9	41
<i>Investigadora</i>	5	17	4	18
<i>Clínica + Investigadora</i>	9	31	9	41

pretendidamente multidisciplinar, con amplia experiencia y con un perfil clínico pero también investigador en un porcentaje relevante.

En relación al objetivo principal de este estudio, esto es, identificar los factores predictores de dolor crónico oncológico, el panel de expertos coincidió en que los principales factores incluyen tanto factores biológicos como psicosociales, específicamente destacan: 1) el proceso oncológico, progresión o infiltración de la enfermedad; 2) dolor mal controlado; 3) neurotoxicidad o lesión del sistema nervioso; 4) intensidad del dolor, y 5) factores emocionales o psicológicos y, entre estos, destacan los pensamientos

catastróficos. En la Tabla III se presentan los principales predictores de dolor crónico identificados por los expertos. Asimismo, en el paciente oncológico sometido a cirugía subrayan los factores en relación con el proceso quirúrgico donde predomina: 1) el dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo junto con factores psicosociales, 2) el tipo de cirugía y 3) el hecho de precisar una cirugía más invasiva y la intensidad del dolor agudo postoperatorio recogidos, entre otros (Tabla III). Respecto a si la naturaleza o tipo de dolor era un predictor relevante en el riesgo de cronicidad, el 76 % consideró que el dolor neuropático era el que presentaba un mayor riesgo.

**TABLA III**  
FACTORES PREDICTORES DE DOLOR CRÓNICO ONCOLÓGICO

<i>Factores</i>	<i>n (%)</i>
El proceso oncológico, progresión o infiltración de la enfermedad	15 (52)
Dolor mal controlado	11 (38)
Neurotoxicidad	10 (34)
Intensidad del dolor	7 (24)
Factores emocionales o psicológicos	
– Ansiedad	9 (31)
– Depresión	7 (24)
– Catastrofismo	8 (27)
– Miedo	7 (24)
Incumplimiento terapéutico	6 (21)
Secuelas quirúrgicas	6 (21)
Radioterapia	6 (21)
Soledad	4 (14)
Falta de soporte social/familiar	4 (14)
Antecedentes de dolor de difícil manejo	3 (10)
Duración del dolor	3 (10)
Estrategias de afrontamiento/Actitud ante el dolor	3 (10)
Obtención o beneficio afectivo o emocional	3 (10)
Miedo a la recidiva	2 (7)
Edad	2 (7)
Experiencias previas	2 (7)
Tipo de dolor	2 (7)
<b>Otros:</b> poco apoyo a nivel sanitario/automedicación/falta de educación/miedo a los efectos adversos de los fármacos por el paciente o familia, adicción.../focalización de la atención en el dolor/indefensión/contingencias conductuales (refuerzo o castigo)/obtención de beneficio económico debido al dolor/insomnio/antecedentes familiares/episodios recurrentes de dolor/género/predisposición o factores orgánicos/dolor total	1 (3)
<i>Factores predictores de dolor crónico en pacientes oncológicos quirúrgicos</i>	
Dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo junto con los factores psicosociales	23 (79)
Tipo de cirugía	18 (62)
Cirugía más invasiva	16 (55)
Intensidad del dolor agudo postoperatorio	15 (52)
Sufrir cuatro o más intervenciones quirúrgicas	14 (48)

## Ronda 2

En la segunda ronda se invitó a todos aquellos expertos que habían aceptado participar y habían cumplimentado correctamente el cuestionario en la fase 1 del estudio ( $n = 29$ ). De estos, 22 (76 %) respondieron al cuestionario, las características del grupo de participantes en esta ronda eran prácticamente las mismas que en la primera. En esta ronda, las respuestas mostraron que los factores más importantes para el desarrollo de dolor crónico oncológico son: el proceso oncológico y el dolor mal controlado, factores que consiguen un consenso del 100 %, seguido por la neurotoxicidad o lesión del sistema nervioso producido por el tratamiento quimioterápico (82 %) y la intensidad del dolor (77 %). De factores psicosociales, destacan con un consenso superior al criterio: la ansiedad (95 %), la depresión (91 %), los pensamientos negativos y el catastrofismo (86 %) y la predisposición psicológica (82 %).

En relación con los predictores quirúrgicos, todos los expertos consideraron que los principales factores de riesgo eran, en primer lugar, el dolor crónico preoperatorio de cualquier tipo y con parecida importancia a los factores psicosociales, seguido del tipo de cirugía y una cirugía más invasiva.

En el caso de los factores protectores del dolor crónico oncológico, el mayor consenso se sitúa en relación con los factores vinculados al soporte familiar, social y profesional y en ciertas características de personalidad del paciente. En el paciente oncológico sometido a cirugía destacan la analgesia eficaz y adecuada, adaptada de forma individualizada a cada paciente y la instauración precoz de analgesia (Figura 2).

## DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio era identificar los factores de riesgo de cronificación del dolor oncológico más importantes, a juicio de los expertos. Los resultados obtenidos coinciden con los de otros estudios disponibles sobre el modelo biopsicosocial de dolor (17) que postula que el dolor crónico resulta de la interacción de múltiples factores, físicos, pero también emocionales, conductuales, incluso sociales.

Una contribución significativa de este trabajo es que muestra que la mayoría de los factores predictores identificados son enmendables y por tanto susceptibles de ser modificados por tratamientos específicos. Por ejemplo, se ha demostrado que los pensamientos catastróficos, la ansiedad o las actitudes ante el dolor que son identificados en este estudio como factores predictores de dolor crónico oncológico cambian tras participar en programas de tratamiento (17). Y lo mismo sucede con algunos de los factores físicos más relevantes. Por ejemplo, la intensidad del dolor se puede modular y controlar mediante tratamientos bien establecidos (18). En conjunto, pues, los resultados de este estudio, en coincidencia con los de otros trabajos (19,20), enfatizan la necesidad de entrenar a estos pacientes lo antes posible en estrategias para afrontar el dolor y sus efectos.

Este trabajo también aporta nueva información sobre los factores protectores del dolor crónico oncológico. Y, como sucede con aquellos, también estos son moldeables y, así, susceptibles de ser incorporados al bagaje de estrategias de afrontamiento de los pacientes, por ejemplo a través de programas de educación. Aunque en este caso se trata de un estudio exploratorio, los

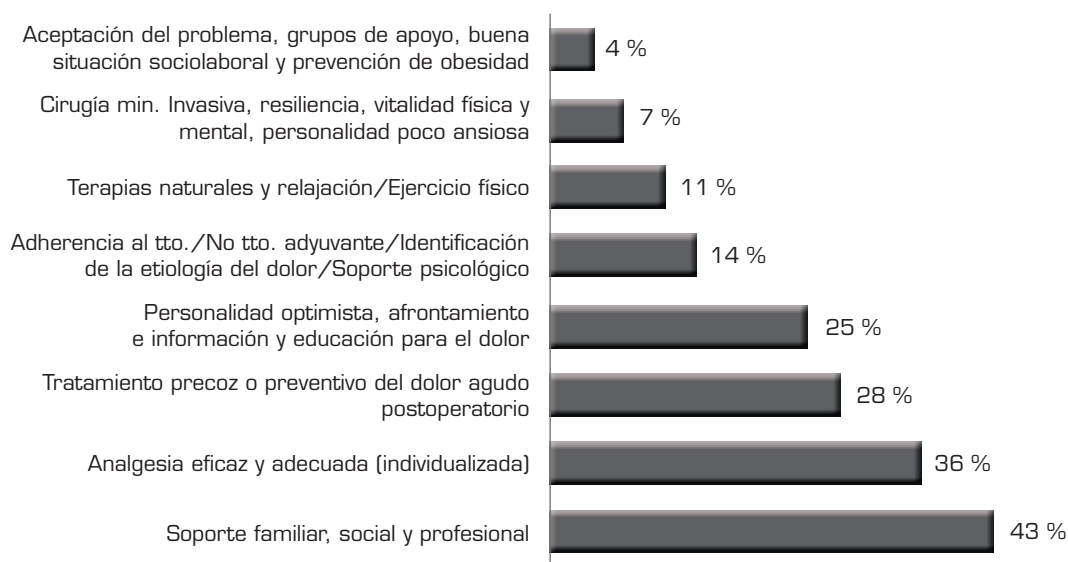


Fig. 2. Principales factores protectores del dolor crónico oncológico.

resultados coinciden con los que se han publicado para otros grupos con edades y problemas de dolor diferentes (21), y esta réplica pudiera estar señalando la validez de tales hallazgos.

Este trabajo no está exento de algunas limitaciones que se deben considerar para una justa ponderación de los resultados. Primero, la representatividad de los participantes. En efecto, no sabemos si los resultados habrían sido los mismos si hubiéramos contado con otros expertos. No obstante, se trataba de un grupo de profesionales con amplia experiencia que permitían anticipar la pertinencia de sus apreciaciones. Además, el número de expertos participante fue apropiado (se recomienda un mínimo de 7 y un máximo de 30) (22) y las deserciones en ambas rondas bajas.

A pesar de las limitaciones, los resultados de este trabajo aportan nueva información acerca de los factores predictores tanto de dolor crónico en personas con cáncer, como de los factores protectores, y plantean implicaciones clínicas importantes de cómo se podría mejorar la atención a estos pacientes. En consonancia con los modelos actuales, confirman que el tratamiento de las personas con dolor crónico debería expandirse para incluir los diferentes niveles y unidades de intervención que configuran la experiencia de dolor. Así, por ejemplo, además de considerar los tradicionales factores físicos (p. ej., intensidad del dolor), también es fundamental que los tratamientos incorporen el entrenamiento de habilidades con los que modificar pensamientos o actitudes negativas relacionadas con el dolor y su manejo, y no solo como alternativa para reducir o eliminar el impacto del dolor crónico, sino también como propuesta de prevención del dolor y la discapacidad en personas con cáncer. Este planteamiento estaría también soportado por evidencias recientes que muestran la relación entre actitudes negativas y el impacto del dolor tanto en niños como en adultos (23,24) y en cómo los tratamientos dirigidos a modificar este tipo de pensamientos consiguen mejorar no solo las cogniciones específicas sobre el dolor, sino también las características físicas del dolor y el funcionamiento personal y ajuste social de estas personas (25).

En investigaciones futuras se deberán examinar específicamente los factores identificados en este estudio. En caso de confirmarse estos resultados, cabría concluir que los procedimientos clínicos deberían ir encaminados a una identificación y detección precoz de los factores desencadenantes del dolor crónico mediante la utilización de herramientas que permitan evaluar dicho riesgo, así como a potenciar los factores que se consideran protectores. Por ejemplo, cabría desarrollar un cuestionario breve con el que identificar a los pacientes con cáncer en riesgo de tener dolor crónico, de manera que aquellos en tal situación pudieran participar en programas dirigidos a reducir o eliminar la probabilidad de que el dolor perdure en el tiempo, y a reducir el impacto de este en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares. Estos trabajos deberían desarrollarse en base a los modelos conceptuales explicitados sobre el dolor, y contrastar las hipótesis que sobre ellos se construyen.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren expresar su agradecimiento a los expertos que han participado en este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses respecto de este trabajo. Para la realización de este trabajo JM cuenta con las ayudas de la Obra Social de Caixabank, la Universitat Rovira i Virgili (programa PFR), el Ministerio de Ciencia y Competitividad. Igualmente el trabajo de JM recibe el apoyo de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA-Acadèmia) y de Fundació Grünenthal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reyes D, González JC, Mohar A, Meneses A. Epidemiología del dolor por cáncer. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(2):118-34.
2. Brown MR, Ramirez JD, Farquhar-Smith P. Pain in cancer survivors. *Br J Pain* 2014;8 (4):139-53. DOI: 10.1177/2049463714542605.
3. Galán S, de la Vega R, Tomé-Pires C, Racine M, Solé E, Jensen MP, et al. What are the needs of adolescents and young adults after a cancer treatment? A Delphi study. *Eur J Cancer Care* 2017;26(2). DOI: 10.1111/ecc.12488.
4. Organización Mundial de la Salud, Informe Mundial de OMS. Prevención de las enfermedades crónicas: una inversión vital, Ginebra, OMS, 2005 [Consultado el 23 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/contents/en/](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/)
5. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels GA, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437-49.
6. Elliott J, Fallows A, Staetsky L, Smith P, Foster C, Maher E, et al. The health and well-being of cancer survivors in the UK: findings from a population-based survey. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl 1): S11-S20. DOI: 10.1038/bjc.2011.418.
7. Mirabile A, Airoidi M, Ripamonti C, Bolner A, Murphy B, Russi E, et al. Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;99:100-6. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.11.010.
8. Balleyguier C, Arfi-Rouche J, Haddag L, Canale S, Delalogue S, Dromain C. Breast pain and imaging. *Diagn Interv Imaging* 2015;96(10):1009-16. DOI: 10.1016/j.diii.2015.08.002.
9. Chopra K, Arora V. An intricate relationship between pain and depression: clinical correlates, coactivation factors and therapeutic targets. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18(2):159-76. DOI: 10.1517/14728222.2014.855720.
10. May A, Büchel C. Pain contra pain: the concept of DNIC. *Schmerz* 2010;24(6):569-74. DOI: 10.1007/s00482-010-0985-0.
11. Bruce J, Thornton AJ, Powell R, Johnston M, Wells M, Heys SD, et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain* 2014;155(2):232-43. DOI: 10.1016/j.pain.2013.09.028.

12. Masselin-Dubois A, Attal N, Fletcher D, Jayr C, Albi A, Fer- manian J, et al. Are psychological predictors of chronic postsurgical pain dependent on the surgical model? *J Pain* 2013;14(8):854-64. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.02.013.
13. Landeta J. El Método Delphi. Una técnica de previsión para la incertidumbre. Barcelona: Ariel; 1999; p. 21.
14. Godet M. Manuel de Prospective Strategique: L'art et la méthode. Paris: Dunod; 2007.
15. Miró J, Huguet A, Nieto R. Predictive factors of chronic pediatric pain and disability: a Delphi poll. *J Pain* 2007;8(10):774-92.
16. Cegarra J. Metodología de la investigación científica y tecnológica. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2011. p. 350.
17. Miró J. Dolor crónico. Bilbao: Desclée de Brower; 2003.
18. Morley S, Williams A. New developments in the psychological management of chronic pain. *Can J Psychiatry* 2015;60(4):168-75.
19. Miró J, Raich RM. Personality traits and pain experience. *Pers Individ Dif* 1992;(13): 393-413.
20. Miró J, Gertz KJ, Carter GT, Jensen MP. Pain location and functioning in persons with spinal cord injury. *PM&R* 2014;6(8):690-7. DOI: 10.1016/j.pmrj.2014.01.010.
21. Miró J, Nieto R, Huguet A. Predictive factors of chronic pain and disability in whiplash: a Delphi poll. *European Journal of Pain* 2008; 12(1):30-47.
22. Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R. Descripción y usos del método Delphi en investigaciones en el área de la salud. *Inv Ed Med* 2012;1(2):90-5.
23. Díez A, Pérez-Fernández E, Castarlenas E, Miró J, Reinoso-Barbero F. Concordancia en pacientes con dolor crónico secundario a enfermedades pediátricas entre la autoevaluación y las puntuaciones reportadas por sus padres. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2017;64(3):131-6. DOI: 10.1016/j.redar.2016.06.007.
24. Miró J, Huguet A, Jensen MP. Pain beliefs predict pain intensity and pain status in children: usefulness of the pediatric version of the survey of pain attitudes. *Pain Medicine* 2014;15(6):887-97. DOI: 10.1111/pme.12316.
25. Jensen MP, Adachi T, Tomé-Pires C, Lee J, Osmar Z, Miró J. Mechanisms of hypnosis: towards the development of a biopsychosocial model. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis* 2014;63(1):34-75.



## ***Proyecto ADAPTA: adecuación del tratamiento en dolor irruptivo oncológico***

C. Álamo<sup>1</sup>, L. Cabezón-Gutiérrez<sup>2</sup> y grupo de trabajo del Proyecto ADAPTA\*

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Transmucosal fentanyl has specific properties which make it ideal for the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP). Although there is a broad consensus for the administration of transmucosal fentanyl for BTCP in Spain, there is uncertainty as to the way oncologists adjust their prescription to the patient and what are the determinants of the choice of different pharmaceutical forms.

**Objectives:** The main objective of this study was to analyze and prioritize the attributes that Spanish oncologists consider when assessing treatment options with transmucosal fentanyl in patients with BTCP.

**Methods:** A Scientific Committee performed a classification of 14 relevant attributes in the prescription of transmucosal fentanyl for BTCP. Subsequently, a dossier of scientific evidence was generated comparing these 14 attributes among the different available transmucosal fentanyl formulations, which was shared with the panel of experts (115 Medical Oncologists). After a thorough review of the document, the participants carried out an online vote for the prioritization of the attributes.

**Results:** Out of fourteen attributes analyzed, seven achieved a consensus of  $\geq 50\%$  of the participants: the start of the analgesic action (84%), the adequacy of the effect of fentanyl to the BTCP episode (72%), the ease of use (58%), the presence of mucositis (57%), the ease of titration of the optimal dose (57%), and the variety of presentations and doses available (59%).

**Conclusions:** The most valued attributes were those related to the speed of action of the analgesic treatment and its adaptation to the BTCP profile, something to be expected given the spontaneous, unpredictable, and transitory nature of BTCP. As less valued attributes appear the risk of abuse or aberrant behavior and the presence of rhinitis for its administration, which indicates that the existence of these factors do not influence the choice of treatment for BTCP. These results will allow medical oncologists to know what attributes should be taken into account when customizing the

### **RESUMEN**

**Introducción:** El fentanilo de administración transmucosa tiene características específicas que lo convierten en el fármaco adecuado para el tratamiento del dolor irruptivo oncológico (DIO). Aunque en España existe un amplio consenso sobre la idoneidad de la administración de fentanilo transmucoso para el DIO, es relevante conocer cómo los oncólogos adecuan su prescripción al paciente y cuáles son los factores determinantes de la elección de las diferentes formas farmacéuticas.

**Objetivos:** El objetivo principal de este proyecto fue identificar y priorizar los atributos que los oncólogos médicos españoles tienen en cuenta cuando valoran las opciones de tratamiento con fentanilo transmucoso en pacientes con DIO.

**Métodos:** Un comité científico realizó una tipificación de 14 atributos relevantes en la prescripción de fentanilo transmucoso para el DIO. Posteriormente se generó un dossier de evidencia científica comparando estos 14 atributos entre los distintos fentanilos transmucosos disponibles, que se compartió con el panel de expertos (115 oncólogos médicos). Tras una exhaustiva revisión del documento, los participantes realizaron una votación *online* de priorización de los atributos.

**Resultados:** De catorce atributos analizados, siete consiguieron un consenso de  $\geq 50\%$  de los participantes: el inicio de la acción analgésica (84%), la adecuación del efecto del fentanilo al perfil del episodio de DIO (72%), la facilidad de uso por los pacientes y cuidadores (69%), la duración del efecto (58%), la presencia de mucositis (57%), la facilidad de titulación de la dosis óptima (57%) y las presentaciones y dosis disponibles (59%).

**Conclusiones:** Los atributos más valorados fueron los relativos a la rapidez de acción del tratamiento analgésico y su adaptación al perfil del DIO, algo esperable dadas las características clínicas del episodio de DIO. Como atributos menos valorados aparecen el riesgo de abuso o conductas aberrantes y la presencia de rinitis para su administración, lo que indica que la existencia de estos factores no tiene tanta influencia en la elección del tratamiento para el abordaje del DIO. Estos resultados permitirán a los oncólogos médicos conocer qué atributos deben ser tenidos en cuenta a la hora de personalizar los tratamientos del

Recibido: 24-01-2018

Aceptado: 25-04-2018

patient's treatment of BTCP in order to improve the adequacy of rescue analgesia.

**Key words:** Breakthrough cancer pain, opioids, fentanyl, cancer pain management.

paciente con DIO con el objetivo de mejorar la adecuación de la analgesia de rescate.

**Palabras clave:** Dolor irruptivo oncológico, opioides, fentanilo, manejo del dolor oncológico.

## INTRODUCCIÓN

El dolor irruptivo se define como una exacerbación transitoria del dolor que se manifiesta espontáneamente o se relaciona con un factor desencadenante específico, predecible o impredecible, a pesar del dolor basal estable y adecuadamente controlado (1). Aunque el dolor irruptivo puede ocurrir en el contexto de varios dolores basales (2), es en el ámbito oncológico donde ha sido mejor caracterizado. El dolor irruptivo oncológico (DIO) puede aparecer como una consecuencia directa del tumor (70-80 % de todos los casos), como resultado de la terapia oncológica (10-20 % de los pacientes) o sin relación con el tumor o el tratamiento (< 10 % de todos los casos) (3). El factor o factores desencadenantes específicos del DIO se pueden identificar en aproximadamente la mitad de los casos (4).

En 2013, un grupo de expertos españoles que incluía especialistas de Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Unidades de Tratamiento del Dolor y Unidades de Cuidados Paliativos adoptaron un documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del DIO, que definieron como "una exacerbación aguda del dolor de rápida aparición, corta duración y de moderada a elevada intensidad, que sufre el paciente cuando este presenta un dolor basal estabilizado y controlado con opioides" (5). Según este documento de consenso, el fármaco ideal para el tratamiento del DIO debería cumplir las siguientes especificaciones: a) ser un analgésico potente; b) tener un inicio de acción rápido de 10 minutos o menos; c) tener una corta duración del efecto (2 horas o menos); d) poseer mínimos efectos secundarios; y e) ser de fácil administración (cómodo, no invasivo y autoadministrable) (5). Estos atributos se han visto reflejados en otros estudios tanto de oncólogos españoles (6) como extranjeros (7,8), y el documento de consenso ha sido adoptado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), la Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL) y la Sociedad Española de Dolor (SED).

Las diversas formulaciones de fentanilo transmuco- so, en sus variantes de administración bucal o nasal, han supuesto una mejora notable a disposición del facultativo para la terapia del dolor irruptivo de pacientes oncológicos (9). Estas formulaciones han mejorado

la eficacia y rapidez de acción de los opioides clásicos, incluida la morfina, y su tolerabilidad por los pacientes es equivalente. Así, el documento de consenso antes citado, indica que "el fentanilo, al presentar una elevada potencia analgésica y alta lipofilia, es el principio activo que más se ajusta a las necesidades analgésicas del dolor irruptivo en el momento actual, con independencia del opioide mayor utilizado para el control del dolor basal" (5).

En 2010, la Declaración de Montreal propuesta en la Cumbre Internacional sobre el Dolor valoró el acceso al manejo del dolor como "un derecho humano fundamental" (10). No obstante, se ha estimado que la prevalencia de DIO puede alcanzar hasta un 95 % dependiendo del tipo de cáncer y los criterios diagnósticos, y alrededor del 60-90 % de los pacientes con cáncer mueren con dolor (11). En España, teniendo en cuenta que la prevalencia del dolor es muy alta en las etapas avanzadas del cáncer (70-90 %), se estima que cada año, al menos 75.000 personas se enfrentan al dolor causado por cáncer, siendo el dolor el síntoma más temido entre estos pacientes (12).

Claramente la definición de DIO, su diagnóstico, evaluación y seguimiento pueden influir en la elección de un tratamiento y, en consecuencia, los resultados del paciente. Por ello es importante obtener un consenso sobre estos temas de un amplio grupo de expertos en este tipo de dolor. Los objetivos de este estudio han sido, por un lado, revisar la evidencia disponible para analizar y diferenciar los atributos que los oncólogos consideran para valorar las opciones de tratamiento con fentanilo transmuco- so en el paciente con DIO y, por otro, priorizar y generar unas recomendaciones sobre qué atributos deben ser tenidos en cuenta a la hora de personalizar los tratamientos del paciente con DIO con el objetivo de mejorar la adecuación de la analgesia de rescate.

## MÉTODOS

Este proyecto se realizó entre el 21 de mayo y el 20 de junio de 2017 mediante el empleo de una herramienta participativa online. Esta herramienta de inteligencia colectiva se desarrolló en tres pasos. En la primera fase un Comité Científico formado por el Dr. Luis Cabezón Gutiérrez (Servicio de Oncología Médica,

Hospital Universitario de Torrejón de Ardoz, Madrid) y el Dr. Cecilio Álamo González (Departamento de Farmacología, Universidad de Alcalá, Madrid) elaboró una lista de 14 atributos relevantes en la prescripción de fentanilo transmucoso para el DIO (Tabla I). En la segunda fase se realizó una revisión de la evidencia disponible basada en fichas técnicas y publicaciones que permitiese analizar y diferenciar estos atributos entre los diferentes fentanilos transmucosos disponibles. Se generó así un Dossier de Evidencia completo y un resumen ejecutivo (Tabla II) que se compartió, vía correo electrónico, con 115 oncólogos médicos de toda España. Tras la revisión del dossier se inició la tercera y última fase donde los expertos votaron *online* mediante una aplicación telemática para la priorización de los 14 atributos.

**RESULTADOS**

La pregunta clave “¿Qué atributos considera más importantes a la hora de prescribir un tratamiento con fentanilo transmucoso para el dolor irruptivo oncológico?” se realizó a 115 oncólogos, recibándose 105 respuestas completas (94 % de participación).

El ranking de atributos obtenido tras el análisis de la votación se muestra en la Figura 1. De los 14 atributos establecidos, 7 obtuvieron una mayoría de ≥ 50 % de los participantes: el inicio de la acción analgésica (84 %), la adecuación del efecto del fentanilo al perfil del episodio de DIO (72 %), la facilidad de uso (69 %), la duración del efecto analgésico (58 %), la presencia de mucositis (57 %), la facilidad de titulación (57 %), y la disponibilidad de dosis y presentaciones (50 %). Por otro lado, los tres atributos que

menos relevancia tuvieron a la hora de prescribir un fentanilo transmucoso para DIO fueron: la posible ocurrencia de efectos adversos (35 %), el riesgo de abuso o conductas aberrantes (27 %) y la presencia de rinitis (23 %).

**DISCUSIÓN**

El atributo que alcanzó un mayor nivel de consenso (84 % de los participantes) fue el “inicio de la acción analgésica”. La rapidez con que se produce la disminución o desaparición del dolor debido a la terapia es un requisito primordial en el manejo del dolor irruptivo espontáneo o incidental en el paciente oncológico. En este sentido, aunque el tiempo medio del inicio de un episodio de dolor irruptivo es de 2 a 3 minutos, el dolor puede prolongarse hasta 1 hora, aunque aproximadamente en el 73 % de los episodios tiene una duración inferior a los 30 minutos. De las formulaciones de fentanilo disponibles en la actualidad, el fentanilo intranasal con pectina proporciona un inicio de analgesia más rápido: 5 minutos tras la administración (25). Los fentanilos transmucosos de administración oral o sublingual tienen tiempos de analgesia superiores, llegando en algunos casos hasta a los 15 minutos (11). Por otro lado, las formas orales de liberación inmediata de morfina u oxiconona muestran su efecto analgésico aproximadamente a los 30-40 minutos de su administración oral, siendo claramente insuficientes para controlar adecuadamente el DIO. A pesar de ello, una encuesta reciente mostró que estos se administran aún de forma generalizada (hasta en el 98 % de los pacientes) en algunos países del norte del Europa (32). En un estudio de 1000 pacientes con cáncer de 13 países europeos, se mostró que tan solo el 19 % de los pacientes recibían fentanilo transmucoso para el tratamiento del DIO (33).

En un estudio Delphi exploratorio realizado en España (6), la gran mayoría de los encuestados (97,8 %) también indicaron que el tiempo ideal para el inicio del efecto analgésico debe ser de un máximo de 15 minutos y el “inicio de la acción analgésica” recibió una puntuación de 6,5 en una escala de 1-7, en la que 7 era “extremadamente importante” (6).

El segundo atributo con mayor nivel de consenso (72 %) fue la “adecuación del efecto del fentanilo al perfil del episodio de DIO”. En este sentido, el fármaco ideal para el tratamiento del DIO debe ser un analgésico potente que pueda aliviar la gran intensidad de dolor. Dada la transitoriedad del dolor, debe ser un fármaco de absorción e inicio de acción rápido, cuya vía de administración sea sencilla, cómoda y con gran aceptación de pacientes. Dicho fármaco no debe añadir efectos secundarios adicionales al tratamiento de base con opioides y la duración del efecto no debe exceder los 120 minutos. Las nuevas formulaciones de fentanilo de rápida absorción se adaptan al perfil del dolor irruptivo y proporcionan una mejor eficacia y menor toxicidad (9). El número de episodios por día, la nece-

**TABLA I**  
**ATRIBUTOS IDENTIFICADOS POR EL COMITÉ CIENTÍFICO**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio de acción analgésica</li> <li>- Duración del efecto analgésico</li> <li>- Tiempo necesario de aplicación</li> <li>- Necesidad de saliva</li> <li>- Presencia de mucositis</li> <li>- Presencia de rinitis</li> <li>- Efectos adversos locales</li> <li>- Facilidad de uso</li> <li>- Facilidad de titulación</li> <li>- Tiempo necesario para explicar la correcta administración por personal sanitario</li> <li>- Riesgo de abuso y conductas aberrantes</li> <li>- Dosis disponibles y presentaciones</li> <li>- Nivel de evidencia</li> <li>- Adaptación (adecuación del efecto al perfil del episodio DIO)</li> </ul>
--

TABLA II  
RESUMEN EJECUTIVO DE EVIDENCIA

	Fentanilo transmucoso bucal		Fentanilo transmucoso sublingual		Fentanilo intranasal		
	Aplicador bucal integrado unido a un comprimido (Actiq®)	Comprimido bucal de fentanilo (Effentora®)	Película bucal soluble de fentanilo (Breakly®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Abstral®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Avaric®)	Solución para pulverización nasal (Instanyl®)	Solución para pulverización nasal con pectina nasal (PecFent®)
<i>Inicio de acción analgésica (minutos)</i>	15 min (13,14)	10-15 min (15)	15 min (16,17)	10 min (18)	6 min (19)	10 min (20)	5 min (21,22)
<i>Duración del efecto analgésico</i>	De forma general, se considera que la duración del efecto analgésico de un opioide administrado en este contexto debe proporcionar una cobertura mínima de 30 min. Todos los fentanilos transmucosos con indicación para el DIO proporcionan un control analgésico de al menos 30 min (14-27)						
<i>Tiempo necesario de aplicación</i>	Debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador, de modo que se aumente al máximo la zona mucosa expuesta al producto. Debe chuparse y no masticarse, ya que la absorción del fentanilo por la mucosa oral es rápida en comparación con la absorción sistémica por vía gastrointestinal. Debe consumirse en el transcurso de 15 min (14)	Se debe extraer el comprimido del alveolo blíster e inmediatamente colocar el mismo en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía). Debe mantenerse dentro de la cavidad bucal durante el tiempo necesario para la disgregación del comprimido, que suele tardar unos 14-25 min. Como alternativa, el comprimido puede colocarse en el espacio sublingual. Si al cabo de 30 min. siguen quedando restos del comprimido, podrá tragarse con un vaso de agua (15)	Con las manos secas, coger la película entre el índice y el pulgar, con la cara rosa dirigida hacia el pulgar; colocar la película presionando durante 5 segundos. Cuando se aplique más de una película, aplicar en ambos lados. Por lo general, se disolverá por completo en el plazo de 15 a 30 min (5). En casos aislados, la disolución completa del producto puede tardar más de 30 min., pero este hecho no afecta a la absorción del fármaco (17)	Debe administrarse directamente bajo la lengua, en la parte más profunda. No debe tragarse, sino dejar que se disuelva completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Se debe advertir a los pacientes que no coman ni beban nada hasta que el comprimido completamente disuelto (18). En pacientes con sequedad de boca se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de tomar Abstral® (18)	Debe administrarse directamente bajo la lengua, en la parte más profunda. No debe tragarse, sino que debe dejarse disolver completamente en la cavidad sublingual sin masticar ni chupar. Se debe advertir a los pacientes que no coman ni beban nada hasta que el comprimido completamente disuelto. Si después de 30 min. quedase algún resto del comprimido, debe tragarse (19)	Se debe purgar el pulverizador con 3 a 4 pulsaciones en zonas ventiladas. Se recomienda que el paciente permanezca sentado o de pie en posición erguida durante la administración. Después de cada utilización es necesario limpiar el extremo del pulverizador nasal (20)	El frasco se debe cebar antes del primer uso. Para administrar la boquilla se coloca a corta distancia (aproximadamente 1 cm) en el interior de la fosa nasal, y se apunta ligeramente hacia el puente de la nariz. A continuación, se administra una pulverización; para ello, se oprimen y se sueltan los agarres digitales de cada lado de la boquilla. Se oirá un clic y el número que aparece en el contador avanzará en una unidad (21)

(Continúa en la página siguiente)

**TABLA II (CONT.)**  
**RESUMEN EJECUTIVO DE EVIDENCIA**

	Fentanilo transmucoso bucal		Fentanilo transmucoso sublingual		Fentanilo intranasal		
	Aplicador bucal integrado unido a un comprimido (Actiq®)	Comprimido bucal de fentanilo (Effentora®)	Película bucal soluble de fentanilo (Breaky®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Abstral®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Avaric®)	Solución para pulverización nasal (Instanyl®)	Solución para pulverización nasal con pectina (PecFent®)
<i>Necesidad de saliva</i>	<p>SÍ (28)</p> <p>En pacientes con sequedad de boca se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral (14)</p>	<p>SÍ (28)</p> <p>Se recomienda a los pacientes con xerostomía beber agua para humedecerse la cavidad bucal antes de la administración (15)</p>	<p>SÍ (28)</p> <p>Se recomienda utilizar la lengua para humedecer la cara interior de la mejilla o enjuagarse con agua para humedecer la zona de colocación (17)</p>	<p>SÍ (28)</p> <p>En pacientes con sequedad de boca, se puede utilizar agua para humedecer la mucosa oral antes de la toma (18)</p>	<p>SÍ (28)</p> <p>Se recomienda a los pacientes con xerostomía beber agua para humedecerse la cavidad bucal antes de la administración (19)</p>	<p>NO (28)</p>	<p>NO (28)</p>
<i>Presencia de mucositis</i>	<p>Se administra por deslizamiento en la superficie de la mucosa bucal, sin masticar (14)</p>	<p>En un ensayo clínico de pacientes con mucositis grado 1 se observaron diferencias en la exposición con Effentora®. La C<sub>max</sub> y el AUC<sub>0-8</sub> fueron entre un 1 % y un 25 % mayores en los pacientes con mucositis que en los pacientes sin mucositis respectivamente. Las diferencias observadas no fueron clinicamente significativas (15)</p>	<p>Los pacientes con mucositis de grado 1 deben ser estrechamente monitorizados y se pueden considerar ajustes de las dosis. La eficacia y seguridad de Breaky® en pacientes con mucositis de grado mayor que 1 no se han estudiado (17)</p>	<p>No se han realizado estudios de Abstral® en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica y, por tanto, se recomiendan precauciones especiales durante la fase de ajuste de dosis (18)</p>	<p>No se han realizado estudios de Avaric® en pacientes con úlceras bucales o mucositis. En estos pacientes puede existir el riesgo de una mayor exposición sistémica y por tanto se recomiendan precauciones especiales durante la fase de ajuste de dosis (19)</p>	<p>Alternativa en los pacientes con tumores de la cabeza y el cuello y otras zonas que presentan mucositis por la quimioterapia y/o radioterapia, en caso de náuseas y vómitos, en los pacientes en que la administración oral resulta difícil o dolorosa por la presencia de candidiasis y xerostomía (29-31)</p>	<p>Alternativa en los pacientes con tumores de la cabeza y el cuello, y otras zonas que presentan mucositis por la quimioterapia y/o radioterapia, en caso de náuseas y vómitos, en los pacientes en que la administración oral resulta difícil o dolorosa por la presencia de candidiasis y xerostomía (29-31)</p>

(Continúa en la página siguiente)

**TABLA II (CONT.)  
RESUMEN EJECUTIVO DE EVIDENCIA**

	Fentanilo transmucoso bucal			Fentanilo intranasal			
	Aplicador bucal integrado unido a un comprimido (Actiq®)	Comprimido bucal de fentanilo (Effentora®)	Película bucal soluble de fentanilo (Breaky®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Abstral®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Avanic®)	Solución para pulverización nasal (Instanyl®)	Solución para pulverización nasal con peccina (PecFent®)
<i>Presencia de rinitis</i>	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	La exposición total a fentanilo en pacientes con rinitis alérgica sin tratamiento previo con un vasoconstrictor nasal es comparable a la observada en sujetos sanos. Si que se deben evitar los vasoconstrictores adrenérgicos, (oximetazolina), dado que pueden alterar la farmacocinética de fentanilo (20)	En pacientes con rinitis alérgica no hubo ningún efecto sobre la C <sub>max</sub> , el T <sub>max</sub> o la exposición total al fentanilo, cuando se compararon los estados no expuesto y expuesto agudamente. Si que se deben evitar los vasoconstrictores adrenérgicos, (oximetazolina), dado que pueden alterar la farmacocinética de fentanilo (21)
<i>Efectos adversos sistémicos y locales</i>	Muy frecuentes: somnolencia, mareo, dolor de cabeza, disnea, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y astenia. Reacciones muy frecuentes en el lugar de administración: sangrado, irritación, dolor y úlceras de las encías (14)	Muy frecuentes: mareo, cefalea, náuseas, vómitos. Reacciones muy frecuentes en el lugar de la aplicación: como sangrado, dolor, úlcera, irritación, parestesia, anestesia, eritema, edema, hinchazón y vesículas (15)	Frecuentes: confusión, somnolencia, cefalea, mareos y sedación, visión anormal, náusea, estreñimiento, boca seca, prurito, cansancio. Reacciones locales poco frecuentes: estomatitis, sangrado gingival, dispepsia, ulceraciones de la boca, dolor en la boca, odinofagia (17)	Frecuentes: mareos, cefalea, somnolencia, disnea, vómitos, estreñimiento, hiperhidrosis, fatiga. Reacciones frecuentes en el lugar de administración: estomatitis, sequedad de boca (18)	Muy frecuentes: somnolencia, sedación, mareo, náuseas, estreñimiento. Reacciones frecuentes en el lugar de administración: sequedad bucal (19)	Frecuentes: somnolencia, cefalea, mareos, vértigo, rubor, sofoco, náuseas, vómitos, hiperhidrosis, irritación de garganta. Reacciones poco frecuentes en el lugar de administración: epistaxis, úlceras nasales, rinorrea (20)	Frecuentes: disgeusia, mareos, somnolencia, cefalea, vómitos, náuseas, estreñimiento, desorientación y prurito. Reacciones frecuentes en el lugar de administración: epistaxis, rinorrea, molestias nasales (21)

(Continúa en la página siguiente)

**TABLA II (CONT.)**  
**RESUMEN EJECUTIVO DE EVIDENCIA**

	Fentanilo transmucoso bucal		Fentanilo transmucoso sublingual		Fentanilo intranasal		
	Aplicador bucal integrado unido a un comprimido (Actiq®)	Comprimido bucal de fentanilo (Effentora®)	Película bucal soluble de fentanilo (Breakyl®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Abstral®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Avaric®)	Solución para pulverización nasal (Instanyl®)	Solución para pulverización nasal con pectina nasal (PecFent®)
<i>Facilidad de uso (paciente y/o cuidador)</i>	<p>El consumo debe realizarse en 15 min. Debe colocarse en la boca contra la mejilla y desplazarse por la boca con la ayuda del aplicador (14)</p>	<p>Es importante evitar la humedad a la hora de manipular el comprimido, de lo contrario se inicia una reacción efervescente en la que se libera el principio activo. Los pacientes deben extraer el comprimido del alveolo blíster e inmediatamente colocar el comprimido de entero en la cavidad bucal (cerca de un molar, entre la mejilla y la encía) (15)</p>	<p>Se debe colocar la película en el interior de la boca, de manera que la cara rosa entre en contacto suavemente con el revestimiento interior de la mejilla, presionarla y mantenerla en el mismo sitio durante un mínimo de 5 segundos, hasta que se adhiera firmemente; en ese momento la cara blanca debe ser visible (17)</p>	<p>Se administra directamente bajo la lengua en la parte más profunda (18)</p>	<p>Se administra directamente bajo la lengua en la parte más profunda (19)</p>	<p>Procedimiento de cebado y administración. Se trata de una importante alternativa en los casos en los que no es posible la colaboración activa del paciente (20,29)</p>	<p>Procedimiento de cebado y administración. Se trata de una importante alternativa en los casos en los que no es posible la colaboración activa del paciente (21,29)</p>

(Continúa en la página siguiente)

**TABLA II (CONT.)  
RESUMEN EJECUTIVO DE EVIDENCIA**

	Fentanilo transmucoso bucal		Fentanilo transmucoso sublingual		Fentanilo intranasal		
	Aplicador bucal integrado a un comprimido (Actiq®)	Comprimido bucal de fentanilo (Effentora®)	Película bucal soluble de fentanilo (Breaky®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Abstral®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Avaric®)	Solución para pulverización nasal (Instanyl®)	Solución para pulverización nasal con pectina nasal (PecFent®)
<i>Facilidad de titulación (menor número de pasos)</i>	Dosis inicio 200 mcg. 30 min. Segunda unidad 200 mcg. Si no se controla, incremento de la dosis en el siguiente episodio de DI. Máximo 4 episodios día (14)	Dosis inicio 100 mcg. 30 min. Segunda unidad 100 mcg. Si no se controla, incremento de la dosis en el siguiente episodio de DI. Máximo 4 episodios al día (15)	Dosis inicio 200 mcg. No hay rescate con segunda unidad. Si no se controla, incremento de la dosis en el siguiente episodio de DI. Máximo 4 episodios al día (17)	Dosis inicio 100 mcg. 15-30 min. Segunda unidad 100 mcg. Si no se controla, considerar el incremento de la dosis en el siguiente episodio de DI. Máximo 4 episodios al día (18)	Dosis inicio 133 mcg. 15-30 min. Segunda unidad 133 mcg. Si no se controla, en 15-30 min. considerar el incremento de la dosis en el siguiente episodio de DI. La alta biodisponibilidad de Instanyl® requiere una dosis de 50 mcg para evitar picos de Cmáx inicialmente muy elevados (9). Máximo 4 episodios al día de DI (20)	Dosis inicio 50 mcg en una fosa nasal. 10 min. Segunda aplicación 50 mcg. Si no se controla, considerar el incremento de la dosis en el siguiente episodio de DI. Máximo 4 episodios al día de DI (21)	
<i>Riesgo de abuso. Conductas aberrantes</i>	La administración repetida de opioides como fentanilo, puede producir tolerancia y dependencia física y/o fisiológica. Es rara la aparición de adicción yatrogénica tras el uso terapéutico de opioides (14, 15, 17-21)						
<i>Presentaciones</i>	200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 (14)	100, 200, 400, 600 y 800 (15)	200, 400, 600, 800 y 1200 (17)	100, 200, 300, 400, 600 y 800 (18)	133, 267, 400, 533, 800 y 67 como dosis intermedia (19)	50, 100, y 200 (20)	100 y 400 (21)

(Continúa en la página siguiente)

**TABLA II (CONT.)  
RESUMEN EJECUTIVO DE EVIDENCIA**

	Fentanilo transmucoso bucal		Fentanilo transmucoso sublingual		Fentanilo intranasal		
	Aplicador bucal integrado unido a un comprimido (Actiq®)	Comprimido bucal de fentanilo (Effentora®)	Película bucal soluble de fentanilo (Breaky®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Abstral®)	Comprimido sublingual de fentanilo (Avaric®)	Solución para pulverización nasal (Instanyl®)	Solución para pulverización nasal con pectina nasal (PecFent®)
Dosis disponibles	200, 400, 600, 800, 1200 y 1600 (14)	100, 200, 400, 600 y 800 (15)	200, 400, 600, 800 y 1200 (17)	100, 200, 300, 400, 600 y 800 (18)	133, 267, 400, 533 y 800 (19)	50, 100, 200 y 400 (20)	100, 200, 400 y 800 (21)
Adaptación (adecuación del efecto del fentanilo al perfil del episodio DIO)	Inicio de acción: 15 min Cmáx: 0,39-2,51 ng/ml Tmáx: 20-480 min Biodisponibilidad: absoluta 50 % (14)	Inicio de acción: 10-15 min Cmáx: 1,02-0,42 ng/ml Tmáx: 20-240 min Biodisponibilidad: absoluta 65 % (15)	Inicio de acción: 15 min Cmáx: 0,38-2,19 ng/ml Tmáx: 45-240 min Biodisponibilidad: absoluta 71 % (17)	Inicio de acción: 10 min Cmáx: 0,2-1,3 ng/ml Tmáx: 22,5-240 min Biodisponibilidad: 54 % (18)	Inicio de acción: 6 min Cmáx: 0,36-2,07 ng/ml Tmáx: 22,5-240 min Biodisponibilidad: 70 % (absoluta estimada) (19)	Inicio de acción: 10 min Cmáx: 0,35-1,2 ng/ml Tmáx: 12-15 min Biodisponibilidad: absoluta 89 % (20)	Inicio de acción: 5 min Cmáx: 0,35-2,84 ng/ml Tmáx: 15-21 min Biodisponibilidad: relativa en comparación 200 µg CFOT es de 120 % (21)

sidad de repetir la dosis debido a un alivio insuficiente, y el grado de alivio son aspectos importantes a la hora de titular la medicación para controlar el DIO (6). Algunos autores han propuesto el establecimiento de dosis que son proporcionales a los regímenes de opioides basales para el dolor de base, porque esto parece ser efectivo y seguro en la mayoría de los pacientes (34). En cualquier caso, los distintos aspectos relacionados con la facilidad de titulación, las características clínicas de cada paciente y la necesidad de apoyo social para el paciente son críticos a la hora de escoger el tratamiento con fentanilo (6).

El tercer atributo con mayor nivel de consenso (69 % de los participantes) fue la “facilidad de uso por el paciente o el cuidador”. Un valor añadido a la hora de seleccionar una opción terapéutica entre distintas formulaciones es la sencillez del dispositivo de administración, que facilitará la adherencia y el cumplimiento por parte de los pacientes. Los resultados de una encuesta a oncólogos españoles mostró que con frecuencia se echan en falta instrucciones e información por escrito al paciente, confirmación de si el paciente ha entendido las instrucciones y de una evaluación sistemática del dolor (35). El estudio concluyó que los oncólogos necesitan mejorar sus habilidades de comunicación, proporcionando a los pacientes información escrita y verbal sobre su enfermedad y el plan para el control del dolor (35). La formulación intranasal de fentanilo puede ser administrada fácilmente por un cuidador si el paciente no puede colaborar, evitando la necesidad de entrenamiento si el paciente es tratado en su casa. En este sentido, se ha demostrado que el fentanilo transmucoso administrado por vía nasal es generalmente más rápido que el administrado por vía bucal, al estar la mucosa nasal más vascularizada y ser más permeable (7).

El cuarto atributo con mayor nivel de consenso (58 %) fue la “duración del efecto analgésico”. El dolor irruptivo es un dolor heterogéneo, con variaciones intra e interindividuales. Los episodios, incluso en el mismo individuo, pueden tener características muy diferentes, lo que dificulta su adecuada identificación y valoración. La duración de la analgesia fue el segundo criterio más determinante para seleccionar un fármaco para DIO en el estudio Delphi de oncólogos españoles antes mencionado (6). El 74,1 % de los encuestados señalaron que la duración del efecto analgésico debe durar como máximo de 1-2 horas (6).

El quinto atributo con mayor nivel de consenso (57 %) fue la “presencia de mucositis”. La mucosa es una vía adecuada para la liberación de fármacos de acción rápida, pero para la correcta absorción de las distintas formas de fentanilo transmucoso bucal o sublingual es importante la integridad del epitelio de la mucosa, la vascularización y la hidratación de las superficies. La presencia de procesos oncológicos en la cavidad bucal o de alteraciones de la misma como efecto secundario de ciertos tratamientos puede interferir en la respuesta al tratamiento. Los pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia pue-

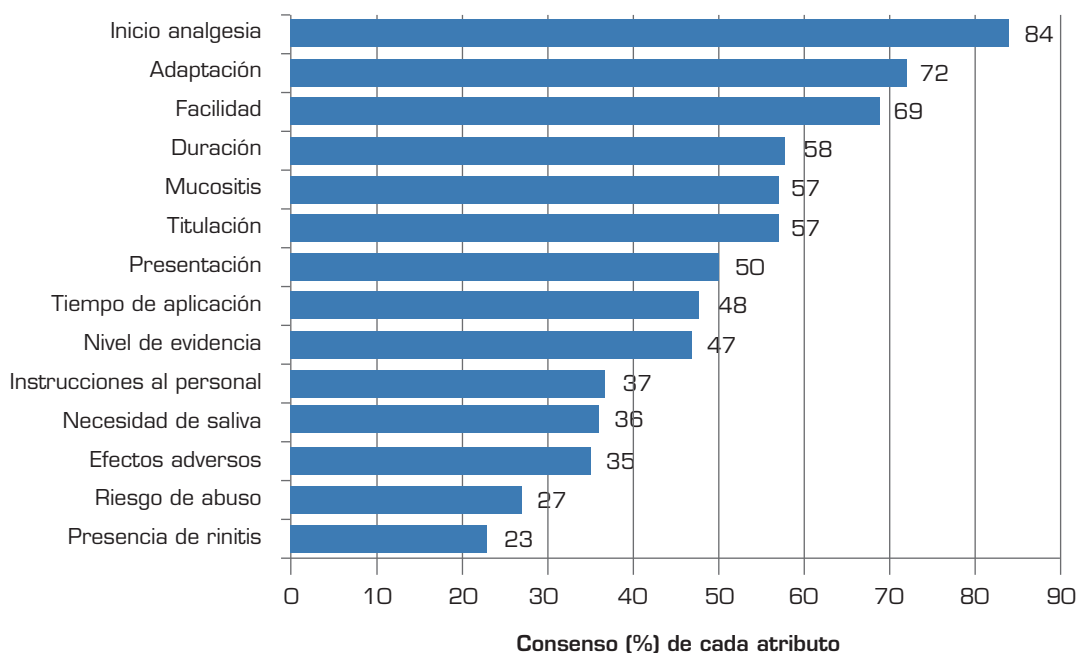


Fig. 1. Ranking de atributos según los oncólogos españoles.

den experimentar mucositis como una complicación de dichos tratamientos. El dolor relacionado con la mucositis dificulta la administración de fármacos orales y conduce a una reducción en la ingesta de líquidos y alimentos (36). Por ello, naturalmente, este es un atributo que influye decisivamente a la hora de escoger el tratamiento con fentanilo transmucoso. Sin embargo, un atributo relacionado, la "necesidad de saliva", obtuvo tan solo el 36 % de consenso de los encuestados (Figura 1).

El "tiempo necesario de aplicación", o tiempo que debe permanecer el aplicador, comprimido o película en contacto con la superficie de absorción para que esta sea máxima, no alcanzó un nivel de consenso mayoritario (48 % de los participantes). Es posible que los participantes asumieran que en todas las formas farmacéuticas de fentanilo transmucoso la aplicación es igualmente rápida, o que este factor no sea decisivo para la rapidez de la acción analgésica.

El "nivel de evidencia científica" tampoco fue mayoritario como atributo decisivo (47 % de los participantes). Son escasos los estudios en los que haya abordado de manera rigurosa la comparación entre las distintas opciones para establecer cuál o cuáles son las que presentan un mejor balance riesgo-beneficio (9). No obstante, una encuesta de ámbito español publicada en 2010 mostró que un alto porcentaje de los oncólogos desconoce algunos conceptos de potencial importancia clínica, como las acciones

de los medicamentos sobre los diferentes receptores de opiáceos (37). Aunque el consenso es claro con respecto a la administración de fentanilo de absorción rápida para el tratamiento del DIO y los oncólogos españoles ven el fentanilo transmucoso como una terapia eficaz, parece prioritario un esfuerzo para divulgar los aspectos técnicos que permitan al oncólogo conocer a fondo las distintas opciones terapéuticas. Además, a pesar de la prevalencia y de ser un factor pronóstico negativo en pacientes oncológicos, el DIO está infradiagnosticado y poco tratado. Un estudio cualitativo realizado en España para determinar la adherencia a la Guía Clínica del Tratamiento del Dolor Oncológico de la Sociedad Española de Oncología Médica (38) mostró que, aunque los oncólogos ( $n = 83$ ) fueron unánimes en la necesidad de tratamiento específico para el DIO (100 %), y en el uso de fentanilo como fármaco de primera elección (99 %), la guía adolece de un cumplimiento limitado, en parte debido a su baja difusión y en parte a la posible confusión en ciertas recomendaciones (39). Asimismo, un estudio realizado con oncólogos americanos mostró que una de las barreras identificadas para el tratamiento adecuado del dolor era la necesidad de formación específica en este campo (40). Por más que el fentanilo transmucoso está claramente percibido por los oncólogos españoles como una terapia contra el DIO segura y bien tolerada, es necesario continuar el esfuerzo de formación del personal sanitario a todos sus niveles.

La variedad en las formas farmacéuticas de fentanilo transmucoso facilita que a cada paciente se le pueda tratar con la formulación que más se ajuste a sus características clínicas, y sus preferencias. Por ello es necesaria la colaboración de personal sanitario capacitado para explicar cómo controlar el DIO. Aun así, el atributo “tiempo necesario para explicar la correcta administración del fentanilo transmucoso” solo alcanzó un 37 % de consenso entre los oncólogos participantes. No obstante, es claro que para garantizar la seguridad del paciente y optimizar la eficacia del tratamiento, se debe implicar al personal de enfermería, farmacéuticos, cuidadores y familiares.

Es notable que en nuestro análisis la aparición de efectos adversos locales (relacionados con la vía de administración) no pareció relevante a la hora de prescribir las distintas formas de fentanilo transmucoso (consenso de 35 % de los participantes). Es posible que entre los oncólogos se asuma que estas formas de administración son igualmente seguras y que los efectos adversos son comunes a todos los tipos de opioides (náuseas, estreñimiento, cefaleas y somnolencia). También es notorio que los participantes en nuestro estudio no vean como relevante la posibilidad de riesgo de conductas aberrantes o abuso (27 % de los participantes). Por último, la presencia de rinitis no es un atributo relevante en la decisión de la prescripción por parte de los oncólogos, concitando tan solo un nivel de consenso de 23 %.

## CONCLUSIONES

Este estudio sobre las prioridades a la hora de prescribir fentanilo transmucoso para el tratamiento del DIO mostró que los oncólogos participantes valoran sobre todo la rapidez del efecto analgésico, la adecuación del fármaco al perfil del episodio de dolor, la facilidad de uso y la duración del efecto. Estas prioridades están alineadas con las necesidades del tratamiento efectivo del DIO según los documentos de consenso y guías de práctica clínica actuales. La baja priorización de atributos como la posible aparición de efectos adversos, el riesgo de abuso, o el nivel de evidencia científica disponible, destacan la percepción que los oncólogos españoles tienen de las distintas formulaciones del fentanilo transmucoso como medicamentos seguros, bien tolerados y eficaces.

## MIEMBROS DEL GRUPO ADAPTA

<sup>1</sup>Departamento de Farmacología. Universidad de Alcalá.  
<sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Torrejón. Madrid. \*Grupo de trabajo Proyecto ADAPTA: G. Carrera Domenech, M. Múgica Estébanez, A. Moreno Paul, P. Garrido Valtierra, A. Yubero Esteban, V. Alcolea Fuster, A. Cotes Sanchís, R. Lara López, C. Molins Palau, A. M. Jiménez

Gordo, E. Vicente Rubio, L. Iglesias Rey, R. Molina Villaverde, M. Lázaro Quintela, A. García Velasco, F. Gálvez Montosa, A. Marisol Sánchez, M. Corral Subias, E. Elez Fernández, A. L. Irigoyen Medina, M. Alsina Maqueda, A. Gómez Rueda, C. Álvarez Fernández, R. Sánchez-Escribano Marcuende, M. Sereno, B. Rodríguez Alonso, A. C. Virgili Maqueda, C. Delgado Fernández, A. Barba Joaquín, D. Higuera Gómez, J. L. Sánchez Sánchez, T. Fernández Rodríguez, M. Gil Martín, R. A. Albino Pérez, J. Muñoz Luengo, R. Afonso Gómez, M. L. Soriano Tabares de Nava, M. Dorta Suarez, L. M. Rodríguez Rodríguez, M. Selvi Miralles, A. Rodríguez-Vida, A. I. León Carbonero, I. Morilla Ruiz, C. Salguero Núñez, L. Heras López, V. Amezcua Hernández, J. David Cárdenas, G. Soler González, M. González de la Peña Bohorquez, M. Arruti, M. Mangas, F. Molano Criollo, S. Saura Grau, L. Layos Romero, G. Benítez López, L. Díaz Paniagua, J. García Sánchez, A. López Jiménez, V. Alonso, E. Aguirre Ortega, A. González Vicente, M. C. Cañabate Arias, F. J. Vázquez Mazón, M. T. Quintanar Verduguez, V. Zenzola de Toma, G. Pulido Cortijo, A. V. Correa Noguera, R. V. Salgado Ascencio, M. Marín Vera, A. Manzano Fernández, J. M. Martínez Lozano, N. Mohedano, R. Luque Caro, N. Luque Caro, I. Ramos García, J. M. Gasent Blesa, R. Monfort García, P. Martín Tercero, A. Calles Blanco, A. Soria Rivas, P. Zamora, M. F. García Casabal, D. Rodríguez Rubí, L. Vázquez Tuñas, I. Lorenzo Lorenzo, J. García Gómez, J. M. Vicent Vergé, M. D. Torregrosa Maicas, L. D. Condory Farfán, J. Cristóbal, J. Pérez de Olague, J. Coves Sarto, I. González Maeso, M. Soria, M. Benavent, R. Morales Barrera, A. Albert Balaguer, J. Garde Noguera, G. Bruixola, M. J. Gómez Reina, J. A. Contreras Ibáñez, M. Serrano Moyano, A. Vacas Rama, A. Moreno Vega, E. Díaz Peña.

## CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Álamo, en los últimos cinco años ha participado como consultor y/o ponente en labores de Formación en actividades relacionadas con la Neuropsicofarmacología, relacionadas con las siguientes empresas: Adamed, Angelini, Casen-Recordati, Exeltis, Ferrer, Grunenthal, Indivior, Italfármaco, Janssen-Cilag, Juste SAQF, Kyowa Kiry, Lundbeck, Mudipharma, Normon, Novartis, Otsuka, Pfizer, Roche, Rovi, Rubió Servier y Shire. Asimismo, ha colaborado en labores de asesoramiento y formación con la Sociedad Española de Psiquiatría, Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología y con la Sociedad Española del Dolor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Porta-Sales J, Garzón Rodríguez C, Julia Torras J, Casals Merchan M. Cancer-related breakthrough pain. *Med Clin (Barc)* 2010;135(6):280-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.02.008.
2. Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R, Simon S, Taylor D, Brennan M, et al. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006;7(8):583-91.
3. Breuer B, Fleishman SB, Cruciani RA, Portenoy RK. Medical oncologists' attitudes and practice in cancer pain management: a national survey. *J Clin Oncol* 2011;29(36):4769-75. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.0561.

4. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81(1-2):129-34.
5. Escobar Y, Biete A, Camba Rodríguez M, Galvez R, Mañas A, Rodríguez Sánchez C, et al. Diagnosis and treatment of breakthrough cancer pain: Consensus recommendations. *Rev Soc Esp Dolor* 2013;20(2):61-8. DOI: 10.4321/S1134-80462013000200005.
6. Boceta J, de la Torre A, Samper D, Farto M, Sánchez-de la Rosa R. Consensus and controversies in the definition, assessment, treatment and monitoring of BTcP: results of a Delphi study. *Clin Transl Oncol* 2016;18(11):1088-97.
7. Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, Peruselli C, Adamo S, Alongi G, et al. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs* 2016;76(3):315-30. DOI: 10.1007/s40265-015-0519-2.
8. Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortes-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G. Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11 Suppl 1:S29-36.
9. Álamo C, Zaragozá Arnáez C, Noriega Matanza C, Torres LM. Fentanilo: una molécula y múltiples formulaciones galénicas de trascendencia clínica en el tratamiento del dolor irruptivo oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2017;24(4):188-200. DOI 10.20986/resed.2017.3586/2017.
10. Cousins MJ, Lynch ME. The Declaration Montreal: access to pain management is a fundamental human right. *Pain* 2011;152(12):2673-4. DOI: 10.1016/j.pain.2011.09.012.
11. Margarit C, Julia J, López R, Antón A, Escobar Y, Casas A, et al. Breakthrough cancer pain - still a challenge. *J Pain Res* 2012;5:559-66. DOI: 10.2147/JPR.S36428.
12. González-Escalada JR, Camba A, Casas A, Gascón P, Herruzo I, Núñez-Olarte JM, et al. Código de buena práctica para el control del dolor oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(2):98-117.
13. Farrar JT, Cleary J, Rauck R, Busch M, Nordbrock E. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(8):611-6.
14. Ficha Técnica Actiq® AEMPS.
15. Ficha técnica Effentora®, AEMPS.
16. Rauck R, North J, Gever LN, Tagarro I, Finn AL. Fentanyl buccal soluble film (FBSF) for breakthrough pain in patients with cancer: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Ann Oncol* 2010;21(6):1308-14. DOI: 10.1093/annonc/mdp541.
17. Ficha técnica Breakyl®, AEMPS.
18. Ficha técnica Abstral®, AEMPS.
19. Ficha técnica Avaric®, AEMPS.
20. Ficha técnica Instanyl®, AEMPS.
21. Ficha técnica PecFent®, AEMPS.
22. Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D; on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray O43 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151(3):617-24. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.028.
23. Jandhyala R, Fullarton J. Various formulations of oral transmucosal fentanyl for breakthrough cancer pain: an indirect mixed treatment comparison meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care* 2012;2(2):156-62. DOI: 10.1136/bmjspcare-2011-000139.
24. Ashburn MA, Slevin KA, Messina J, Xie F. The efficacy and safety of fentanyl buccal tablet compared with immediate-release oxycodone for the management of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with chronic pain. *Anesth Analg* 2011;112(3):693-702. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318209d320.
25. Bulloch MN, Hutchison AM. Fentanyl pectin nasal spray: a novel intranasal delivery method for the treatment of breakthrough cancer pain. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(1):9-22. DOI: 10.1586/ecp.12.69.
26. Fallon M, Reale C, Davies A, Lux AE, Kumar K, Stachowiak A, et al. Fentanyl Nasal Spray Study O44 Investigators Group. Efficacy and safety of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicenter, randomized, controlled, double-blind, double-dummy multiple-crossover study. *J Support Oncol* 2011;9(6):224-31. DOI: 10.1016/j.suponc.2011.07.004.
27. Novotna S, Valentova K, Fricova J, Richterova E, Hrabisova S, Bullier F, et al; and on Behalf of the ETHYFYL Study Group. A Randomized, Placebo-Controlled Study of a New Sublingual Formulation of Fentanyl Citrate (Fentanyl Ethypharm) for Breakthrough Pain in Opioid-Treated Patients With Cancer. *Clin Ther* 2014;36(3):357-67. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.01.006. Epub 2014 Feb 5.
28. Camps C, Carulla J, Casas AM, González M, Sanz-Ortiz J, Valentin V. Manual SEOM cuidados continuos. 2ª Edición. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/cuidCont/cuidadosContinuos01-20.pdf>;
29. Escobar Y, Mañas A, Juliá J, Gálvez R, Zaragozá F, Margarit C, et al. Optimal management of breakthrough cancer pain (BCP). *Clin Transl Oncol* 2013;15(7):526-34. DOI: 10.1007/s12094-012-0981-1.
30. Bossi P, Locati L, Bergamini C, Mirabile A, Granata R, Imbimbo M, et al. Fentanyl pectin nasal spray as treatment for incident predictable breakthrough pain (BTP) in oral mucositis induced by chemoradiotherapy in head and neck cancer. *Oral Oncology* 2014;50(9):884-7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.06.013.
31. Dietrich E, Gums JG. Intranasal fentanyl spray: a novel dosage form for the treatment of breakthrough cancer pain. *Ann Pharmacother* 2012;46(10):1382-91; DOI: 10.1345/aph.1R069.
32. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejgaard T, Nauck F, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;15(7):756-63. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.12.004.
33. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, et al. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46(5):619-28. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.12.009.
34. Mercadante S, Marchetti P, Cuomo A, Mammucari M, Caraceni A. Breakthrough pain and its treatment: critical review and recommendations of IOPS (Italian Oncologic Pain Survey) expert group. *Support Care Cancer* 2016;24(2):961-8. DOI: 10.1007/s00520-015-2951-y.
35. Carulla Torrent J, Jara Sanchez C, Sanz Ortiz J, Batisata Lopez N, Camps Herrero C, Cassinello Espinosa J,

- et al. Oncologists' perceptions of cancer pain management in Spain: the real and the ideal. *Eur J Pain* 2007;11(3):352-9.
36. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94(3):832-9.
37. Escobar Álvarez Y, Rodríguez Sánchez CA, Caballero Martínez F, Recuero Cuervo V, Camps Herrero C. Professional survey on knowledge and clinical patterns of pain management in Spanish medical oncology. *Clin Transl Oncol* 2010ec;12(12):819-24. DOI: 10.1007/s12094-010-0603-8.
38. Virizuela JA, Escobar Y, Cassinello J, Borrega P. Treatment of cancer pain: Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) recommendations for clinical practice. *Clin Transl Oncol* 2012;14(7):499-504. DOI: 10.1007/s12094-012-0831-1.
39. López López R, Camps Herrero C, Khosravi-Shahi P, Guillel Porta V, Carrato Mena A, Garcia-Foncillas J, et al. Oncologist's knowledge and implementation of guidelines for breakthrough cancer pain in Spain: CONOCE study. *Clin Transl Oncol* 2018;20(5):613-8. DOI: 10.1007/s12094-017-1756-5.
40. American Pain F. Breakthrough cancer pain: mending the break in the continuum of care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011;25(3):252-64. DOI: 10.3109/15360288.2011.599920.



## ***Influencia de los factores psicosociales en la experiencia de dolor musculoesquelético: una revisión de la literatura***

I. Cuyul Vásquez<sup>1</sup> y F. Araya-Quintanilla<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Procesos Terapéuticos. Universidad Católica de Temuco, Chile. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Gabriela Mistral. Santiago. Chile. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas. Santiago, Chile

### **ABSTRACT**

Musculoskeletal pain is a health problem that affects approximately 33 % of the adult population, of which 56 % corresponds to elderly people and 35% to people of working age. Some epidemiological investigations have shown that there are certain groups of people within the population most likely to develop chronic musculoskeletal pain, these studies have allowed to identify different weaknesses and needs in the interventions of health professionals in this problem. The data have shown that the prevalence of pain is higher in women, smokers, with incomplete education, with psychological or social risk, in this way the evidence has removed attention to the nociception of body structures as the only causal factor of pain musculoskeletal. This has forced researchers to explore the influence of psychosocial factors in the experience of musculoskeletal pain, consider the integration of various factors and mechanisms to explain the development of the painful experience. The objective of this review is to describe the psychosocial factors that influence the experience of musculoskeletal pain in order to relate them to contemporary neuroscientific models.

**Key words:** Musculoskeletal pain, psychosocial factors, pain, literature review.

### **RESUMEN**

El dolor musculoesquelético es un problema sanitario que afecta aproximadamente a un 33 % de la población adulta, del cual un 56 % corresponde a personas adultas mayores y un 35 % a personas en edad laboral. Algunas investigaciones epidemiológicas han demostrado que existen ciertos grupos de personas dentro de la población más propensos a desarrollar dolor crónico musculoesquelético; estos estudios han permitido identificar diferentes debilidades y necesidades en las intervenciones de los profesionales de la salud en esta problemática. Los datos han demostrado que la prevalencia del dolor es mayor en mujeres, personas fumadoras, con educación incompleta, con riesgo psicológico o social, de esta manera la evidencia le ha quitado la atención a la nocicepción de las estructuras corporales como único factor causal de dolor musculoesquelético. Esto ha obligado a los investigadores a explorar la influencia de los factores psicosociales en la experiencia de dolor musculoesquelético, considerar la integración de diversos factores y mecanismos para provocar explicar el desarrollo de la experiencia dolorosa. La presente revisión tiene como objetivo describir los factores psicosociales que influyen en la experiencia de dolor musculoesquelético para relacionarlos con los modelos neurocientíficos contemporáneos.

**Palabras clave:** Dolor musculoesquelético, factores psicosociales, dolor, revisión bibliográfica.

## INTRODUCCIÓN

El dolor musculoesquelético es un problema sanitario que afecta aproximadamente a un 33 % de la población adulta, del cual un 56 % corresponde a personas adultas mayores y un 35 % a personas en edad laboral (1). Algunas investigaciones epidemiológicas han demostrado que existen ciertos grupos de personas dentro de la población más propensos a desarrollar dolor crónico musculoesquelético (2,3); estos estudios han permitido identificar diferentes debilidades y necesidades en las intervenciones de los profesionales de la salud en esta problemática. Los datos han demostrado que la prevalencia del dolor es mayor en mujeres (3), personas fumadoras (4), con educación incompleta (5) o con riesgo psicológico o social (6); de esta manera la evidencia le ha quitado la atención a la nocicepción de las estructuras corporales como único factor causal de dolor musculoesquelético (7).

Se ha mencionado que algunos profesionales de la salud consideran la nocicepción y el dolor como sinónimos (8). Debido a esto, la sociedad en general ha desarrollado creencias en base a un modelo erróneo de conocimiento (7). En estos modelos, la causa de dolor musculoesquelético se relaciona con un tejido lesionado que envía aferencias dolorosas hacia el sistema nervioso central para su percepción (8); sin embargo, no existe dicha relación entre el dolor y la nocicepción, ni entre el dolor y el daño de un tejido (9). Existen varias revisiones sistemáticas (RS) que han desmitificado estos modelos de conocimiento. Van Tulder y cols. (10) en su RS incluyó 35 estudios observacionales que buscaban identificar la relación entre hallazgos imagenológicos y dolor lumbar, los cuales concluyen que no existe evidencia consistente para afirmar la relación entre dolor y hallazgos imagenológicos en sujetos con dolor lumbar. Brinjikji y cols. (11) incluyó 13 estudios que evaluaban los hallazgos imagenológicos y degeneración discal en sujetos asintomáticos. Concluyen que en 3110 pacientes asintomáticos no existe una relación entre el grado de degeneración discal y la intensidad de dolor. Christensen y cols. (12), en 54 estudios incluidos, evaluó si las alteraciones posturales pueden ser causa de cuadros dolorosos, no encontrando relación. Por esta razón, actualmente las investigaciones han tomado un enfoque orientado hacia la neurociencia para poder reconceptualizar el dolor y dar respuesta a varias interrogantes para mejorar el entendimiento de este problema (13).

Actualmente, el dolor es definido como una compleja interacción de sistemas homeostáticos en respuesta a una amenaza identificada (14); de esta manera, se debe considerar como un proceso que integra información sensorial, cognitiva y/o emocional proveniente de amenazas reales o potenciales (15). Este proceso de evaluación de la amenaza es realizado por un conjunto de estructuras corticales y subcorticales denominadas como neuromatriz del dolor (16). En términos funcionales, la neuromatriz de las personas con dolor agudo o crónico está compuesta por la corteza somatosensorial secundaria bilateral y primaria contralateral, corteza insular, cerebelo, ganglios de la base, tálamo y la corteza cingulada anterior (17). Por lo tanto, las creencias y emociones son capaces de activar la neu-

romatriz, provocar e incluso perpetuar el dolor sin la necesidad de nocicepción (18). Esto ha obligado a los investigadores a explorar la influencia de los factores psicosociales en la experiencia de dolor musculoesquelético, considerar la integración de diversos factores y mecanismos para provocar explicar el desarrollo de la experiencia dolorosa (19).

La presente revisión tiene como objetivo describir los factores psicosociales que influyen en la experiencia de dolor musculoesquelético para relacionarlos con los modelos neurocientíficos contemporáneos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: Medline, PEDro, Central, SPORTDiscus, los términos de búsqueda fueron: *Musculoskeletal Pain* [Mesh], *Chronic Pain* [Mesh], *Social Determinants of Health* [Mesh], *Psychology* [Mesh], *Pain*. Se seleccionaron artículos publicados en inglés y español hasta el 31 de enero de 2018. Para la selección de artículos, en primera instancia se filtraron por título y abstract, para posteriormente filtrarlos por texto completo. Se analizaron 64 estudios para el desarrollo de la revisión.

## FACTORES PSICOSOCIALES DE LA EXPERIENCIA DE DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

### Factores cognitivo-afectivos

La investigación respecto a los factores cognitivo-afectivos en personas con dolor musculoesquelético ha crecido de forma exponencial en los últimos años (20). En líneas generales, se ha demostrado que aquellas personas con problemas emocionales, de comportamiento, de consumo excesivo de alcohol o con trastornos del sueño presentan mayores probabilidades de desarrollar dolor musculoesquelético a mediano o largo plazo (21,22). Generalmente las personas con trastornos cognitivo-afectivos describen dolor en más de una parte de su cuerpo, de mayor intensidad y restricción funcional en sus actividades de la vida diaria (23-25). Desde este punto de vista, las emociones negativas en personas con dolor, como la vergüenza, la culpa o el miedo a la evaluación negativa de sus pares han demostrado ser predictores de altos índices de dolor (26).

### Catastrofismo

El catastrofismo es la tendencia a generar pronósticos irracionalmente negativos en relación con una amenaza percibida (20). Diversas investigaciones han confirmado la correlación positiva entre el catastrofismo, la intensidad del dolor y grado de discapacidad percibida (25,27,28). Slepian y cols. (29) demostraron que la presencia de catastrofismo reduce notablemente la eficacia de la terapia física, cuando no se considera este aspecto en la rehabilitación, debido a que el catastrofismo tiene un impacto significativo sobre la actividad cortical motora y las regiones de integración

sensorial, que limitarían los resultados de los abordajes con ejercicio físico (30). Por otro lado, Vargas Prada y cols. (31), en 971 pacientes con dolor musculoesquelético crónico, demostraron que la aparición y transición del dolor musculoesquelético incapacitante fue mediada por los altos niveles de catastrofismo (31). Lee y cols. (32), en una investigación de dolor experimental, identificaron el rol del catastrofismo en las etapas iniciales de una lesión. Para esto, aplicaron una solución ácida en el tibial anterior en 189 sujetos asintomáticos, lo que evidenció que las personas con alta emocionalidad negativa presentarían mayor dolor local, hiperalgesia mecánica y probabilidades experimentar dolor referido, en comparación a un grupo de emocionalidad negativa menor. Niederstrasser y cols. (33) demostraron en 82 sujetos universitarios asintomáticos, a través de un protocolo de inducción de dolor muscular unilateral, que niveles altos de catastrofismo y miedo al dolor predicen el aumento de la respuesta a un estímulo no nocivo (33). Otros estudios han demostrado que el catastrofismo, acompañado de miedo al dolor o síntomas depresivos, aumentan el riesgo de dolor en zonas distantes al de origen de la lesión, cronificación y peor función después de una lesión musculoesquelética (34-36).

### **Depresión y ansiedad**

La relación entre el dolor y la depresión se ha estudiado bastante. Desde esta perspectiva, se ha descubierto cierta relación lineal entre síntomas depresivos, discapacidad y dolor, la cual se traduce en una menor calidad de vida (37,38). La depresión ha sido identificada como un factor predictor de dolor crónico en muñecas, manos, hombros y columna cervical (39-41). Kim y cols. (42) demostraron que en 218 sujetos con dolor cervical, un 53,7 % desarrolló insomnio leve-severo y la depresión fue el predictor más fuerte de este. Otro estudio en adultos mayores con demencia demostró que la depresión estaba relacionada con la intensidad de dolor crónico musculoesquelético (43). La ansiedad en personas con trastornos musculoesqueléticos es una condición bastante común. Los estudios actuales han observado cierta correlación entre la intensidad del dolor, el grado de discapacidad y la ansiedad (23,43). Un estudio observacional demostró que un 50 % de los trabajadores con dolor musculoesquelético asociado a algún grado de discapacidad presentan ansiedad generalizada, la cual disminuye de manera significativa cuando se realizan intervenciones para mejorar el grado de discapacidad (44). Losa y cols. (45) demostraron en un estudio de 421 trabajadores que la mujeres jóvenes y solteras tienden a presentar mayores niveles de dolor y ansiedad que los hombres.

### **Neuroticismo y percepción de estrés**

Los estudios relacionados al neuroticismo son escasos. Wong y cols. (46) demostraron en 401 personas con dolor musculoesquelético crónico que pacientes con mayores niveles de neuroticismo y afectividad negativa presentan mayores niveles de catastrofización con respecto al dolor. Por otra parte, Molina y

cols. (47) demostraron que adolescentes con dolor musculoesquelético muestran mayor estrés percibido que sujetos controles sanos. Otro estudio realizado en 422 adolescentes identificó que un 22 % de la población informó estrés moderado a severo, de los cuales el 79 % lo atribuía a la presencia de dolor; de esta manera, el estrés percibido se asoció con una mayor presentación de informes de dolor, intensidad y número de sitios afectados (48). Sin embargo, la presencia de eventos adversos en la vida es predictor de dolor crónico, independientemente de la función de los sistemas de estrés biológico, factores sociodemográficos, estilos de vida, enfermedades crónicas, depresión o ansiedad (49).

General y cols. (50), en un estudio transversal realizado en 1646 personas con y sin dolor musculoesquelético, demostraron que niveles altos de estrés se correlacionan positivamente con la presencia y severidad del dolor crónico; por su parte Sommer y cols. (51) confirmaron la correlación positiva existente entre el dolor y el estrés laboral en hombres. Sin embargo, Bonzini y cols. (52) a través de su investigación en 305 enfermeras, señala que el estrés parece no ser un factor causal del dolor musculoesquelético, sino más una consecuencia del mismo. Desde un punto de vista neuroendocrino, la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis y sistema inmunológico no se asociaron con la aparición de dolor musculoesquelético en una muestra de 2039 sujetos en un seguimiento de 6 años (49). Por otra parte, Paanamem y cols. (53) demostraron la asociación existente entre hipoactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal frente a situaciones estresantes y la presencia-gravedad de problemas de dolor 4 años más tarde.

### **Hipervigilancia y kinesiophobia**

La investigación con respecto a la relación hipervigilancia y dolor es escasa. Wong y cols. (54), en 401 personas con dolor crónico musculoesquelético, demostraron que el miedo al dolor está condicionado por la hipervigilancia, la cual aumenta los niveles de ansiedad y catastrofismo. Con respecto al miedo al movimiento y kinesiophobia, Sell y cols. (55) mencionan que existe una asociación positiva entre kinesiophobia y discapacidad. Gil-Martínez y cols. (56) estudiaron en sujetos con dolor craneomandibular y cervical la relación con el grado de discapacidad, encontrando una correlación moderada.

Desde otra perspectiva, se ha demostrado que, en personas con dolor crónico musculoesquelético, existe una relación inversa entre el grado de conocimiento de neurofisiología del dolor y los niveles de kinesiophobia. La intervención a través de la educación terapéutica ha demostrado una influencia positiva sobre la kinesiophobia y las creencias miedo-evitación (57).

### **Factores sociales**

A diferencia de los factores cognitivo-afectivos, el estudio de los factores sociales del dolor es más reciente. Existe un predominio de la investigación ligada al trabajo y su ambiente.

### **Relaciones interpersonales y apoyo social**

En relación a esta temática, se ha demostrado que el escaso apoyo social por parte de los supervisores en el trabajo se asocia con mayores índices de dolor musculoesquelético (58-60), especialmente en mujeres (61). Sin embargo, el apoyo social en el trabajo y la independencia económica son factores protectores en mujeres que cursan con dolor ME (62). Tang y cols. (63) demostraron en 6676 adultos mayores que la limitación física y la reducción de la participación social se ha correlacionado con aumentos importantes del dolor e insomnio durante 3 años de seguimiento. De manera similar, Wilkie y cols. (64) demostraron que la relación dolor-depresión también se ve influenciada negativamente frente a la reducción de la participación social en adultos mayores.

Los conflictos familiares y la desigualdad de género se han asociado fuertemente a la presencia de dolor musculoesquelético en trabajadores de distintos servicios de salud (65,66). De acuerdo con Boonstra y cols. (67), las personas con mayores niveles de dolor, habitualmente insatisfechos con su capacidad autocuidado y situación laboral, presentan una tendencia a evaluar de manera positiva la relación de pareja, vida familiar y contactos con amigos. En consecuencia, los conflictos familiares provocados por el trabajo parecen no influir en la experiencia dolorosa; sin embargo, el agotamiento emocional en el trabajo parece ser un mediador más importante en los niveles de dolor (68).

### **Factores culturales**

La investigación en factores culturales es escasa. Dionne y cols. (69) realizaron un estudio transversal en 14.249 personas, en el cual demostró que la prevalencia de dolor severo en hombro-brazo y rodilla-pierna es significativamente menor en los grupos de estatus socioeconómico más alto. Por otra parte, Mehlum y cols. demostraron que la prevalencia del dolor es mayor en mujeres en edad laboral de estatus socioeconómicos bajos (70).

### **Historial de trabajo**

Desde esta perspectiva, la percepción de trabajo pesado es un factor predictor de dolor espalda, miembro superior (71) y miembros inferiores (72). El trabajo pesado en el hogar, el control excesivo en el trabajo y el desequilibrio entre la vida laboral-familiar asociado a trabajos con altas exigencias físicas han demostrado ser predictores de diversos trastornos musculoesqueléticos (73,74). Algunas características del trabajo como la precariedad (41), la alta demanda (61), la desigualdad en el grado de esfuerzo-recompensa (75), la percepción de falta de personal (76), problemas de seguridad (77), organización laboral (78) y largas horas de trabajo, como también el escaso apoyo social se han correlacionado positivamente con distintos tipos de trastornos de dolor musculoesquelético (79). Por otra parte, los trabajos con mayores cargas físicas, especialmente en grupos de trabajadores

con bajos niveles de educación, presentan mayores índices de dolor musculoesquelético (80). De forma similar, los trabajadores con turnos presentan mayores índices de somatización que aquellos que tienen fines de semana libres (59); cabe destacar que en este sentido existen ciertos grupos de trabajadores más vulnerables a la somatización (81). Sumado a esto, los factores personales, como la baja satisfacción laboral, escasa capacidad de trabajo en equipo (82) y creencias de que el trabajo puede ser un factor de riesgo importante, se ha correlacionado positivamente con el número de problemas de dolor (77). En contraste, aquellas personas que presentan dolor musculoesquelético y continúan trabajando muestran niveles significativamente más bajos de miedo evitación, catastrofismo, percepción de sobrecarga, mayor aceptación y autoeficacia en comparación a trabajadores enfermos que se encuentran fuera de sus labores mientras se recuperan (83).

## **DISCUSIÓN**

Esta revisión de la literatura tuvo como objetivo describir la evidencia de los factores psicosociales que influyen en la experiencia de dolor musculoesquelético. Algunos de los resultados indican que la depresión es un predictor importante de dolor musculoesquelético (39-41); esto concuerda con los resultados obtenidos por Sertel y cols. (84), Hirschins y cols. (85) y Christensen y cols. (86). Una reciente revisión sistemática (87) demostró que la depresión es un factor predictor del desarrollo de dolor crónico no oncológico en personas mayores de 18 años. De los estudios incluidos en esta revisión, el catastrofismo y la depresión fueron los factores cognitivo-afectivos más estudiados y que presentaron mayor correlación con el dolor musculoesquelético (25,27,28,31,37,38). Hallazgos similares han sido descritos en otras revisiones como la de Ramond y cols. (88), Somers y cols. (89), Lewis y cols. (90) y Phymaung y cols. (91), estudios que justifican que los factores cognitivos están fuertemente asociados al dolor musculoesquelético, sin embargo, aún no ha sido posible estudiar si es un factor de riesgo posible para el dolor musculoesquelético.

Con respecto al género, la población femenina en edad laboral presenta una mayor tendencia a desarrollar dolor musculoesquelético (45,70); esto concuerda con los resultados obtenidos por Paksachol y cols. (92), el cual demostró que el sexo femenino y la historia previa de molestias en el cuello son factores predictores del desarrollo de dolor cervical no específico. Racine y cols. (93) trataron de identificar los factores psicosociales que podrían contribuir a las diferencias en la sensibilidad del dolor entre hombres y mujeres. Sus resultados señalan que la depresión no explica las diferencias, sin embargo, la historia individual pasada es influyente en la respuesta dolorosa en mujeres, más que en hombres.

En base a lo anterior, las evaluaciones clínicas de salud general deberían considerar el *screening* de síntomas depresivos y de eventos adversos en la vida con el objetivo de identificar de manera oportuna aquellas personas con riesgo de desarrollar dolor crónico.

Cuando se habla de prevención, es necesario potenciar el desarrollo de relaciones sociales saludables en la población con riesgo, debido a que las relaciones de pareja, la vida familiar y contacto con amigos parecen ser factores protectores.

Con respecto a los factores sociales relacionados al historial de trabajo, los resultados de la revisión sistemática de Ariens y cols. (94) señalan que la percepción de trabajo pesado, control excesivo durante la jornada laboral, el desequilibrio entre la vida laboral-familiar asociado a trabajos de altas exigencias físicas son predictores del desarrollo de dolor musculoesquelético (73,74). Por otra parte, el escaso apoyo social en el trabajo, baja satisfacción laboral, escasa capacidad de trabajo en equipo y la percepción del trabajo como factor de riesgo se han asociado de manera positiva con el dolor musculoesquelético (61,77). Es por esto que, desde el punto de vista laboral, se hace necesario fiscalizar el esfuerzo físico de las jornadas laborales y la posible intervención de la población con pausas saludables, que incluyan un componente lúdico, recreacional y de actividad física. Además, es importante considerar la evaluación de la percepción de trabajo pesado, el grado de control al que es sometida la persona y el nivel de trabajo desarrollado en el hogar, debido a la capacidad de predicción de dolor musculoesquelético que tienen estas variables. Es relevante considerar que el apoyo social en el trabajo se podría considerar como un factor protector de dolor musculoesquelético, especialmente en las mujeres (62); por lo cual, intervenciones como el apadrinamiento o la creación de espacios de socialización laboral podrían disminuir la incidencia de dolor en esta población. Otros factores que se podrían considerar como protectores son el estatus socioeconómico alto (69) y la independencia económica (62).

Al parecer, la percepción de vulnerabilidad o fragilidad relacionada con la salud (95), el entorno laboral (71,72) o social (90) podrían determinar una mayor actividad de la neuromatriz del dolor frente a los estímulos, lo que podría aumentar las probabilidades de desarrollo de dolor musculoesquelético. Esto se podría explicar por un predominio de la percepción de amenaza mediado por las dimensiones cognitivas y emocionales del dolor (15). La percepción del entorno, de la condición biológica o psicológica por la que podría cursar una persona, tiene un rol preponderante en la recuperación de esta, por lo tanto el equipo de salud debe ser consciente que las intervenciones; además de buscar cambios biológicos, deberían considerar el fomentar el cambio en la percepción de la realidad de las personas. Esto destaca la importancia de que las intervenciones sobre la dimensión biológica deben ser congruentes con las intervenciones sobre los factores psicosociales de todo el equipo de salud.

Esta revisión posee algunas limitaciones. En primer lugar, el sesgo de los estudios individuales no fue evaluado mediante ninguna escala, lo que hace difícil extraer resultados para su posterior aplicabilidad. Junto a esto, no se realizó un análisis de los resultados de los estudios individuales, por lo que el alcance de esta revisión debe tomarse con precaución.

Por último, es importante considerar que los avances científicos y tecnológicos, los cambios en leyes o políticas públicas influyen sobre los factores psicosociales de la población en general, por lo tanto, al

reconocer la importancia de estos en la salud musculoesquelética, es necesario establecer la evaluación periódica y sistemática de factores cognitivo-afectivos y sociales. Además, se debe considerar el desarrollo de investigación cualitativa en la temática debido al rol que cumple actualmente la masificación de la información en el desarrollo cultural de la población.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés potencial con respecto a la investigación, la autoría, y / o la publicación de este artículo.

## DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron ningún apoyo financiero para la investigación, la autoría, y / o la publicación de este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 2012;64(6):2028-37. DOI: 10.1002/art.34347.
- Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999;354(9186):1248-52.
- Jackson T, Thomas S, Stabile V, Han X, Shotwell M, McQueen K. Prevalence of chronic pain in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;385 (Supl. 2):S10. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60805-4.
- Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The Association between Smoking and Low Back Pain: A Meta-analysis. *Am J Med* 2010;123(1):87.e7-87.e35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028.
- Scheele J, Luijsterburg PA, Ferreira ML, Maher CG, Pereira L, Peul WC, et al. Back Complaints in the Elders (BACE); design of cohort studies in primary care: an international consortium. *BMC Musculoskelet Disord* 2011;12(1):193. DOI: 10.1186/1471-2474-12-193.
- Froud R, Patterson S, Eldridge S, Seale C, Pincus T, Rajendran D, et al. A systematic review and meta-synthesis of the impact of low back pain on people's lives. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15(1):50. DOI: 10.1186/1471-2474-15-50.
- Lederman E. The fall of the postural-structural-biomechanical model in manual and physical therapies: exemplified by lower back pain. *J Bodyw Mov Ther* 2011;15(2):131-8. DOI: 10.1016/j.jbmt.2011.01.011.
- Moseley GL. Teaching people about pain: why do we keep beating around the bush? *Pain Manag* 2012;2(1):1-3. DOI: 10.2217/pmt.11.73.
- Wall PD, McMahon SB. Microneuronography and its relation to perceived sensation. A critical review. *Pain* 1985;21(3):209-29.
- van Tulder MW, Assendelft WJ, Koes BW, Bouter LM. Spinal radiographic findings and nonspecific low back pain. A systematic review of observational studies. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22(4):427-34.

11. Brinjikji W, Luetmer PH, Comstock B, Bresnahan BW, Chen LE, Deyo RA, et al. Systematic Literature Review of Imaging Features of Spinal Degeneration in Asymptomatic Populations. *Am J Neuroradiol* 2015;36(4):811-6. DOI: 10.3174/ajnr.A4173.
12. Christensen ST, Hartvigsen J. Spinal curves and health: a systematic critical review of the epidemiological literature dealing with associations between sagittal spinal curves and health. *J Manipulative Physiol Ther* 2008;31(9):690-714. DOI: 10.1016/j.jmpt.2008.10.004.
13. Thacker MA, Moseley GL. First-person neuroscience and the understanding of pain. *Med J Aust* 2012;196(6):410-1.
14. Janing W, Champman CR, Green PG. Pain and Body Protection Sensory Autonomic Neuroendocrine. In: International Association for study of pain in World congress on pain [Internet]. 2006. p. 331–48.
15. Jones LE, O'Shaughnessy DFP. The pain and movement reasoning model: introduction to a simple tool for integrated pain assessment. *Man Ther* 2014;19(3):270-6. DOI: 10.1016/j.math.2014.01.010.
16. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther* 2003;8(3):130-40.
17. Deus J. ¿Se puede ver el dolor? *Reumatol Clínica* 2009;5(5):228-32.
18. Brosschot JF. Cognitive-emotional sensitization and somatic health complaints. *Scand J Psychol* 2002;43(2):113-21.
19. Singla M, Jones M, Edwards I, Kumar S. Physiotherapists' assessment of patients' psychosocial status: Are we standing on thin ice? A qualitative descriptive study. *Man Ther* 2015;20(2):328-34. DOI: 10.1016/j.math.2014.10.004.
20. Quartana PJ, Campbell CM, Edwards RR. Pain catastrophizing: a critical review. *Expert Rev Neurother* 2009;9(5):745-58. DOI: 10.1586/ern.09.34.
21. Jussila L, Paananen M, Näyhä S, Taimela S, Tammelin T, Auvinen J, et al. Psychosocial and lifestyle correlates of musculoskeletal pain patterns in adolescence: A 2-year follow-up study. *Eur J Pain* 2014;18(1):139-46. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2013.00353.x.
22. Condén E, Leppert J, Ekselius L, Åslund C. Type D personality is a risk factor for psychosomatic symptoms and musculoskeletal pain among adolescents: a cross-sectional study of a large population-based cohort of Swedish adolescents. *BMC Pediatr* 2013;13(1):11. DOI: 10.1186/1471-2431-13-11.
23. Ding H, Tang Y, Xue Y, Yang Z, Li Z, He D, et al. A report on the prevalence of depression and anxiety in patients with frozen shoulder and their relations to disease status. *Psychol Health Med* 2014;19(6):730-7. DOI: 10.1080/13548506.2013.873814.
24. Neupane S, Nygard CH, Oakman J. Work-related determinants of multi-site musculoskeletal pain among employees in the health care sector. *Work* 2016;54(3):689-97. DOI: 10.3233/WOR-162320.
25. Maakip I, Keegel T, Oakman J. Predictors of musculoskeletal discomfort: A cross-cultural comparison between Malaysian and Australian office workers. *Appl Ergon* 2017;60:52-7. DOI: 10.1016/j.apergo.2016.11.004.
26. Turner-Cobb JM, Michalaki M, Osborn M. Self-conscious emotions in patients suffering from chronic musculoskeletal pain: A brief report. *Psychol Health* 2015;30(4):495-501. DOI: 10.1080/08870446.2014.991735.
27. Chatkoff DK, Leonard MT, Maier KJ. Pain Catastrophizing Differs Between and Within West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory (MPI) Pain Adjustment Classifications. *Clin J Pain* 2015;31(4):349-54. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000117.
28. Benyon K, Muller S, Hill S, Mallen C. Coping strategies as predictors of pain and disability in older people in primary care: a longitudinal study. *BMC Fam Pract* 2013;14(1):67. DOI: 10.1186/1471-2296-14-67.
29. Slepian P, Bernier E, Scott W, Niederstrasser NG, Wideman T, Sullivan M. Changes in pain catastrophizing following physical therapy for musculoskeletal injury: The influence of depressive and post-traumatic stress symptoms. *J Occup Rehabil* 2014;24(1):22-31. DOI: 10.1007/s10926-013-9432-2.
30. Henderson LA, Akhter R, Youssef AM, Reeves JM, Peck CC, Murray GM, et al. The effects of catastrophizing on central motor activity. *Eur J Pain (United Kingdom)* 2016;20(4):639-51. DOI: 10.1002/ejp.781.
31. Vargas-Prada S, Martínez JM, Coggon D, Delclos G, Benavides FG, Serra C. Health beliefs, low mood, and somatizing tendency: Contribution to incidence and persistence of musculoskeletal pain with and without reported disability. *Scand J Work Environ Heal* 2013;39(6):589-98. DOI: 10.5271/sjweh.3377.
32. Lee JE, Watson D, Frey-Law LA. Psychological factors predict local and referred experimental muscle pain: A cluster analysis in healthy adults. *Eur J Pain* 2013;17(6):903-15. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2012.00249.x.
33. Niederstrasser NG, Meulders A, Meulders M, Slepian PM, Vlaeyen JWS, Sullivan MJL. Pain Catastrophizing and Fear of Pain Predict the Experience of Pain in Body Parts Not Targeted by a Delayed-Onset Muscle Soreness Procedure. *J Pain* 2015;16(11):1065-76. DOI: 10.1016/j.jpain.2015.07.008.
34. Niederstrasser NG, Maxwell Slepian P, Mankovsky-Arnold T, Larivière C, Vlaeyen JW, Sullivan MJL. An experimental approach to examining psychological contributions to multisite musculoskeletal pain. *J Pain* 2014;15(11):1156-65. DOI: 10.1016/j.jpain.2014.08.007.
35. Archer KR, Abraham CM, Obremskey WT. Psychosocial Factors Predict Pain and Physical Health After Lower Extremity Trauma. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(11):3519-26. DOI: 10.1007/s11999-015-4504-6.
36. Pierik JGJ, Ijzerman MJ, Gaakeer MI, Vollenbroek-Hutten MMR, Van Vugt AB, Doggen CJM. Incidence and prognostic factors of chronic pain after isolated musculoskeletal extremity injury. *Eur J Pain* 2016;20(5):711-22. DOI: 10.1002/ejp.796.
37. Lewandowski Holley A, Wilson AC, Palermo TM. Predictors of the transition from acute to persistent musculoskeletal pain in children and adolescents. *Pain* 2016;158(5):794-801. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000817.
38. Airila A, Hakanen JJ, Luukkonen R, Lusa S, Punakallio A, Leino-Arjas P. Developmental trajectories of multisite musculoskeletal pain and depressive symptoms: The effects of job demands and resources and individual factors. *Psychol Health* 2014;29(12):1421-41. DOI: 10.1080/08870446.2014.945929.
39. Cotchett MP, Whittaker G, Erbas B. Psychological variables associated with foot function and foot pain in patients with plantar heel pain. *Clin Rheumatol* 2015;34(5):957-64. DOI: 10.1007/s10067-014-2565-7.
40. Hung C-I, Liu C-Y, Yang C-H, Wang S-J. Headache: an important factor associated with muscle soreness/pain at the two-year follow-up point among patients with major depressive disorder. *J Headache Pain* 2016;17(1):57. DOI: 10.1186/s10194-016-0648-3.
41. Tribble AG, Summers P, Chen H, Quandt SA, Arcury TA. Musculoskeletal Pain, Depression, and Stress among Latino Manual Laborers in North Carolina. *Arch Environ Occup Health* 2016;71(6):309-16.

42. Kim SH, Lee DH, Yoon KB, An JR, Yoon DM. Factors Associated with Increased Risk for Clinical Insomnia in Patients with Chronic Neck Pain. *Pain Physician* 2015;18(6):593-8.
43. Tsatali M, Papaliagkas V, Damigos D, Mavreas V, Gouva M, Tsolaki M. Depression and anxiety levels increase chronic musculoskeletal pain in patients with Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014;11(6):574-9.
44. Coutu M-F, Durand M-J, Marchand A, Labrecque M-E, Berbiche D, Cadieux G. Factors associated with generalized anxiety in workers undergoing work rehabilitation for persistent musculoskeletal pain. *Disabil Rehabil* 2013;35(19):1599-607. DOI: 10.3109/09638288.2012.748833.
45. Losa Iglesias ME, Becerro de Bengoa Vallejo R. Musculoskeletal pain, job satisfaction, depression, and anxiety among Spanish podiatric physicians. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014;104(2):191-7. DOI: 10.7547/0003-0538-104.2.191.
46. Wong WS, Lam HMJ, Chen PP, Chow YF, Wong S, Lim HS, et al. The Fear-Avoidance Model of Chronic Pain: Assessing the Role of Neuroticism and Negative Affect in Pain Catastrophizing Using Structural Equation Modeling. *Int J Behav Med* 2015;22(1):118-31. Doi: 10.1007/s12529-014-9413-7.
47. Molina J, Flá Via Heloisa I, Santos D, Maria I, Terreri TRA, Fraga MM, et al. Sleep, stress, neurocognitive profile and health-related quality of life in adolescents with idiopathic musculoskeletal pain. *Clinics* 2012;67(10):1139-44.
48. Østerås B, Sigmundsson H, Haga M. Perceived stress and musculoskeletal pain are prevalent and significantly associated in adolescents: an epidemiological cross-sectional study. *BMC Public Health* 2015;15(1):1081. DOI: 10.1186/s12889-015-2414-x.
49. Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, Geenen R, Smit JH, de Geus EJC, et al. Biological stress systems, adverse life events and the onset of chronic multisite musculoskeletal pain: a 6-year cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;75(5):847-54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206741.
50. Generaal E, Milaneschi Y, Jansen R, Elzinga BM, Dekker J, Penninx BW. The brain-derived neurotrophic factor pathway, life stress, and chronic multi-site musculoskeletal pain. *Mol Pain* 2016; 12. pii: 1744806916646783. DOI: 10.1177/1744806916646783.
51. Sommer TG, Frost P, Svendsen SW. Combined musculoskeletal pain in the upper and lower body: associations with occupational mechanical and psychosocial exposures. *Int Arch Occup Environ Health* 2015;88(8):1099-110. DOI: 10.1007/s00420-015-1036-z.
52. Bonzini M, Bertu L, Veronesi G, Conti M, Coggon D, Ferrario MM. Is musculoskeletal pain a consequence or a cause of occupational stress? A longitudinal study. *Int Arch Occup Environ Health* 2015;88(5):607-12. DOI: 10.1007/s00420-014-0982-1.
53. Paananen M, O'Sullivan P, Straker L, Beales D, Coenen P, Karppinen J, et al. A low cortisol response to stress is associated with musculoskeletal pain combined with increased pain sensitivity in young adults: a longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther* 2015;17(1):355. DOI: 10.1186/s13075-015-0875-z.
54. Wong WS, Lam HMJ, Chow YF, Chen PP, Lim HS, Wong S, et al. The effects of anxiety sensitivity, pain hypervigilance, and pain catastrophizing on quality of life outcomes of patients with chronic pain: a preliminary, cross-sectional analysis. *Qual Life Res* 2014;23(8):2333-41. DOI: 10.1007/s11136-014-0683-y.
55. Sell L, Lund HL, Holtermann A, Søgaard K. The interactions between pain, pain-related fear of movement and productivity. *Occup Med (Chic Ill)* 2014;64(5):376-81. DOI: 10.1093/occmed/kqu056.
56. Gil-Martínez A, Grande-Alonso M, López-de-Uralde-Villanueva I, López-López A, Fernández-Carnero J, La Touche R. Chronic Temporomandibular Disorders: disability, pain intensity and fear of movement. *J Headache Pain [Internet]* 2016;17(1):103.
57. Fletcher C, Bradnam L, Barr C. The relationship between knowledge of pain neurophysiology and fear avoidance in people with chronic pain: A point in time, observational study. *Physiother Theory Pract* 2016;32(4):271-6. DOI: 10.3109/09593985.2015.1138010.
58. Lourenço S, Carnide F, Benavides FG, Lucas R. Psychosocial work environment and musculoskeletal symptoms among 21-year-old workers: a population-based investigation (2011-2013). Coyne J, editor. *PLoS One* 2015;10(6):e0130010. DOI: 10.1371/journal.pone.0130010.
59. Fischer N, Degen C, Li J, Loerbroks A, Müller A, Angerer P. Associations of psychosocial working conditions and working time characteristics with somatic complaints in German resident physicians. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89(4):583-92. DOI: 10.1007/s00420-015-1096-0.
60. Jacukowicz A. Psychosocial work aspects, stress and musculoskeletal pain among musicians. A systematic review in search of correlates and predictors of playing-related pain. *Work* 2016;54(3):657-68. DOI: 10.3233/WOR-162323.
61. Sembajwe G, Tveito TH, Hopcia K, Kenwood C, O'Day ET, Stoddard AM, et al. Psychosocial Stress and Multi-site Musculoskeletal Pain: A Cross-sectional Survey of Patient Care Workers. *Workplace Health Saf* 2013;61(3):117-25. DOI: 10.3928/21650799-20130226-01.
62. Baskan E, Yagci N, Telli Atalay O, Aslan Telci E. Quality of life, depression and musculoskeletal pain experience among employed women: A controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2016;29(3):597-601. DOI: 10.3233/BMR-160682.
63. Tang NKY, McBeth J, Jordan KP, Blagojevic-Bucknall M, Croft P, Wilkie R. Impact of musculoskeletal pain on insomnia onset: a prospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(2):248-56. DOI: 10.1093/rheumatology/keu283.
64. Wilkie R, Blagojevic-Bucknall M, Belcher J, Chew-Graham C, Lacey RJ, McBeth J. Widespread pain and depression are key modifiable risk factors associated with reduced social participation in older adults. *Medicine* 2016;95(31):e4111. DOI: 10.1097/MD.0000000000004111.
65. Kim S-S, Okechukwu CA, Buxton OM, Dennerlein JT, Boden LI, Hashimoto DM, et al. Association between work-family conflict and musculoskeletal pain among hospital patient care workers. *Am J Ind Med* 2013;56(4):488-95. DOI: 10.1002/ajim.22120.
66. Bohlin A, Ahlgren C, Hammarstrom A, Gustafsson PE. Perceived gender inequality in the couple relationship and musculoskeletal pain in middle-aged women and men. *Scand J Public Health* 2013;41(8):825-31. DOI: 10.1177/1403494813498157.
67. Boonstra AM, Reneman MF, Stewart RE, Post MW, Schiphorst Preuper HR. Life satisfaction in patients with chronic musculoskeletal pain and its predictors. *Qual Life Res* 2013;22(1):93-101. DOI: 10.1007/s11136-012-0132-8.
68. Jensen MT, Rundmo T. Associations between work family conflict, emotional exhaustion, musculoskeletal pain, and gastrointestinal problems in a sample of business travelers. *Scand J Psychol* 2015;56(1):105-13. DOI: 10.1111/sjop.12177.

69. Dionne CE, Leclerc A, Carton M, Mediouni Z, Goldberg M, Zins M, et al. Social position modifies the association between severe shoulder/arm and knee/leg pain, and quality of life after retirement. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89(1):63-77. DOI: 10.1007/s00420-015-1052-z.
70. Mehlum IIS, Kristensen P, Veiersted KB, Wærsted M, Punnett L. Does the Threshold for Reporting Musculoskeletal Pain or the Probability of Attributing Work-Relatedness Vary by Socioeconomic Position or Sex? *J Occup Environ Med* 2013;55(8):901-9. DOI: 10.1097/JOM.Ob013e31828dc8ec.
71. Jensen JC, Haahr JP, Frost P, Andersen JH. Do work-related factors affect care-seeking in general practice for back pain or upper extremity pain? *Int Arch Occup Environ Health* 2013;86(7):799-808. DOI: 10.1007/s00420-012-0815-z.
72. Herin F, Vézina M, Thaon I, Soulat J-M, Paris C. Predictive risk factors for chronic regional and multisite musculoskeletal pain: A 5-year prospective study in a working population. *Pain* 2014;155(5):937-43. DOI: 10.1016/j.pain.2014.01.033.
73. Sadeghian F, Kasaeian A, Noroozi P, Vatani J, Taiebi SH. Psychosocial and individual characteristics and musculoskeletal complaints among clinical laboratory workers. *Int J Occup Saf Ergon* 2014;20(2):355-61.
74. Maakip I, Keegel T, Oakman J. Workstyle and Musculoskeletal Discomfort (MSD): Exploring the Influence of Work Culture in Malaysia. *J Occup Rehabil* 2015;25(4):696-706. DOI: 10.1007/s10926-015-9577-2.
75. Koch P, Schablon A, Latza U, Nienhaus A. Musculoskeletal pain and effort-reward imbalance- a systematic review. *BMC Public Health* 2014;14(1):37. DOI: 10.1186/1471-2458-14-37.
76. Kim SS, Okechukwu CA, Dennerlein JT, Boden LI, Hopcia K, Hashimoto DM, et al. Association between perceived inadequate staffing and musculoskeletal pain among hospital patient care workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2014;87(3):323-30. DOI: 10.1007/s00420-013-0864-y.
77. Oha K, Animägi L, Pääsuke M, Coggon D, Merisalu E. Individual and work-related risk factors for musculoskeletal pain: a cross-sectional study among Estonian computer users. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15(1):181. DOI: 10.1186/1471-2474-15-181.
78. Freimann T, Paasukesuke M, Merisalu E. Work-related psychosocial factors and mental health problems associated with musculoskeletal pain in nurses: a cross-sectional study. *Pain Res Manag* 2016;2016:9361016.
79. Jacukowicz A. Psychosocial work aspects, stress and musculoskeletal pain among musicians. A systematic review in search of correlates and predictors of playing-related pain. *Work* 2016;16;54(3):657-68. DOI: 10.3233/WOR-162323.
80. Lilje SC, Skillgate E, Anderberg P, Berglund J. Negative psychosocial and heavy physical workloads associated with musculoskeletal pain interfering with normal life in older adults: Cross-sectional analysis. *Scand J Public Health* 2015;43(5):453-9. DOI: 10.1177/1403494815580876.
81. Freimann T, Coggon D, Merisalu E, Animägi L, Pääsuke M. Risk factors for musculoskeletal pain amongst nurses in Estonia: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14(1):334. DOI: 10.1186/1471-2474-14-334.
82. Neupane S, Miranda H, Virtanen P, Siukola A, Nygård CH. Do physical or psychosocial factors at work predict multi-site musculoskeletal pain? A 4-year follow-up study in an industrial population. *Int Arch Occup Environ Health* 2013;86(5):581-9. DOI: 10.1007/s00420-012-0792-2.
83. De Vries HJ, Reneman MF, Groothoff JW, Geertzen JHB, Brouwer S. Workers who stay at work despite chronic non-specific musculoskeletal Pain: Do they differ from workers with sick leave? *J Occup Rehabil* 2012;22(4):489-502. DOI: 10.1007/s10926-012-9360-6.
84. Sertel Berk HÖ. The biopsychosocial factors that serve as predictors of the outcome of surgical modalities for chronic pain. *Agri* 2010;22(3):93-7.
85. Hinrichs-Rocker A, Schulz K, Järvinen I, Lefering R, Simanski C, Neugebauer EAM. Psychosocial predictors and correlates for chronic post-surgical pain (CPSP) - A systematic review. *Eur J Pain* 2009;13(7):719-30. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.07.015. .
86. Christensen JO, Johansen S, Knardahl S. Psychological predictors of change in the number of musculoskeletal pain sites among Norwegian employees: a prospective study. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):140. DOI: 10.1186/s12891-017-1503-7.
87. Hruschak V, Cochran G. Psychosocial predictors in the transition from acute to chronic pain: a systematic review. *Psychol Health Med* 2018;1-17. DOI: 10.1080/13548506.2018.1446097.
88. Ramond A, Bouton C, Richard I, Roquelaure Y, Baufreton C, Legrand E, et al. Psychosocial risk factors for chronic low back pain in primary care-a systematic review. *Fam Pract* 2011;28(1):12-21. DOI: 10.1093/fampra/cmq072.
89. Somers TJ, Keefe FJ, Godiwala N, Hoyler GH. Psychosocial factors and the pain experience of osteoarthritis patients: new findings and new directions. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21(5):501-6. DOI: 10.1097/BOR.Ob013e32832ed704.
90. Lewis S, Holmes P, Woby S, Hindle J, Fowler N. The relationships between measures of stature recovery, muscle activity and psychological factors in patients with chronic low back pain. *Man Ther* 2012;17(1):27-33. DOI: 10.1016/j.math.2011.08.001.
91. Phymaung PP, Dubowitz J, Cicuttini FM, Fernando S, Wluka AE, Raaijmakers P, et al. Are depression, anxiety and poor mental health risk factors for knee pain? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15(1):10. DOI: 10.1186/1471-2474-15-10.
92. Paksaihol A, Janwantanakul P, Purepong N, Pensri P, Van Der Beek AJ. Office workers' risk factors for the development of non-specific neck pain: A systematic review of prospective cohort studies. *Occup Environ Med.* 2012 Sep;69(9):610-8. DOI: 10.1136/oemed-2011-100459.
93. Racine M, Tousignant-Lafamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinire M. A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception - Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain* 2012;153(3):619-35. DOI: 10.1016/j.pain.2011.11.026.
94. Arins GAM, Van Mechelen W, Bongers PM, Bouter LM, Van Wal G Der. Psychosocial risk factors for neck pain: a systematic review. *Am J Ind Med* 2001;39(2):180-93.
95. Ramond-Roquin A, Bouton C, Bègue C, Petit A, Roquelaure Y, Huez J-F. Psychosocial Risk Factors, Interventions, and Comorbidity in Patients with Non-Specific Low Back Pain in Primary Care: Need for Comprehensive and Patient-Centered Care. *Front Med* 2015;2:73. DOI: 10.3389/fmed.2015.00073.



## *Oxytocin and chronic pain in humans*

X. Palacios-Espinosa<sup>1</sup>, A. M. Gómez-Carvajal<sup>1</sup>, J. S. Botero-Meneses<sup>2</sup> y L. Palacios-Sánchez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Profesora de Psicología y <sup>2</sup>Profesor de Neurociencia. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia

### ABSTRACT

Oxytocin (OT) is a long known neuropeptide, and its uses in clinical practice, mainly those regarding obstetrics have been thoroughly studied. However, there's been an increasing interest in identifying other roles OT plays in emotion, cognition, perception and higher cognitive processing. OT is also believed to have a major role in the physiology and physiopathology of pain. We have reviewed existent literature and current human studies on the relationship between OT and chronic pain. The present work compiles a significant number of research papers and may cast some light on a remarkably interesting and promising matter.

**Key words:** Chronic pain, oxytocin, prosocial behavior, emotion, pain.

### RESUMEN

La oxitocina (OT) es un neuropéptido conocido desde hace mucho tiempo, y sus usos en la práctica clínica, principalmente los relacionados con la obstetricia, se han estudiado en múltiples ocasiones. Sin embargo, ha habido un creciente interés en la identificación de otros roles que la OT pudiera tener en la emoción, la cognición, la percepción y otras funciones cognitivas superiores. También se cree que la OT es de gran importancia en la fisiología y la fisiopatología del dolor. Hemos revisado la literatura existente y los estudios actuales en humanos sobre la relación entre la OT y el dolor crónico. El presente trabajo compila un número significativo de trabajos de investigación y pudiera arrojar alguna luz sobre un asunto sumamente interesante y prometedor.

**Palabras clave:** Dolor crónico, oxitocina, conducta prosocial, emoción, dolor.

The aim of this paper is to present and discuss the findings available in scientific literature in the past 40 years regarding the effect of OXT in chronic pain in humans.

Oxytocin (OXT) is a nonapeptide produced in the supraoptic and paraventricular nuclei in the hypothalamus of mammals (1). Its etymology comes from ancient greek words ὄξύς oxys "fast" and τόκος tokos "birth". In 1906 British physiologist Sir. Henry H. Dale discovered that concentrate extracted from an oxen's posterior hypophysis promotes uterine contractions in other animals when administered intravenously (2).

In 1909, William Blair Bell, a British gynecologist, was the first to use Dale's findings in a clinical setting on human subjects. He used a concentrate from infundibular regions of women in labor, facilitating uterine contractions and preventing post-partum hemorrhaging. It also helped in the treatment of constipation in both men and women (2). In 1911 the same substance, called "infundibulin", facilitated the production of milk in animals and in humans (2).

In the 30s of the last century it was assumed that the hormones that were in the neurohypophysis were synthesized by pituicytes of the infundibular process.

Recibido: 02-02-2018

Aceptado: 05-02-2018

American researchers of German origin, Ernst and Berta Scharrer, were the first to point out that hormones were produced in the supra-optic and paraventricular nuclei of the hypothalamus. In 1949 Bargman managed to demonstrate that axons that were projected from these nuclei were responsible for the transport of these substances to the neurohypophysis. He named these projections as the "neurosecretory pathway" (2).

Starting the decade of the 50s of the last century, the American chemist Vincent du Vigneaud identified the sequence of nine amino acids of OXT and was the first to synthesize it artificially in 1953, (3) he won the Nobel Prize in chemistry in December 1955 for having achieved the characterization and synthesis of the neuropeptide.

The first studies on pain treatment with OXT in humans date from 1987, when Madrazo et al., used OXT intrathecally in a woman with mesothelioma, achieving an improvement in pain in 88% after 77 minutes of administration (4) Other studies report the use of OXT in this way for low back pain (5). OXT has also been administered as an analgesic intranasally (6-9).

In general, the analgesic use of OXT in humans has focused on chronic pain; that is, one whose duration is equal to or greater than three months, is prolonged or persistent (10), negatively impacts the general health, mood and socioeconomic well-being of the person who develops it and is considered as a disease in itself (eleven).

OXT influences higher brain functions, and although its chemical structure has not changed particularly for more than 700 million years, until now the mechanisms underlying its functions are beginning to be understood (11).

OXT works in groups of specific "OXTergeric" cells that are part of what is known as the OXT system. It exerts its mechanism of action through binding with specific OXT receptors (12). Apparently, this neuropeptide mediates the regulation of emotional processes that are part of the transformation of acute pain to chronic pain (12) and is present peripherally and centrally in various concentrations, which helps explain the differences in experience of human and non-human animals (12).

Studies on the use of OXT in humans for analgesic purposes date back to 1987. Since then, only seven studies have focused on this effect in people with chronic pain (4,5,7,9,13-16) and between them, only three in the last 5 years (7,9,16) (Table I).

Recently, Goodin, Ness et al., conducted a critical review of the literature on recent advances that allow a better understanding of the analgesic properties of OXT and its role in nociception (6,12). In this review, they dedicate a specific part to show evidence of the analgesic effect of OXT in humans and although they agree that studies are scarce, they conclude that OXT has a modulating potential in the perception of pain, which is supported by randomized controlled trials with controlled placebo (7,13).

Likewise, these authors indicate that low levels of OXT may be associated with a greater perception of chronic pain as it increases peripheral and central sensitization to pain. They report that the studies are heterogeneous but agree that OXT decreases sensitivity to pain. They also found that, in people with chronic pain, OXT levels are lower compared to healthy subjects (6).

Among the limitations reported by Goodin et al., are that some of the studies conducted with humans show results that are not directly comparable because the measurement or administration of OXT differ (12). Finally, they indicate that it is essential to perform studies that allow determining the differences in OXT concentrations at the peripheral and central level (plasma vs. cerebrospinal fluid), as well as the routes of administration in these two levels that differentially affect pain experiences. In humans they finalize their review of OXT and pain in humans, proposing that the use of intranasal OXT be considered standardized, since several studies have used this presentation (6).

Tracy et al. also conducted a review of the literature in which they discuss the effective applications of OXT for pain management in a healthy population and its potential use as a modulator of painful experience. They conclude that OXT seems a promising analgesic but that more empirical evidence is still needed to support its efficacy (5).

## CONCLUSIONS

Certainly, the interest in understanding the function of OXT has grown exponentially, due to the potential ability to improve social skills (5), alleviate psychiatric conditions such as depression and modulate chronic pain (5).

The publications of the last five years on the subject of OXT and pain practically duplicated those of the decade 2000-2011, which suggests that interest in the topic has increased. However, the populations that have been studied are diverse, some with chronic pain, others with acute pain, others healthy, but certainly by the characteristics of their clinical pictures, the pain is not comparable and, therefore, it would hardly be the effectiveness of OXT. Studies that evaluate the analgesic effects of OXT in chronic pain are even more scarce.

Most studies on chronic pain and OXT have been performed primarily with adults; only two have included pediatric population (7). The research subjects were patients with chronic diseases such as abdominal pain, back pain, fibromyalgia, migraine, irritable bowel syndrome and cancer. Specifically, two studies have included cancer patients in the terminal phase of the disease (8).

Regarding the route of administration, in these studies for analgesia in chronic pain, intranasal and intrathecal predominate. Tracy mentions that intranasal

TABLE I

Authors	Years	Aims	Population, Sample	Gender, Age Group	Study Type	Route of Administration	Outcome /pain relief
Madrazo y cols.	1987	Evaluating the analgesic effect of OXT somatostatin and vasopresin in continuous incapacitating pleuritic pain	Oncological patient (n = 1)	Male/Adult	Case Study	Intrathecal	There was 88% of improvement in pain after 77 minutes of OXT administration
Yang	1994	Evaluating the effect of OXT in acute and chronic lower back pain	Humans and animals /rats)	Unspecified/ Adults	Analytical	Intrathecal	OXT alleviates chronic pain with an ED50 of 0.172 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), this substance induces effective analgesia through activation of the endogenous opioid system
Anderberg y cols.	2000	Evaluating serum concentrations of OXT in women with fibromyalgia in different hormonal states, as well as depressed and non-depressed women Linking serum OXT with adverse symptoms such as pain, stress, depression, anxiety and happiness	Fibromyalgia patients (n = 39)	Women/Adults	Analytical / Case-Control study	N/A Only serum OXT was measured, no exogenous OXT was administered	Significant differences were found in low levels of OXT and higher pain reports. ( $p = 0.03$ ). Findings suggest OXT may have a role in the integration of stress axes of the monoaminergic system and the neuropeptides that mediate pain in patients with fibromyalgia

(Continue in next page)

TABLE I (CONT.)

Authors	Years	Aims	Population, Sample	Gender, Age Group	Study Type	Route of Administration	Outcome /pain relief
Alfven	2004	Evaluating the serum concentration of OXT in children with abdominal pain	Recurrent abdominal pain of organic and non-organic origin (n = 48)	Male and Female /Children	Analytic Case control study	N/A Only serum OXT was measured, no exogenous OXT was administered	Serum concentration of OXT was 30.5 pmol/L (TI 95% = 24.6-36.5) significantly lower than control group (M = 45.0 pmol/L. One year later, another study found a mean 38.7 pmol/L (TI 95% = 30.6-46.7), concentration. Significantly higher than the one obtained prior. (P < 0.05). There was also positive correlation between cortisol and OXT (R = 0.45; p < 0.05) in children with organic abdominal pain.  Children with psychogenic abdominal pain, showed lower levels of serum OXT than controls possibly in response to chronic stress

(Continue in next page)

TABLE I (CONT.)

Authors	Years	Aims	Population, Sample	Gender, Age Group	Study Type	Route of Administration	Outcome /pain relief
Wang y cols.	2013	Understanding the role of OXT in pain modulation	Tensional headache and migraine (n = 112)	Male and Female /Adults	Double blind placebo controlled randomized study	Intranasal	Dosage dependent analgesia 400 ng: 71.4% full remission 28.6% partial remission 200 ng: 50% full remission 42.9% partial remission 7.1% no improvement. 100 ng: 32.1 full remission 35.8% partial remission 32.1% no improvement There was a positive relation between intensity of pain and OXT in CSF (Y = 9.898X + 7.614, R = 0.950, p < 0.001)
Mameli y cols.	2014	Evaluating efficacy and safety of intranasal OXT in polymedicated patients with fibromyalgia	Fibromyalgia patients (n = 16)	Female / Adults	Doble blind, placebo controlled randomized trial	Intranasal	The present study showed no positive therapeutic effects, and did not improve pain and did not reduce the intake of analgesic medication
Condés-Lara y cols.	2016	Report the response of epidural OXT in cases of severe chronic pain	Advanced metastatic cancer patients. (n = 2)	Male and female / Adults	Case study	Intrathecal	Improvement in pain with no loss of consciousness

administration induces peripheral and central effects which can be measurable (5). In general, the authors of the various studies reported analgesic effects of OXT (9,12,16). Scarcely, in one of them, the authors indicate that at least in some proportion, OXT had no analgesic effects (10).

The few reports of side effects in the reviewed studies are striking. Among them, only one indicated that the participants experienced headache (11). On the other hand, in two of the publications the authors reported that there were no side effects due to the use of this substance (12).

Taking into account diversity in the population and the experimental methods in which it was sought to observe the response in patients with chronic pain in relation to the effect of OXT, it should be taken into account that the pain has a sensory and an emotional component that condition all the characteristics inherent to pain in itself and individually in each person. According to the IASP, the sensory component, that is, that perceived by the peripheral nociceptors, has the same importance as the emotions, the particular context and the feelings involved with the painful experience. Taking into account the results obtained by Mameli, Yang, and Singer et al., among others, patients experience pain improvement significantly superior to that obtained with placebo as a result of the appearance of positive emotions, improvement of affect and emotional reconstitution. activation of the OXT system (17,18). OXT stimulates receptors at pre and postsynaptic level, initiating a succession of events that end in the release of endogenous opioids. The opioid system produces a phenomenon of central modulation inducing synaptic rearrangement, and plastic changes that modify the experience and positively affect the tolerance of the patient in the presence of a potentially nociceptive stimulus (5). Consequently, a significant change in the emotional condition of the patient and his affection, a significant improvement in the painful experience and in the individual report of pain. It can be assumed that OXT, in various presentations, modifies the nociceptive experience, and in spite of not treating the pathophysiological cause of chronic pain, it makes the patient have less pain. In fact, the results obtained by Mameli et al. indicate that depression decreased in both the control and experimental groups, from the baseline to the third week (47.2 with SD 12.1 to 45.9 with SD 12.0 in the control group and went from 48.2 with SD 12.2 to 46.2 with an SD 12.6) (19).

It can be argued that the evidence provided by most studies is related to the activation of the OXTnergic system.

Based on the review carried out, we consider that OXT has a great potential as an adjuvant in adult patients with chronic pain and that it is necessary to rigorously evaluate its safety profile and its adverse effects.

## INTEREST CONFLICT

The authors declare that there is no conflict of interest.

## REFERENCES

1. Burel RG, Timothy JN, Meredith TR. OXT - A Multifunctional Analgesic for Chronic Deep Tissue Pain. *Curr Pharm Des* 2015;21(7):906-13.
2. Carson DS, Guastella AJ, Taylor ER, McGregor IS. A brief history of OXT and its role in modulating psychostimulant effects. *J Psychopharmacol* 2013;27(3):231-47. DOI: 10.1177/0269881112473788.
3. AB NM. Vincent du Vigneaud - Facts [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1955/vigneaud-facts.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1955/vigneaud-facts.html)
4. Madrazo I, Franco-Bourland R, Leon V, Mena I. Analgesic effect of intracerebroventricular (ICV) somatostatin-14 (SOM-14), arginine vasopressin (AVP) and OXT (OT) in a patient with terminal cancer pain. *Pain* 1987;30(Supplement 1):S142.
5. Yang J. Intrathecal administration of OXT induces analgesia in low back pain involving the endogenous opiate peptide system. *Spine* 1994;19(8):867-71.
6. Uryvaev I, Petrov G. Decreased pain sensitivity in man after treatment with superlow doses of OXT. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*; 1996.
7. Wang Y-L, Yuan Y, Yang J, Wang C-H, Pan Y-J, Lu L, et al. The interaction between the OXT and pain modulation in headache patients. *Neuropeptides* 2013;47(2):93-7. DOI: 10.1016/j.npep.2012.12.003.
8. Rash JA, Campbell TS. The effect of intranasal OXT administration on acute cold pressor pain: a placebo-controlled, double-blind, within-participants crossover investigation. *Psychosom Med* 2014;76(6):422-9. DOI: 10.1097/PSY.000000000000068.
9. Mameli S, Pisanu GM, Sardo S, Marchi A, Pili A, Carboni M, et al. OXT nasal spray in fibromyalgic patients. *Rheumatol Int* 2014;34(8):1047-52. DOI: 10.1007/s00296-014-2953-y.
10. Turk D, Gatchel R. Psychological approaches to pain management; 2002.
11. Tracy LM, Georgiou-Karistianis N, Gibson SJ, Giummarra MJ. Review: OXT and the modulation of pain experience: Implications for chronic pain management. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2015;55:53-67.
12. Goodin B, Ness T. OXT – A Multifunctional Analgesic for Chronic Deep Tissue Pain. *Curr Pharm Des* 2015;21(7):906-13.
13. Anderberg UM, Uvnas-Moberg K. Plasma OXT levels in female fibromyalgia syndrome patients. *Z Rheumatol* 2000;59(6):373-9.
14. Alfven G. Plasma OXT in children with recurrent abdominal pain. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2004;38(5):513-7.
15. Condés-Lara M, Maie IAS, Dickenson AH. OXT actions on afferent evoked spinal cord neuronal activities in neuropathic but not in normal rats. *Brain Research* 2005;1045(1-2):124-33.
16. Condes-Lara M, Zayas-González H, Manzano-García A, Cordova-Quiroz E, Granados-Mortera J, Garcia-Cuevas M, et al. Successful Pain Management with Epidural OXT. *CNS Neurosci Ther* 2016;22(6):532-4.

17. Alfvén G. Depressed concentrations of OXT and cortisol in children with recurrent abdominal pain of non-organic origin. *Acta Paediatrica* 1994.
18. Singer T, Snozzi R, Silani G, Bird G, Petrovic P, Heinrichs M, et al. Effects of OXT and Prosocial Behavior on Brain Responses to Direct and Vicariously Experienced Pain. *Emotion* 2008;8(6):781-91. DOI: 10.1037/a0014195.
19. Louvel D, Delvaux M, Felez A, Fioramonti J, Bueno L, Lazarthes Y, et al. OXT increases thresholds of colonic visceral perception in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 1996;39(5):741-7.



**RESED**

**Revista de la Sociedad Española del Dolor**

## CARTAS AL DIRECTOR

### ¿Necesitan nuestros pacientes opioides y benzodiazepinas de forma concomitante?

DOI: 10.20986/resed.2017.3552/2016

*Sr. Director:*

Nos gustaría realizar unas reflexiones y trasladar nuestra preocupación con respecto a la prescripción de forma concomitante de benzodiazepinas y opioides. La peligrosa combinación de estos medicamentos está conduciendo a un aumento de las sobredosis y muertes en Estados Unidos.

Una revisión reciente de la FDA (*Food and Drug Administration*) encontró que el creciente uso combinado de medicamentos opioides con benzodiazepinas u otros fármacos que deprimen el sistema nervioso central (SNC) produjo efectos secundarios graves, a veces fatales, incluyendo dificultad respiratoria y muerte [1,2]. La FDA llegó a la conclusión que entre 2004 y 2011 la tasa de visitas al servicio de urgencias por el uso no médico de ambas clases de fármacos aumentó significativamente, casi triplicando el número de muertes por sobredosis durante ese periodo [1]. Además, el número de pacientes a los que se les prescribió un analgésico opioide y una benzodiazepina aumentó un 41 % entre 2002 y 2014, lo que se tradujo en un aumento de más de 2,5 millones de pacientes que tomaban de forma concomitante analgésicos opioides y benzodiazepinas en 2014, en comparación con 2002. Los subgrupos con la probabilidad más alta de recibir prescripciones concomitantes fueron las mujeres, pacientes mayores de 65 años y usuarios crónicos de analgésicos opioides. No obstante, en números absolutos, la concomitancia ocurrió más comúnmente en usuarios de analgésicos opioides no crónicos, debido a que superan ampliamente a los usuarios crónicos [2].

Dos estudios adicionales publicados en la literatura médica muestran evidencia más directa del aumento de riesgo de eventos adversos que ocurren en pacientes a quienes se les prescribe tanto analgésicos opioides como benzodiazepinas. Un estudio prospectivo observacional de cohorte realizado en Carolina del Norte descubrió que las tasas de muerte por sobredosis entre pacientes a quienes se les prescribió conjuntamente analgésicos opioides y benzodiazepinas eran 10 veces superior (7,0 cada 10.000 años/persona; 95 % intervalo de confianza [CI]: 6,3-7,8) que entre los pacientes a quienes se les prescribió analgésicos opioides solos (0,7 cada 10.000/persona; 95 % CI: 0,6-0,9) [3]. Un estudio de cohorte examinó los datos de la Administración de Salud de los Veteranos en Estados Unidos de 2004-2009 y descubrió que el riesgo de muerte por sobredosis de medicamento aumentó entre aquellos con recetas concomitantes de analgésicos opioides y benzodiazepinas. En comparación con los pacientes que toman analgésicos opioides sin antecedentes de una receta de benzodiazepina, los pacientes que tomaban analgésicos opioides con antecedentes de

una receta de benzodiazepina tenían un aumento del riesgo de sobredosis fatal (tasa de riesgo [HR = 2,33 [95 % CI: 2,05-2,64]], y aquellos con una receta actual de benzodiazepina tenían un aumento similar del riesgo [HR = 3,86 [95 % CI: 3,49-4,26]] de tener una sobredosis fatal. Además, el riesgo de muerte por sobredosis aumentó a medida que la dosis diaria de benzodiazepina aumentaba [4].

Por otro lado, estudios recientes demuestran que el uso concomitante de analgésicos opioides y depresores del SNC que no sean benzodiazepinas, incluyendo alcohol, también está asociado con serios eventos adversos. Un estudio informó que los analgésicos opioides contribuyeron al 77 % de las muertes donde se determinó que las benzodiazepinas fueron la causa de muerte, y las benzodiazepinas contribuyeron al 30 % de las muertes donde se determinó que los analgésicos opioides fueron la causa de la muerte. Este estudio también analizó la participación de otros depresores del SNC (incluyendo barbitúricos, antipsicóticos y medicamentos neurolépticos, medicamentos antiepilépticos y antiparkinsonianos, medicamentos anestésicos, medicamentos para el sistema nervioso autónomo y relajantes musculares) en estas muertes y descubrieron que estos depresores del SNC contribuyeron a la muerte en muchos casos donde los analgésicos opioides también estaban involucrados [5]. Otro estudio analizó datos del informe de la Red de Alerta sobre el Abuso de Drogas (DAWN, por sus siglas en inglés) de 2010 y descubrió que el alcohol estaba involucrado en 18,5 % de las visitas a los servicios de urgencias relacionadas con abuso de analgésicos opioides y 22,1 por ciento de las muertes relacionadas con analgésicos opioides [6]. Todos los estudios se basaron en analgésicos opioides; no obstante, debido a las propiedades farmacológicas similares, es razonable esperar riesgos similares con el uso concomitante de medicamentos opioides para la tos y las benzodiazepinas, otros depresores del SNC o alcohol.

Por todo ello, recomendamos que los profesionales sanitarios limiten la prescripción de analgésicos opioides con benzodiazepinas u otros depresores del SNC solo a pacientes para los que las opciones alternativas de tratamiento son inadecuadas. Así, deberíamos evaluar minuciosamente, paciente por paciente, la prescripción de estos fármacos de forma simultánea, y valorar si los beneficios superan estos serios riesgos comentados. Si estos medicamentos se prescriben juntos, deberíamos limitar las dosis y la duración de cada fármaco al mínimo posible mientras se logra el efecto clínico deseado. Además, debemos advertir a nuestros pacientes sobre el riesgo de respiración lenta o dificultosa y sedación, y los signos y síntomas asociados. También debemos evitar prescribir medicamentos opioides para la tos para pacientes que toman benzodiazepinas u otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol. Como siempre, recomendamos hablar con nuestros pacientes para limitar su consumo de alcohol y discutir las interacciones cuando el alcohol se combina con los medicamentos que están tomando.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**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. Jones CM, McAninch JK. Emergency department visits and overdose deaths from combined use of opioides and benzodiazepines. *Am J Prev Med* 2015;49:493-501.
2. Hwang CS, Kang EM, Kornegay CJ, Staffa JA, Jones CM, McAninch JK. Trends in the concomitant prescribing of opioides and benzodiazepines, 2002-2014. *Am J Prev Med* 2016;51:151-60.
3. Dasgupta N, Funk MJ, Proescholdbell S, Hirsch A, Ribisl KM, Marshall S. Cohort Study of the Impact of High-dose Opioid Analgesics on Overdose Mortality. *Pain Med* 2016;17:85-98.
4. Park TW, Saitz R, Ganoczy D, Ilgen MA, Bohnert AS. Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ* 2015;350:h2698.
5. Jones CM, Mack KA, Paulozzi LJ. Pharmaceutical overdose deaths, United States, 2010. *JAMA*. 2013;309:657-9. DOI: 10.1001/jama.2013.272.
6. Jones CM, Paulozzi LJ, Mack KA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Alcohol involvement in opioid pain reliever and benzodiazepine drug abuse-related emergency department visits and drug-related deaths - United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:881-5.

## Nueva indicación del parche de capsaicina 8 %: neuropatía diabética periférica dolorosa

DOI: 10.20986/resed.2017.3556/2016

*Sr. Director:*

A partir del 1 de noviembre de 2016 ha cambiado el estatus del parche de capsaicina 8 % en los siguientes aspectos:

- Nueva indicación autorizada en neuropatía diabética periférica dolorosa (NDPD).
- No necesidad del visado de inspección médica.
- Reducción de su precio en un 6,5 %.
- Eliminación del diagnóstico hospitalario (DH).

A continuación realizamos un resumen de los estudios realizados con este fármaco en NDPD, y que han dado lugar a esta nueva indicación.

Los primeros datos sobre la eficacia en NDPD se obtuvieron por Webster en el año 2011, en un ensayo clínico aleatorizado de 12 semanas de duración en 91 pacientes, a los cuales se les administró una única aplicación del parche de capsaicina 8 % durante 60

o 90 minutos. La eficacia en NDPD fue la reducción del dolor de un 31 % sobre la basal, según la escala NPRS (*numeric pain rating scale*), durante las semanas 2-12 y del 47 % en los respondedores con  $\geq 30$  % de reducción del dolor *versus* la basal. El acontecimiento adverso más reportado fue la sensación de quemazón y dolor en el área de aplicación; no se reportaron casos de alteraciones neurosensoriales en dicha área (1).

Recientemente se han publicado dos nuevos estudios:

- *Estudio STEP (parche de capsaicina 8 % vs. placebo)*: estudio fase III, doble ciego, aleatorizado 1:1, de 12 semanas y controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de una única aplicación durante 30 minutos del parche de capsaicina 8 % en los pies en pacientes con NDPD (2).

Se aleatorizaron 369 pacientes, a los cuales se les realizó un seguimiento clínico en las semanas 2, 4, 8 y 12. La edad media de los pacientes fue de 63 años, con una duración media del dolor de la polineuropatía de 5,8 años, una media de tasa de hemoglobina glicosilada HbA1c de 7,3 % y con una media de dolor de 6,5 (2).

La aplicación del parche de capsaicina 8 % consiguió una reducción estadísticamente significativa de la puntuación promedio de dolor en comparación con el placebo. El alivio del dolor proporcionado por un tratamiento con el parche de capsaicina 8 % se mantuvo durante, al menos, 12 semanas (2).

A partir de la semana 2 se observó cada semana una mayor reducción media de la puntuación promedio de dolor diario con el parche de capsaicina 8 % en comparación con el placebo, además de mejoras significativamente mayores en las puntuaciones de interferencia con el sueño con el parche de capsaicina 8 % en comparación con el placebo, desde la observación basal hasta las semanas 2-8 ( $p = 0,030$ ), e incluso entre las semanas 2-12 ( $p = 0,020$ ). Un 34,9 % de los pacientes tratados con el parche de capsaicina 8 % experimentaron reacciones en el lugar de aplicación relacionadas con el medicamento, frente al 12,6 % de los pacientes que recibieron placebo. La mayoría de las reacciones en el lugar de aplicación fueron transitorias y se resolvieron en pocos días; no se observó ningún deterioro sensorial en el área de aplicación (2).

Por tanto, las conclusiones del estudio STEP son que la aplicación del parche de capsaicina 8 % (2):

- Proporcionó un alivio del dolor estadísticamente significativo y una mejora en la calidad del sueño en comparación con el placebo en pacientes con NDPD, sin añadir nuevos problemas de seguridad.
- Amplió la gama de indicaciones como tratamiento del dolor neuropático periférico (DNP), siendo eficaz y seguro.
- *Estudio PACE (parche de capsaicina 8 % vs. tratamiento estándar)*: estudio fase III, multinacional, aleatorizado, controlado, de 52 semanas de duración para evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de la administración repetida del parche de capsaicina 8 % ( $\leq 7$  aplicaciones, separadas por  $\leq 8$  semanas entre sí) más el tratamiento estándar *versus* sólo el tratamiento estándar en pacientes con NDPD. Este estudio demostró una

eficacia constante y reproducible con tratamientos repetidos del parche de capsaicina 8 % durante un periodo de 52 semanas. El estudio se realizó en 468 pacientes, cuyas características fueron una duración media de la NDPD de 4,4 (3,6) años, una tasa de hemoglobina glicosilada de 7,4 % (1,0), una media del dolor diario de 5,6 (1,3), una puntuación en el cuestionario Norfolk QoL-DN de 41,4 (18,7) y una puntuación en el cuestionario UENS (*Utah Early Neuropathic Scale*) total de 16,4 (6,9). El reparto aleatorizado de pacientes se realizó en tres brazos: 156 en el brazo de capsaicina 30 minutos más tratamiento estándar, 157 en el de capsaicina 60 minutos más tratamiento estándar y 155 en el brazo de tratamiento estándar solo (3).

En cuanto a los datos de eficacia, según el cambio medio *versus* el basal en cuanto a la duración media del dolor diario según el cuestionario BPI (*Brief Pain Inventory*) (pregunta 5) en el mes 12 (IC del 95 %) fue el siguiente: en el grupo de 30 minutos de aplicación la reducción fue del 34 %, en el grupo de 60 minutos la reducción fue del 37 % y en el grupo del tratamiento estándar solo fue del 13 % (3).

Si analizamos los pacientes que finalizaron el estudio (EoS) y respondieron al tratamiento, podemos concluir que los dos grupos de pacientes a los que se les aplicaron el parche de capsaicina (30 o 60 minutos) alcanzaron, al menos, un 30 o un 50 % de reducción media de su dolor en comparación con el grupo que solo recibió tratamiento estándar (3). Las aplicaciones repetidas del parche de capsaicina 8 % durante 52 semanas en pacientes con NDPD fueron bien toleradas y no se asociaron con ninguna alteración funcional potencialmente asociadas a las fibras nerviosas de pequeño calibre, así como a deterioro sensorial (3).

El alivio del dolor en el grupo de pacientes tratados con capsaicina 8 % fue sostenido y progresivo y acompañado de mejoras en la intensidad del dolor, la interferencia y la impresión global de cambio, en comparación con el grupo que solo recibió tratamiento estándar (3).

Por tanto, las conclusiones del estudio PACE fueron (3):

- Los tratamientos repetidos durante 52 semanas con el parche de capsaicina 8 % más el tratamiento estándar en pacientes con NDPD fueron bien tolerados y no se asociaron con alteraciones funcionales ni sensoriales potenciales de las fibras nerviosas de pequeño diámetro.
- El alivio del dolor en estos pacientes fue sostenido y progresivo *versus* los pacientes que recibieron tratamiento estándar solo, y además se acompañó de una mejora sensorial y en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, por lo que demuestra su amplia eficacia en el tratamiento del DNP.
- Los acontecimientos adversos aparecidos durante la aplicación del parche de capsaicina fueron transitorios y asociados al lugar de la aplicación, reduciéndose en las aplicaciones sucesivas.

En la Unión Europea, el parche de capsaicina 8 % está aprobado para el tratamiento del DNP en adultos,

solo o en combinación con otros medicamentos para el dolor. El perfil de seguridad del parche de capsaicina 8 % en pacientes diabéticos fue concordante al observado en la población no diabética (4). Además, aumenta la *compliance* de los pacientes y supone varias mejoras *vs.* los tratamientos convencionales, como una mayor duración del efecto o un menos riesgo de efectos sistémicos o interacciones con otros fármacos. Por lo tanto, supone una opción adicional para el manejo del DNP.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### 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. Webster LR, Peppin JF, Murphy FT, Lu B, Tobias JK, Vanhove GF. Efficacy, safety, and tolerability of NGX-4010, capsaicin 8 % patch, in an open-label study of patients with peripheral neuropathic pain. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:187-97. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.04.010.
2. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8 % patch in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain* 2017; 18:42-53. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.09.008.
3. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8 % patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomised, 52-week, open-label, safety study. 2016;16:251.
4. European Medicines Agency (EMA). Gutztenza European Public Assessment Report (EPAR). Doc. Ref.: EMEA/629172/2009 EMEA/H/C/909 [Internet] [consultado el 26 de diciembre de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000909/WC500040448.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000909/WC500040448.pdf)

## Fibromialgia y reorganización cortical. ¿Qué dice la evidencia?

DOI: 10.20986/resed.2017.3595/2017

*Sr. Director:*

La fibromialgia es una condición clínica que se caracteriza por un estado de dolor crónico, con afectación predominante de los músculos y ligamentos, acompa-

ñada de rigidez, debilidad generalizada y fatiga (1). A su vez, se ha reportado que en esta condición se altera la sensibilidad del sistema nervioso central y periférico en respuesta a la estimulación de los tejidos, manifestándose como hiperalgesia y alodinia (2). Paralelamente se ha mencionado que en estos trastornos de dolor músculo-esquelético no solo están asociados con la alteración en la plasticidad neuronal funcional, sino también con los cambios en la morfología cerebral (1,3,4). Algunos estudios han hecho una fuerte alusión a los cambios en la densidad de la materia gris del cerebro de estos pacientes (1,4,5). Por ejemplo, en el estudio de Robinson y cols. (1) se encontró que los pacientes con fibromialgia tenían significativamente menor volumen de materia gris en la corteza cingulada anterior y corteza insular, mencionando que estos pueden ser los mecanismos que contribuyen a las manifestaciones clínicas de estos pacientes, como los trastornos afectivos-emocionales y cronificación del dolor. Asimismo, una de las características clínicas más relevantes en estos pacientes es la catastrofización, que implica procesos cognitivos y emocionales que predisponen al dolor como una visión negativa. Con respecto a esta característica, se ha encontrado una sobreactivación neuronal importante de la amígdala, estructura cerebral encargada de reacciones como el miedo y la ansiedad, la cual genera una relación recíproca entre el dolor persistente y los estados afectivos de un sujeto (6).

En la actualidad los modelos explicativos del dolor músculo-esquelético crónico solamente hacen referencia a los mecanismos nociceptivos secundarios a un daño estructural de un tejido, que solo se asocian a un componente biológico y mecánico (7). Sin embargo, la literatura actual nos ha hecho considerar y generar una nueva conceptualización de la neurofisiología del dolor, que nos orienta a entender todas las alteraciones del sistema nervioso central (SNC) en el dolor crónico músculo-esquelético (8). Todos los hallazgos anteriormente mencionados nos hacen entender que las estrategias de tratamiento en pacientes con dolor músculo-esquelético crónico deben ir orientadas a integrar estas estructuras cerebrales y a hacer que el sistema nervioso central sea la puerta de entrada para los tratamientos de estas condiciones.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**F. Araya Quintanilla<sup>1,2</sup> y M. J. Muñoz Yáñez<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Gabriela Mistral. Santiago. Chile. <sup>2</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas. Santiago. Chile

Correspondencia: Felipe Araya Quintanilla  
fandres.kine@gmail.com

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of painrelated brain áreas are decreased in fibromyalgia síndrome. *J Pain* 2011;12(4):436-43. DOI: 10.1016/j.jpain.2010.10.003.
2. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, ET AL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2003;48(5):1420-9.
3. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137(1):7-15. DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.034.
4. Pomares FB, Funck T, Feier NA, Roy S, Daigle-Martel A, Ceko M, et al. Histological Underpinnings of Grey Matter Changes in Fibromyalgia Investigated Using Multimodal Brain Imaging. *J Neurosci* 2017;37(5):1090-101. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2619-16.2016.
5. Fernández-Carnero J, Fernández de las Penas C, de la Llave-Rincón AI, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia: a blinded, controlled study. *Clin J Pain* 2009;25(7):555-61. DOI: 10.1097/AJPO.013e3181a68a040.
6. Mao CP, Wei LX, Zhang QL, Liao X, Yang XL, Zhang M. Differences in brain structure in patients with distinct sites of chronic pain: a voxel-based morphometric analysis. *Neural Regen Res* 2013;8(32):2981-90. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.32.001.
7. O' Sullivan P. Diagnosis and classification of chronic low backpain disorders: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism, *Manual Therapy* 2005;10(4):242-55.
8. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther* 2010;15(2):135-41. DOI: 10.1016/j.math.2009.12.001.

## En respuesta al artículo "Bloqueo más radiofrecuencia térmica de los nervios espláncnicos. A propósito de un caso"

DOI: 10.20986/resed.2019.3714/2018

*Sr. Director:*

En relación con el artículo publicado en la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, volumen 25, número 5, titulado "Bloqueo más radiofrecuencia térmica de los nervios espláncnicos. A propósito de un caso" (1), desde el grupo de radiofrecuencia de la Sociedad Española del Dolor (SED), con el fin de incrementar el conocimiento y formación de los especialistas en intervencionismo en dolor, queremos aclarar conceptos erróneos en relación con la técnica que aparecen en dicho artículo:

1. La radiofrecuencia térmica, neuroablative o convencional, es una técnica invasiva que ocasiona una destrucción tisular cuyo volumen está influenciado por el calibre de la aguja, punta activa, tiempo, temperatura y conductancia del tejido. La estimulación sensitiva nos orienta sobre la situación cerca del nervio a tratar, descartando con la motora estar lo suficientemente lejos de

la raíz motora, hecho importante en dolor crónico no oncológico; aunque tan importante como la estimulación son las dos o tres proyecciones radiológicas de seguridad. En cambio, como tratamiento paliativo neuroablatoivo, en dolor oncológico ciertos targets inexorablemente podrían justificar que obtuviéramos una respuesta motora.

2. La radiofrecuencia pulsada es otra modalidad y no puede ser un sustituto de la convencional. Con ella no se produce ninguna destrucción tisular objetivable porque no es neuroablatoiva. Utiliza campos eléctricos grandes con temperaturas por debajo de 42°. Es por ello que, hipotéticamente, la radiofrecuencia pulsada se considera una técnica neuromoduladora (2).
3. Los autores no explican si estando frente a una pancreatitis crónica se ha realizado un bloqueo diagnóstico y pronóstico antes de hacer una técnica neuroablatoiva, por otro lado mandatoria en dolor crónico no oncológico (3).
4. No estamos de acuerdo con las conclusiones que quieren exponerse con esta técnica.

El abordaje de los nervios espláncnicos es técnicamente más difícil que el bloqueo del plexo celiaco y presenta una alta incidencia de neumotórax. Aun así, hay discrepancias entre los distintos autores acerca de la gravedad de las complicaciones de uno y otro procedimiento.

La indicación fundamental para la radiofrecuencia de los nervios espláncnicos es el tratamiento analgésico de los síndromes de dolor visceral del abdomen superior de origen no oncológico. Con la neuroablación térmica, obviamos la difusión anómala de los agentes neurolíticos más indicados como tratamiento paliativo en procesos oncológicos, y muy especialmente en cáncer de páncreas. Hay algunos autores que recomiendan realizar la radiofrecuencia

térmica de los nervios espláncnicos como una buena alternativa ante el fracaso, ya sea por distorsión anatómica tumoral de la neuroablación química del plexo celiaco en los procesos oncológicos (4,5).

5. Por último, como medida de seguridad en los procedimientos sobre los nervios espláncnicos, se recomienda tener tubo de drenaje torácico en la sala de bloqueos y la solicitud de una radiografía de tórax antes del alta del paciente.

**M. L. Franco Gay**

FIPP- ERFSED. Grupo de radiofrecuencia de la Sociedad Española del Dolor




Correspondencia: M.ª Luisa Franco Gay  
luisafrancogay@yahoo.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez Palanca S, Montalban Moreno E, Gonzalez lopez T, Mateo Cerdan C, Cuartero del pozo AB, Arcas Molina M. Bloqueo más radiofrecuencia térmica de los nervios espláncnicos. A propósito de un caso. *Rev Soc Esp Dolor* 2018;25(5):303-4. DOI: 10.20986/resed.2016.3509/2016.
2. Cosman Er Jr, Dolensky JR, Hoffman RA. Factors that affect radiofrequency heat lesion size. *Pain Medicine* 2014;15(12):2020-36. DOI: 10.1111/pme.12566.
3. Puylaert M, Kapural L, Van Zundert J, et al. Pain in Chronic pancreatitis. In: *Evidence-Based Interventional Pain Medicine*. Oxford: Ed Van Zundert Wiley-Blackwell; 2012.
4. Waldman S. Splacnic Nerve Block: Classic two-Needle Technique. In: *Waldman. Interventional Pain Management*. 4.º ed. Philadelphia: Elsevier;2015. p. 360.
5. Erdine S, Talv GK. Sympathetic Blocks of the torax. In: *Raj P. Interventional Pain Management. Image Guided Procedures*. 2.º ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.



- **Nuevos** servicios para socios y suscriptores
- **Plataforma** de envío de manuscritos
- **Prepublicación** de artículos con asignación DOI
- **Galería** de vídeos

<p><b>Número Actual</b></p> <p>Año 2016 / Volumen 23 / Número 3</p> <p>Vídeo Presentación Nº3 2016 Revista de la Sociedad Española del Dolor</p> <p>» Pinche aquí para acceder al vídeo de presentación.</p> <p><b>Editorial</b></p> <p>» ¿Existen argumentos para combinar un opiáceo con otro opiáceo?</p> <p><b>Original</b></p> <p>» Uso y abuso de opiáceos en el área norte de la provincia de Cádiz</p> <p>» Papel del ESAD en el tratamiento del dolor. Análisis pre-post intervención en un entorno rural</p> <p><b>Nota clínica</b></p> <p>» Radiofrecuencia pulsada sobre el nervio dorsal del pie: tratamiento eficaz para la neuralgia refractaria del pie</p> <p><b>Revisión</b></p> <p>» Efectividad de programas educativos-terapéuticos en Fisioterapia</p> <p><b>Revisión MBE</b></p> <p>» Efecto del plasma rico en plaquetas y/o factores de crecimiento sobre la regeneración y el dolor crónico asociado a discopatía intervertebral. Revisión sistemática</p> <p><b>Artículo Especial</b></p> <p>» Combinación de opiáceos</p> <p><b>Carta al Director</b></p> <p>» Nueva Guía de la Asociación Americana del Dolor sobre dolor postoperatorio</p> <p>Ver Número Actual</p>	<p><b>Pre Publicaciones</b></p> <p>Revisión de Oligon como terapia alternativa en el tratamiento de la fibromialgia DOI: 10.20986/resed.2016.34802016</p> <p>Reflexiones sobre el uso de opiáceos en dolor lumbar DOI: 10.20986/resed.2016.34792016</p> <p>APLICACIÓN DEL TAPÉ ESCAPULAR EN EL MANEJO DEL DOLOR EN SUJETOS CON SÍNDROME DE PINZAMIENTO SUBACROMIAL. REVISIÓN SISTEMÁTICA DOI: 10.20986/resed.2016.34772016</p> <p>Dolor: el tratamiento posible DOI: 10.20986/resed.2016.34682016</p> <p>Valoración psicológica de pacientes con dolor crónico candidatos a neuromodulación. DOI: 10.20986/resed.2016.34762016</p> <p>Comparison of two concentrations of bupivacaine by continuous paravertebral infusion after thoracotomy with pulmonary resection: a double-blind, randomized clinical trial. DOI: 10.20986/resed.2016.34742016</p> <p>Prevalencia del dolor agudo postoperatorio en un Servicio de Cirugía Gastrointestinal y satisfacción del paciente DOI: 10.20986/resed.2016.34342016</p> <p>Cannabis en el tratamiento del dolor: Consideraciones clínicas y de investigación DOI: 10.20986/resed.2016.34732016</p> <p>Ver todos</p>	<p><b>Envíe artículos</b></p> <p></p> <p><b>Artículos más leídos</b></p> <p></p> <p><b>Suscríbete</b></p> <p></p> <p><b>Galería de Vídeos</b></p>
<p>© 2016 Revista de la Sociedad Española del Dolor <span style="float: right;">Política de Privacidad <a href="#">Términos y Condiciones</a></span></p>		



